# Biyoteknoloji İlaçlarında Gelişmeler

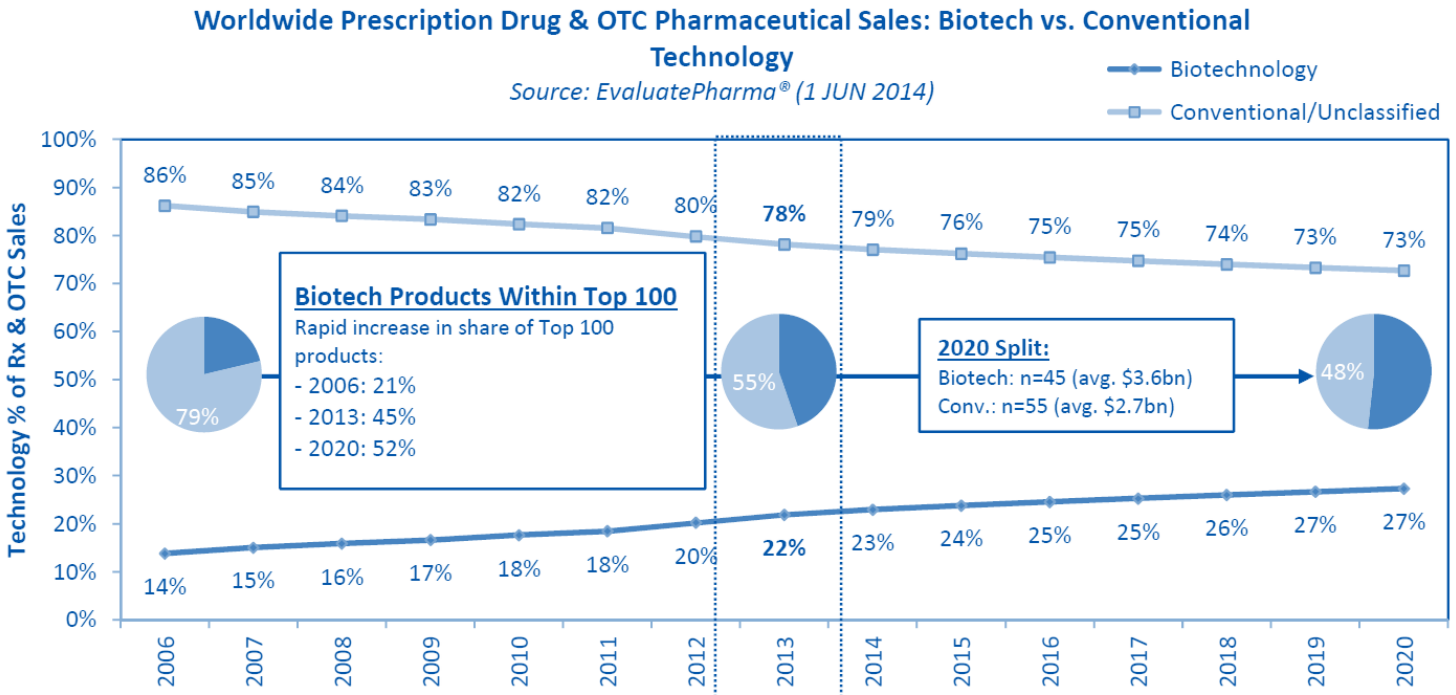
25.02.2015, ITF Farmakoloji
Baran Ufuktepe

# İçerik

- Biyolojik ilaç tanımı
- Biyolojik tedavilerin dünü bugünü
- Biyolojik tedavilerle gelecek

# Biyolojik ürün nedir

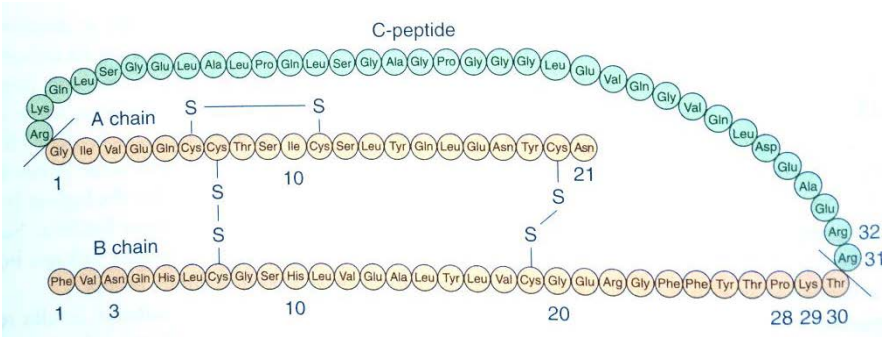
- Biyolojikler veya biyofarmasötikler biyolojik proses ile, canlı hücrelerde üretilen ve doğal biyolojik maddeleri taklit eden ilaçlardır (hormonlar gibi) [1]
- 2020'deki ilk 100 reçeteli ilaç içinde biyolojik ürünlerin satışın %50'sinden fazlasına ulaşması beklenmektedir [2]





1- Kumar R, Singh J. Biosimilar drugs: Current status. Int J App Basic Med Res 2014;4:63-6.
2- EvaluatePharma June 2014. world preview 2014, outlook to 2020 Report

# Insulin


| | DURATION OF ACTION | 2010 SALES $MILLION | 2016 SALES $MILLION |
|---|---|---|---|
| ELI LILLY | | | |
| Humulin (human insulin) | Short and intermediate formulations | 1088.9 | 1407.5 |
| Humalog (insulin lispro) | Rapid-acting | 2054.2 | 3117.5 |
| Total Eli Lilly insulin sales | | 3143.1 | 4525 |
| NOVO NORDISK | | | |
| Novolin (human insulin) | Short and intermediate formulations | 2108.5 | 1963.7 |
| Novolog (insulin aspart) | Rapid-acting | 3515.9 | 5430.3 |
| Degludec (insulin degludec) | Ultra-long-acting | 0 | 1855.3 |
| Levemir (insulin detemir) | Long-acting | 1226.6 | 1964.5 |
| DegludecPlus (NN-5401) | Ultra-long-acting | 0 | 947.7 |
| Total Novo Nordisk insulin sales | | 6851 | 12161.5 |
| SANOFI | | | |
| Insuman (human insulin) | Short and intermediate formulations | 176.6 | 175.4 |
| Lantus (insulin glargine) | Long-acting | 4660.9 | 6260.2 |
| Apidra (insulin glulisine) | Rapid-acting | 235 | 587.9 |
| Total Sanofi insulin sales | | 5072.5 | 7023.5 |
| MANNKIND | | | |
| Afrezza | Inhaled insulin | 0 | 689.3 |
| Total Mannkind insulin sales | | | 689.3 |
| TOTAL INSULIN SALES | | 15,066.6 | 24,399.3 |

TABLE 1: HUMAN INSULINS AND INSULIN ANALOGS

Spotlight On... DIABETES PUBLISHED JANUARY 2012. To sign up to the spotlight on… report and receive it on a quarterly basis, please visit: go.thomsonreuters.com/spotlightsignup
Katzung et al. Basic & Clinical Pharmacology 12th Edition. Lange

# Sınıflama

- Protein temelli tedaviler
- Monoklonal antikorlar
- Peptit ilaçlar
- Gene tedavisi
- RNA temelli tedaviler

