AMGEN®

35 YILI AŞKIN DENEYİMLE

Biyolojiden Biyoteknolojiye

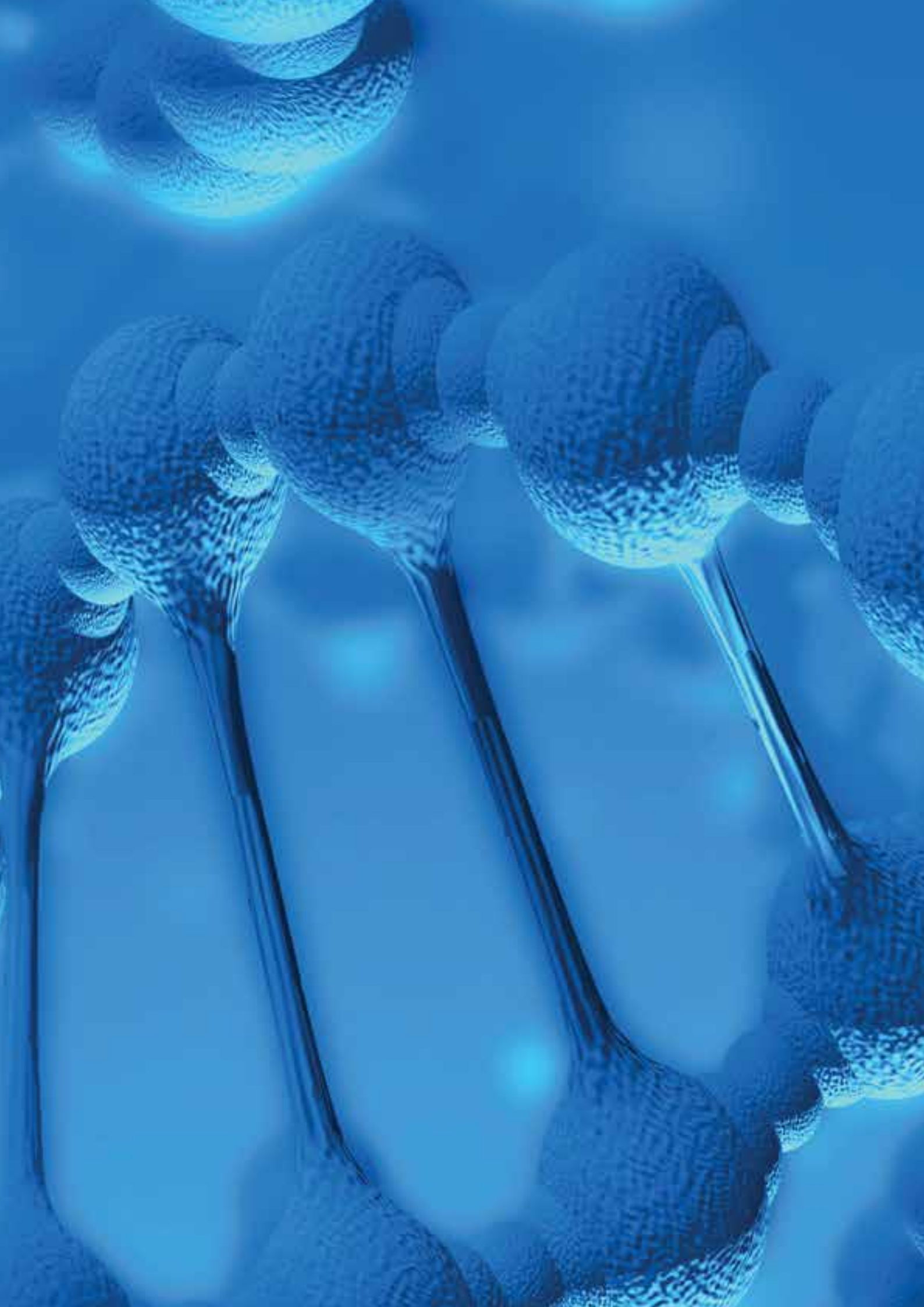
BİYOBENZER YOLCULUĞU

Hakkımızda

Amgen®; yenilikçi tedaviler keşfetmek, geliştirmek, üretmek ve sunmak yoluyla ciddi hastalıklarla mücadele eden hastalar için biyolojinin potansiyelini açığa çıkarma kararlılığı taşımaktadır. Bu yaklaşımda ilk adım, hastalıkların karmaşık yapısını aydınlatmak ve insan biyolojisinin temel ilkelerini anlamaktır.

Ciddi hastalıklara yönelik büyük klinik yararlar sağlayan yenilikçi, yüksek ölçüde farklılaşmış ilaçların hastalara yararlı olmakla kalmayıp, günümüzde toplumun sırtına binen sosyoekonomik hastalık yükünü azaltmaya da yardımcı olduğuna inanıyoruz ve stratejimizin merkezinde bu düşünce yatmaktadır.

Amgen®, karşılanmamış tıbbi ihtiyaçların yüksek olduğu alanlara odaklanmakta ve sağlık sonuçlarını iyileştiren ve insanların yaşamlarında gözle görülür iyileşme sağlayan çözümler üretmek için sahip olduğu uzmanlıktan yararlanmaktadır. 1980 yılından bu yana biyoteknoloji alanında öncü kuruluşlar arasında yer alan Amgen®, büyüyerek dünyanın önde gelen bağımsız biyoteknoloji şirketlerinden biri haline gelmiş ve dünyanın her yerinde milyonlarca hastaya ulaşmıştır. Amgen®, çığır açma potansiyeli taşıyan ilaçlardan oluşan bir araştırma geliştirme portföyüne sahiptir.



Önsöz

1980'den beri **biyoteknoloji öncüsü** olan Amgen® güvenli ve etkili ilaçları laboratuvardan üretim tesisine ve oradan da hastaya ulaştırarak biyoteknolojinin umut verici özelliğini fark eden ilk firmalardan biri olmuştur.

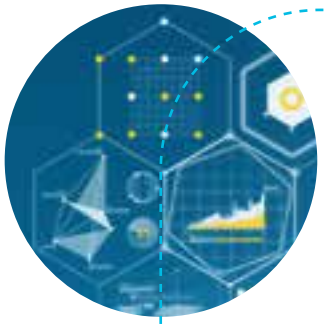
Amgen® terapötikleri; kanser, böbrek hastalıkları, romatoid artrit, kemik hastalıkları ve diğer ciddi hastalıklarla savaşta dünya genelinde milyonlarca insana yardımcı olarak tıbbi uygulamalarda değişiklikler yaratmıştır. Amgen® rekombinant DNA ve moleküler biyolojideki ilerlemelere dayalı olarak yeni ürünlerin keşfedilmesine öncülük etmiş ve biyoteknoloji endüstrisinin büyük başarı sağlayan ilk ilaçlarını kullanıma sunmuştur.

Amgen®'in temel odak noktası, ciddi hastalıkları olan hastalar için yenilikçi ilaçlar geliştirmek ve sağlamaktır.

Biyoteknoloji, hastalıklarla mücadele için gelişmiş yöntemler sunmaktadır. Bu deneyimimizi kullanarak sürdürülebilir bir sağlık politikası için biyobenzerleri geliştirmeye devam ediyoruz.

AMGEN®

Biyolojiden Biyoteknolojiye BİYOBENZER YOLCULUĞU



1. Mirasımız

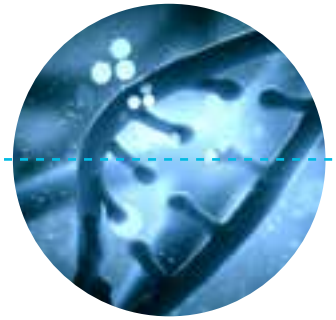
BİYOLOJİ

2. Uzmanlığımız

BİYOTEKNOLOJİ

3. Sözümüz

SÜRDÜRÜLEBİLİR
BİR SAĞLIK SİSTEMİ



4. Çözüm önerilerimiz

BİYOBENZERLER

1. Mirasımız

35 yılı aşkın süredir biyolojik yöntemler kullanarak yenilikçi ürünler geliştiriyoruz

1980

AMGen® (Applied Molecular Genetics)
AMGen® (Uygulamalı Moleküler Genetik) kuruldu. İlk CEO George B. Rathmann. Red Herring dergisi tarafından “Bay Biyotek” unvanı verilen Rathmann, yüksek teknoloji girişimciliğinin en büyük dâhilerinden biri olarak tanımlanmaktadır.

