



İnsülin Biyobenzerleri

Prof. Dr. Alper B. İskit
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

e-posta: alperi@hacettepe.edu.tr

21 Nisan 2017, Girne

Biyolojik Tıbbi Ürün

Aşılar, toksinler, hücresel ürünler, canlı hücrelere yaptırılan moleküller, rekombinant DNA teknolojisi ürünleri, vb

- **Biyolojik tıbbi ürünler, kimyasal bileşimler yerine, biyolojik yöntemlerle organizmalardan ve canlı sistemlerden üretilen ürünlerdir**
- **Biyolojik (biyoteknolojik) metodlar ile üretilirler**
 - **Kontrollü gen ekspresyonu**
 - **DNA rekombinant teknoloji**
 - **Antikor üretim metodları**

Çeşitli immunolojik ürünler, bazı kan ürünleri, monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünler, ileri tıbbi tedavi ürünleri...

Biyolojik tıbbi ürünler

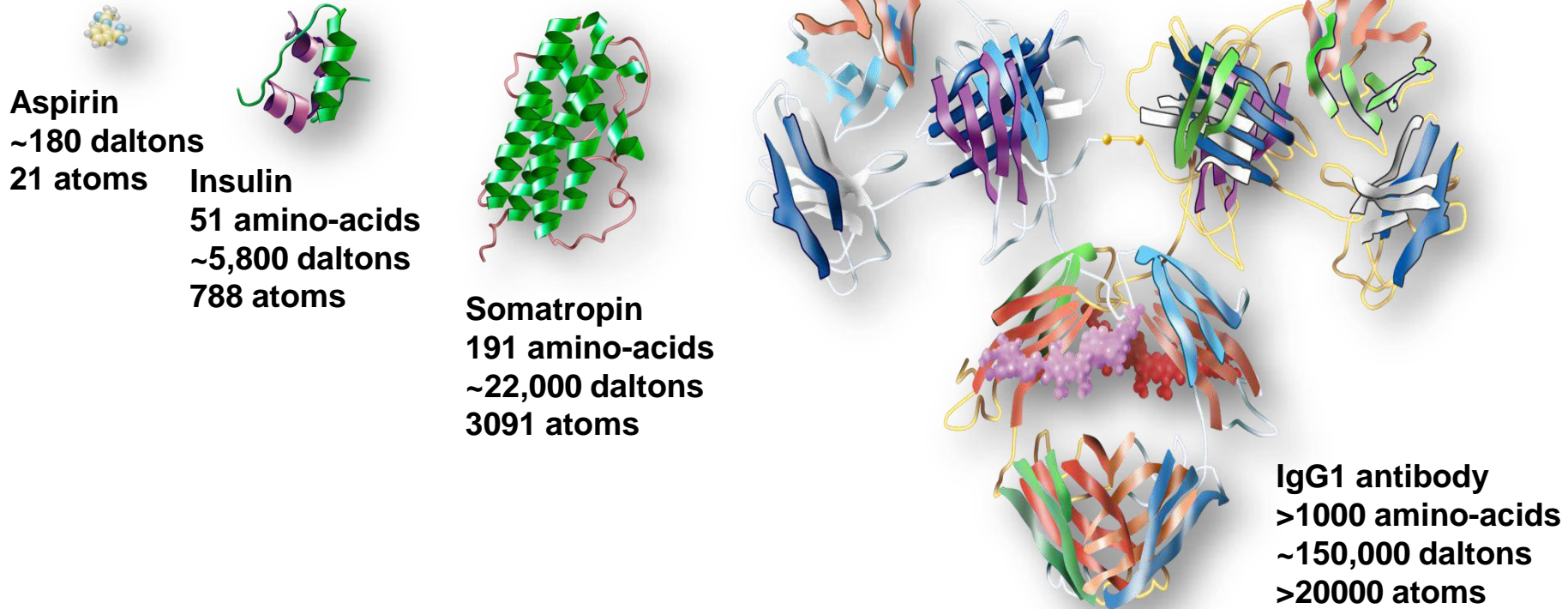


- **İnsulin (1982)**
- **GH**
- **Eritropoietin**
- **Beta interferon (MS; immunomodulator)**
- **Trastuzumab (Meme kanseri; monoklonal antikolar)**
- **Faktör VIII, IX**
- **Çeşitli enzimler (Gaucher hast)**
- **Aşılar**
- **Abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab (RA)**
- **Alefacept (Psoriasis)**

Büyük bir ilaç pazarı...

Biyolojik ürünler neden kimyasallardan farklı ?

1. Moleküler yapı



www.jtbaker.com,

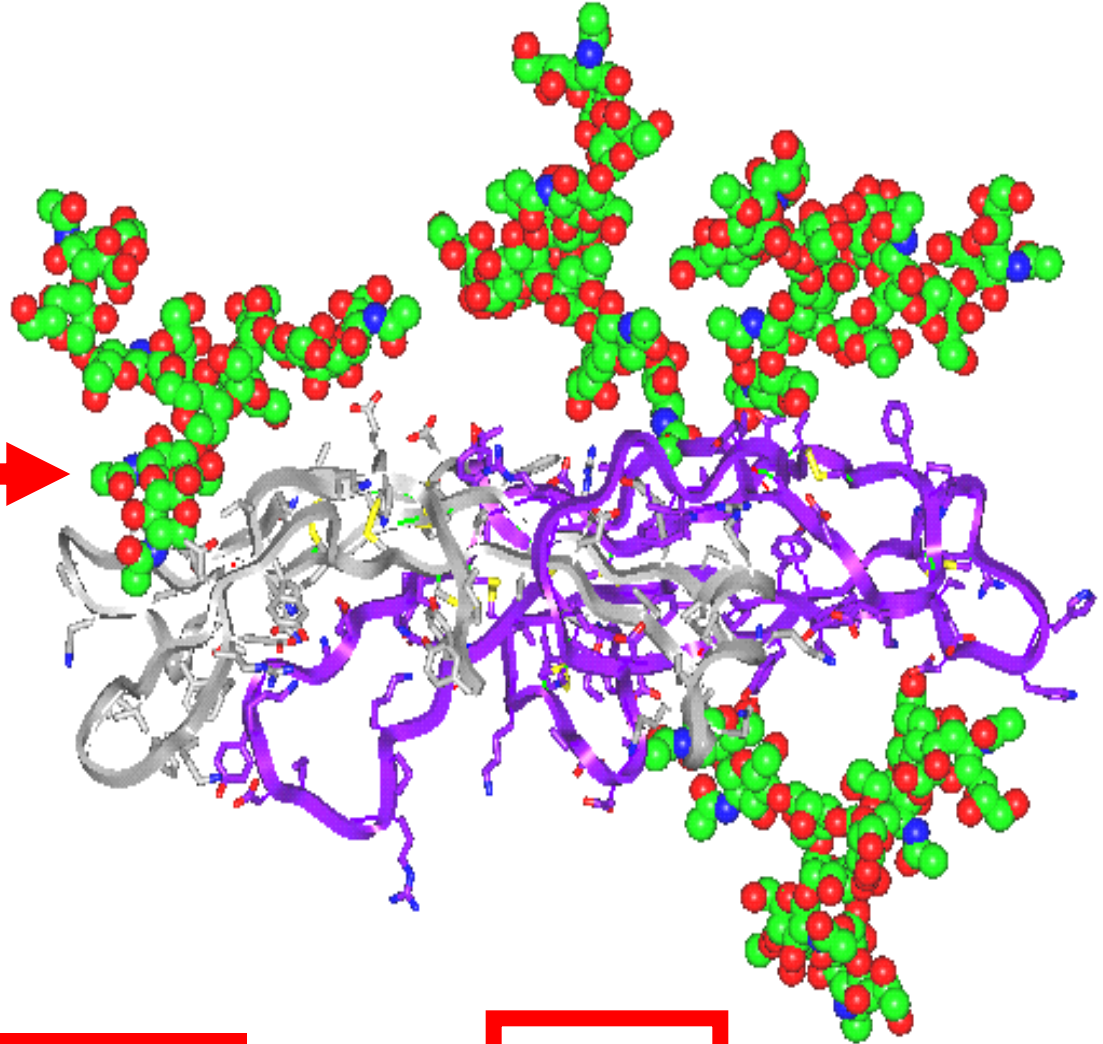
www.umass.edu/microbio/chime/antibody/abquests.htm