# Biyolojik ürün (FDA)

- Biyolojik ürünler -diğer ilaçlar gibi- insanlarda tedavi, koruyucu tedavi veya kür için kullanılmaktadır. Kimyasal olarak sentezlenen iyi tanımlanmış yapısı olan ve tamamiyle nitelenmiş küçük molekül ağırlıklı ilaçların aksine, biyolojik ürünler yaşayan materyalden --insan, hayvan veya mikroorganizma-- köken alır, kompleks yapıdadır ve tam olarak nitelenemezler.
  - *«Section 351 of the Public Health Service (PHS) Act defines a biological product as a "virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, or analogous product, … applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human beings." FDA regulations and policies have established that biological products include blood-derived products, vaccines, in vivo diagnostic allergenic products, immunoglobulin products, products containing cells or microorganisms, and most protein products. Biological products subject to the PHS Act also meet the definition of drugs under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDC Act). Note that hormones such as insulin, glucagon, and human growth hormone are regulated as drugs under the FDC Act, not biological products under the PHS Act.»*

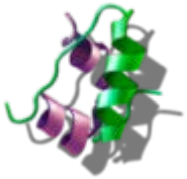
Giriş tarihi: 18.02.2015
http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/%20HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113522.htm

# Biyolojikler: büyük, kompleks moleküller

Küçük molekül

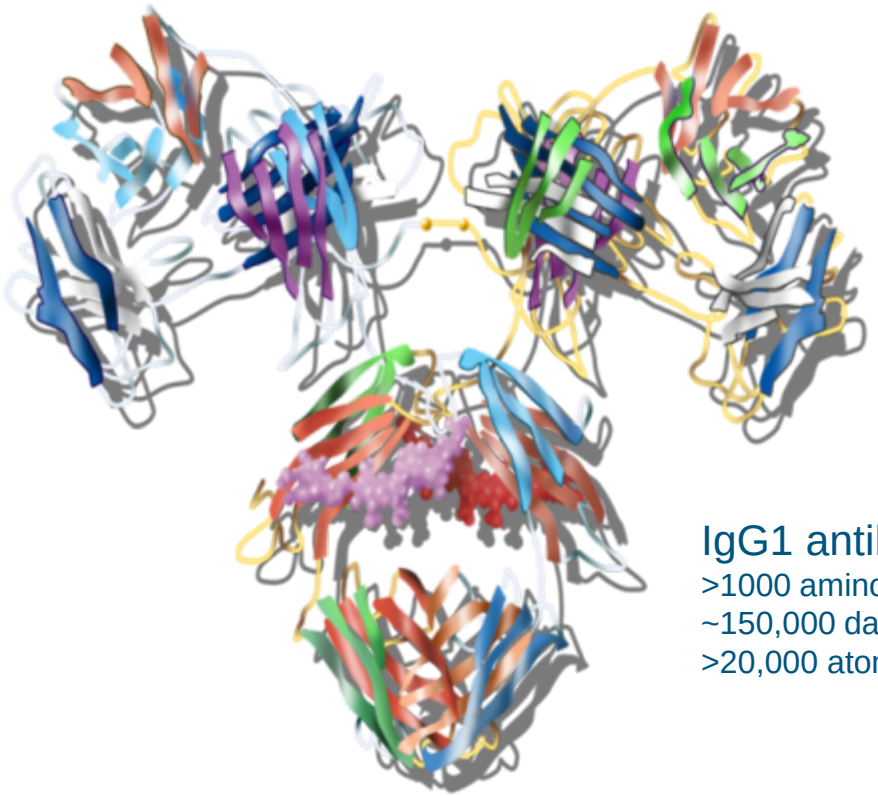
Biyolojikler

Acetyl-salicylic acid
~180 dalton
21 atom



Insulin
51 amino asit
~5,800 dalton
788 atom

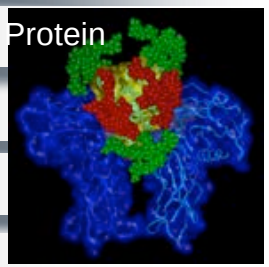
Somatropin
191 amino asit
~22,000 dalton
3091 atom



IgG1 antibody
>1000 amino asit
~150,000 dalton
>20,000 atom

# Biyolojik ilaçlar neden farklı

| | | Biyolojikler (Protein kökenli ilaçlar) | Farmasötikler (Kimyasal kökenli ilaçlar) |
|---|---|---|---|
| Özellikler | Boyut | Büyük | Küçük |
| | Yapı | Kompleks | Basit |
| | Stabilite | Kompleks degradasyon | i tanımlanmış degradasyon |
| | Değişkenlik | Heterojen ürün | Tek tanımlanan yapı |
| Üretim | | Yaşayan benzersiz hücre bankası; Birebir kopyalamak olası değil | Öngörülebilir kimyasal reaksiyon; Birebir kopyası yapılabilir |
| Nitelik | | Çoğu ürün iyi karakterize; Yapı- fonksiyon ilişkisi belirsiz | Tamamiyle nitelemek kolay |
| Saklama ve taşıma | | Saklama ve taşıma koşullarına daha duyarlı | Daha stabil |
| İmmunojenisite | | Yüksek potansiyel | Düşük potansiyel |



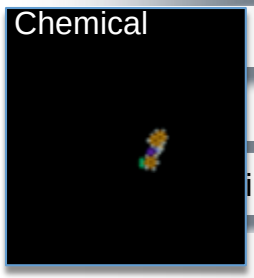




Image Source: Tim Osslund photographer (Amgen staff); Amgen Usage Rights: Unlimited world-wide usage rights for an unlimited time. Images not to scale.

**Data source: Prugnaud JL. Br J Clin Pharmacol. 2007;65:619-620; Roger SD. Nephrology. 2006;11:341-346; Patel J. BioProcess International. 2011;20:20-31**

# Tarihçe

- MÖ 200 yılında Çin'de aşı
- Yaklaşık 100 yıl önce difteri toksini verilen hayvanların serumunun insanlar için koruyuculuğu
- 1880 bakteriyi öldürmeyen ancak toksini nötralize eden bir antitoksin geliştirerek ilk nobel ödülünü aldı [1]
- 1975'te monoklonal antikorları üretmek için hibridoma teknolojisinin keşfi nobel ödülü aldı [2]

