

داروهای برند و فراتر از آن

پرنیان فتحی

دانشجوی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

با استراتژی‌های مختلف به بیوتراهای بیشتری دست یابند.

یکی از این استراتژی‌ها همان PEGylation است که برای طولانی‌تر کردن نیمه عمر داروهای برند ثبت شده، استفاده می‌شود، علاوه بر Neulasta شرکت Amgen، شرکت‌های بسیاری از این روش برای بهتر کردن داروهای بیولوژیک ثبت شده توسط خودشان یا دیگر شرکت‌ها استفاده کرده‌اند، مثلاً شرکت Roche فرم پگیله داروی Epogen شرکت Amgen را تولید کرد که تحت نام Mircera در سال ۲۰۰۷ از FDA برای دوزینگ یک بار در ماه برای بیماران مبتلا به آنمی تأییدیه گرفت، در حالی که دوزینگ داروی برند یک بار در هفته است، سال گذشته هم Biogen برای Plegridy که فرم پگیله داروی Avonex همین شرکت برای درمان مالتیپل اسکلروزیس است، از FDA تأییدیه گرفت.

هم‌چنین روش‌هایی برای بهتر ساختن منوکلونال آنتی‌بادی‌های موفق پیش گرفته شده است، مثلاً فقط آن قسمتی از آنتی‌بادی برند را حفظ

بیوبتر (Biobetter) در واقع پروتئین نوترکیبی است که همانند داروی بیولوژیک برند اصلی بوده اما کاملاً مثل آن نیست و در یک یا چند ویژگی از داروی برند ثبت شده برتر است. مثلاً نیمه عمر بیشتر، قدرت، خلوص یا بازدهی بیشتر، رژیم دارویی مناسب‌تر و یا عوارض کمتری دارد.

مثلاً Neulasta یکی از داروهای بیوبتر است که حاوی Neupogen شرکت Amgen بوده، در حالی که به واسطه اتصال به پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) نیمه عمر بیشتری یافته است که موجب می‌شود تعداد دفعات مصرف کمتر باشد.

داروی Neupogen روزی یک بار در دوره درمان شیمی درمانی استفاده می‌شود، در حالی که یک مقدار مصرف از Neulasta در کل دوره درمان شیمی درمانی کافی است.

در سال ۲۰۱۴، فروش Neulasta تقریباً ۳/۸ میلیارد دلار و Neupogen تقریباً ۸۸۰ میلیون دلار بوده است، از مقایسه این دو می‌توان به ارزش فروش بیوتراها هم پی برد!

تولیدکنندگان صنعت دارو در تلاش هستند تا

می‌رود، آنتی‌بادی انسانی در فاز ۳ کارآزمایی بالینی قرار دارد.

بیوتراها پتانسیل ایجاد سود بسیار در فروش در عین داشتن پتنت و حق انحصاری فروش را دارند. به دلیل کارایی بالاتری که بیوتراها ایجاد می‌کنند، توانایی تصرف بازار و غلبه بر داروی برند اصلی و بیوسیمیلارها را دارند، مثلاً در اروپا که بیوسیمیلارهای Neupogen با قیمتی حدود ۳۰-۲۰ درصد کمتر از خود Neupogen به فروش می‌رسند، Amgen هم‌چنان بازار را در دست دارد چرا که داروی بیوترا Neulasta را به بازار عرضه کرده است، که کارایی بیشتری نسبت به بیوسیمیلارها و برند برای بیماران فراهم کرده است، هم‌چنین Granix که ورژن شرکت Teva از Neupogen است، از سال ۲۰۱۳ در بازار آمریکا بوده است، Neulasta هم‌چنان دارویی پیشرو در بازار دارویی آمریکا است و به دلیل امکانات مناسبی می‌باشد که برای بیماران فراهم می‌کند.

بیوتراها هم‌چنین می‌توانند به‌طور قانونی حفاظت حقوق معنوی‌شان را داشته باشند. تمامی حفاظت‌هایی که از حقوق معنوی داروهای برند انجام می‌شود، برای بیوتراها هم قابل اجرا است. که به سازندگان این امکان را می‌دهد تا در طول این ۱۲ سال، مجوز دادخواهی داشته باشند.

