

# Otolog Kök Hücre Nakli Hazırlık Rejiminde Kullanılan Jenerik (Biyoeşdeğer) Melfalanın Orijinal Molekül ile Engraftman Kinetikleri ve Toksikite Açısından Karşılaştırılması

## Comparison of Generic and Original Melphalan for Engraftment and Toxicity in Autologous Stem Cell Transplantation

Pınar ATACA ATİLLA<sup>1</sup>, Duygu GÜLTAY<sup>2</sup>, Nebahat ÖZTÜRK<sup>2</sup>, Özlem KILIÇ<sup>2</sup>, Mediha OKAY<sup>2</sup>, Yasemin ERASLAN KARADAĞ<sup>2</sup>, Erden ATİLLA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Nakil Ünitesi, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Orijinal ilacı referans alan, aynı özelliklere sahip ve hasta üzerinde aynı ve yan etki gösteren biyoeşdeğerlikleri kanıtlanmış ilaçlar jenerik ilaçlardır. Bu çalışmadaki amacımız orijinal melfalan molekülü ile jenerik ilacın otolog kök hücre nakli sırasında engraftman ve toksisite üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu çalışmaya 2012-2014 yıllarında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında yüksek doz melfalan tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli yapılan 39 hasta dahil edilmiştir. Geriye dönük olarak yapılan analizde 18 hastaya orijinal melfalan molekülü Alkeran (Glaxo-Smith Kline®, İngiltere), 21 hastaya ise melfalanın biyoeşdeğer ilacı Megval (Windlas Biotech Limited®, Hindistan) uygulanmıştır. İki grupta toksisitelerin karşılaştırılmasında Pearson-Ki kare testi, engraftman kinetiklerinin karşılaştırılmasında ise parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Yaş ortalamaları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p = 0.28$ ). Orijinal molekül alan grupta 10 hasta kadın iken biyoeşdeğer ilaç grubunda 14 hasta kadındır ( $p = 0.4$ ). Tanı alt tipleri ve ISS'ler (Uluslararası Skoring Sistemi) gruplar arasında benzerdir. Hastaların ortanca hastanede kalım süresi orijinal melfalan grubunda 16 gün (aralık, 14-37) iken jenerik melfalan alan grupta 17 gündür (aralık, 12-30) ( $p = 0.44$ ). İlaç uygulandıktan sonra gelişen yan etkiler, diyare ve mukozit açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (orijinal melfalan grubunda diyare %39, mukozit %17 iken jenerik ilaç grubunda diyare %67, mukozit %24 sıklıkta gelişmiştir). Engraftman kinetikleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur [lökosit engraftmanı ( $p = 0.34$ ), trombosit engraftmanı ( $p = 0.42$ )].

**Sonuç:** Melfalanın biyoeşdeğer molekülünün otolog kök hücre nakli yapılan multipl miyelom hastalarında engraftman kinetikleri ve toksisite üzerine orijinal molekülden farklı etkisi gözlenmemiştir. Jenerik ilacın maliyeti orijinal ilaca göre belirgin olarak düşüktür.

**Anahtar Sözcükler:** Biyoeşdeğer; Jenerik; Melfalan; Engraftman; Yan etki

### Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Pınar ATACA ATİLLA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
Ankara-Türkiye

Geliş: 30.11.2016 - Kabul: 24.01.2017

E-posta: pinar@ataca.tk

## ABSTRACT

**Objective:** Generic drug refers to original drug which has the similar properties, efficacy and adverse events and proven to be biosimilar. In this study, our aim is to compare the toxicity and engraftment kinetics of original melphalan molecule with generic drug in autologous hematopoietic stem cell transplantation setting.

**Patients and Methods:** 39 patients treated with high dose melphalan followed by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation at Ankara University School of Medicine, Department of Hematology between 2012-2014 were included to study. Eighteen patients received original melphalan molecule Alkeran (Glaxo-Smith Kline®, UK) and 21 patients received biosimilar molecule (Megval Windlas Biotech Limited®, India). Pearson-Ki square test was used for comparison of toxicity, Mann-Whitney U test was used for non-parametric comparison of engraftment kinetics.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** The average of ages between groups were similar ( $p = 0.28$ ). Ten patients were female in original molecule group whereas 14 females were included in biosimilar molecule group ( $p = 0.4$ ). The frequency of subtypes and ISS scores were similar between groups at diagnosis. Median time of hospital stay was 16 days (range, 14-37) in original melphalan group compared to 17 days (range, 12-30) in biosimilar melphalan group ( $p = 0.44$ ). There were no difference detected in terms of adverse events; diarrhea and mucositis (diarrhea in original melphalan group was 39%, mucositis in 17% compared to 67% and 24% in generic melphalan group). Engraftment kinetics were similar between groups [leucocyte engraftment ( $p = 0.34$ ), platelet engraftment ( $p = 0.42$ )].