Genazzazi, AA et. al. (2007) *Biosimilar Drugs: Concerns and Opportunities*.

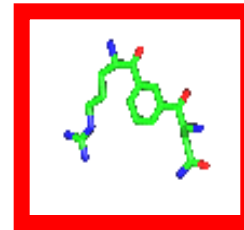
Biodrugs 2007; 21 (6) ppg 351-356

Amgen Policy Discussion. Gino Grampp 2/18/2011

**Biyolojik tıbbi
ürün,
ilaç Molekülü
“Biotech”**



**Alışıl gelmiş ilaç Molekülü
“Konvansiyonel”**



Biyolojik ürünler neden kimyasallardan farklı ?

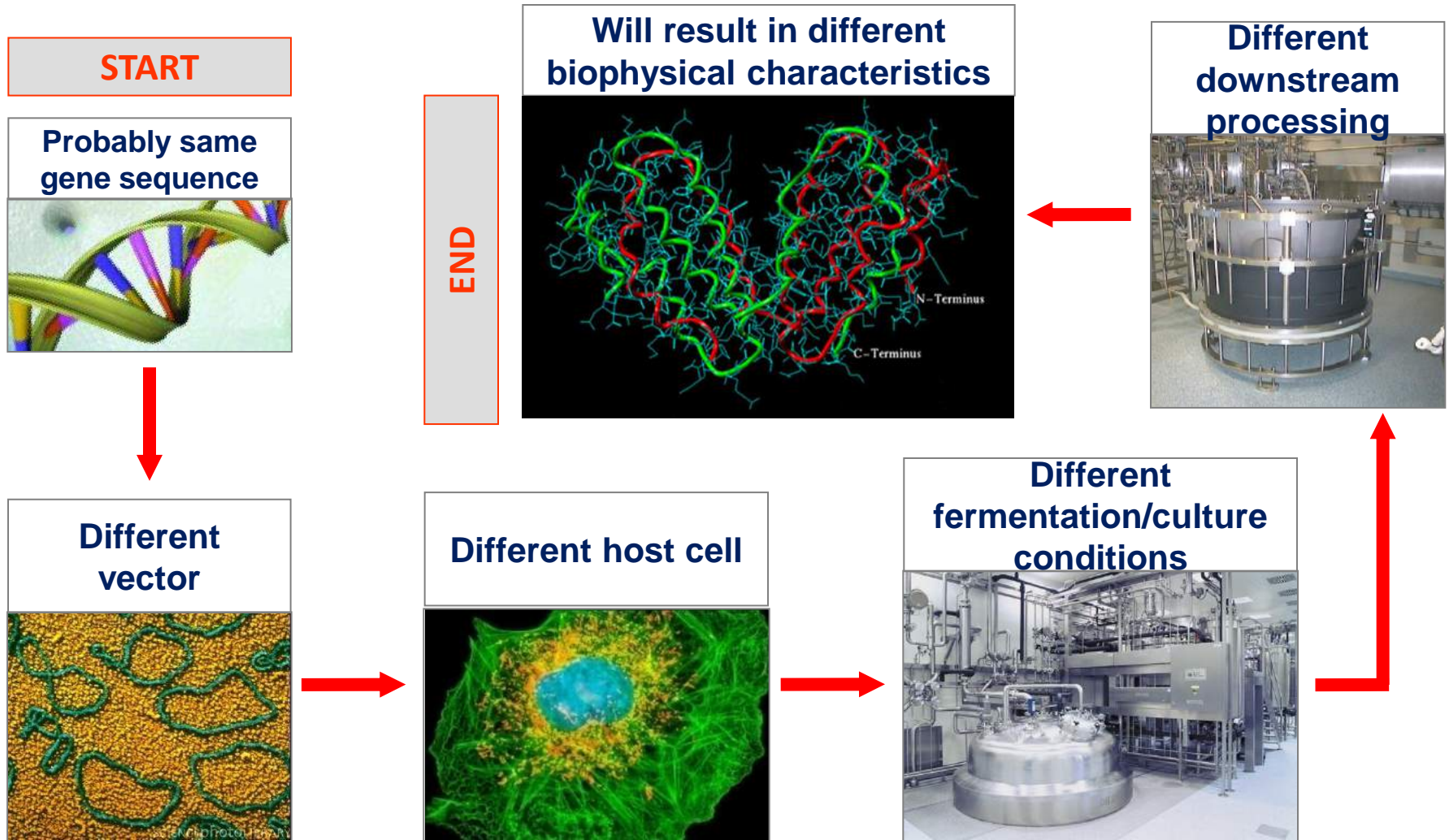
2. Farklı üretim

1982 insulin

- 1. “Clone it”** rekombinant DNA teknoloji ile biomolekül genetik kodu hücreye (host) sokmak
- 2. “Grow it”** Bioreaktörde besleyici ortamda, biomoleküller oluşur
- 3. “Purify it”** Kromatografi ile biomolekül ile safsızlıkların ortadan ayrıştırılması
- 4. “Formulate it”** Farmasötik teknoloji ile sabit, güvenli, etkin ürün elde edilir
- 5. “Package it”**, “patient-friendly” sunum