چون که بیوتراها از طریق BLA کامل و نه Abbreviated ثبت می‌شوند، هیچ‌وقت موضوع دادخواهی‌های BPCIA نخواهند بود و شرکت‌های مبدع ممانعتی در طول پتنت‌شان نمی‌توانند برای آن‌ها ایجاد کنند.

طبق قوانین BPCIA یک بیوسیمیلار تا زمانی

می‌کنند که موجب ایجاد اثر می‌شود و البته، در عین حال، فرآیند رساندن دارو به گیرنده و امنیت آن به خوبی حفظ می‌شود. به‌طور مثال، داروی Lucentis شرکت Roche که برای درمان ادم و دژنراسیون ماکولار در اثر سن به کار می‌رود، قسمتی از آنتی‌بادی Avastin این شرکت است که برای سرطان‌های کولون و دیگر سرطان‌ها تأییدیه گرفته است، در صورت استفاده از قسمت فقط مؤثر آنتی‌بادی نفوذ بسیار بهتری به چشم را شاهد خواهیم بود، به همین دلیل فقط Lucentic برای مصارف چشمی تأیید شده است.

استراتژی دیگر در راستای توسعه بیوتراها، آنتی‌بادی‌های کونژوگه هستند. داروی Kadcyta شرکت Roche که در سال ۲۰۱۳ تأییدیه گرفته است، مثالی از همین استراتژی است، این دارو یک ضدسرطان کونژوگه شده با داروی Herceptin، دارویی پیشرو در سرطان پستان است. این آنتی‌بادی پروتئین خاصی را که در بعضی سرطان‌های پستان بیش از حد بیان می‌شود، مهار می‌کند، Kadcyta علاوه بر آن انتخابی‌تر عمل می‌کند.

هم‌چنین تلاش‌هایی برای کاهش واکنش‌های ایمنی ناخواسته آنتی‌بادی‌های chimeric که آنتی‌بادی‌هایی با سکانس‌های موشی و حیوانی هستند، در بیماران صورت گرفته که به توسعه آنتی‌بادی‌های کاملاً انسانی بیوترا انجامیده است و در واقع، سکانس‌های حیوانی با سکانس‌های کاملاً انسانی جایگزین شده‌اند.

مثلاً ocrelizumab شرکت Roche آنالوگ انسانی Rituxan است که در درمان MS به کار

که ۱۲ سال پتنت داروی بیولوژیک برند به طور کامل تمام نشده نمی‌تواند ثبت شود و در طول این سال‌ها داروی برند بازار را به انحصار خود در می‌آورد. اما داروی بیوتر در هر زمانی از این دوره پتنت می‌تواند ثبت شود، در نتیجه بیوترها می‌توانند در بازار از بیوسیمیلارها پیشی بگیرند.

■ چالش‌های دنیای بیوترها

بیوترها چالش‌های زیادی هم ایجاد می‌کنند، توسعه آن‌ها مملو از خطرهای مختلف برای تولیدکنندگان بوده و نیازمند تحقیقات و مطالعه‌های گسترده است که البته، این مطالعه‌ها با احتمال موفقیت بیشتری نسبت به داروهای اصلی همراه هستند، چرا که در داروهای بیولوژیک برند، هدف بیولوژیک کاملاً قطعی و مشخص نشده و نیازمند مطالعه‌ها و آزمایش‌های گسترده‌تری است اما در بیوترها هدف درمانی ثابت و از قبل مشخص شده است، علاوه بر آن بیوتر ممکن است ایجاد عوارض جانبی پیش‌بینی نشده‌ای کند که با داروی برند متفاوت است. همچنین ثبت یک بیوتر نیازمند یک BLA کامل شامل تمامی فازهای بالینی و پیش‌بالینی است، در نتیجه این مطالعه‌ها با هزینه‌های خیلی بیشتری نسبت به بیوسیمیلارها همراه خواهند بود. امروزه بیوترها در حال رقابت با بیوسیمیلارها هستند، همچنین به دلیل انحصار بازار دارویی طی ۱۲ سال، هدف بهتری برای توسعه‌دهندگان صنعت دارویی خواهند بود. با این که بیوترها برخلاف بیوسیمیلارها شامل حفاظت از حقوق معنوی و پتنت می‌شوند، چالشی که برای آن‌ها مطرح است این است که چون داروی برند از قبل پتنت شده،