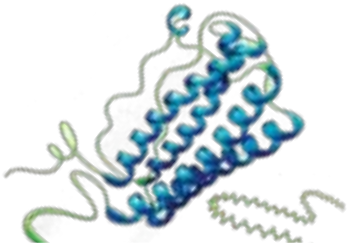
1983

Amgen®’in gen klonlama araştırmaları, firmanın 1980’lerin başında E coli’de indigo boya üretmesine yol açtı. Bu keşif ve sonra alınan patent 1983’te Science dergisinin kapağında yer aldı.

Amgen® tarafından eritropoetin geni bulundu ve klonlandı. Bu çığır açan başarı, biyoteknolojide en başarılı ilaçlardan biri olan Epoetin Alfa’nın üretilmesini sağladı.

1983

Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) klonlandı. Bu keşif, Amgen®’in ikinci büyük başarısı NEUPOGEN (filgrastim) adlı ilacın geliştirilmesine yol açtı.



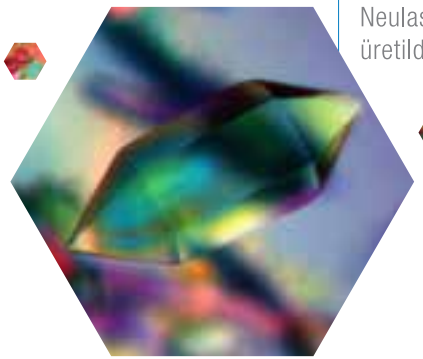
1989

1 Haziran 1989’da FDA Epotein Alfa’yı onayladı. Epoetin Alfa’ya Fortune dergisi tarafından Yılın Ürünü unvanı verildi.

1991

21 Şubat 1991’de NEUPOGEN (filgrastim) FDA tarafından onaylandı. **NEUPOGEN**’e Fortune dergisi tarafından Yılın Ürünü unvanı verildi.

İyiye destek olmak:
Amgen® Vakfı oluşturuldu. 1990’ların ortaları Aranesp (darbopoetin alfa) ve Neulastim® (pegfilgrastim) üretildi.



1994

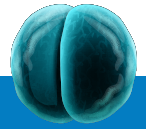
Amgen®
Ulusal Teknoloji
Madalyasını
kazandı.

1998

2 Kasım 1998'de
FDA Enbrel'i (etanersept)
onayladı.

2008

22 Ağustos 2008'de
romiplostim FDA tarafından
onaylandı.



ÖNEMLİ KEŞİFLER

Amgen®'deki bilim insanları **osteoprotegerini (OPG)** tanımladı ve klonladı.

2006

27 Eylül 2006'da Vectibix
(panitumumab) FDA tarafından
onaylandı.

Kadın Genom Sağlığı Çalışması
(WGHS) başlatıldı.
Amaç: Kalp hastalığı, inme, diyabet,
meme kanseri ve osteoporoz dahil
çeşitli ciddi hastalıklarda altta
yatabilen genetik değişiklikleri
belirlemektir.

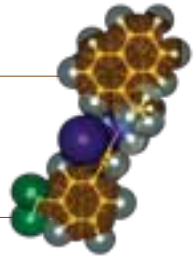
2001

Amgen®'in 26.477,36 m²'lik
Cambridge (Mass) Araştırma
Merkezi açıldı.

17 Eylül 2001'de Aranesp
(darbepoetin alfa) FDA
tarafından onaylandı.

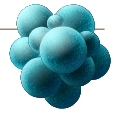
2004

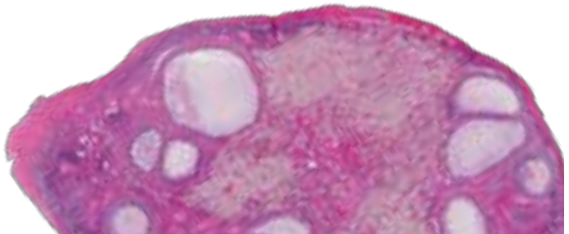
8 Mart 2004'te Mimpara
(sinakalset) FDA tarafından
onaylandı.



2005

Breakaway from Cancer®
Amgen® kanserden etkilenen
bireyler için mevcut önemli
kaynaklarla ilgili farkındalığı
artırmaya yönelik ulusal bir
girişim olan Breakaway from
Cancer'ı (Kanserden Sakınmak)
desteklemeye başladı.





2009

Romiplostim
“En İyi Biyoteknoloji Ürünü”
ödülünü aldı.

2011

Prolia (denosumab) ve XGEVA (denosumab) Prix Galien “En İyi Biyoteknoloji Ürünü” ödülünü aldı. Amgen®, CDC ve CDC Vakfı kanser hastalarında enfeksiyon kontrolünü iyileştirmek için iş birliği yaptı.

Biyobenzer üretiminde Amgen® uzmanlığına güven.
Amgen® ve Actavis Inc. onkoloji antikor biyobenzer ilaçlarını dünya çapında geliştirmek ve ticarileştirmek için iş birliği yapacaklarını duyurdu.

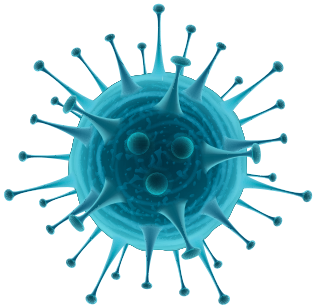
2014

3 Aralık 2014’te BLINCYTO (blinatumomab) FDA tarafından onaylandı.

Biyoüretimde yeni nesli.
Singapur’daki en gelişmiş tesisin inşaatı tamamlandı. Bu tesis klasik bir tesisle aynı kapasitededir; ancak daha küçük bir alanı kapsar, daha az su ve enerji kullanır, daha az katı atık ve daha az emisyon üretir.

2015

İvabradin, **Repatha®** (evolokumab) ve talimogene laherparepvec FDA tarafından onaylandı.



2018

AMGEN®: 35 YILI AŞKIN DENEYİM

Bugün Amgen®, yenilikçi tedaviler keşfedip geliştirerek, ciddi hastalıkları olan hastalar için biyolojinin potansiyelini açığa çıkarmaya devam etmektedir.

Biyoteknolojik ürünlerin yanı sıra Amgen®'in Biyobenzer Portföyü, en karmaşık antikor biyolojik ürünlerin pek çoğunu hedef almaktadır: Geliştirilmekte olan altı molekül, aşağıdakilerin biyobenzerleridir: Humira® (adalimumab), Remicade® (infliximab), Herceptin® (trastuzumab), Altuzan® (bevacizumab), Rituxan®/MabThera® (rituximab), Erbitux®(cetuximab).

İlk 35 yıl sadece başlangıçtı.

BİYOTEKNOLOJİDE VE AMGEN®'DE ALTIN ÇAĞ ŞİMDİ BAŞLIYOR!