Typical Protein Production Process

Different manufacturers will have different processes



Bioreaktör



Purifikasyon-Kromatografi



Purifikasyon-Kromatografi

Mikrofiltrasyon ve Ultrafiltrasyon



Biyolojik tıbbi ürünler yaşayan hücrelerde üretilir



Biyobenzer Tıbbi Ürün

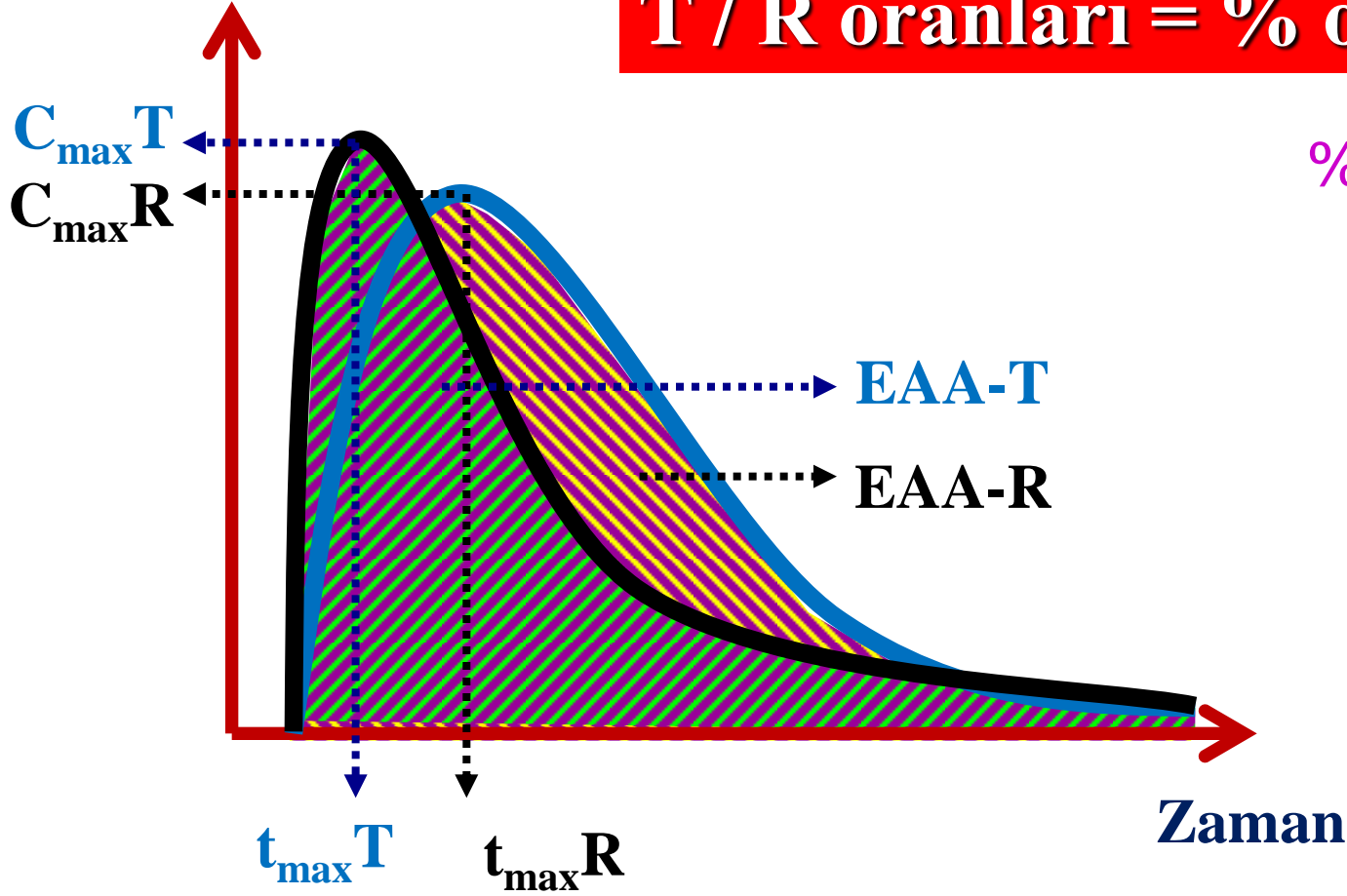
- Biyobenzer ürünler ise orijinal (referans) ürünlerin patent süresi dolduktan sonra üretilen orijinal biyoteknolojik ürünlerin versiyonlarıdır
- *Biyojenerik kavramı yoktur*
“Biosimilar”, biyobenzer

‘... by definition, similar biological medicinal products are not generic medicinal products...’

Plazma İlaç Konsantrasyonu

T / R oranları = % olarak

%80-125



Biyoeşdeğerlik

Konvansiyonel (Jenerik) Ürünler İçin

Biyobenzer Tıbbi Ürün

- Standart jenerik yaklaşım (referans tıbbi ürünle biyoeşdeğerliğin kanıtlanması) normalde **kimyasal olarak üretilen** ilaçlara uygulanır
- Bu durumda kalite güvenlik ve etkinlik açısından karşılaştırabilirlik çalışmalarının yapılması gerekmektedir

Biyobenzerlik nasıl test edilir ?

Farklı ilaç otoritelerinin biyolojik ürünlerinin **kıyaslanabilirlik**lerinin irdelenmesi ve **benzerlik**lerinin kabul şartlarına ilişkin prensipler vardır

EMA

- **Avrupa'da orijinal ilaçların patent sürelerinin dolmasından sonra ilk beş biyobenzer ilaç, 2006 ve 2007 yıllarında ruhsat almıştır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) gerekli yasal düzenlemeleri, yayımladığı ürüne özel kılavuzlar ile yapmış ve devamında ilk ruhsatlarını vermeye başlamıştır**

RESEARCH LETTER

Relationship between
biopharmaceutical
immunogenicity of epoetin alfa
and pure red cell aplasia

*Huib Schellekens, Central Laboratory Animal Institute and Department of
Innovation Studies, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands*

- **Rekombinant insan epoietini alan hastalar arasında eritropoetin-antikör pozitif saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) olgularında artış (141 hasta)**
- **ABD dışında dağıtılan önceden doldurulmuş Eprex® enjektörlerinde insan serum albümini (HSA) yerine **polisorbat 80****

İmmünojenisite

Biyobenzerler için en önemli güvenilirlik sorunlarından biri

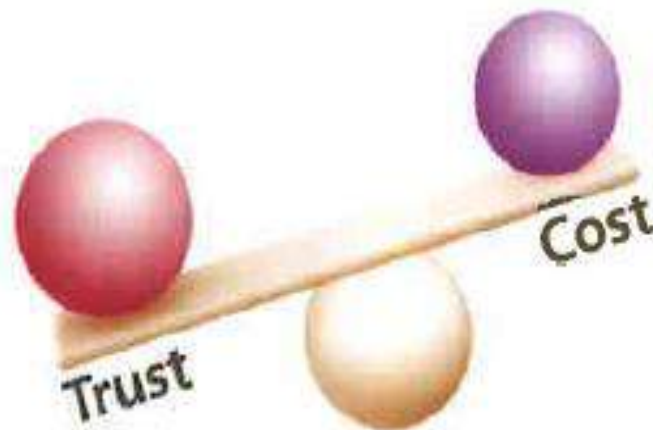
- a. Tüm biyolojikler potansiyel olarak immünojeniktir.**
- b. Ürün kalitesi immünojenisiteyi etkileyebilir (örn., safsızlıklar, agregatlar).**
- c. Üretim sürecindeki minör farklar immünojenisiteyi etkileyebilir.**
- d. İmmünojenisite öngörülemez ve belirlenmesi için uzun dönem güvenilirlik takibi gerekir.**
- e. İmmünojenisite anlamlı klinik sonuçlara sahip olabilir.**