بیوتری که ارایه می‌شود باید تفاوت‌های کاملاً مشخص و چشم‌گیری با آن داشته باشد تا قابلیت ایجاد پتنت جداگانه برایش وجود داشته باشد و این مسأله باتوجه به این که بیوترها از روی برندها ساخته می‌شوند و قاعدتاً شباهت زیادی به آن‌ها دارند، چالش برانگیز است (جدول ۱).

با وجود این که ضمانت قطعی برای ارایه پتنت برای بیوترها نیست، مراحل رگولاتوری در اروپا و آمریکا به سمتی می‌روند که توسعه بیوترها را بیشتر از بیوسیمیلار تشویق می‌کنند، چرا که از این طریق داروهای جدیدی ثبت می‌شوند و با وجود این که ممکن است شامل پتنت نشوند می‌توانند با به انحصار درآوردن بازار دارویی به نفع خودشان سود ببرند.

■ مزایای بیوترها

- ۱ - بیوسیمیلارها موظف هستند کارایی برابر با داروی برند داشته و در عین حال قیمت کمتری به آن‌ها تعلق می‌گیرد، اما بیوترها ورژن بهبود یافته داروی برند هستند و احتمالاً با عوارض کمتری همراه هستند.
- ۲ - بیوترها با دریافتن چگونگی مکانیسم تا خوردن پروتئین و تأثیر آن روی عملکرد دارو می‌توانند توسعه یابند، در حالی که بیوسیمیلارها کپی داروی اصلی هستند.
- ۳ - از آنجایی که بیوترها بر پایه هدف درمانی شناخته شده توسعه می‌یابند، در مراحل اول R&D هزینه‌های کمتری خواهند داشت.
- ۴ - لزومی ندارد که بیوترها منتظر بمانند تا پتنت داروی برند به اتمام برسد و قبل از آن هم

جدول ۱ - بیوترها و بیوسمیلارهای مشابه	
Biosimilar	Biobetter
Biosimilars have limitations with respect to structure i.e. they must be similar active compound as that of reference products	Biobetters so not have structural limitations. it may include molecular/chemical modifications, and would therefore considered to have a different 'active compound' when compared to the priginator produc.
Biosimilars should have somewhat similar safety and efficacy profiles.	Biobetters should have which has improved safety and / or efficacy profiles.
Biosimilars are very similar to innovator products.	Biobetters are modified versions of innovator products.
Biosimilars are supposed to be approved fter demonstrating similarity between biosimilar and reference product i.e. through comparability data.	Biobetters are like new drugs and supposed to travel through full new drug application or hybrid product application with all necessary clinincal / non clinical trials data.
Biosimilars are not entitled to have patent protection or data exclusivity.	Biobetters may obtain patent or data exclusivity based on how innovative they are.

بیولوژیک جدید برابری می‌کند، در حالی که احتمال پذیرش آن‌ها از سوی سازمان‌های رگولاتوری بیشتر است، این موضوع به این معنا است که خطر تجارت در زمینه بیوترها به‌طور چشمگیری کمتر است، چرا که پتانسیل بازگشت هزینه‌ای که در زمینه توسعه آن‌ها صورت گرفته خیلی بیشتر است.

در حالی که نیاز به quality comparability برای توسعه بیوسیمیلارها می‌تواند با هزینه‌های بسیار چشمگیری همراه باشد، مجموعه مستندات بالینی و پیش‌بالینی به‌صورت abbreviated به همراه امکان تعمیم شباهت درمانی مزیت بزرگی است که بیوسیمیلارها نسبت به بیوترها دارند، که هم‌چنین زمان و هزینه زیادی را هم صرفه‌جویی خواهد کرد.

بیوترها به دلیل تمایزاتی که دارند قیمت بالاتری

می‌توانند وارد بازار دارویی شوند.