Niels K. Jerne
Prize share: 1/3

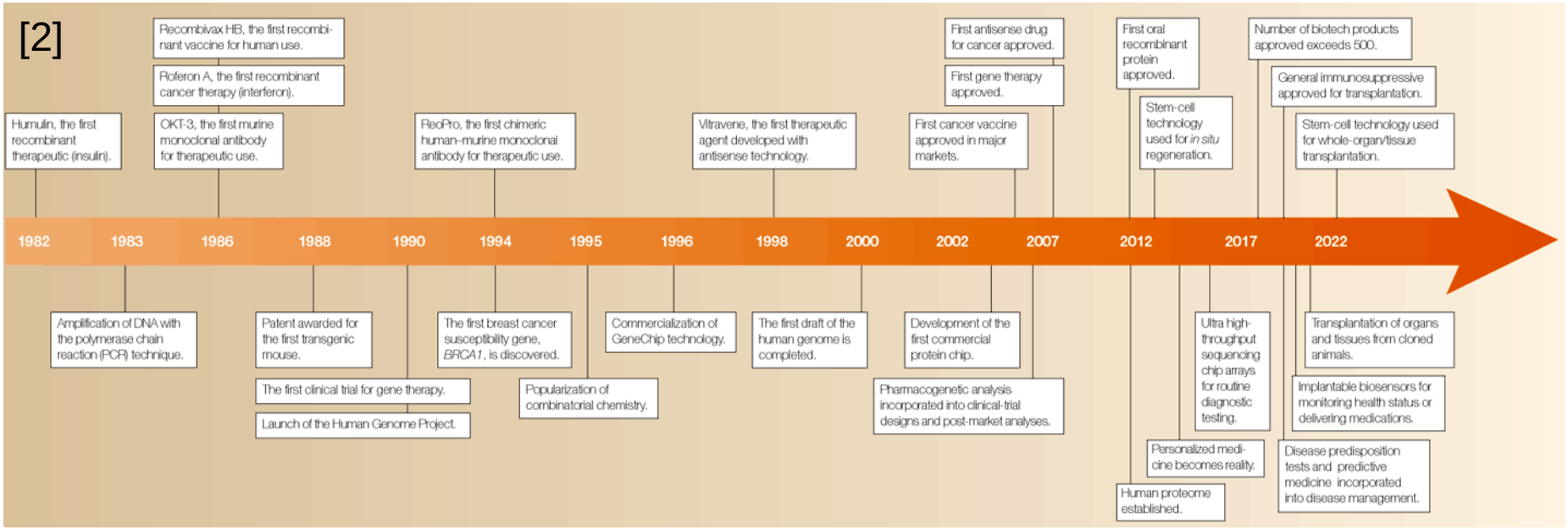
Georges J.F. Köhler
Prize share: 1/3

César Milstein
Prize share: 1/3

1- Dimitrov DS, Marks JD. Therapeutic Antibodies: Current State and Future Trends – Is a Paradigm Change Coming Soon? Methods Mol Biol. 2009 ; 525: 1–xiii. doi:10.1007/978-1-59745-554-1_1.
2- "The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 18 Feb 2015.

# Tarihçe

- 1986'da CD3 spesifik monoklonal antikor muromunomab akut transplant reddi tedavisinde FDA tarafından onaylanarak insanda ilaç olarak kullanılan ilk terapötik antikor oldu.
- Günümüze kadar kanser, otoimmun ve inflamatuar hastalıklar ile bu teknolojiyle bir çok yeni tedavi alternatifi geliştirildi [1]



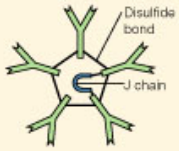
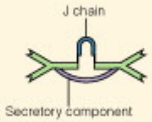

1-Olive Leavy, Therapeutic antibodies: past, present and future. Nature Reviews Immunology. doi:10.1038/nri2763
2-Nagle T et al. The further evolution of biotechNature Reviews Drug Discovery 2, 75-79 (January 2003)

# Altyapı

- Proteomik
- Rekombinant teknoloji
- Genom projesi

# Antikor – monoklonal antikor

TABLE 17.1 **A Summary of Immunoglobulin Classes**

| Characteristics | IgG | IgM | IgA | IgD | IgE |
|---|---|---|---|---|---|
| |  |  |  |  |  |
| Structure | Monomer | Pentamer | Dimer (with secretory component) | Monomer | Monomer |
| Percentage of total serum antibody | 80% | 5–10% | 10–15%* | 0.2% | 0.002% |
| Location | Blood, lymph, intestine | Blood, lymph, B cell surface (as monomer) | Secretions (tears, saliva, mucus, intestine, milk), blood lymph | B cell surface, blood, lymph | Bound to mast and basophil cells throughout body, blood |
| Molecular weight | 150,000 | 970,000 | 405,000 | 175,000 | 190,000 |
| Half-life in serum | 23 days | 5 days | 6 days | 3 days | 2 days |
| Complement fixation | Yes | Yes | No† | No | No |
| Placental transfer | Yes | No | No | No | No |
| Known functions | Enhances phagocytosis; neutralizes toxins and viruses; protects fetus and newborn | Especially effective against microorganisms and agglutinating antigens; first antibodies produced in response to initial infection | Localized protection on mucosal surfaces | Serum function not known; presence on B cells functions in initiation of immune response | Allergic reactions; possibly lysis of parasitic worms |

*Percentage in serum only; if mucous membranes and body secretions are included, percentage is much higher.
†May be yes via alternate pathway.

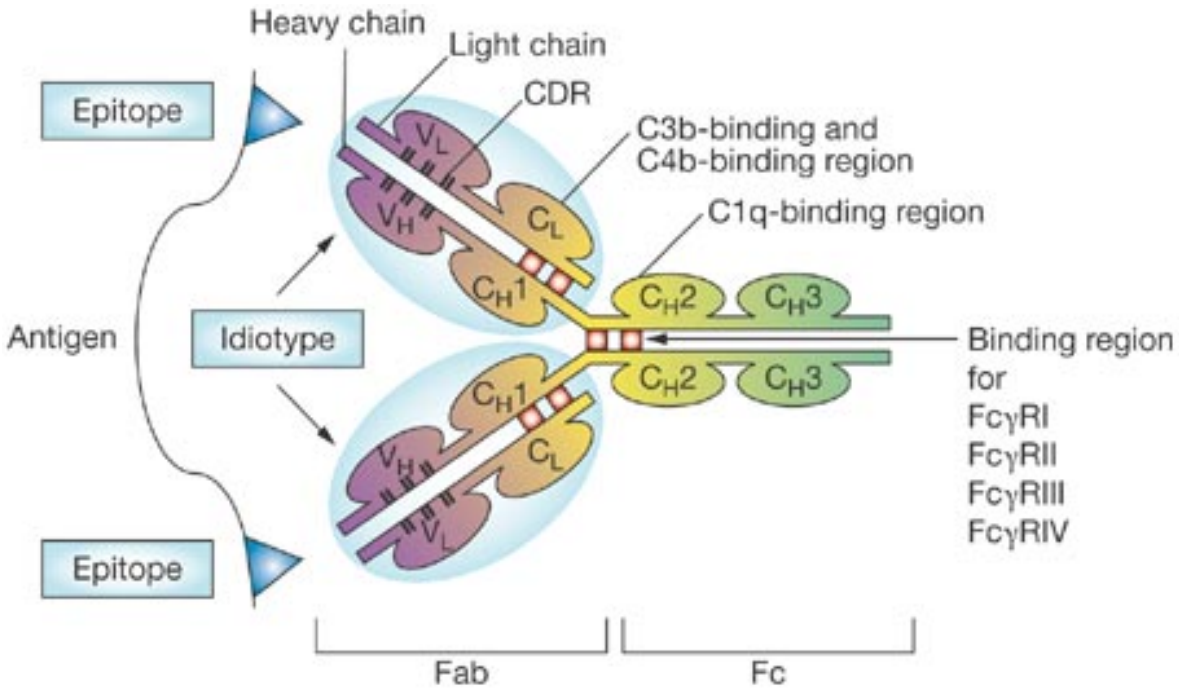
# Monoklonal antikorlar neden özel?

- Yaklaşık 45 antikor temelli tedavin 2013'te 63 milyar dolarlık tedavi maliyeti oluşturdu [1]
- Monoklonal antikorlar en hızlı büyüyen farmasötik alan.
- Güncel araştırmalar yoğun bir biçimde antikor teknolojisinin gelişimi ve etkinliğinin artırılması için yürütülüyor
- Ticari sürdürülebilirlikleri konusunda ciddi tartışmalar sürüyor.[2]

1- Spiess, C., et al., Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. Mol. Immunol. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2015.01.003
2- Liu JKH. The history of monoclonal antibody development  Progress, remaining challenges and future innovations. Annals of Medicine and Surgery 3 (2014) 113e116