Biosimilars Are Not Generics from Payer Perspective

Julian Shepelev
GfK HealthCare, London, UK

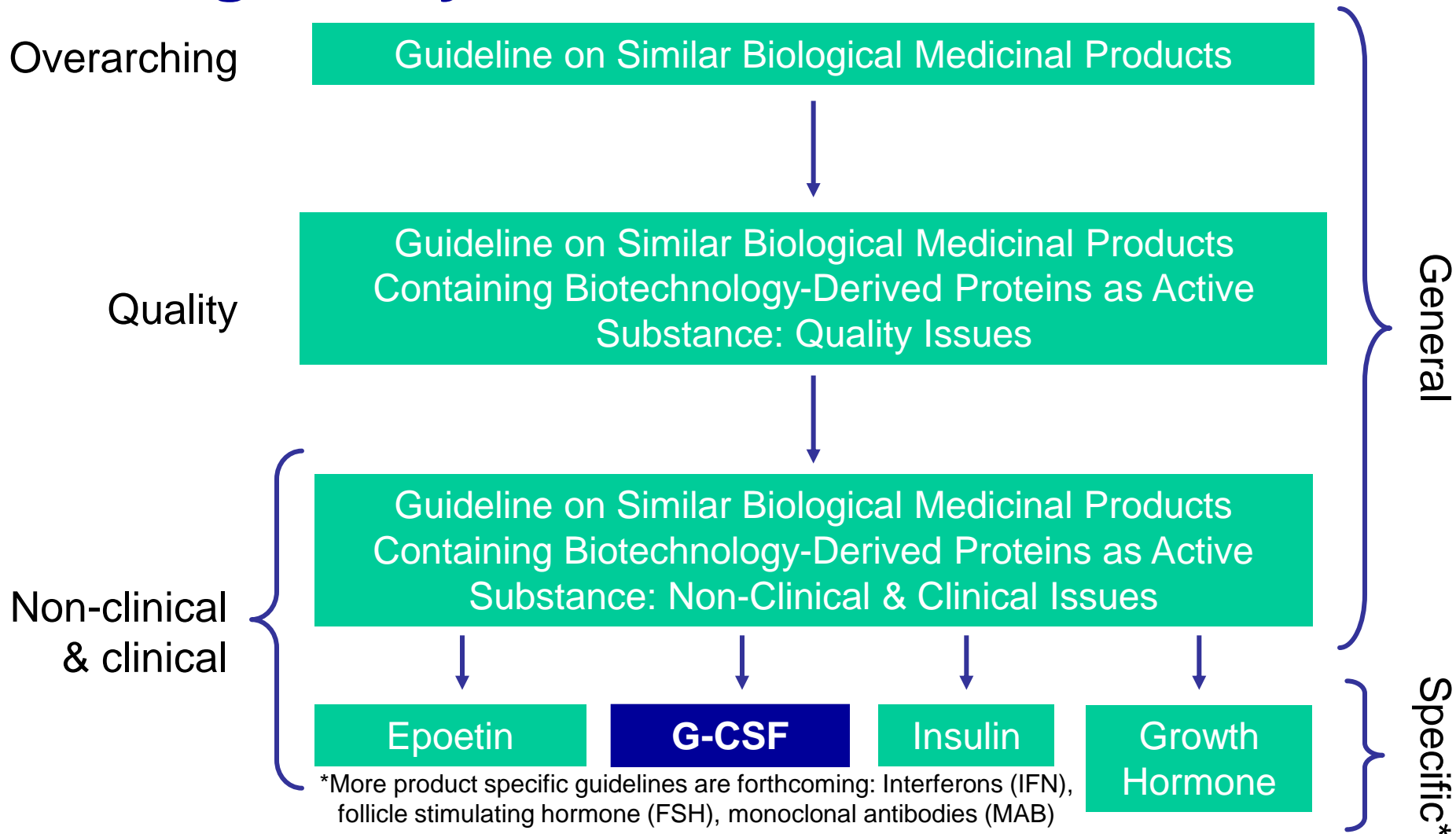
Marco Rauland PhD
GfK HealthCare, Nürnberg, Germany

Chris Krattiger
GfK Research Matters, Basel, Switzerland



ISPOR 14th Annual European Congress,
5-8 November 2011, Madrid, Spain

European Medicines Agency Regulatory Guidelines for Biosimilars





European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 22 February 2006
EMEA/CHMP/BWP/49348/2005

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING
BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE: QUALITY ISSUES**

DRAFT AGREED BY BWP	February 2005
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	16 March 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	30 June 2005
AGREED BY BWP	February 2006
ADOPTION BY CHMP	22 February 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	01 June 2006

Product-specific guideline:



European Medicines Agency

London, 22 March 2006

EMA/CHMP/BMWP/94526/2005 Corr.

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**ANNEX TO GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS
CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE:
NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES**

**GUIDANCE ON SIMILAR MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING
RECOMBINANT ERYTHROPOIETINS**

İnsülin Biyobenzerleri (EMA)