180 pts
19
05
58
05
58
X
75
SPD

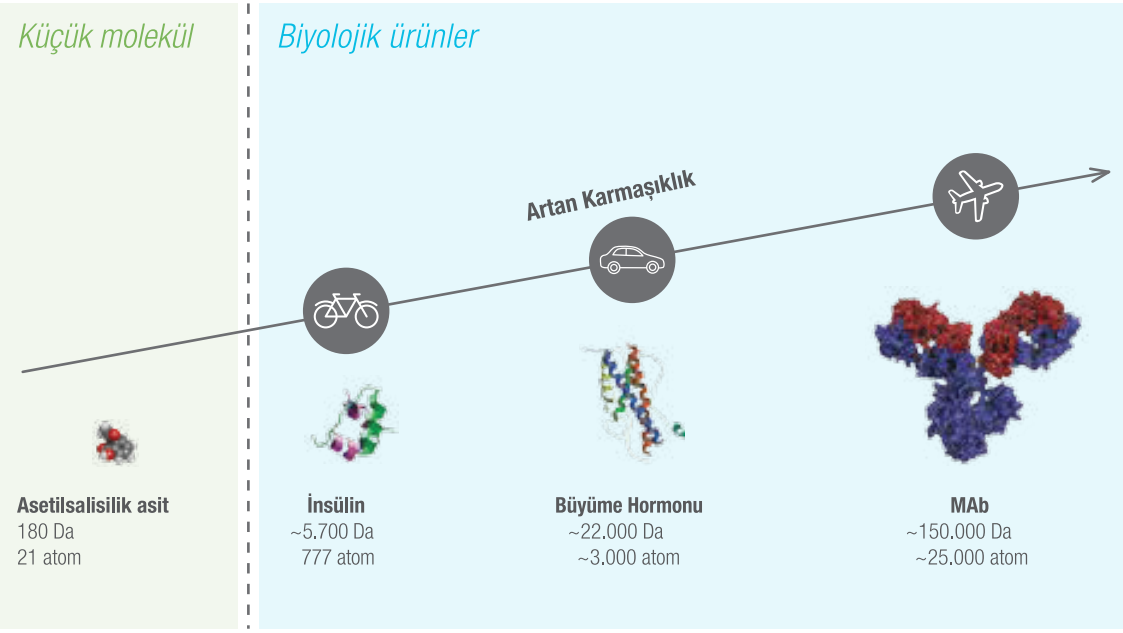
2. Uzmanlığımız

Üstün biyoteknolojik süreçler ile güvenilir ürünler üretiyoruz

35 yıldan uzun bir süre önce, biyolojik ilaçların ortaya çıkışı, inflamatuar hastalıklar ve kanser dahil ciddi hastalıkların tedavi yöntemini sonsuza kadar değiştirmiştir. Bugün, biyoteknolojik ilaçlar dünya çapında 350 milyondan fazla hastaya yardımcı olmuş durumdadır.

Biyolojik ilaçlar, genetiği değiştirilmiş canlı hücrelerde üretilir.[1] Bu ilaçlar, insan vücudunda bulunan faydalı proteinlerin yerine geçen veya onları çoğaltan terapötik proteinleri ve hastalık hedeflerini artırılmış bir kesinlik ile hedef alan monoklonal antikorları içerir.[2] Biyolojik ilaçlar büyük ve çok karmaşık moleküllerdir; sıklıkla muadil ilaçlar gibi daha sık kullanılan küçük moleküllü ilaçlara göre 200 ila 1.000 kat daha büyük boyutlara sahiptir.[3]

Biyolojik ürünler küçük moleküllü kimyasal ürünlere göre çok daha büyük ve karmaşık moleküllerdir



Biyolojik ürünlerin karmaşık yapıları ve orijinal biyolojik ürünün (genellikle referans ürün olarak adlandırılır) tescilli üretim süreci gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak, farklı bir üreticinin biyolojik bir ilacın birebir aynısını yapması mümkün değildir. Bu nedenle biyolojik ürünlerin kopyalarına "biyobenzerler" adı verilmektedir. Biyobenzerler temel aldıkları biyolojik ürünle yüksek oranda BENZERDİR, ancak aynısı değildir.

Biyobenzerler ciddi hastalıkların tedavisinde hasta ve hekim için ek seçenek sunabilir. Yüksek kaliteli, güvenilir biyobenzerlerin büyük ölçekli üretimi kararlılık, biyoloji alanında ileri derecede uzmanlaşma, deneyim ve sermaye yatırımı gerektirir.

Biyolojik ilaçlar kompleks, çok aşamalı bir süreçle üretilir

1

İlgili terapötik proteini kodlayan izole gen, laboratuvarda büyüyen bir "konak" hücrenin içine yerleştirilir.[3]
Konak hücre bu geni ilaç haline gelecek bir protein yapmak için kullanır.[3]

2

Bu çok miktardaki konak hücreler, uygun hücre çoğalması ve ilaç üretimi için oluşturulan bir ortamda çoğalır.[3]

3

İstenen protein yeterli miktarda üretildiğinde, terapötik protein ürediği hücreden izole edilmelidir. Terapötik proteini safsızlıklardan ayırmak için çok sayıda saflaştırma aşaması gerekir.

4

Saflaştırılmış ürün paketlenir ve ihtiyacı olanlara gönderilir.

Ürün onayından sonra, ürünün tutarlılığını sağlamak için biyolojik üretim dikkatli bir denetleme süreciyle izlenmelidir.

Biyolojik ilaçlar, büyük ölçekli üretimleri güçleştiren sıcaklık ve pH gibi faktörlere oldukça duyarlıdır. Üretim koşullarında en küçük bir değişiklik bile son üründe istenmeyen ya da kasıtlı olmayan değişimlere yol açabilir.

Biyolojik ilaç üreticileri, ürünün saf, istenen dayanıklılıkta ve stabil olmasını sağlamak için ürün geliştirme sürecinde tüm basamakları izlemekle yükümlüdür. İlacın kalitesi mevcut testlerle doğrulandıktan sonra ve sonunda hasta tarafından kullanılacak şekilde paketlenir. Biyolojik ilaçlar çevrelerindeki ortama çok duyarlıdır. Bu nedenle güvenilir, yüksek kaliteli bir ürün üretimini sürdürmek için ambalajlama kritik önem taşır.

Biyolojik ilaçların üretim sürecinde oluşabiliecek sorunlar ya da müdahaleler kalite ve güvenliliğini etkileyebilmesinin yanı sıra acil gereken ilaçların tedariğinde ve dağıtımında gecikmelere de yol açabilir. Denetleyici kurumlarla birlikte üreticiler de ilaç eksikliği ve tedarikte olası aksama sıklığını en aza indirmek için stratejilerin yürürlükte olmasını sağlamakla yükümlüdür.

3. Sözümüz

Sürdürülebilir bir sağlık sistemi için çalışıyoruz

Amgen®'in geleceğe yönelik taahhüdü

Sağlık bakımının uzun dönemdeki sürdürülebilirliğini desteklemek amacıyla, enflamasyon ve onkoloji alanları da dahil olmak üzere, biyobenzer ilaçlar geliştirirken, kritik önemdeki ilaç kaynaklarını artırmak için yeni biyolojik ilaçlar keşfetme taahhüdümüze bağlıyız ve Amgen®'in gelecekteki önemli yatırımlarına odaklanıyoruz.

Biyobenzerlerin geliştirilmesine daha geniş kaynak ayırmayı taahhüt ediyoruz. Biyolojik ilaçlardaki yüksek standartlarımız biyobenzer ilaçlardaki standardımızı da belirler. Yeni biyobenzer tedavilerinin umut ve olasılıklarına milyarlarca yatırım yaptık. Biyobenzerlerde kararlıyız, çünkü sağlık hizmetinde kararlıyız.

Biyoteknoloji tutkumuz ve hizmet taahhüdümüzdür.

Amgen® hastalar için değerli ilaçların geliştirilmesinde modern teknolojinin potansiyelini ilk fark eden firmalardan biriydi. Günümüzde Amgen® biyobenzerlerin geliştirilmesinde 35 yılı aşkın deneyimiyle bilimsel kapasitesini kullanmaktadır. Amgen®'in biyobenzer taahhüdünün merkezinde hastalara hizmet misyonumuz yer almaktadır. Biyobenzerlerin hastalara ek terapötik seçenekler sunma potansiyeli bulunmaktadır. Biz Amgen® olarak bu alana en yüksek bilimsel kaliteyi getirdiğimize inanıyoruz. Biyobenzerlerin geliştirilmesi için gerekli finansal yatırım ve karmaşıklık nedeniyle üreticiler bu ilaçları başarıyla pazara sunmak için önemli biyolojik uzmanlık, alt yapı ve sermayeye sahip olmalıdır. Amgen®'in bazı en kompleks hastalıklar için güvenilir şekilde tedarik edilen, yüksek kaliteli biyobenzerler üretmek amacıyla çalışanları, hizmetleri ve üretim uzmanlığını güçlendirmesinin nedeni budur.