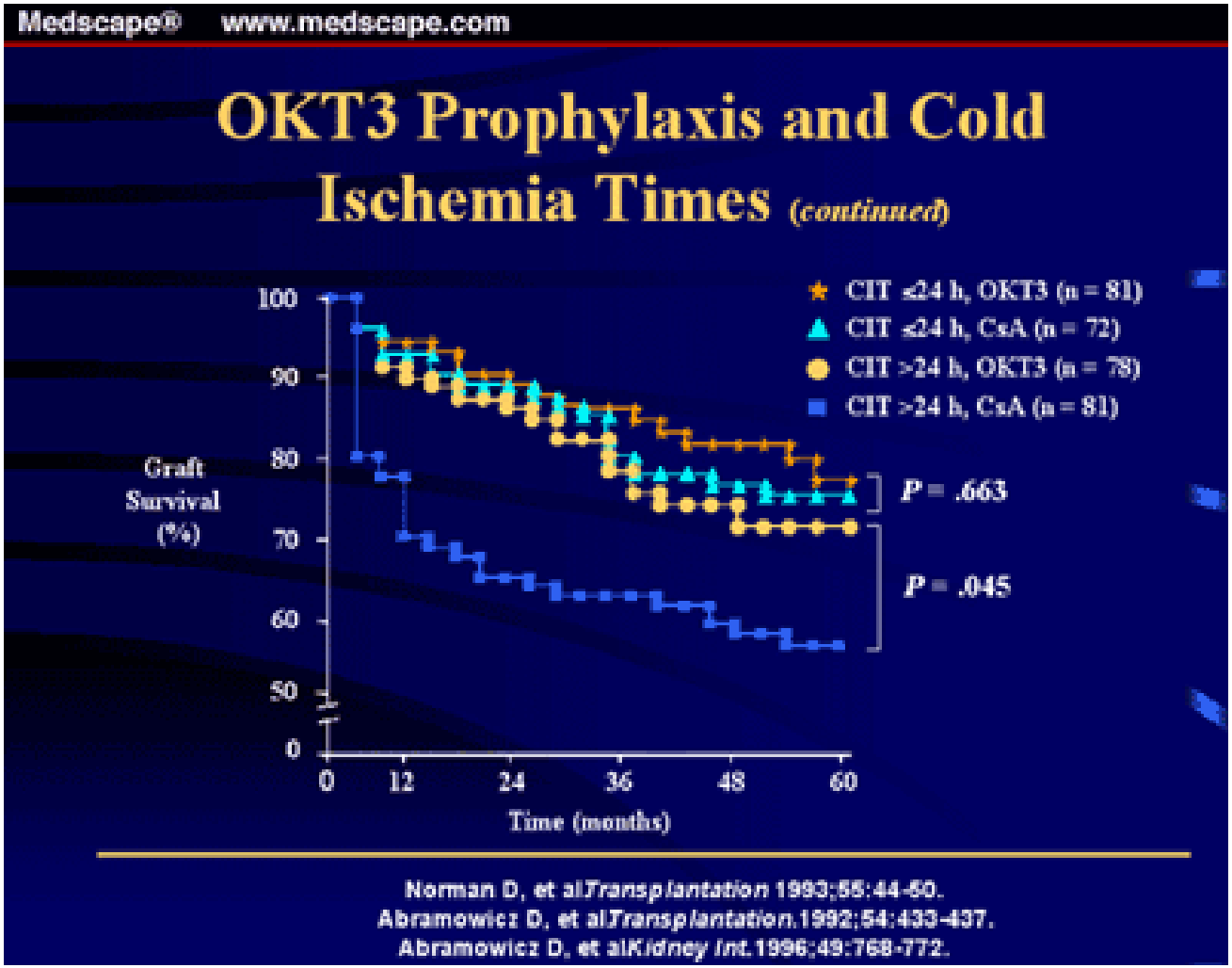
# Monoklonal antikor

**Ig G'nin yapısı**



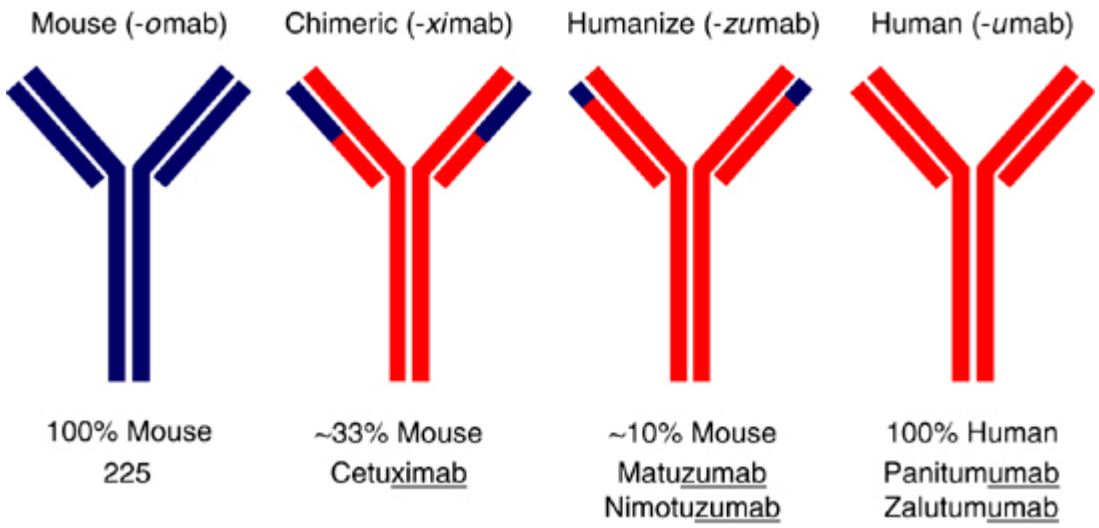

Bayry J et al. (2007) Monoclonal antibody and intravenous immunoglobulin therapy for rheumatic diseases: rationale and mechanisms of action Nat Clin Pract Rheumatol 3: 262–272 doi:10.1038/ncprheum0481

# İlk mab'a ne oldu



# Kökeni

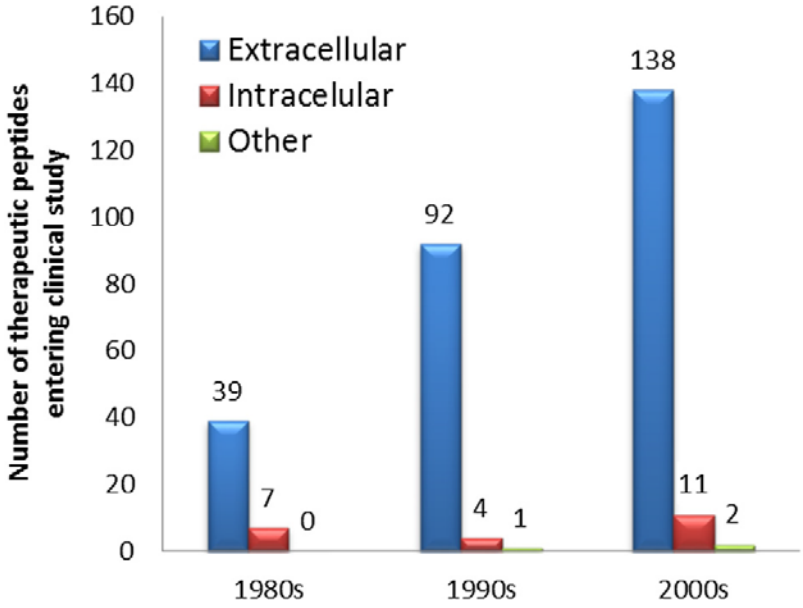
- EGFR monoklonal antikorları




Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. Oncogene (2007) 26, 3291–3310

# Kısıtlılıklar

- Genomik alanındaki gelişmeler bir çok hücre içi yolağın daha fazla aydınlanmasını ve protein-protein etkileşimlerinin anlaşılmasını sağladı.
- Hücre yüzeyinde henüz keşfedilmemiş veya etkileri net olarak anlaşılmayan, standart tedavilerin etki etmediği bir çok protein yapı mevcut
- Hücre yüzeyindeki etkileri belirgin olan büyük biyolojiklerin hücre içindeki etkileri indirekt ve kısıtlı