۵ - پتانسیل بیشتر برای جلوگیری از نقض پتنت‌ها و یا حداقل هزینه‌های کمتر دعوی قضایی چرا که هیچ ادعایی مبنی بر شباهت به داروی اصلی ندارند.

۶ - بیوترها می‌توانند قیمت‌های بالایی را پیشنهاد کنند، چرا که مزیت‌های بالینی بیشتری نسبت به داروی اصلی دارند، در نتیجه نگرانی هزینه‌های بیوترها خیلی کمتر از بیوسیمیلارها خواهد بود.

۷ - به‌عنوان مولکولی که با تازگی وارد صنعت شده اطلاعات و حقوق بیوتتر تا ۱۲ سال در آمریکا و تا ۱۰ سال در اروپا حفظ خواهد شد.

■ هزینه‌های توسعه بیوتتر

توسعه بیوترها تقریباً با تولید یک محصول

را در بازار خواهند داشت، اما در واقع، تعداد دفعات مصرف آن‌ها کمتر است که موجب می‌شود برای مصرف‌کننده‌ها هم از لحاظ بالینی و هم اقتصادی به صرفه‌تر باشند.

بر اساس درمانی که برای Neulasta، بیوپتر داروی Neupogen خود شرکت Amgen، انجام شد، یک دوره درمانی Neulasta، ۳۴۰۰ دلار و یک دوره Neupogen، ۶۰۰۰ دلار هزینه خواهد داشت، با این که قیمت واحد آن‌ها به ترتیب ۳۴۰۰ دلار و حدوداً ۳۰۰ دلار (بر اساس وزن بدن) است. داروی بیوپتر بر اساس هدف بیولوژیک از پیش تعیین شده‌ای که کارآزمایی‌های بالینی آن در انسان تأیید شده توسعه می‌یابد و در واقع، به جای این که فقط یک نسخه کپی باشد، مزیت‌های چشمگیری نسبت به داروی اصلی دارد.

بیوپتر تضمین بیشتری در بازگشت سرمایه توسعه‌دهنده خواهد داشت، با این که خطر سرمایه‌گذاری در بیوپترها خیلی زیاد است، اما پتانسیل بیشتری برای ایجاد یک کسب و کار موفق و بهره‌وری از آن ایجاد می‌کنند.

به دلیل این که توسعه بیوپترها تعادل مناسبی بین درمان مناسب بیمار و ایجاد یک خط تولید پیشرو و نوآورانه برای ایجاد موفقیت‌های بعدی در کسب و کار شرکت ایجاد می‌کند، هم‌چنین سودمندی‌هایی که هم از لحاظ اقتصادی و هم از لحاظ بالینی ایجاد می‌کند، پتانسیل این را دارد که تغییرات چشمگیری در الگوریتم درمان بسیاری از بیماری‌ها ایجاد کند. در حالی که نسل اول داروهای بیولوژیک سریع رهش بوده و به صورت زیرجلدی و یا انفوزیون دارورسانی می‌شدند، بیوپترها به دنبال راه‌های

جدید دارورسانی، روش‌های جدید فرمولاسیون و یا بهبود سیستم‌های قبلی با مهندسی پروتئین یا مهندسی‌های قندی در آن‌ها هستند تا کارایی داروها را افزایش داده و تعداد دفعات مصرف دارو کاهش یافته و مهم‌تر از آن خطر ایمنونویسیته نیز کاهش یابد.

شرکت‌ها در حال ارزیابی استراتژی‌های رقابتی خود برای سرمایه‌گذاری در داروهای بیولوژیک پیشرو، بیوپترها، یا بیوسیمیلارها هستند، این استراتژی‌ها ممکن است در زمینه درمانی‌شان باهم متفاوت باشند، بیوسیمیلارها، بیوپترها و داروهای novel هر کدام مزایا و معایبی دارند که زمینه‌های مختلف آن‌ها لحاظ شده و مورد بررسی قرار می‌گیرد.