**Conclusion:** Biosimilar melphalan had similar toxicity profile and engraftment kinetics compared to original molecule. Generic drug had prominently lower cost.

**Key Words:** Biosimilar; Generic; Melphalan; Engraftment; Adverse Events

## GİRİŞ

İlaç sektöründe yeni bir molekül bulunduğunda, patent sahibi tarafından ilaç geliştirilip hastaların tedavisinde kullanılmakta; molekülün patent ve koruma sürelerinin sona ermesini takiben ilaç jenerik ilaç üreticisi firmalar tarafından da üretime geçilmektedir (1). Araştırmacı firma tarafından geliştirilen orijinal ilaçları referans alan, aynı özelliklere sahip, hasta üzerinde aynı etki ve yan etkiyi gösteren ürünler jenerik ilaç olarak adlandırılır. Jenerik ilaçların kullanılabilmesi için biyoeşdeğerliklerinin kanıtlanması gereklidir. Biyoeşdeğerlik, aynı etken maddeyi içeren ilaçların aynı deneysel koşullarda ve aynı molar dozda uygulandıklarında biyoyararlanımlarının farklılık göstermemesidir. İlaçların biyolojik eşdeğerliklerini göstermek için in vitro ve in vivo çalışmalar yapmak gereklidir. Bu araştırmalar, "İyi Klinik Uygulamalar" kurallarını gözeterek yapılmalıdır. Biyoeşdeğerlik çalışmalarının kontrolü Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde Gıda ve İlaç Düzenleme Kurulu "Food and Drug Administration (FDA)", Avrupa'da Avrupa İlaç Ürünleri Değerlendirme İdaresi "European Medical Agency (EMA)" ve Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından yapılır (2). Biyoeşdeğerliği kanıtlanmış jenerik ilaçlar, orijinal ilaçların kanıtlanmış etkinlik ve güvenilirliğine dayanılarak üretildiklerinden ve geliştirme aşamasında harcama yapılmadığından ucuz mal edilirler (3).

Yüksek doz kemoterapi ve olog kök hücre nakli semptomatik nakile uygun multipl miyelom hastalarında standart tedavi yöntemidir (4). Randomize klinik çalışmalarda önerilen kemoterapi, yüksek doz melphalan bazlı tedavilerdir (5,6). Kök hücre desteğinde yüksek doz melphalan ile birleştğinde hastalarda %50'ye ulaşan tam yanıt oranları

%100'e yaklaşan genel yanıt oranlarına ulaşılmaktadır (7). Orijinal melphalan molekülü, Alkeran'ın (Glaxo-Smith Kline®, İngiltere) geliştirilmesi sonrasında biyoeşdeğer formları üretilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız orijinal melphalan molekülü ile biyoeşdeğer formun olog kök hücre naklindeki engraftman kinetiklerine olan etkisinin ve toksisite profillerinin karşılaştırılmasıdır.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 2012-2014 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesinde yüksek doz melphalan tedavisi ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) sonrasında olog kök hücre nakli yapılan 39 multipl miyelom hastası dahil edilmiştir. Geriye dönük olarak yapılan analizde 18 hastaya orijinal melphalan molekülü Alkeran (Glaxo-Smith Kline®, İngiltere), 21 hastaya ise melphalanın biyoeşdeğer ilacı Megval (Windlas Biotech Limited®, Hindistan) uygulanmıştır. Hastaların prognostik skorlarının belirlenmesinde Uluslararası Skorlama Sistemi (ISS) kullanılmıştır. İki grupta toksisitelerin karşılaştırılmasında Pearson-Ki kare testi, engraftman kinetiklerinin karşılaştırılmasında ise parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Hastaların ortanca yaşı 39'dur (aralık, 36-66). Orijinal melphalan molekülü alan grubun yaş ortancası 53 (aralık, 43-66 yaş) iken biyoeşdeğer ilaç grubunda 57'dir (aralık, 36-64 yaş). Yaş ortalamaları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p = 0.28$ ). Orijinal molekül alan grupta 10 hasta kadın iken biyoeşdeğer ilaç grubunda 14 hasta kadındır ( $p = 0.4$ ). Olog kök hücre nakli yapılan 33