Tsomaia N. Peptide therapeutics: Targeting the undruggable space. European Journal of Medicinal Chemistry xxx (2015) 1e12

# Kısıtlılıklar - Algoritma

- Yeni alternatiflerin yeri, basamaklandırma, alt gruplara göre tedavi

**Table 1. Overview of the currently available biologic DMARDs for the treatment of rheumatoid arthritis**

| Name | Target | Format | Mechanism | Administration | Approximate half-life* |
|---|---|---|---|---|---|
| **Etanercept** | TNF | Recombinant human fusion protein of the TNF receptor and the Fc portion of IgG1. | Works as a decoy receptor. It binds to soluble TNF, blocking the binding to its receptor | sc. injection once (50 mg), or twice (25 mg) a week | 3-6 days |
| **Adalimumab** | TNF | Fully human IgG1 MAb | Binding to TNF | sc. injection once every second week | 13 days |
| **Infliximab** | TNF | Chimeric murine-human IgG1 MAb | Binding to soluble and mb bound TNF | iv. infusion every 4-8 weeks | 9 days |
| **Golimumab** | TNF | Fully human IgG1 MAb | Binding to soluble and mb bound TNF | sc. injection once a month or iv. Infusion at 0 and 4 weeks, thereafter every 8 weeks | 13 days |
| **Certolizumab-pegol** | TNF | Humanized pegylated anti-TNF Fab' fragment | Binding to TNF | sc. injection once every second week | 14 days |
| **Anakinra** | IL-1 | Recombinant human IL-1 receptor antagonist | Binding to IL-1 type-1 receptor | sc. injection once a day | 4-6 hours |
| **Tocilizumab** | IL-6 | Humanized recombinant IgG1 MAb | Binding to soluble and membrane bound IL-6 receptor | iv. infusion every 4 weeks | 10-13 days |
| **Rituximab** | B cells | Chimeric murine-human IgG1 MAb | Binding to CD20 and depletion of CD20+ B cells | Two initial infusions 14 days apart. Courses may be repeated every 6 months or more frequently depending on disease activity | 18 days (range: 5-76 days) |
| **Abatacept** | T cells | Recombinant human fusion protein of the extracellular domain of CTLA-4 and the Fc portion of IgG1 | Binding to CD80/ CD86, blocking T-cell co-stimulation | iv. infusion every 4 weeks or sc. injection once a week | 13 days (range: 8-25 days) |

**Non-biologic** Tofacitinib — Janus kinase (JAK) inhibitor — Inhibitor of intracellular signaling pathways — Oral twice daily

**Biosimilar agents**

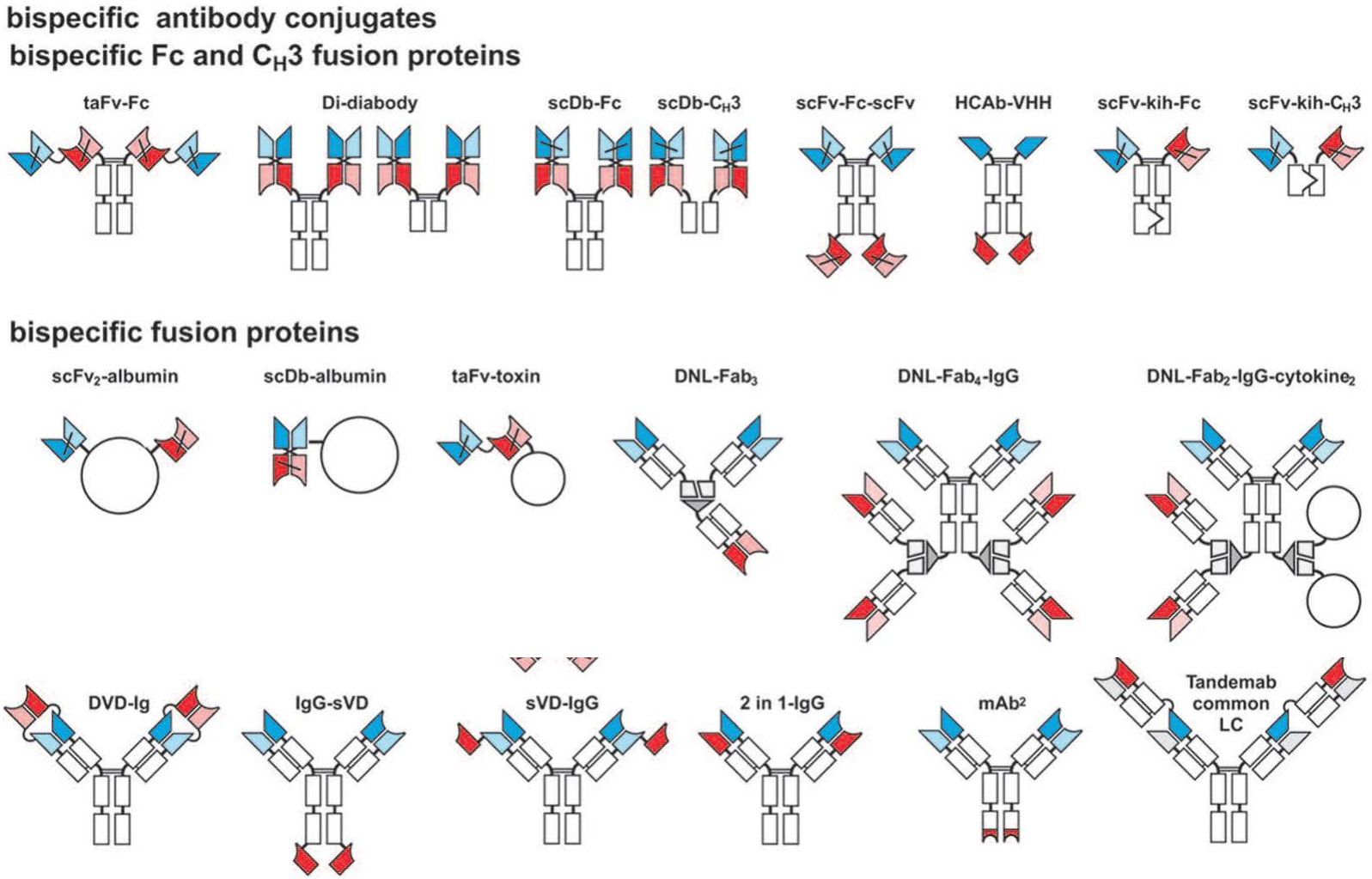
Vivar N, Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. F1000Prime Reports 2014, 6:31 (doi:10.12703/P6-31)

# Stabilite – saklama koşulları

- $IgG_4 > IgG_1$
- Oda ısısı
  - Lyofilizasyon?