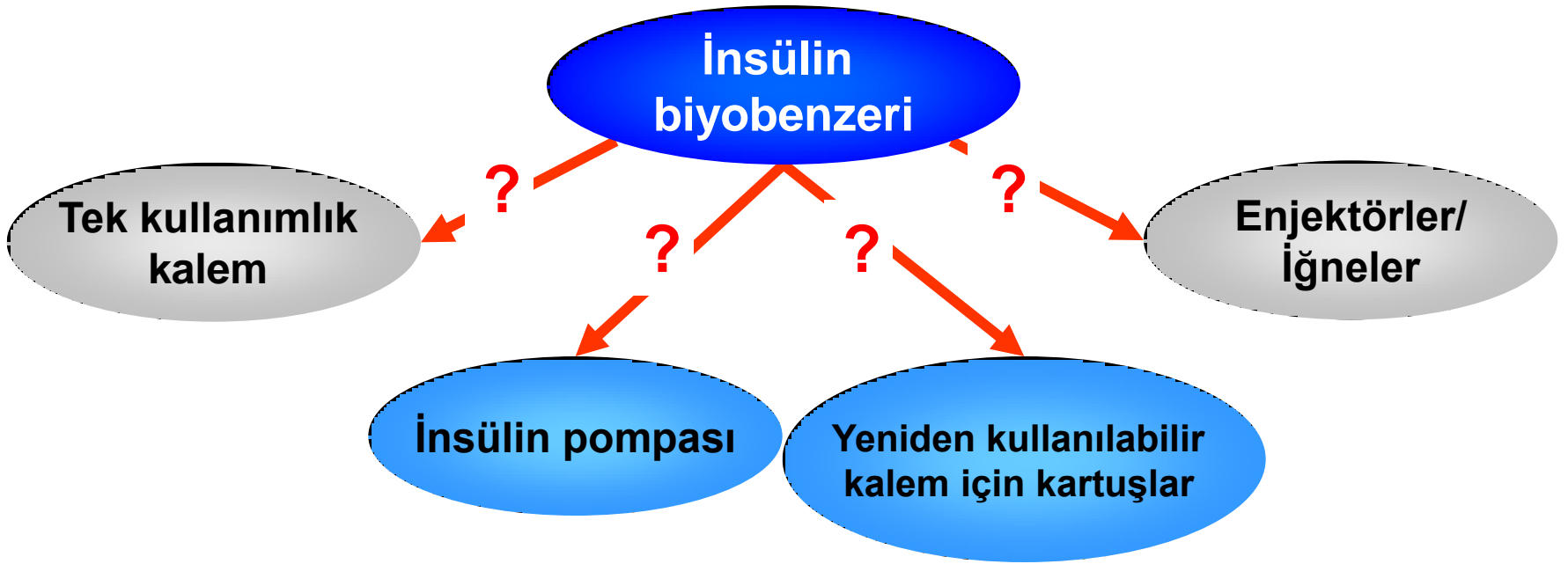
- Öncü biyolojik ile kıyaslanabilirliğin gösterilmesi için anahtar PK/PD profili; eğer gösterilmezse, klinik etkinlik çalışmaları gerekir
- İmmünojenisite
- Kritik birey içi doz yanıtı
- Mitojenisite
- İnsülin uygulama cihazları

İlk insülin biyobenzerleri: AB'ye başarısız başvuru (Marvel)

Bir biyobenzer insülini veya insülin analogunu değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken konular

Konu	Değerlendirilecek nokta
Tedarik güvenilirliği	<ul style="list-style-type: none">• Stok konumu
Klinik etkinlik	<ul style="list-style-type: none">• Farklı seriler kullanılarak yapılan klinik çalışmalar• Uygun düzen• Sonuçlar genelleştirilebilir.
Klinik güvenilirlik ve tolerabilite	<ul style="list-style-type: none">• Referans ile karşılaştırılan güvenilirlik ve tolerabilite profilleri• Sağlanan önlemler veya kontraendikasyonlar• Ciddi advers olay bildirimini• Immünojenisite• Pazarlama sonrası farmakovijilans

İnsülin uygulama cihazları insülin biyobenzerlerinin kompleksliğini arttırmaktadır



*Sunum hem formülasyonu hem de ambalajlamayı referans almaktadır
(yani, kartuş, konsantrasyon, yardımcı maddeler)

European biosimilar applications

Six biosimilars approved; 1 rejected; 3 withdrawn

Trade Name	Generic/Common Name	Owner of Trade Name	Reference Product	Decision	Decision Date
Omnitrope®	somatropin	Sandoz	Genotropin®	Approved	April 12, 2006
Valtropin®	somatropin	BioPartners	Humatrope®	Approved	April 24, 2006
Alpheon®	interferon alfa-2a	BioPartners	Roferon-A®	Rejected	June 28, 2006
Binocrit® Epoetin alpha Hexal® Abseamed®	epoetin alfa	Sandoz Hexal Medice	Eprex®	Approved	Aug. 28, 2007
Retacrit® Silapo®	epoetin zeta	Hospira Stada	Eprex®	Approved	Dec. 18, 2007
Insulin Rapid Marvel	soluble insulin	Marvel	Humulin®	Withdrawn	Jan. 16, 2008
Insulin Long Marvel	isophane insulin	Marvel	Humulin®	Withdrawn	Jan. 16, 2008
Insulin 30/70 Mix Marvel	biphasic insulin	Marvel	Humulin®	Withdrawn	Jan. 16, 2008
Tevagrastim® Ratiograstim® Filgrastim Ratiopharm® Biograstim®	filgrastim	Teva Ratiopharm Ratiopharm CT Arzneimittel	Neupogen®	Approved	Sep. 18, 2008
Zarzio® Filgrastim Hexal®	filgrastim	Sandoz Hexal	Neupogen®	Approved	Feb. 6, 2009

Source: EMA website and company press releases
All product are not approved in the US, except for Omnitrope®

Marvel'in insülin biyobenzerleri

- **Marvel Lifesciences Private Limited (Hindistan) farmasötik içerik maddeleri ve bitmiş doz formları pazarlamaktadır**
- **Marvel insülinleri birçok ülkede pazarlanmaktadır. Marvel dünyada en büyük rekombinant insan insülini tedarikçiklerinden biridir.**
- **Avrupa'da biyobenzer ruhsatı için başvuru Marvel insülinleri için mantıklı bir adımdı**

**Table 2.
Companies Manufacturing Insulins That Might
Become Biosimilar Insulins Once They Have Been
Subjected to an Official Comparative Analysis with
an Approved Reference Product (Regular HI)**

Name	Country	Insulin marketed (in the home country)
Wockhardt	India	Regular HI: Wosulin Analog: Glaritus (glargine)
Biocon	India	Regular HI: Insugen Analog: Basalog (glargine)
Bioton	Poland	Regular HI: Gensulin/Biosulin, SciLin
Tonghua DongBao/ Gan&Lee	China	Regular HI: Comonlin Analog: Prandilin (insulin lispro), Basalin (glargine)
MJ Biopharm (Marvel Life Sciences)	India	Regular HI: Biosulin

Marvel'in insülin biyobenzerleri

- Marvel 2007 yılında biyobenzer pazarlama ruhsatı için ilk AB rekombinant insan insülini başvurusunu sundu