شرکتی که تصمیم به سرمایه‌گذاری در محصول‌های بیولوژیک می‌گیرد، سه راه پیش روی خود دارد:

- ۱ - توسعه یک داروی بیولوژیک novel
 - ۲ - توسعه یک داروی بیوپتر با بهبود بخشیدن به محصول‌های بیولوژیک موجود (که ممکن است آن داروی اصلی مربوط به خود شرکت باشد یا نباشد)
 - ۳ - توسعه بیوسیمیلار داروهای برند پیشرو در صنعت که مربوط به شرکت دیگری هستند.
- بخش R&D بسیاری از کمپانی‌های داروسازی برای مارکتینگ یا توسعه محصول‌های بیولوژیک خود با دیگر شرکت‌ها همکاری داشته‌اند. هیچ راه جداگانه‌ای برای ثبت بیوپترها تعریف نشده است، چون که بیوپترها یک داروی بیولوژیک جدید هستند برای ثبت آن‌ها باید یک جداگانه ثبت شود. بنابراین، تمامی مراحل مورد نیاز برای

گرفتن تأییدیه از جمله مدارک تولید و پیش‌بالینی و اثبات تفاوت چشمگیر داروی بیو برتر نسبت به از لحاظ بالینی چالشی که مطرح می‌شود، و بالینی باید جداگانه تهیه شوند.

جدول ۲

S.No.	Original Biologic	Biobetter	Improvement over Original
1	L-asparaginase (E. coli derived)	Oncaspar* (Sigma-Tau) + FDA approval 1994 + Pegaspargase - E. Coli-derived L-asparaginase covalently conjugated to monomethoxypolyethylene glycol (mPEG)	Reduced dosing frequency (once every fortnight versus three times a week) as well as reduced incidence of hypersensitivity reactions
		Erwinaze* (EUSA Pharma) + FDA approval 2011 + Erwinia chrysanthemi derived L-asparaginase	Indicated for the treatment of Patients who have developed hypersensitivity to E. coli-derived asparaginase
		ASPAREC* (Alize/EUSA Pharma/Jazz) + Phase I development + PEGylated recombinant Erwinia chrysanthemi-derived L-asparaginase	Designed to reduce dosing frequency and incidence of hypersensitivity reactions compared to Erwinaze*
2	Erythropeitinalpha	Aranesp* (Amgen) + FDA approval 2001 + Darbepoetin Alfa	Reduced dosing frequency to once every fortnight
		Mircera* (Roche) + FDA approval 2007 + Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	Reduced dosing frequency to once monthly
3	Filgrastim	Neulasta* (Amgen) + FDA approval 2002 + Pegfilgrastim	Reduced dosing frequency (once in a 21-day chemotherapy cycle versus once daily)
4	Antihemophilic Factor (Recombinant)	Eloctate™ (Biogen Idec) + FDA approval 2014 + B-domain deleted recombinant Factor VIII, Fc fusion protein (BDD-rFVIII-Fc)	Reduced dosing frequency
5	Follicle Stimulating Hormone	ELONVA* (Merck) + US (NDA filed) ¹ + Sustained follicle stimulant (SFS)	Reduced dosing frequency (a single subcutaneous injection instead of first seven injections of daily FSA preparation)
6	Trastuzumab	Kadcyla* (Genentech) + FDA approval 2013 + Trastuzumab emtansine or T-DM1: An antibody-drug conjugate, combining the HER2 inhibition of trastuzumab and the microtubule inhibition of DM1	Combination with improved efficacy over current SOC Trastuzumab emtansine is indicated as a single agent for the treatment of adults with HER2-positive, unresectable, locally advanced or metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and a taxane, separately or in combination
		Margetuximab (MacroGenics) + Phase III Planned + Fc-optimized monoclonal antibody	Designed to improve efficacy, facilitating increased binding to activating receptors and decreased binding to the inhibitory receptor on immune effector cells
		TrasGEX™ (Glycotope GmbH) + Phase I completed + Glycol-optimized monoclonal antibody	Designed to improve efficacy; manifold higher anti-tumor activity makes it suitable for an enlarged patient spectrum
7	Recombinant hepatitis B vaccine	Heat-stable hepatitis B vaccine formulation (PATH, Arecor, and the University of Colorado Denver School of Pharmacy)	Improved thermal stability; the formulation exhibited 9-week stability at 55°C and was also shown to be stable at both 37°C and 45°C for at least 6 months
8	Human Growth Hormone	MOD-4023 (PROLOR Biotech) + Phase III studies ongoing + hGH-CTP (Carboxy-Terminal-Peptide Technology)	Designed to reduce dosing frequency; long-acting once-weekly formulation replaces seven daily injections of currently marketed human growth hormone

فرمولاسیون داروی novel و روش‌های دارورسانی نوآورانه است، تا برتری آن‌ها را نسبت به داروی اصلی تسهیل ببخشد.