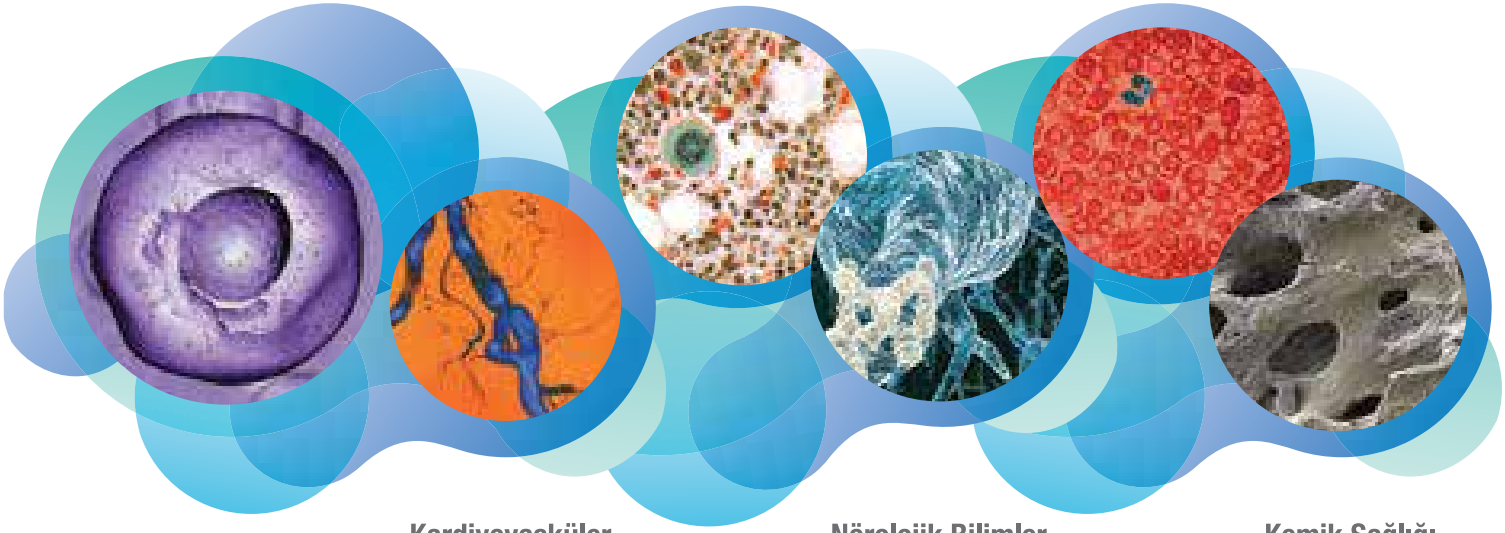
Amgen®, hastaları yaşamsal önem taşıyan ilaçlarla buluşturma kararlılığını sürdürürken, biyobenzerler yolculuğumuza da yeni bölümler ekleyecektir. Güçlü bir biyobenzer portföyüne sahip olan Amgen® önemli terapötik alanları hedeflemektedir.

AMGEN® 6 terapötik alanda ilaç geliştirme taahhüdünü sürdürmektedir

Enflamasyon
Gastroenteroloji, Romatoloji, Dermatoloji

Onkoloji

Nefroloji



Kardiyovasküler

Nörolojik Bilimler

Kemik Sağlığı

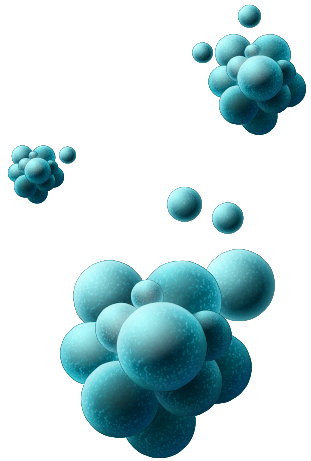
4. Çözüm önerilerimiz

BİYOBENZERLER

- Benzer Ama Aynı Değil
- Kalite / Güvenlilik
- İkame / Değiştirilebilirlik
- İzlenebilirlik
- Klinik Çalışmalar

Benzer Ama Aynı Değil

Biyobenzerler de biyolojik ürünlerdir. Biyobenzerler mevcut lisanslı biyolojik ürünlerle büyük ölçüde benzerlik gösteren ve güvenlilik ve etkililik açısından klinik olarak ciddi farklılıklar göstermeyen biyolojik ilaçlardır.[4,5] Biyobenzerler, bazı hasta ve hekimlere daha fazla tedavi seçeneği sunma, sağlık hizmeti harcamalarını azaltma ve hastaların temel tedavilere erişimini artırma potansiyelini taşımaktadır.[6] Daha kısa klinik araştırma programları ve endikasyon ekstrapolasyonu sayesinde sağlanan verimlilik, sağlık hizmetleri sistemi için maliyet tasarrufu sağlayabilir.[7] 2020 itibarıyla küresel satış değerleri 67 milyar Dolar olan biyolojik ilaçların patentlerinin sona ereceği düşünüldüğünde,[8] biyobenzer ürünlerin maliyetindeki küçük düşüşler dahi tüm dünyadaki sağlık hizmetleri sistemleri açısından önemli bir etki oluşturabilir.[7] Hekimler ve hastaları açısındansa, biyobenzerler ek terapötik seçenekler sunmaktadır. Her biyobenzer ilaç, orijinal biyolojik ilaç baz alınarak üretilir; ancak öncü ürünle **"aynı değil"** oldukça benzerdir.



Biyobenzerler, küçük moleküllü muadil ilaçlara göre temel farklılıklar içermektedir.[9-13]

	Biyobenzerler ve biyolojik ilaçlar Monoklonal antikor	**Muadil ilaçlar** Küçük moleküllü ilaçlar
Boyut	Büyük MW ~150,000 Da	Küçük MW ~180 Da
Yapı	Translasyon sonrası modifikasyon açısından pek çok olasılık içeren karmaşık yapı	Basit ve iyi tanımlı
Üretim	Benzersiz bir hücre dizisinde üretilmiştir; aynı değil yalnızca benzer kopyaları üretilebilir	Öngörülebilir kimyasal süreç; aynı kopyalar üretebilir
Karakterizasyon	Karakterize edilmesi zor	Kolaylıkla tamamen karakterize edilebilir
İmmünojenisite	Daha yüksek potansiyel	Daha düşük potansiyel
Dayanıklılık	Depolama ve işleme koşullarına hassastır	Görece olarak stabildir