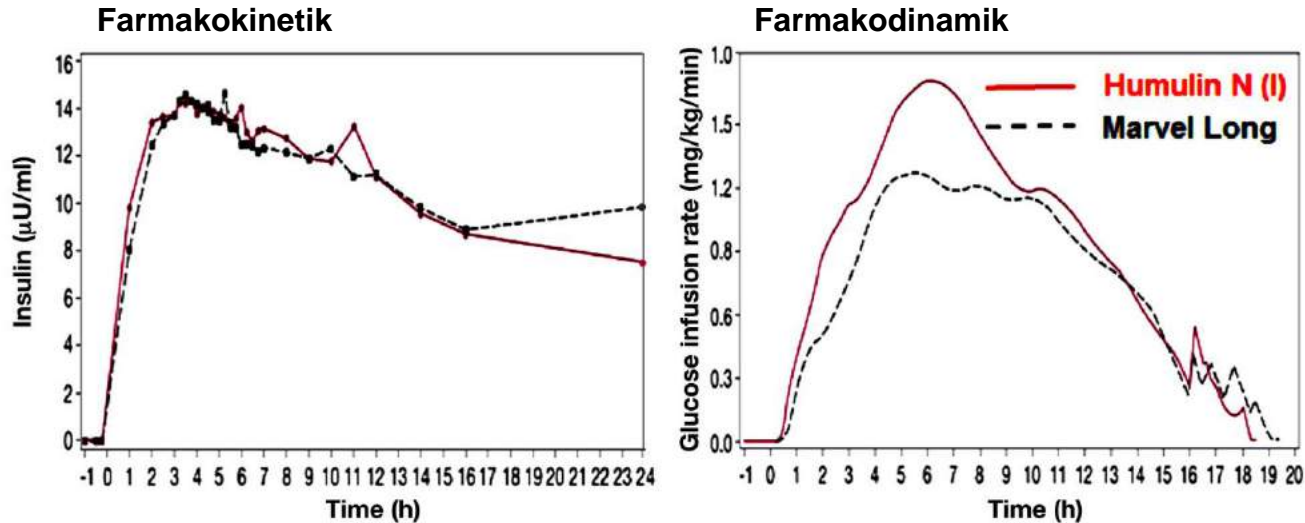
Üç formülasyon sunulmuştur

Marvel Hızlı	Çözünebilir insülin
Marvel Uzun	İzofan insülin
Marvel Mix	%30 çözünebilir:%70 izofan insülin

- E. coli hücrelerinde sentezlenmiştir
- Marvel 120. günde başvurusunu geri çekmiştir (2008)

Marvel Uzun – PK ve PD verileri

- Referans ile benzer insülin profili
- Kan glukozu üzerine daha düşük etki
- Humulin'e (insan insülini) göre %27 daha düşük toplam GIR
- **Yarı ömürleri ve klirensi belirleyemeyecek kadar kısa çalışma**
- **Referans ürüne göre daha düşük potens**



Güney Kore'de Celltrion firması tarafından üretilen infliksimab biyobenzeri molekül «Remsima» ticari ismiyle onay almıştır (tek çalışma)

Infliximab biosimilars get the EC approval

[Bi | biosimilarnews.com/infliximab-biosimilars-get-the-ec-approval](http://biosimilarnews.com/infliximab-biosimilars-get-the-ec-approval)



Bi







Following the EMA's CHMP recommendation in June, the European Commission has recently approved the first infliximab biosimilars, which are referenced to Remicade.

Remsima/Inflectra which was developed by Celltrion Inc. of South Korea, has already shown to be similar to the biosimilar medicine Remicade, a monoclonal antibody that has been authorized in the EU since 1999.

Following the recent approval of European Commission, EGA, The European Generic medicines Association issued a press release and welcomed these two approvals.

"The rigorous processes established to validate biosimilarity mean that member states can be truly confident in the data supporting these medicines," explained Victor Lino Mendonca, EGA's Head of Pharmaceutical Policy. "The regulatory criteria established by the European Medicines Agency resulted in both products being subject to extensive testing, including phase III trials, before marketing authorisation could be granted. The robust nature of this process, and the reassuring outcome of the trials, helps to remove potential clinical obstacles to market entry."

Dünyada Insulin Glarjin Biyobenzerleri ve ruhsat durumları

Firma	Menşei	Ruhsatlı	Red edildiği ülkeler	Başvuru
	Çin	Çin (2005) Meksika (2009) Thailand / Pakistan (2011) Bangladeş (2012) Hindistan (2014)	Kolombiyada 2 kez RED (2009-2013)	AB ve ABD'de başvuru veya Onay YOK
	Hindistan	Hindistan (2009) Kenya (2012) Banglades (2012)	Barbados , Şili , Mısır (2012) Ukrayna , Suudi Arabistan (2014)	 Mylan* ile 2013 de anlaşma imzaladı, klinik çalışmalar başlatıldı EMA başvurusu planlanıyor
	Hindistan	Hindistan (2009)	Tem'13 : UK MHRA geri çekme Tem & Kas 2013: FDA uyarı mektupları Brezilya ANVISA Wockhardt Waluj Üretim tesisi GMP sertifikası iptali	AB ve ABD'de başvuru veya Onay YOK
	Amerika Almanya	EMA (2014) Avustralya (2014) Kanada (2014) FDA & Japonya (2015)		
	Amerika Güney Kore			EMA başvurusu planlanıyor

Çin ve Hindistan'da onaylı insulin glarjin biyobenzerleri «Biyobenzer Regülasyonları» yayımlanmadan önce ruhsatlanmışlardır .



CASE REPORT

Hypersensitivity reaction to a biosimilar insulin glargine

Héctor GARCÍA-NARES,¹ María Isabel LEYVA-CARMONA,² Neftalí PÉREZ-XOCHIPA¹ and Erwin CHIQUETE³

Departments of ¹Endocrinology, and ²Immunology, Regional Hospital 1st of October, ISSSTE, and ³Department of Neurology, The “Salvador Zubirán” National Institute of Medical Sciences and Nutrition, México, DF, México

A Hypersensitivity Reaction to a Biosimilar Insulin Glargine Meksika'dan Vaka sunumu

- **51 yaşında Tip 2 diyabetli kadın hasta solunum yetmezliği, wheezing ve baş ağrısı ve palpasyon hissiyle Nisan 2013'te hastaneye başvuruyor**
- **Öyküde 3 gün önce Tip 2 diyabet tedavisi için kullanmakta olduğu insülin glarjinin Lantus'tan Bonglixan'a çevrildiği bilgisi var.**
- **Hasta 2006 yılından beri Lantus kullanıyor. Bu süre içinde hipersensitivite öyküsü bulunmuyor.**
- **Reçete değişikliğinden sonra 2 gün boyunca Lantus kullanmaya devam etmiş. Ardından Bonglixan'a geçtikten sonra ilk doz ardından hipersensitivite semptomları gelişmiş.**

Lantus'a veya NPH'a geçiş yapıldığında da gerilememiş.

Biyobenzer insüline hipersensitivite reaksiyonu

Tüm insülin ailesine direnç / Seriler arası değişkenlik

- Hastanın semptomları Lantus'a veya NPH'a geçiş yapıldığında da gerilemiyor.
- Hastanın kanında, Lantus veya NPH tarafından oluşturulmayan, bazofil noktalanması tespit ediliyor → Primer insan insülin alerjisi değil, biyobenzerlere karşı gelişen bir reaksiyon olduğu kesinleşiyor.

Tüm insülin ailesine direnç!

Seriler arası değişkenlik tespit ediliyor!