یکی از اصلی‌ترین مسایل در بازاریابی بیوتراها، پیروزی آن‌ها در کارآزمایی‌های بالینی و دریافت تأییدیه رگولاتوری است. توسعه بیوترا، به خود سرمایه زیادی را در کنار خطر بزرگ از دست رفتن آن می‌طلبد.

بیوتراها پتانسیل زیادی برای ایجاد برتری در بالین نسبت به بیوسیمیلار دارند، تمام این ویژگی‌های برتر آن‌ها از بعد کسب و کار تا تأثیرهای شگرفشان در بالین، آن‌ها را قادر می‌سازد تا تغییرات گسترده‌ای در دستورالعمل‌های درمانی و استراتژی شرکت‌های مختلف برای توسعه داروها ایجاد نمایند.

منابع

1. Verma S. Jain P. Chauhan P. Biobetters: The Better Biologics And Their Regulatory Overview. *Int J Drug Regul Affairs* 2018; 4(1): 13-20.
2. United States: Biobetters: The Advantages And Challenges Of Being Better. (n.d.). Retrieved from <http://www.mondaq.com/unitedstates/x/408998/Patent/Biobetters-The-Advantages-And-Challenges-Of-Being-Better>
3. BIOBETTERS: Protein engineering to approach the curative. (2016). SPRINGER-VERLAG NEW YORK.
4. Henry Grabowski. Biosimilar competition: lessons from Europe, *Nature Reviews: Drug Discovery* 2014; 13: 99-100.
5. FDA, Draft Guidance for Industry: Reference Product Exclusivity for Biological Products Filed Under Section 351(a) of the PHS Act (Aug. 2014), available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM407844.pdf>

بیولوژیک‌های موجود است، شکست در این موضوع ممکن است بیوترا را در برابر بیوسیمیلار پایین‌تر و دارای ایراداتی جلوه دهد. یک راه اثبات برتری بیوترا نسبت به درمان موجود در همان بخش است. تأییدیه Kadcyلا بر اساس مطالعه‌ای که ۹۹۱ بیمار HER2+ با سرطان پستان متاستاتیک در آن شرکت کرده بودند، انجام گرفت. بیماران قبل از این مطالعه تحت درمان با trastuzumab به همراه یک تاکسان بودند، این مطالعه برتری Kadcyلا را نسبت به درمان قبلی اثبات کرد.

با این حال، بهتر بودن ممکن است صرفاً به معنای بالاتر بودن اثربخشی نباشد. یک بیوترا ممکن است ایمنی یا راه تجویز و یا رژیم دارویی بهتری داشته باشد، الزامی که وجود دارد ارایه مدارک و مستندات کامل در جهت اثبات این برتری‌ها است. به‌طور مثال، داروی Mircera تأییدیه خود را برای تجویز یک بار در ماه دریافت کرد، در حالی که ثابت کرد از epoetin alpha که هفته‌ای یک بار استفاده می‌شود، چیزی کم نداشته و با آن برابری می‌کند (جدول ۲).

■ جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

تحقیقات و توسعه‌ها در زمینه داروهای بیولوژیک با ارایه محصول‌هایی از جمله بیوسیمیلارها و بیوتراها تغییرات شگرفی در مدل‌های درمانی بسیاری از بیماری‌ها ایجاد کرده، یک بیوترا موظف است که ویژگی‌های برتر چشمگیری نسبت به داروی برند داشته باشد و تنها یک رونوشت از آن نباشد، که این موضوع نیازمند تجهیزات و تکنولوژی‌های پیشرفته از جمله مهندسی پروتئین،