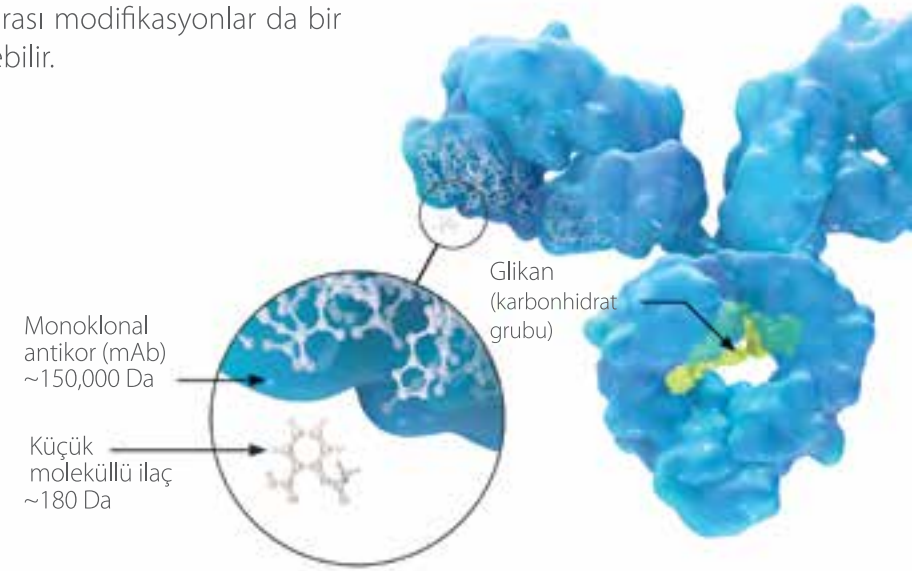
MW = Moleküler ağırlık; Da = Dalton

Biyobenzerler, canlı hücre dizilerinde, bir üreticiden diğerine aynen tekrarlanması mümkün olmayan süreçler kullanılarak üretilir.[10] Muadil ilaçlarsa, tamamen tekrarlanabilen bir süreç olan kimyasal sentez yoluyla üretilir. Dolayısıyla, biyobenzerlerin aksine, muadil ilaç referans ürünle tamamen aynı olan bir kopyadır. Biyobenzerlerin muadil ilaçlardan temel olarak farklı olmasının nedeni de boyut, karmaşıklık ve üretim işlemlerindeki bu farklardır. Biyobenzerlerin, referans biyolojik ilaçlarla aynı olamamasının nedenlerinden biri, konak hücre içerisindeki bir proteine glikan (karbonhidrat grupları) eklenmesini içeren glikolizasyon gibi translasyon sonrası modifikasyonlardır.[1] Bu işlemler, hücre dizilerine ve büyüme koşullarına spesifiktir ve ilaç klirens değerleri ve immünojenisite dahil molekülün biyolojik etkileri üzerinde büyük bir etki yapabilir.[14] Dolayısıyla, muadil ilaçlarla kıyaslandığında biyobenzerlerin geliştirilmesi daha karmaşık bir işlemdir ve daha karmaşık bir ruhsatlandırma/onay süreci gerektirir.[1]

Kalite / Güvenlilik

Biyobenzer üretiminde kalite, sorumluluk ve güven en önemli unsurlar olup; üretilen biyobenzer ilacın klinik çalışmalarla desteklenmesi, hekimlerin ve hastaların bilgilendirilmesi, tedarik zincirinin oluşturulması, güvenliliğinin ve izlenebilirliğinin sağlanması gerekmektedir.

Biyobenzer için bir hücre dizisi geliştirildikten sonra, aday molekül analiz edilir ve Kritik Kalite Özellikleri (Critical Quality Attributes, CQA) adı verilen bir dizi özellik kullanılarak referans ürünle dikkatli bir karşılaştırmaya tabi tutulur.[15] Kritik Kalite Özellikleri, ilacın güvenlilik, etkililik,[16] farmakokinetik özellikleri[17] ve genel kalitesini etkileyebilecek özellikleridir. Kritik Kalite Özellikleri, bir proteinde yapılan translasyon sonrası modifikasyonları da içerebilir. Örnek olarak, farmakokinetik özellikleri etkileyen ve klirens süresini azaltan oligomannoz glikanların eklenmesi verilebilir.[17] Diğer translasyon sonrası modifikasyonlar da bir proteinin immünojenisitesini değiştirerek[9,14] etkinliği ve hasta sağlığını etkileyebilir.



Biyobenzer Üretiminin Zorluğu

Bir biyobenzerin geliştirilmesi, muadil bir ilaç geliştirmeye göre çok daha incelikli ve karmaşık bir süreçtir.[14] Tüm biyolojik ürünler gibi, biyobenzerler de canlı hücreler ve karmaşık, çok adımlı bir süreç kullanılarak üretilir. Ayrıca, referans ürünün hücre dizisi ve üretim işlemi tescillidir ve yalnızca orijinal üreticiye aittir. Antikorlar için biyobenzerlik, ancak biyobenzerin aktif karşılaştırmalı klinik araştırmalarda değerlendirilmesi ve referans ürünle yapılan çalışmalar aracılığıyla belirlenebilir.[4] Çok sayıda referans ürün serisinin temin ve analiz edilmesi, daha sonra yapılacak yapısal ve fonksiyonel biyobenzerlik testlerine bilgi sağlayan bir temel oluşturur.

Üretim işleminin hassas doğası ve her üreticinin her bir biyobenzer için yeni bir süreç geliştirmesinin gerekli olduğu düşünüldüğünde, hastaların korunması için uygun korumaların oluşturulması kritik önem taşımaktadır. Yüksek kaliteli ürünler oluşturmak için biyolojik ilaç üreticileri aşağıdaki özellikleri önemli düzeyde karşılamalıdır:

- Monoklonal antikorlar konusunda ciddi bir uzmanlık
- Yapı ve fonksiyon arasındaki etkileşimin tamamen anlaşılması
- Kalite kontrol önlemleri
- Ürün tedariği konusunda güvenilirlik
- Seriler arasında tutarlılık sağlamak için yüksek kaliteli üretim

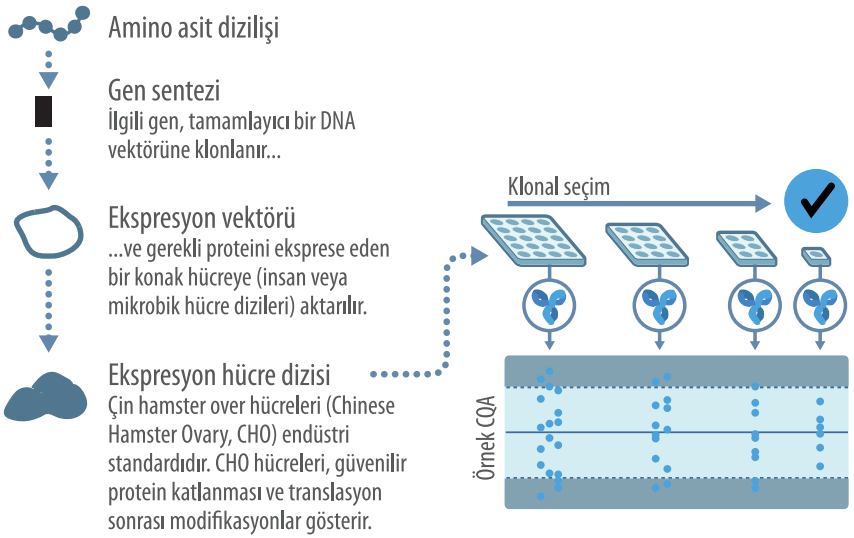
Referans ürünlerin üretimine ilişkin bilgiler özeldir ve kamuya açık değildir. Dolayısıyla, biyobenzer üreticilerinin tamamen yeni, özelleştirilmiş süreçler geliştirmesi gerekmektedir.[9] Bu işlem, bir ilacın kimliğini, saflığını, biyolojik aktivitesini ve dayanıklılığını etkileyen özellikler olan Kritik Kalite Özelliklerini (CQA) nitelemek için referans biyolojik ilacın karakterizasyonuyla başlar.[6,10,11] Ardından özel bir hücre dizisi oluşturulur[12] ve hücre geliştirme ve protein üretiminden, saflaştırma, formülasyon[5,8,13] ve ambalajlamaya kadar tüm üretim aşamaları için prosedürler geliştirilir. Referans ürünle Kritik Kalite Özellikleri açısından benzerliğin doğrulanması için üretim işleminin kritik aşamalarında denetim noktaları oluşturulur.

Biyobenzer Üretim Süreci

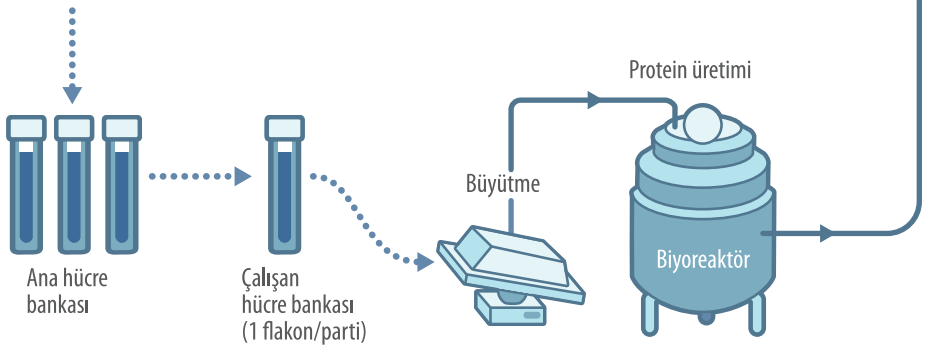
1. Referans Ürünün Karakterizasyonu

2. Hücre Dizisi Oluşturma

Rekombinant DNA biyoteknolojisi, biyobenzer mAb'lerin büyük ölçekte üretimine imkan sağlar.