Nergarrd MS et al. Stability of Monoclonal Antibodies at High-Concentration: Head-to-Head Comparison of the IgG1 and IgG4 Subclass. Journal of Pharmaceutical Sciences Volume 103, Issue 1, pages 115–127, January 2014
Breen ED et al. Effect of Moisture on the Stability of a Lyophilized Humanized Monoclonal Antibody Formulation. Pharmaceutical Research September 2001, Volume 18, Issue 9, pp

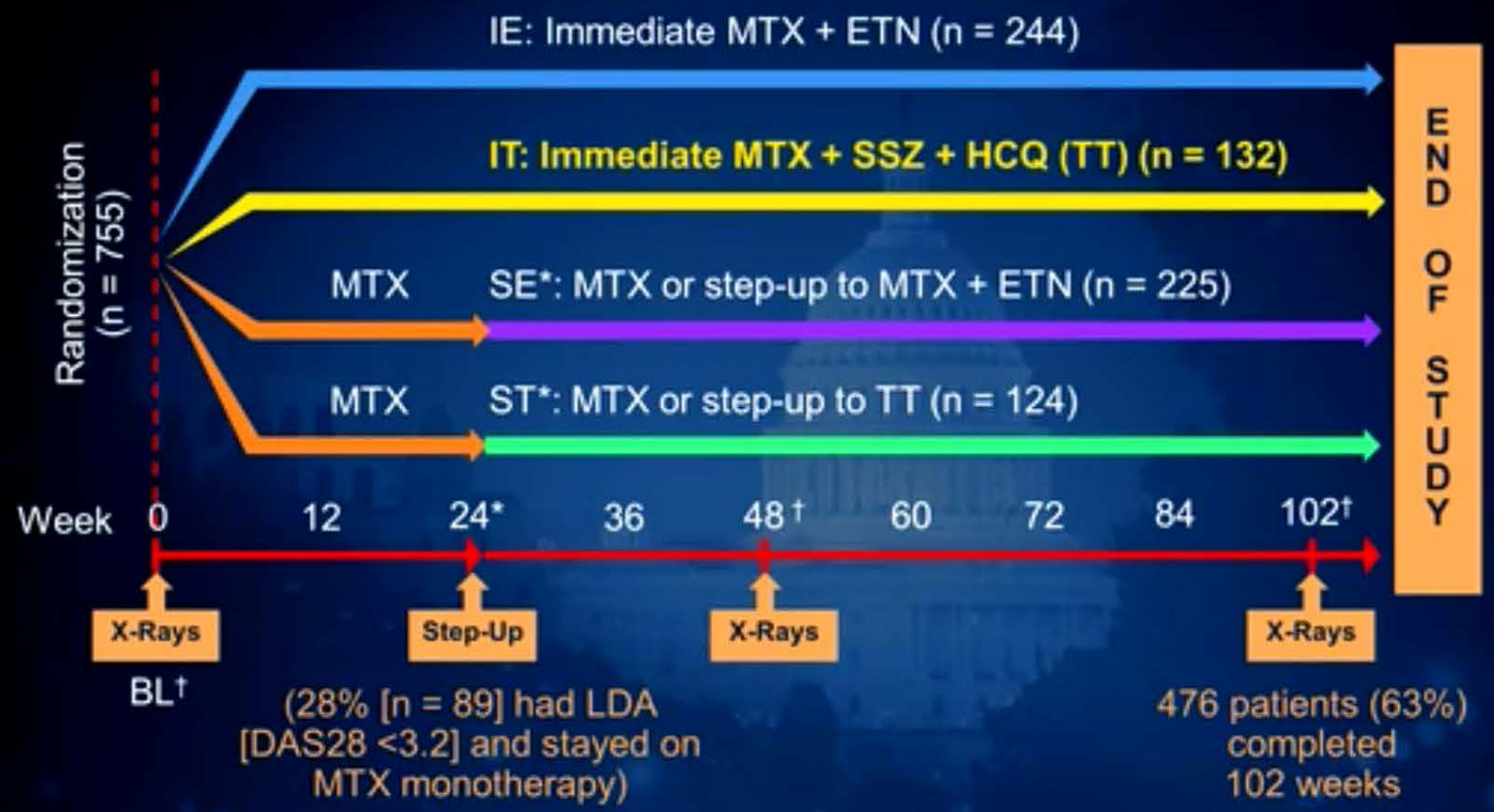
# 2 musluğu kapatmak



# Maliyet

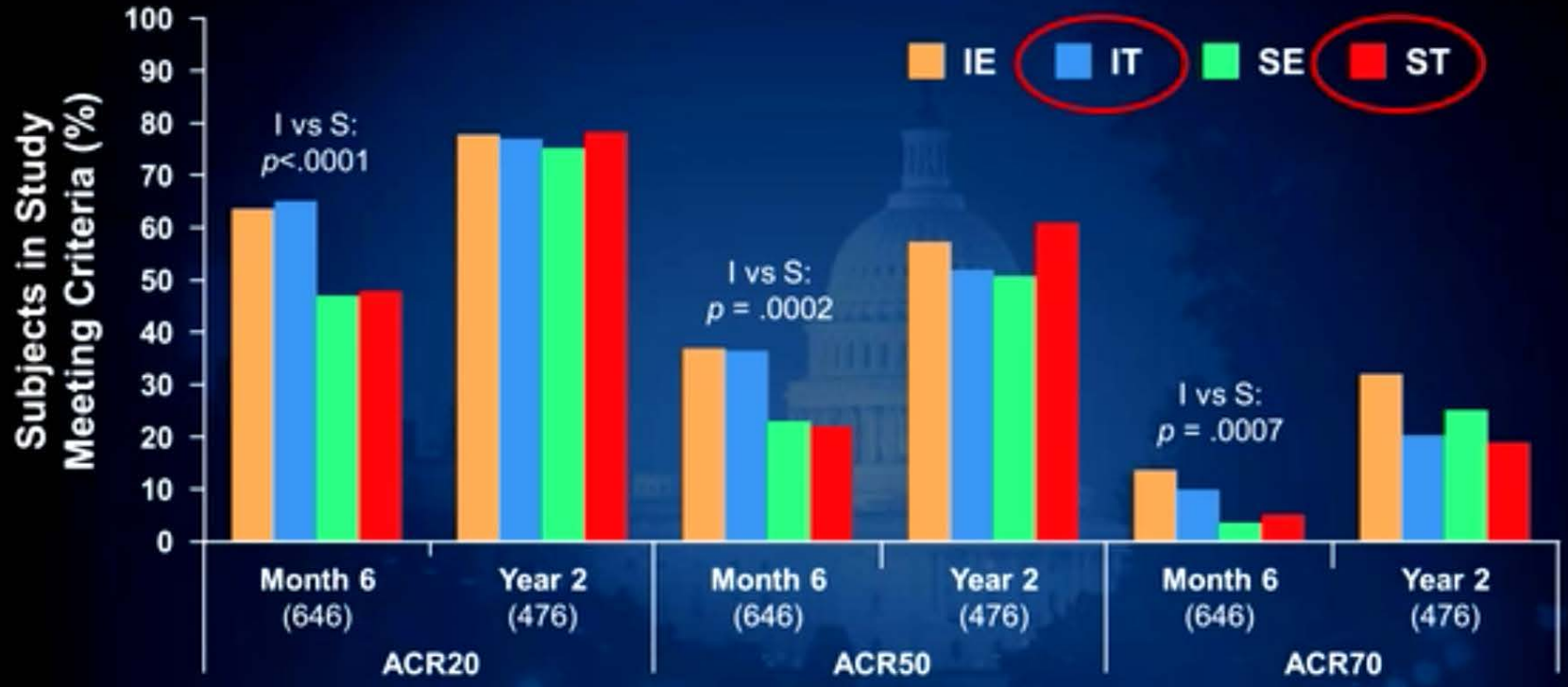
| | | Approximate US$/year | | |
|---|---|---|---|---|
| **Adalimumab** | Qweek | 13,000 | Qweek- | 26,000 |
| **Abatacept** | 750 mg | 22,000 | 1000 mg | 29,000 |
| **Etanercept** | | 13,000 | | |
| **Infliximab** | 3 mg/kg | 13,000 | 5 mg/kg | 22,000 |
| **Rituximab** | Q1 year | 11,000 | Q9m | 15,000 |
| **MTX** | 15 mg | 400 | 20 mg | 600 |

# TEAR: Study Design




Mean DAS28 from week 48-102 was *primary endpoint*.
*Step-up from MTX to ETN or SSZ + HCQ at week 24 if DAS28 ≥3.2; †X-rays of hands and feet at BL, weeks 48 and 102.
TEAR = Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis; SSZ = sulfasalazine; HCQ = hydroxychloroquine; TT = triple therapy; BL = baseline.
O'Dell JR, et al. Presented at: 2011 American College of Rheumatology (ACR) Annual Meeting; November 5-9, 2011; Chicago, IL. Abstract 1696.