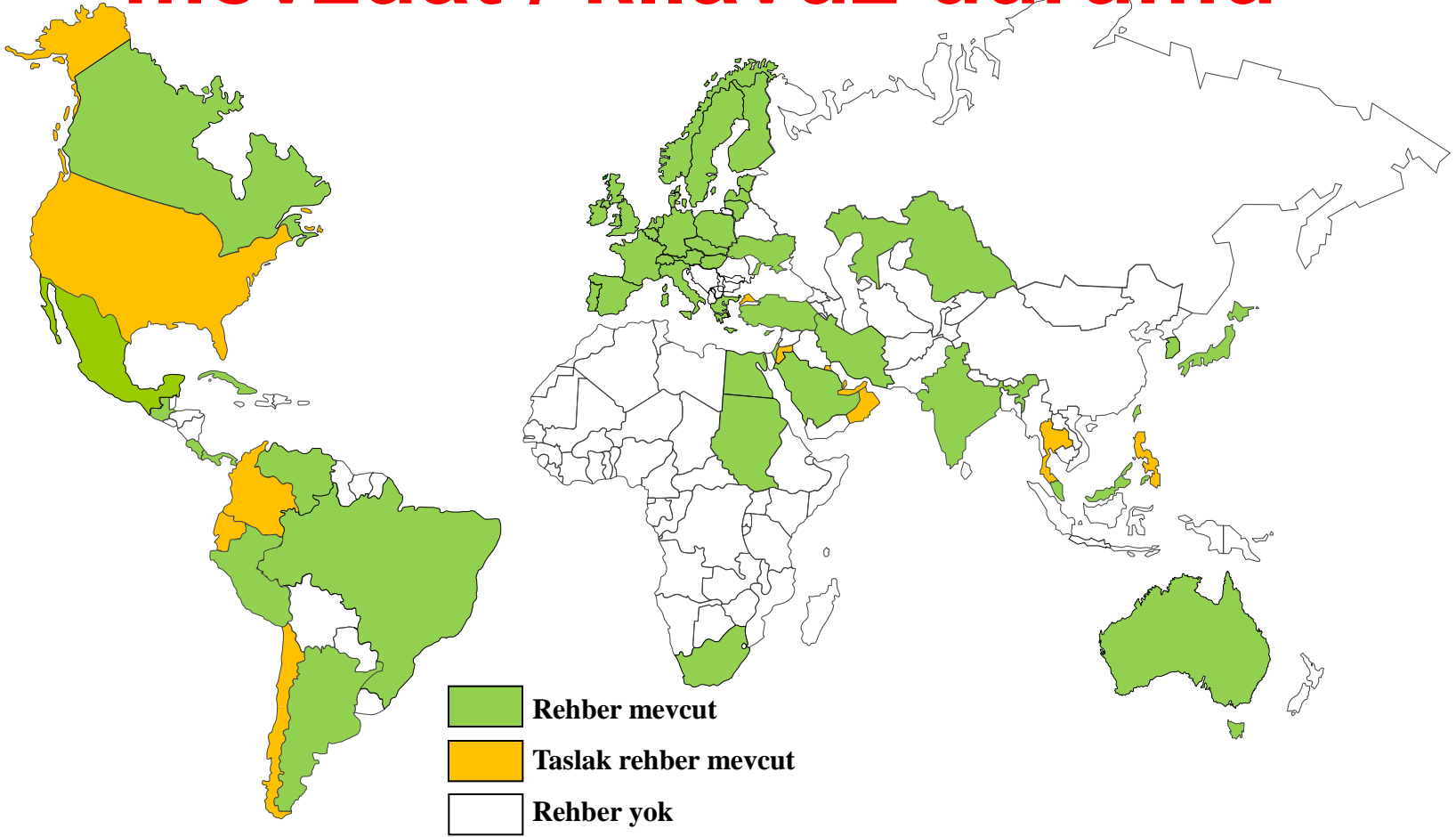
Türkiye

**BİYOBENZER TIBBİ ÜRÜNLERE
İLİŞKİN KILAVUZ**

İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü



Dünyada biyobenzerlerle ilgili mevzuat / kılavuz durumu



	Klasik Eşdeğer Ürün	Biyobenzer Ürün	Yeni Ürün (Tam Dosya)
Kalite	"Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri " Referans ürünle karşılaştırması	"Tam ve Bağımsız Ürünün dosya bilgileri" Referans ürünle <u>kapsamlı olarak</u> karşılaştırılması	Tam ve Bağımsız ürünün dosya bilgileri
Klinik Öncesi	-----	Kısaltılmış program, molekülün karmaşıklığına bağlı olarak subkronik toksisite çalışması (4 hafta), Lokal tolerans, PK/PD çalışması (farmakokinetik/farmakodinamik)	Klinik Öncesi Tam çalışma
Klinik	Bioeşdeğerlilik çalışması	Faz I;PK/PD çalışması (farmakokinetik/farmakodinamik) Faz II çalışması <u>gerekmemektedir.</u> Gerektiğinde her bir endikasyonda faz III çalışması Risk Yönetim Planı	Faz I Faz II Tüm endikasyonlarda faz III çalışması Risk Yönetim Planı

Production step	Conventional generics	Biosimilars
Manufacturing	Chemical synthesis Simple microbial fermentation Standard analytical methodology	Genetically modified cell lines Complex fermentation and purification processes Formulation Complex analytical characterization
Preclinic	Generally none	In vitro/in vivo bioassay Toxicity studies Local tolerance studies PK/PD studies
Clinic	<u>Generally BE study</u>	Phase I PK/PD Phase III studies Phase IIIb studies Phase IV studies (PMS)

Paketli (bitmiş son ürün) olarak ithal edilenler

Product name (Strenght)	Active substance	Production site	Registration year
Leukoplus (10)	Filgastrim	Cuba	2014
Dropoetin (3)	Epoetin alpha	Turkey	2013
Epoplus (7)	Epoetin alpha	Cuba	2013
Clotinab (6)	Abciximab	South Korea	2012
Eporon (4)	Epoetin alpha	South Korea	2011
Omnitrope (3)	Somatotropin	Austria	2011
Epobel (2)	Epoetin Zeta	Germany	2009
Leucostim (1)	Filgastrim	South Korea	2009

1. AB ve ABD'de pazarlanacak nitelikte olmayan biyobenzerler

NEPHROLOGY 2007; 12, 431–436

doi:10.1111/j.1440-1797.2007.00831.x

Original Article

Randomized trial on the therapeutic equivalence between Eprex and GerEPO in patients on haemodialysis

BAK-LEONG GOH¹, LOKE-MENG ONG², SAROJINI SIVANANDAM³, TECK-ONN LIM³,
ZAKI MORAD⁴, FOR THE BIOGENERIC EPO
STUDY GROUP*

¹Department of Nephrology, Serdang Hospital, ²Department of Medicine, Penang Hospital, and ³Clinical Research Centre and ⁴Department of Nephrology, Kuala Lumpur Hospital, Kuala Lumpur, Malaysia

En önemli nokta...