(%85) hasta ilk sıra tedavi aldıktan sonra pekiştirme amaçlı geriye kalan 6 (%15) hasta ise nüks sonrası ikinci nakillerini olmuşlardır. Orijinal molekül alan grup en sık IgG kappa (%39) ve biyoşdeğer ilaç alan grup ise en sık IgG lambda (%43) alt tipinde multipl miyelom tanısı almıştır. Tanı alt tipleri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktur. Tanı anında ISS'ler orijinal molekül ve biyoşdeğer ilaç alan grupta benzerdir [sırasıyla I, II, II: (%17, %44, %39) ile (%14, %48, %38)]. Hastaların ortanca hastanede kalım süresi orijinal melfalan grubunda 16 (aralık, 14-37) iken jenerik melfalan alan grupta 17'dir (aralık, 12-30) ( $p=0.44$ ). İlaç uygulandıktan sonra gelişen yan etkiler; diyare ve mukozit açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (orijinal melfalan grubunda diyare %39, mukozit %17 iken jenerik ilaç grubunda diyare %67, mukozit %24 oranında gelişmiştir). Yan etkiler nedeniyle total parenteral nütrisyon tedavisi alan orijinal ilaç grubunda hastaların %28'i, biyoşdeğer ilaç grubunda hastaların %33'üdür ( $p=0.71$ ). Tifilit gelişme sıklığı gruplar arası benzerdir (%0.5 ile %0,  $p=0.17$ ). Ortanca lökosit engraftmanı nakil sonrası orijinal melfalan grubunda 11. günde (aralık, 9-15. günler), biyoşdeğer melfalan grubunda 10. günde (aralık, 9-13 günler) gelişmiştir ( $p=0.34$ ). Ortanca trombosit engraftmanı nakil sonrasında orijinal melfalan grubunda 11. günde (aralık, 8-19 günler), biyoşdeğer melfalan grubunda 11. günde (aralık, 9-17 günler) olmuştur ( $p=0.42$ ). Engraftman kinetikleri açısından gruplar arasında bir fark yoktur (Tablo 1).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada orijinal ilaç molekülü olan Alkeran (Glaxo-Smith Kline®, İngiltere) ile aynı formüle sahip biyoşdeğer ilaç Megval (Windlas Biotech Limited®, Hindistan) multipl miyelom hastalarında otolog kök hücre nakli sonrasında gelişen toksisite profilleri ve engraftman kinetikleri açısından karşılaştırılmıştır. Melfalan orijinal molekülü üretildikten sonra farklı firmalar tarafından biyoşdeğer formları geliştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan, orijinal melfalan molekülü ile formülü aynı olan biyoşdeğer melfalandır.

Son olarak çözündürücü olarak propilen glikol içermeyen melfalanın biyoşdeğerlik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Aljiti ve arkadaşları tarafından yapılan 24 hastalık faz II çalışmada, miyeloablasyon otolog naklin üçüncü gününde, nötrofil engraftmanı ortanca 11. günde olmuştur. Farmakokinetik olarak propilen glikol içermeyen melfalan alkeran ile biyoşdeğer olarak bulunmuştur (8).

Melfalan, nitrojen mustardın fenil alanin derivesi, alkilleyici bir moleküldür. 2001 yılında multipl miyelom tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Tedaviyle birlikte en sık 2. ve 3. haftalarda kemik iliği süpresyonu ile pansitopeni yapar. Bulantı, kusma, gastrointestinal sistemde ülsasyonlar, karaciğer fonksiyon testi bozuklukları bir diğer yan etkisidir. Bazı hastalarda ciltte hassasiyet, cilt nekrozu, makülopapüller döküntü, alopesi, hemolitik anemi, pulmoner fibrozis, interstisyel pnömoni yapabilmektedir (9). Çalışmamızda hasta grupları arasında mukozit ve tifilit sıklığı benzer bulunmuştur. Diyare sıklığı orijinal ilaç grubunda belirgin daha düşük oranda görülmesine rağmen hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Yan etkiler nedeniyle total parenteral nütrisyon alan hasta sayıları arasında da istatistiksel farklılık yoktur. Hastaların trombosit ve lökosit engraftman süreleri ve hastanede kalım süreleri arasında da biyoşdeğer melfalan ile orijinal melfalan arasında farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada, multipl miyelom hastalık yanıtları değerlendirilmemiştir.