# TEAR: ACR20/50/70 Responses at Month 6 and Year 2




- **Conclusion:** early benefit to aggressive treatment (but similar outcomes at 2 years, regardless of regimen)

Moreland LW, et al. *Arthritis Rheum*. 2009;60(Suppl 10):1895.

# TEAR: Radiographic and MRI Changes

- 474 patients with radiographs mean TSS change at 102 weeks:
  - IE (105 patients) = 0.48
  - IT (45 patients) = 2.12
- Percentage with no progression = 80% MTX/ETN, significantly better than triple therapy
- **Conclusion: TNFIs have positive effects on radiographic and MRI change**

**Moreland LW, et al. Presented at: American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting; November 7-11, 2010; Atlanta, GA. Abstract 1368.**

# Inadequate Treatment and Response to Therapy in RA

- 5864 PA Medicare and PACE patients with RA (1996-2004)
  - Seen by rheumatologists: 33% in first 12 months
  - DMARD use
    - 70% were NOT on any DMARD; 27% no therapy at all
    - 30% overall
      - 53%: if seen by a rheumatologist in baseline period
      - Only 8%: rheumatologist primary prescriber of DMARD therapy
    - DMARD use increased over time
      - Overall 24% (1996) → 43% (2003)
- 30% of patients failed to respond to anti-TNF therapy adequately
- Continued need for new therapies

**PACE = Program of All Inclusive Care for the Elderly.**

**Schmajuk G, et al. *Arthritis Rheum.* 2007:57;928. Mewar D, et al. *Br J Pharmacol.* 2011;162(4):785-791.**

# Targets

- JAK
- SYK
- BTK
- PDE4
- P13K

Yeni hedeflerle de başarı oranı benzer
ACR 20, 50, 70

# Hasta uyuncu

- Uygulama güçlüğü
- Uygulama frekansı

# Tekrar maliyet

**BİYOLOJİK İLAÇ**

Etken maddesi niteliğinin ve kalitesinin belirlenmesi için imalat süreci ve kontrolü ile birlikte fizikokimsayal biyolojik testler kombinasyonu gerektiren ve biyolojik bir kaynaktan imal edilmiş ya da esktre edilmiş üründür.
Bu ürünler;
İmmunolojik ürünler,
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, kromatografi vb.

**BİYOBENZER İLAÇ**

Ruhsatlı biyolojik referans bir ilaca benzerlik gösteren ilaçlara verilen addır.
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 sadece ticari ismi, görünüş ve ambalajlama özellikleri açısından, biyolojik referans ilaçlardan farklılık gösterir.

# Biyobenzer

**İnfliksimab**

Hepsini Seç | Seçimi İptal Et | Seçilenleri karşılaştır...

| Kullanıldığı Müstahzarlar | Firma | Miktar | Reçete | Durumu | Fiyat | Kamu Fiyatı | Birim Fiyatı | J/O | Resim |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Enjektabl Preparat** | | | | | | | | | |
| REMICADE KONSANTRE İ.V. İNFÜZYON ÇÖZELTİSİ HAZIRLAMAK İÇİN LİYOFİLİZE TOZ İÇEREN FLAKON 100 mg 1 flakon/kutu | MERCK SHARP & DOHME | 100 mg | Beyaz | İthal | 1.033,38 | 609,69 | 609,6900 /flakon | ORİJİNAL |  |
| REMSİMA IV KONSANTRE İNFÜZYON ÇÖZELTİSİ İÇİN LİYOFİLİZE TOZ İÇEREN FLAKON 100 mg 1 flakon/kutu | CELLTRION HEALTHCARE | 100 mg | Beyaz | Yerli | 1.013,63 | 598,04 | 598,0400 /flakon | ORİJİNAL |  |

# Biyobenzer mi Başka alternatifler mi

- Anti VEGF
- CATT: *Conclusions; Ranibizumab and bevacizumab had similar effects on visual acuity over a two-year period. Treatment as needed resulted in less gain in visual acuity, whether instituted at enrollment or after one year of monthly treatment. There were no differences between drugs in rates of death or arteriothrombotic events. The interpretation of the persistence of higher rates of serious adverse events with bevacizumab is uncertain because of the lack of specificity to conditions associated with inhibition of VEGF.*
- Bevacizumab* birim maliyeti: 37 TL
  Ranibizumab birim maliyeti: 1205 TL
  Aflibercept birim maliyeti ~1030 TL

| | |
|---|---|
| Barkod | 8699505762821 |
| **Fiyat** | **778,85** |
| Fiyat Tarihi | 06.05.2014 |
| İndirimler | **%22** / %1,5 |
| Kamu Fiyatı | **607,50** |
| Kamu Ödenen | **607,50** |
| Depocu Fiyatı (indirimli) | 627,68+KDV (489,59+KDV) |
| İmalatçı Fiyatı (indirimli) | 607,93+KDV (474,19+KDV) |
| KDV | %8 |
| Eşdeğer Grup | |
| J/O-Orijin | ORİJİNAL-İthal |
| Ruhsat Tarihi | 22.12.2005 |
| Raf Ömrü | 24 Ay |
| Özel Durumlar | |


16 enjeksiyon

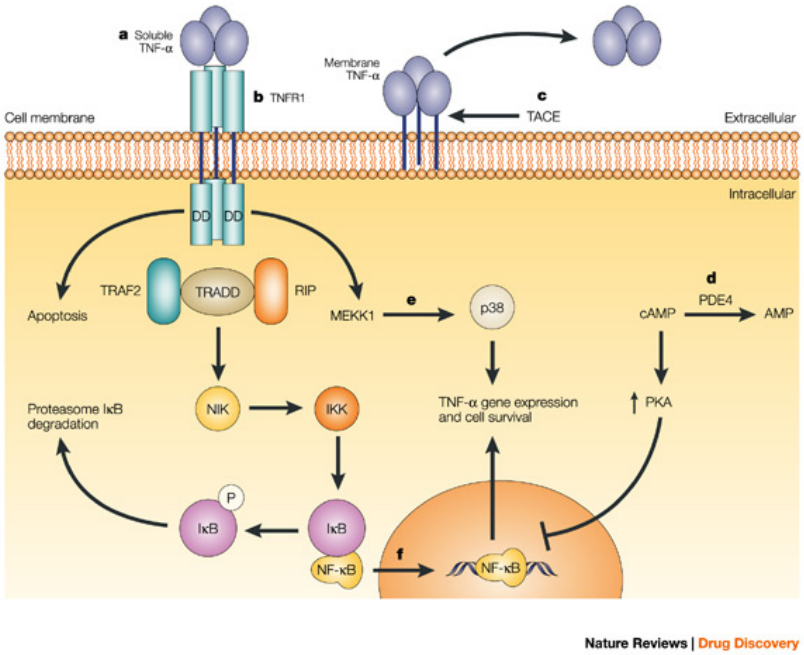
| | |
|---|---|
| **Fiyat** | **2.043,55** |
| Fiyat Tarihi | 07.08.2012 |
| İndirimler | **%41** / %1,5 |
| Kamu Fiyatı | **1.205,69** |
| Kamu Ödenen | **1.205,69** |
| Depocu Fiyatı (indirimli) | 1.673,23+KDV (987,21+KDV) |
| İmalatçı Fiyatı (indirimli) | 1.632,98+KDV (963,46+KDV) |
| KDV | %8 |
| Eşdeğer Grup | |
| J/O-Orijin | ORİJİNAL-İthal |
| Ruhsat Tarihi | 27.03.2008 |
| Raf Ömrü | 36 Ay |
| Özel Durumlar | |