3. Geliştirme ve Üretim



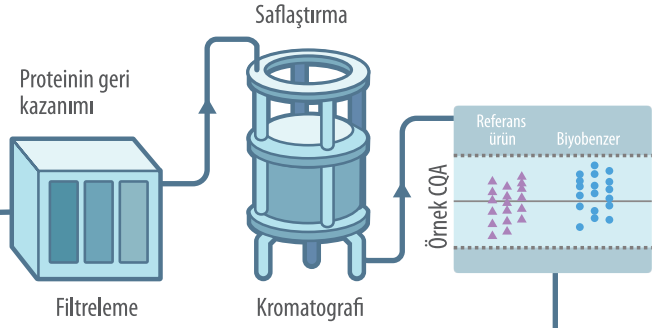
Referans biyolojik ürünle yüksek benzerlik gösteren gerekli biyobenzer proteini üreten hücre dizisi seçilir ve bir ana hücre bankası oluşturmak için bir fermentasyon ortamında büyütülür. [5,12,18]

Ana hücre bankasından gelen hücreler büyük ölçekli fermantasyon biyoreaktörlerinde kültürlenir ve binlerce litreye kadar varan hacimlerle üretilir.[8,12]

4. İzolasyon ve Saflaştırma

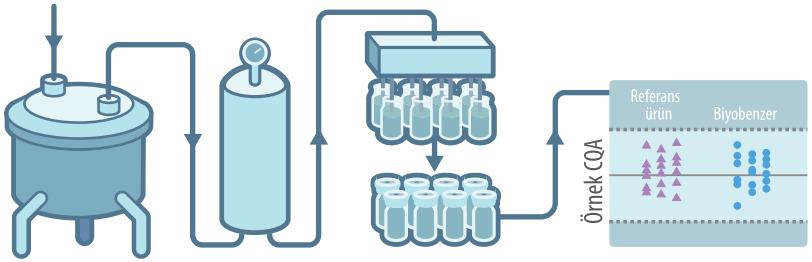
Kültür ortamına salgılanan biyobenzer protein, filtreleme ve santrifüjleme yoluyla geri alınır ve proteinin hücreler ve atıklardan ayrılmasını içerir.

Ürün içeren kesitin hacmi, yüksek afinite adsorpsiyonu gibi teknikler kullanılarak azaltılır. Ürün saflaştırması, son ürün elde edilmeden önce tampon ve safsızlıkların çıkarıldığı bir işlem olan kromatografi gibi tekniklerle yapılır.



Önemli değerlendirmeler
Biyobenzerlerin kritik kalite özellikleri, üretim işlemindeki değişkenliklere karşı hassastır. Sıkı kalite sistemleri, üretim işlemi dolayısıyla biyobenzerde oluşan değişikliklerin, kabul edilen değişkenlik sınırları dahilinde kalmasını ve dolayısıyla ürünün güvenlilik ve etkililiğini olumsuz olarak etkilenmemesini sağlar.

5. Formülasyon, Dolum ve Tamamlama



Konsantrasyon ve steril filtreleme

Konsantre protein, diafiltrasyon gibi ultrafiltrasyon teknikleri kullanılarak formüle edilir.

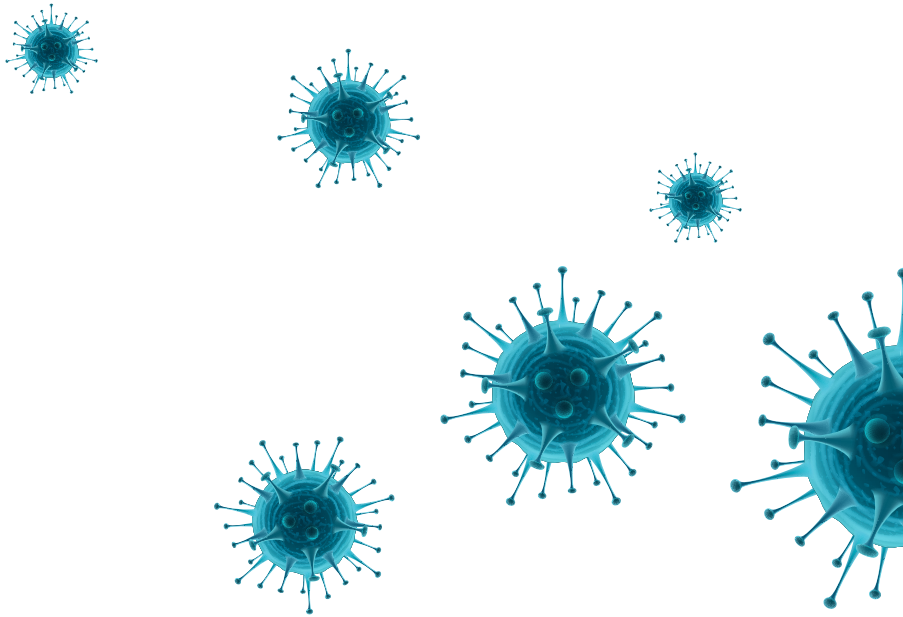
Ardından formüle edilen parti, son steril filtrasyondan geçirilir ve flakon, şırınga veya kartuşlara doldurularak, raf ömrünü korumak üzere uygun koşullarda depolanır.

Önemli değerlendirmeler
Yüksek ürün saflığı ve stabilitesi elde etmek için en son teknolojiler ve formülasyon stratejileri gereklidir. Biyobenzerle referans ürün arasındaki formülasyon, ara madde veya birincil ambalaj farkları belirlenir ve bunların dayanıklılık ve klinik performans üzerindeki olası etkileri değerlendirilir. Bozunma profilleri arasında önemli farklar olmadığının tespit edilmesi için çoklu stres koşulları altında dayanıklılık çalışmaları yapılır.

Sürecin Anahtarı Tutarlılıktır

Bir hücre dizisi, referans biyolojik ürünle yapısal ve biyolojik fonksiyon olarak büyük benzerlik gösteren proteinler üretme becerisi nedeniyle seçildikten sonra, pek çok hücre flakonu içeren ana ve çalışır durumdaki bir hücre bankası oluşturacak şekilde büyütülür.[18] Üretim için biyoreaktörlerde büyütülen çoğu flakon, çalışan hücre bankasından gelir. Seri üretim, hücre dizisi büyütme, biyoreaktör koşulları, protein ekstraksiyonu ve saflaştırması, formülasyon ve ambalajlama gibi pek çok tescilli adım ve koşulu içerir. Bunlardan herhangi birinde oluşacak bir değişiklik, biyobenzerin karmaşık yapısını etkileyebilir ve bir veya daha fazla Kritik Kalite Özelliğinde değişime neden olabilir.[14]

Üretici sorumluluğunun desteklenmesi için politikaların, ürünlerin ayırt edilebilir isimlerle açık bir şekilde tanımlanmasını, eksiksiz tıbbi kayıtlar ve klinik verilerin kaynağını gösteren açıklayıcı etiketler sağlanmasını zorunlu kılması gerekmektedir. Hastaların yeterli şekilde korunması da kritik önem taşır. Uygulanacak politikalar, ilgili kişilerin yeterince bilgilendirilmesini sağlamalı; reçete yazımından, dağıtım ve kullanıma kadar uzanan süreçlerde alınması gereken önlemleri içermeli; ayrıca tedavi eden hekimin de hastaya tam olarak hangi biyolojik ilaçların verileceğinin belirlenmesi sürecine katılmasını sağlamalıdır.



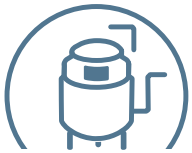
Üretimde Kalite Kontrolü

Amgen®, kalite kontrolü üretim işlemine entegre eden bir "Tasarımla Kalite" (Quality by Design, QbD) yaklaşımını benimsemiştir.