Biyoşdeğer ilaçların kullanımına ilişkin hekimler arasında farklı görüşler vardır. Ağustos 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında ABD'de 1152 hekimin katıldığı çalışmaya göre hekimlerin %13-26'sı jenerik ilaç kullanmaktan çekinmektedir. Yazarlar çalışmanın sonucunda hekimlerin jenerik ilaçlar konusunda mutlaka iyi bilgilendirilmeleri gerektiğini, jenerik ilaç kullanımı ile sağlık harcamalarında ciddi tasarruf sağlanabileceğini vurgulamaktadırlar (10). Bu çalışmada kullanılan orijinal molekül Alkeran (Glaxo-Smith Kline®, USA) 50 mg 1 ampulü 60 euro iken jenerik form

**Tablo 1. Orijinal ve biyoşdeğer melfalan alan grupların özellikleri**

	Biyoeşdeğer melfalan grubu		P
	Orijinal melfalan grubu (n= 18)	Biyoeşdeğer melfalan grubu (n= 21)	
Ortanca yaş, yıl (aralık)	53 (43-66)	57 (36-64)	0.3
Diyare sıklığı	%39	%67	0.08
Mukozit sıklığı	%17	%24	0.6
Ateş sıklığı	%61	%76	0.3
Total parenteral nütrisyon kullanım sıklığı	%28	%33	0.7
Tifilit sıklığı	%0.5	%0	0.2
Ortanca lökosit engraftman günü (aralık)	11 (9-15)	10 (9-13)	0.3
Ortanca trombosit engraftman günü (aralık)	11 (8-19)	11 (9-17)	0.4
Ortanca hastanede kalım süresi, gün (aralık)	16 (14-37)	17 (12-30)	0.4

Megval (Windlas Biotech Limited®, India) 50 mg 1 ampülü 37 eurodur. Biyoşdeğer ilaçlar, orijinal ilaçlar ile aynı özelliklere sahip olduğu ve hasta üzerinde aynı tedaviyi sağladığı bilimsel olarak kanıtlandığından ve ilacın geliştirme aşamasında harcama yapılmadığından ekonomik ve ucuzdurlar (2). Biyoşdeğer ilaçların ekonomiye önemli oranda daha az yük getirmesi nedeniyle, devletlerin sağlık harcama politikaları jenerik ilaç kullanımını benimsemektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, melfalanın biyoşdeğer molekülünün otolog kök hücre nakli yapılan multipl miyelom hastalarında engraftman kinetikleri ve toksisite üzerine orijinal molekülden farklı bir etkisi gözlenmemiştir. Fakat, hasta sayısının az olması çalışmayı kısıtlayan bir durumdur. Biyoşdeğer melfalan güvenilir ve orijinal moleküle göre maliyeti düşüktür. Biyoşdeğer melfalanın kabul edilebilir ve orijinal melfalan ile benzer toksisite olmasına rağmen, hastalık yanıtları üzerine etkisinin randomize ileri dönük kontrollü çalışmalarda değerlendirilmesi, bize etkinliği ile ilgili güvenilir bilgiler verecektir.

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

#### YAZAR KATKISI

Veri toplama: DG, NÖ, ÖK, MO, YEK; Literatür tarama, istatistik, makalenin yazımı ve düzenlenmesi: PAA, EA

#### KAYNAKLAR

1. T.C. Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı. İlaç Sektörü Raporu 2015/1, Sanayi Genel Müdürlüğü, Sektörel Raporlar ve Analizler Serisi.
2. İskit AB. Jenerik ve biyobenzer ilaçlar, 8. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi, 6-8 Mart 2014, Antalya.
3. Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği. Association of Research-Based Pharmaceutical Companies, AIFD 2016. Available from: www.aifd.org.tr
4. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orlovski R, Blade J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011;117: 6063-73.
5. Moreau P, Facon T, Attal M, Hulin C, Michallet M, Maloisel F, et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe-Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99:731-5.
6. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-83.
7. Beksaç M. Multipl miyelom tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 2013;4:22-30.
8. Aljatiawi OS, Ganguly S, Abhynakar SH, Ferree M, Marks R, Pipkin JD, et al. Phase IIa cross-over study of propylene glycol-free melphalan (LGD-353) and alkeran in multiple myeloma autologous transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49:1042-5.
9. Alkeran, ilaç prospektüsü, Glaxo-Smith Kline®, İngiltere.
10. Kesselheim AS, Eddings W, Raj R, Campbell EG, Franklin JM, Ross KM, et al. Physicians' trust in the FDA's use of product-specific pathways for generic drug approval. *Plos One* 2016;21:11:e0163339.