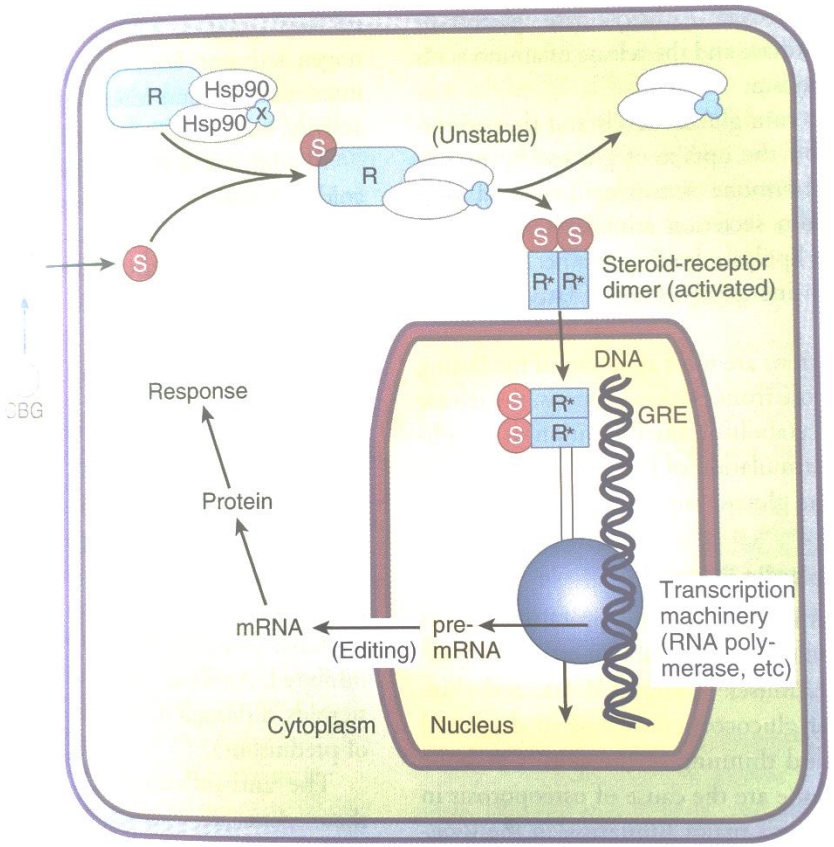

1 enjeksiyon

Martin DF et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results. Ophthalmology. 2012 Jul; 119(7): 1388–1398.
*Endikasyon onayı olmamakla birlikte dünya genelinde YBMD tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

- TNF

Steroid

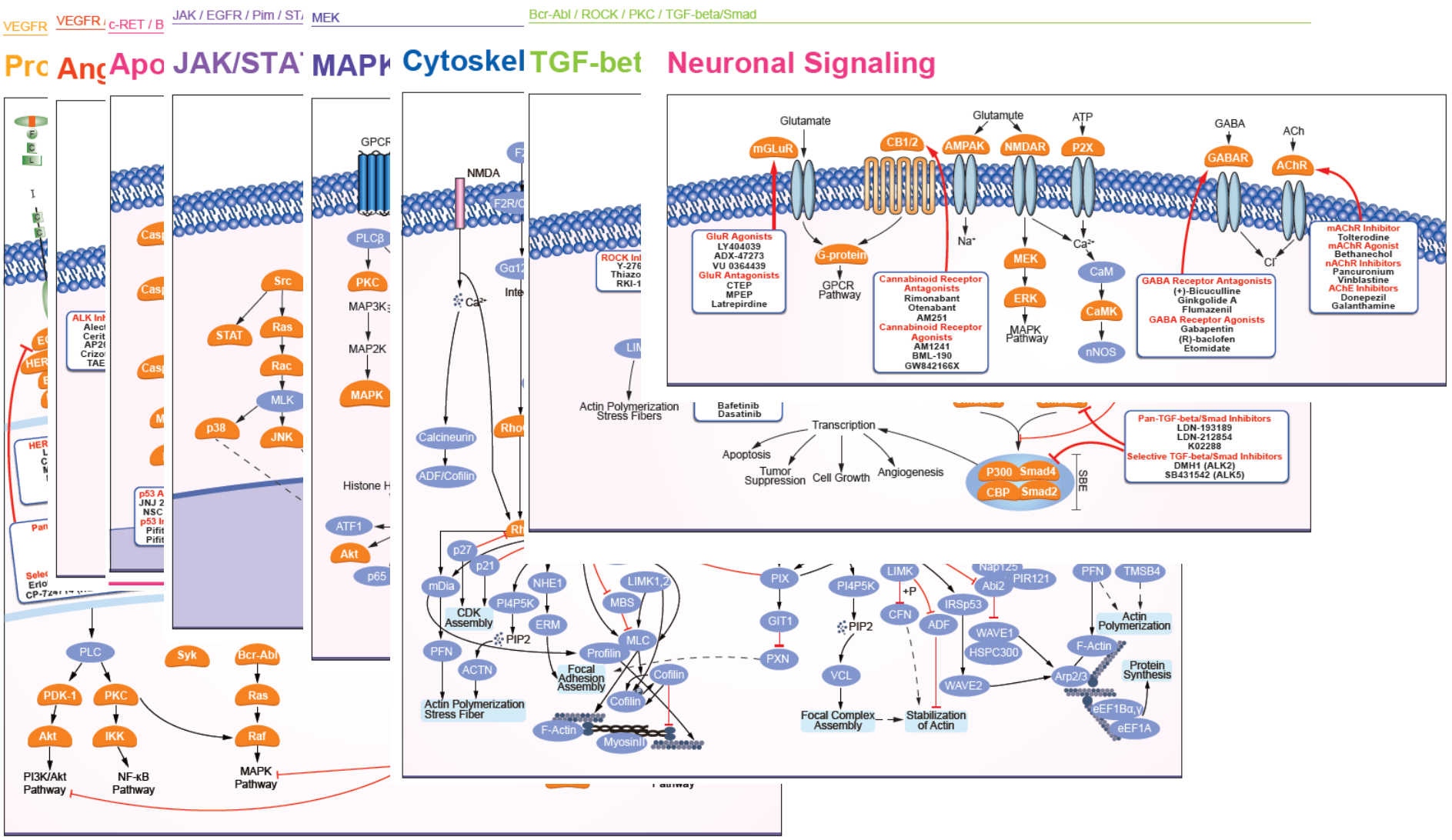



# «X pahalı Y'dir»

Palladino MA. Et al. Anti-TNF- therapies: the next generation. Nature Reviews Drug Discovery 2, 736-746 (September 2003)
Katzung et al. Basic & Clinical Pharmacology 12th Edition. Lange

# Temel hedef nerede?




http://file.selleckchem.com/img_test/Inhibitor-Catalog-High-Resolution.pdf

# Sonuç

- Karşılanmamış tıbbi ihtiyaçlara hızlı çözümler
- Yetim hastalıkların tedavisi
- Hastalık mekanizmaları ve hücre içi yeni spesifik hedeflerin keşfi
- Bu hedeflere yönelik tedavilerin geliştirilmesi