QbD yaklaşımı aşağıdakilerin sürekli izlenmesini öngörür:[20]

Laboratuvar

Malzemeler



Üretim

Ambalajlama, etiketleme

Tesisler, ekipman

Biyobenzerliğin Belirlenmesi

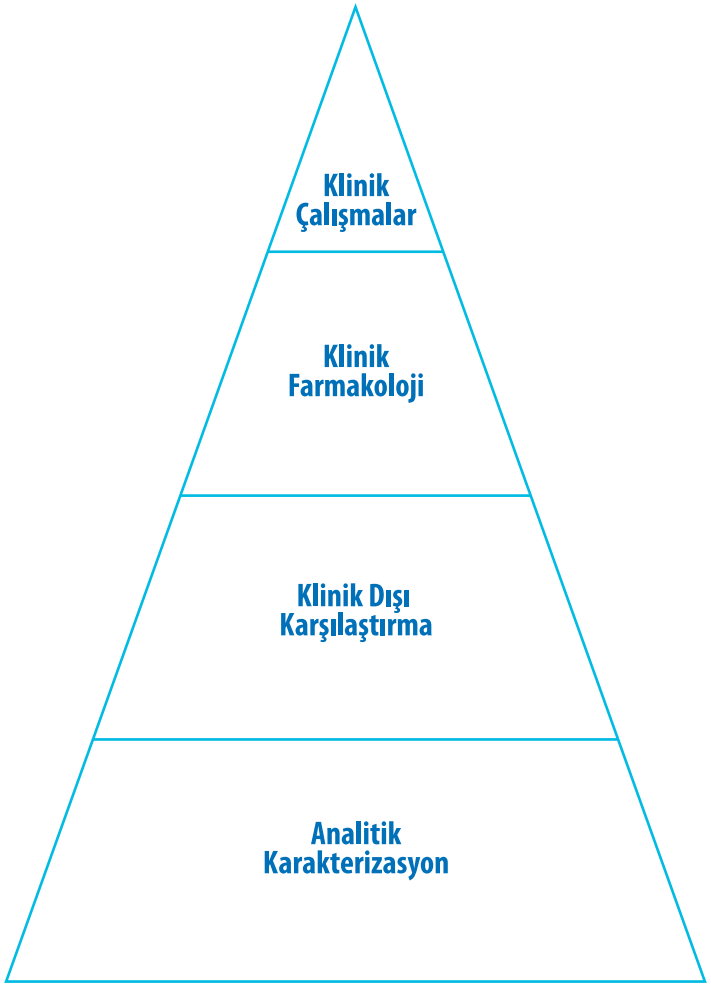
Benzerlik, analitik karakterizasyon, klinik olmayan değerlendirmeler, farmakokinetik/farmakodinamik (Pharmacokinetic, PK/ Pharmacodynamic, PD) verileri, immünojenisite verileri ve karşılaştırmalı klinik çalışmalar dahil kanıt bütünlüğü yoluyla belirlenir.[5] Analitik verilerde ve PK/PD verilerinde yüksek oranda benzerlik olması, biyobenzerle referans ürün arasında klinik farklar olması ihtimalinin daha düşük olduğu anlamına gelir.[19] Biyobenzerliğin belirlenmesinde kullanılan işlemler şunlardır:

- ***Analitik karakterizasyon: Biyobenzer proteinin birincil (yani amino asit dizilişi) ve yüksek seviyeli yapıları (ikinci, üçüncü ve dördüncü derece) analiz edilir. Ayrıca proteinin enzimatik translasyon sonrası modifikasyonları (ör. glikozilasyon, fosforilasyon), potansiyel varyasyonları (ör. oksidasyon) ve kasıtlı kimyasal modifikasyonları da (ör. PEGilasyon yerleri) değerlendirilir.[5]***

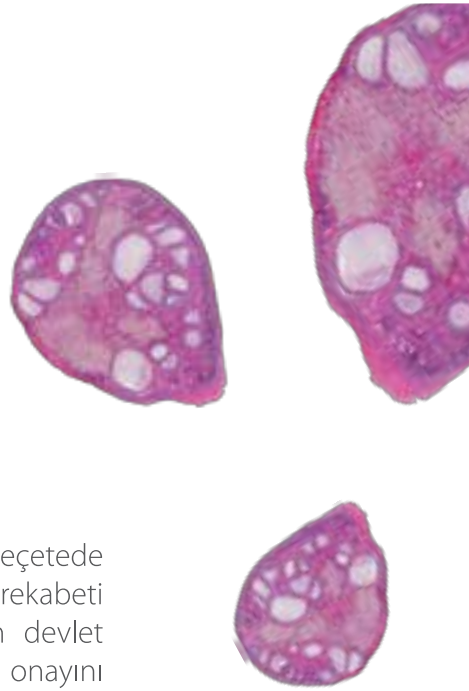
- ***Klinik dışı karşılaştırma: Biyobenzer adayın yapısı, referans biyolojik ilacın yapısıyla yakından karşılaştırılır. Ardından, biyobenzer, biyolojik aktivitesinin, etkililiğinin ve etki mekanizmasının referans biyolojik ile yüksek oranda benzerlik gösterdiğinden emin olunması için ek fonksiyonel karşılaştırma testlerinden geçer.[5]***

- ***Klinik farmakoloji: Bu profiller, yalnızca fonksiyonel deneyler ve fizikokimyasal karakterizasyon yoluyla uygun biçimde öngörülemeyeceğinden, biyobenzerler için PK/PD ve immünojenisite analizleri gereklidir.[5]***

- ***Klinik çalışmalar: Aktif karşılaştırmalı klinik çalışmalar, biyobenzerle referans ürün arasında güvenlilik ve etkililik anlamında klinik açıdan önemli bir fark olmadığını onaylar.[5] Biyobenzer (B) ile referans (R) ürün arasındaki tüm önemli farkların gösterilmesi için eşdeğerlik çalışmaları yapılır.***



İkame



İkame, kanunen izin verilen ve bir eczacı tarafından hastaya reçeteyi yazan hekimin önceden izni olmadan reçetede yazılan ilaçtan farklı bir alternatif biyolojik ilacın verilebilmesini içeren bir uygulamadır. Bu uygulama, rekabeti kolaylaştırmak ve maliyet tasarrufu sağlamak amacıyla kullanılabildiğinden, kanun (veya ödemeyi yapan devlet kurumunun politikası) eczacıların reçeteye yazılan biyolojik ilaca bakmadan ve ilacı yazan hekimin önceden onayını almadan daha düşük maliyetli veya tercihli biyolojik ilacı dağıtması gerektiği hususunu şart koşabilir. "Otomatik ikame", bu uygulamayı tanımlamak için sıkça kullanılan bir terimdir.

Tarihsel olarak, otomatik ikame, markalı bir ilacın, genelde daha düşük maliyetli ve kimyasal açıdan eş bir muadil ilaçla değiştirilmesi uygulamasını içermektedir. Bu tür maliyet odaklı ikameler, genel olarak karmaşık değildir çünkü markalı ilaçla muadil kimyasal ilacın aktif bileşenleri aynıdır. Ancak, biyolojik ilaçlar söz konusu olduğunda, ilaçlar arasındaki doğal farkları telafi etmek için eczacı tarafından farklı şekilde ikame yapılmalıdır. Burada, öngörülebilir kimyasal reaksiyonlar yerine hücre dizisinden hücre dizisine farklılık gösteren canlı hücreler söz konusudur. Dolayısıyla, biyoteknoloji söz konusu olduğunda biyolojik ilaçlar arasında bazı farklar olması beklenir ve kaçınılmazdır.

Biyolojik ürünler arasındaki her fark önemli değildir. Ancak, bazı farklar bazı hastalarda önemli olabilir. Örneğin, bazı hastaların bağışıklık sistemleri bu ürünlere farklı tepkiler gösterebilir ve diğer ürünlerde görülmeyen yan etkiler veya advers olayların oluşmasına neden olabilir. Biyolojik ilaç ikame süreçlerinde, hasta ve hekimin hastaya tam olarak hangi ilacın verildiğinin bilinmesi sağlanmalıdır. Böylece, hastaya uygun tedavi sağlanabilir ve olası advers olaylar doğru şekilde ilişkilendirilebilir.