Bu ilaçların çoğunun AB ve ABD standartlarında klinik çalışmaları yoktur

**Table 2.
Companies Manufacturing Insulins That Might Become Biosimilar Insulins Once They Have Been Subjected to an Official Comparative Analysis with an Approved Reference Product (Regular HI)**

Name	Country	Insulin marketed (in the home country)
Wockhardt	India	Regular HI: Wosulin Analog: Glaritus (glargine)
Biocon	India	Regular HI: Insugen Analog: Basalog (glargine)
Bioton	Poland	Regular HI: Gensulin/Biosulin, SciLin
Tonghua DongBao/ Gan&Lee	China	Regular HI: Comonlin Analog: Prandiin (insulin lispro), Basalin (glargine)
MJ Biopharm (Marvel Life Sciences)	India	Regular HI: Biosulin

Türkiye’de paketlenenler (fill & finish)

Product name (Strength)	Active substance	Production site	Registration year
Remsima (1)	Infliximab	Bulk: Korea Primary: Turkey	2014
Droppoetin (3)	Epoetin alpha	Turkey	2013
Enox (5)	Enoxaparine Sodium	Bulk: China Primary :Turkey	2013
Oksapar (5)	Enoxaparine Sodium	Bulk: China Primary :Turkey	2012-2013*

2. Türkiye'de paketleme (fill&finish)

- Formülasyon sırasında ve sonrasında yapının bütünlüğü ve biyoaktif konformasyonun korunması gerekmektedir
- *Bu durumun, nicel yöntemlerle takip ve tespit edilmesi gerekmektedir*
- **Konsantrasyon**
- **pH**
- **Sıcaklık**
- **Yardımcı maddeler**
- **Karıştırma/çalkalama**
- **Liyofilizasyon**
- **Havaya, ışığa maruz bırakma**
- **Kap-kapak sistemi**
- **Saklama**

**Biyobenzer ile Türkiye üretimini karşılaştıran
klinik çalışma gerekli...**

Formülasyon sürecindeki minör farklar immünojenisiteyi etkileyebilir

- Rekombinant insan epoietini alan hastalar arasında eritropoetin-antikör pozitif saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) olgularında artış
- ABD dışında dağıtılan önceden doldurulmuş Eprex® enjektörlerinde insan serum albümini (HSA) yerine **polisorbat 80** kullanılmaya başlanması ile rastlaşmıştır

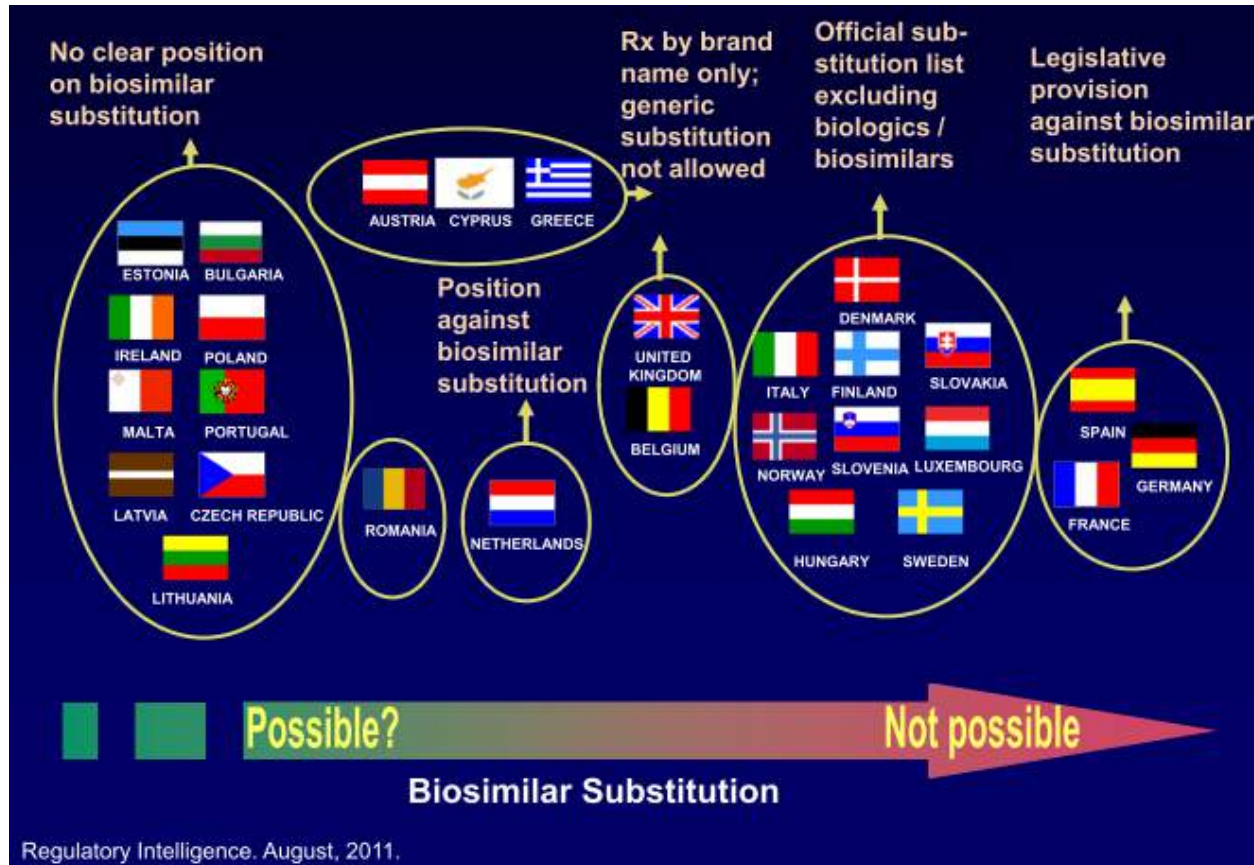
3. SGK'nın yorumu (Jenerik ?)

Ülkemizde referans ürün ile biyobenzer ürün değiştirilebilir kabul edilmektedir

Biyobenzer ürünlerin, referans ürünün yerine verilemeyeceği yönünde bir düzenleme şu anda bulunmamaktadır. Ancak:

“Ülkemizde biyobenzer ürün üretimini teşvik amacıyla fiyat tebliğinde yapılan değişikliklerle, biyobenzer ürünler orijinal ürünle % 100 aynı fiyatı alabilmektedir (2012)”

EMA ikame kararını ulusal otoritelere bırakmıştır...



İnsülin biyobenzerleri

ILAC ADI	ETKİN MADDE	RUHSAT TARİHİ
GLARIN 100 U/ML SC KULLANIM İCİN ENJ. COZELTİ İCEREN KARTUS (5 KARTUS)	INSULİN GLARJİN	26.04.2016
GLARIN 100 U/ML SUBKUTAN KULLANIM İCİN ENJEKSİYONLUK COZELTİ (5 KALEM)	INSULİN GLARJİN	15.06.2016
BASAGLAR KWIKPEN 100 U/ML SC KULLANIM İCİN ENJ. COZELTİ İCEREN HAZIR KALEM (6 KALEM)	INSULİN GLARJİN	21.04.2016

Çıkarımlar...

- 1. Biyobenzerler sağlık harcamalarının azalması için gereklidir**
- 2. Biyobenzerler jenerik değildir**
Etkinlik ve yan etki profilinde değişiklik durumunda bu durum hatırlanmalıdır
- 3. Kullanılacaksa yeterli klinik çalışması olan biyobenzerler tercih edilmelidir**
- 4. Ülkemizde paketlenme durumunda asıl biyobenzer ile karşılaştırma çalışması gereklidir**