Değiştirilebilirlik

FDA mevzuatına göre,
"Bir biyolojik ürünün değiştirilebilir olması için, biyobenzer olmasının yanı sıra daha ileri inceleme ve testlerle ek bazı gereksinimleri daha karşılaması gerekir. Değiştirilebilir bir ürünün, herhangi bir hastada referans ürünle aynı klinik sonuçları oluşturduğunu göstermek üzere üreticisinin ek bazı bilgileri sağlaması gerekir. Ayrıca, bir hastaya birden fazla kez uygulanan bir ürün için, üreticisinin ürünler arasında değişim ya da geçiş yapılması durumunda güvenlilik ve etkililikte azalma riski açısından değerlendirme yapılabilmesi için veri ve bilgi sağlaması da gerekmektedir.

Sonuç olarak, bir ürünün değiştirilebilir olarak onaylanması, reçete eden hekime sorulmaksızın o ürünün referans ürün yerine verilebilmesi anlamına gelmektedir. Örneğin, biyolojik ürün kullanan bir romatoid artrit hastasını düşünelim. Referans ürün yerine biyobenzer bir ürünü alabilmesi için hastanın o biyobenzer ürünü reçete ettirmesi gerekir. Ancak, değiştirilebilir olarak onaylanmış bir ürün söz konusu olduğunda, eczacı reçete eden hekime danışmadan biyobenzer ürünü hastaya verebilir."

İzlenebilirlik

Hastaların korunması ve tüm advers olayların hızla tespit edilmesi, raporlanması ve doğru ürün ve üretici ile ilişkilendirilebilmesi için tüm biyolojik ürünler için titiz bir farmakovijilans yaklaşımı gereklidir.[20,21] Tüm biyolojik ilaçlar ve biyobenzerlerin ürün yaşam döngüsü boyunca izlenip takip edilebilmesi, hasta güvenliğinin iyileştirilmesi açısından kritik önem taşır.

Hekimler ve eczacılar, her bir hastaya en iyi reçetenin yazılmasını sağlamak için spesifik tedavilerle bağlantılı advers olaylar hakkında doğru bilgilere sahip olmalıdır. Mevcut Uluslararası Tescilsiz İsim (International Non-proprietary Name, INN) sistemi dahilinde, bir referans biyolojik ilaç veya biyobenzer için tek bir isim kullanılabilmekte, bu da izlenebilirliği zorlaştırmakta hatta imkansız hale getirmektedir.[5,22,23] Bu durum, advers olayları bildirenlerin, advers olayın hangi ilaçtan kaynaklandığını belirleyememesine yol açmaktadır.[21] Benzer şekilde, tedavi eden hekim de eczacının hastaya tam olarak hangi ilacı verdiğini bilememektedir.[23,25] Sağlık yetkilileri, bu endişelere yanıt olarak, tescilsiz isimlere, biyobenzerleri referans ürünlerden ve birbirlerinden ayıracak, biyolojik niteleyici adı verilen benzersiz, dört harfli bir kodun eklendiği daha sıkı bir isimlendirme sistemi önermiştir.[22,24] Rastgele isimler yerine hatırlanabilecek niteleyicilerin kullanılması, izlenebilirlik önlemleri ve genel anlaşılırlık açısından faydalı olabilecektir.

Klinik Çalışmalar

Tarihsel olarak, bir ilacın bir muadili ilk piyasaya sürüldüğünde, ilacın satışları büyük bir hızla ve neredeyse tamamen marka ilaçtan muadil ilaca kaymıştır. Eczacılar ve ödemeyi yapan taraflara sağlanan maliyet tasarrufuna dayanan bu değişimde, ilaç yazan hekimler nadiren rol oynamıştır. Bu durumun mümkün olmasının sebebi, marka ilaçlarla muadil ilaçların aynı olmasıdır.

Diğer yandan, biyobenzerler dahil bir biyolojik ilaçtan bir diğerine geçiş yapılırken, klinik değerlendirmeler ve ilacı yazan hekimin kararı gözetilmelidir. Biyolojik ilaçlar arasında doğal ve zaman içinde değişen farklar mevcuttur çünkü bu ilaçlar, kimyasal reaksiyonlar yoluyla değil, canlı organizmalar kullanılarak üretilmektedir.

Biyolojik ilaçlar güçlü ilaçlardır, ancak kullanımları biyoteknoloji bilimiyle tutarlı olmalıdır. İlaç kodeksleri ve diğer alım önlemleri, yeterli klinik seçenekleri sağlamalı ve hekimlerin, özellikle de uygulanan mevcut tedavilere iyi yanıt veren hastalar söz konusu olduğunda hasta çıkarını gözeterek ilaç yazmaya devam etmesi sağlanmalıdır.

- Amgen®'de misyonumuz hastalara hizmet etmektir ve kalite tüm faaliyetlerimizin temelinde yer alır.
- Biyobenzerlerimiz, inovatif biyolojik ilaçlar için kullanılan aynı yüksek standartlara uygun şekilde üretilmektedir.
- Amgen®'in biyobenzer klinik geliştirme programı, biyobenzerler ile referans biyolojik ürünler arasındaki yüksek benzerlik düzeyinin sıkı şekilde değerlendirilmesi için tasarlanmıştır.

REFERANSLAR:

1. Sekhon ve Saluja. Biosimilars. 2011;1:1–11.
2. Sathish et al. Nature Reviews Drug Discovery. 2013;12:206–324.
3. Zangh N, Chi E. Statistical considerations for the development of biosimilar products. GaBI J. 2014;3(1):215
4. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA). Biologics Price Competition and Innovation. 2009;H.R. 3590–697. Alıntı: 16 Temmuz 2015. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf.
5. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA). Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product: Guidance for Industry. 2015. Alıntı: 26 Nisan 2015. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCompliance-RegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf.
6. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol. 2008 Mar;19(3):411-9. Epub 14 Eylül 2007
7. Weise et al. Blood. 2012;120:5111–5117.
8. Assogenerici. Biosimilars: About to leap? 2012. Alıntı: 15 Temmuz 2015. http://www.assogenerici.org/articolihome/Convegno_2012/PRESENTAZIONE_IERVOLINO_IMS.pdf.
9. Shapiro M. USFDA Danışma Kurulu. 2012. Alıntı: 26 Nisan 2015. http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf.
10. Camacho L, et al. Cancer Med. 2014;3(4): 889–899.
11. Roger SD. Nephrology. 2006;11:341–346.
12. Bayer. Aspirin Comprehensive Prescribing Information. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/4012B1_03_Appd%201-Professional%20Labeling.pdf.
13. Lipman NS et al. ILAR J. 2005;46(3):258–268.
14. Mellstedt H, et al. Ann Oncol. 2008;19:411–419
15. McCamish ve Woollett. Clin Pharmacol & Ther. 2012;91:405–417.
16. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA). Quality considerations in demonstrating biosimilarity of a therapeutic protein product to a reference product: Guidance for industry. 2015. Alıntı: 16 Temmuz 2015. http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm291134.pdf.
17. Alessandri L, et al. MAbs. 2012;4:509–520.
18. Chartrain ve Chu. Curr Pharm Biotech. 2008;8:447–467.
19. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA). Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product: Guidance for Industry. 2015. Alıntı: 4 Kasım 2016. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf.
20. Kozlowski S. Biotechnology Technology Summit. 2014. Alıntı: 26 Nisan 2015. https://www.ibbr.umd.edu/sites/default/files/public_page/Kozlowski%20-%20Biomanufacturing%20Summit.pdf.
21. Felix et al. Nat Biotechnol. 2014;32(2):128–130.
22. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA). Nonproprietary Naming of Biological Products: Guidance for Industry. 2015. Alıntı: 11 Temmuz 2016. http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm459987.pdf.
23. Alexander EA. GaBi J. 2014;3(1):10–12.
24. Dünya Sağlık Örgütü. Biological qualifier: An INN proposal. 2015. Alıntı: 11 Temmuz 2016. http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201506.pdf.
25. Chin WW. 2011. Nat Biotechnol. 2014;32(2):128–130.

AMGEN®

VAP-TUR-000096