داروهای
بیوسیمیلار ـ بیوژنریک

دکترناصر هداوند[1]، دکتر آیدا زربخش[2]

۱. متخصص داروسازی بالینی
۲. کارشناس اداره بیولوژیک معاونت غذا و دارو

■ داروهای ژنریک

وقتی داروی جدیدی توسط یک شرکت داروسازی تولید می‌شود، تمامی آزمون‌های آزمایشگاهی، مطالعات حیوانی و بالینی در مورد آن انجام و در صورت موفقیت توسط سازمان‌های غذا و دارو در هر کشور به‌صورت جداگانه مورد بررسی و تأیید قرار می‌گیرد. این داروی جدید با نام تجارتی خاص خود عرضه می‌شود. پس از سپری شدن دوره حق امتیاز (Patent)، سایر شرکت‌های داروسازی نیز می‌توانند آن‌را به‌عنوان داروی ژنریک تولید کنند که در این حالت پس از تایید دارو توسط روش‌های آزمایشگاهی، انجام یک مطالعه بالینی در مقایسه با داروی اصلی (تجاری) تحت عنوان Bioavailability/Bioequinalency برای تایید دارو کفایت می‌کند.

■ داروهای بیوسیمیلار ـ بیو ژنریک

تولید داروهای پروتئینی نوترکیب (Recombinant) تجاری نیز همان روند مذکور را دارد. از این داروها می‌توان به انسولین اریتروپویتین، هوررمون رشد، انترفرون بتا و ... اشاره کرد. پس از اتمام دوره حق امتیاز این داروها وقتی تولید ژنریک آن‌ها مطرح شد، بحث‌های علمی و تخصصی بسیاری در دنیا مطرح گردید. این بحث‌ها مبنی بر آن است که تولید ژنریک آن‌ها با داروهای معمولی فرق دارد، چرا که این مولکول‌ها دارویی بزرگ و پیچیده بوده و برای تولید آن‌ها از میکروارگانیسم زنده استفاده می‌شود و محیط کشت فرآیند کشت، مواد به‌کار رفته، میکروارگانیسم مربوط، روش‌های استخراج و خالص‌سازی پروتئین و ناخالصی‌های به جا مانده در دارو و در

نهایت ساختار دوم، سوم و چهارم پروتئین می‌تواند متفاوت باشد. به‌همین دلیل ضوابط متفاوتی برای ایـن داروها وضع گردید که کامل‌ترین آن مربوط به اتحادیه اروپا (EMEA) می‌باشد.

بر اساس این ضوابط یک شرکت داروسازی که قصد دارد مشابه یک داروی برند را تولید نماید باید تمامی مراحل ساخت دارو را مانند داروی برند طراحی کند و پس از تأیید شباهت مولکول دو دارو از نظر روش‌های آزمایشگاهی باید در مطالعات مقایسه‌ای حیوانی (مطالعات توکسیکوکینتیک و فارماکوکینتیک مطالعات سمیت دوز تکرار شونده، مطالعات تحمل موضعی، ایمونوژنیسیتی) و مطالعات بالینی انسانی (فارماکوکینتیک، حداکثر دوز قابل تحمل، بررسی اثربخشی دارو و در نهایت بررسی عوارض دارویی و ایمونوژنیسیتی دارو) شباهت داروی خود با داروی برند را به اثبات برساند. در صورت موفقیت‌آمیز بودن مراحل فوق دارو به‌عنوان بیوسیمیلار داروی برند اصلی پذیرفته می‌شود. بر این اساس یک داروی نوترکیب ساخته شده بر مبنای ضوابط فوق فقط می‌تواند بیوسیمیلار یک داروی برند باشد نه بیشتر.

با توجه به طرح مساله در مجامع بین‌المللی علمی، سازمان بهداشت جهانی نیز از چهار سال پیش با برگزاری جلسات تخصصی سالیانه تهیه پیش‌نویس راهنمای ثبت داروهای بیوسیمیلار را جهت استفاده کشورهای تولیدکننده در دستور کار خود قرار داده است. این راهنما سال گذشته نهایی و ابلاغ گردید و مبنای تهیه ضوابط در بسیاری از کشورها از جمله ایران قرار گرفته است.

□ داروی مشابه بیولوژیک

داروی مشابه بیولوژیک به فرآورده بیولوژیکی اطلاق می شود که دارای ماده مؤثره یکسان با داروی اختصاصی اصلی (برند) بوده و از لحاظ کیفیت، ایمنی و اثربخشی مشابه داروی اختصاصی اصلی و قابل جایگزینی درمانی با آن باشد. به‌علت بزرگی و پیچیدگی مولکول اثبات برابری درمانی این داروها از طریق مطالعات پیش بالینی و بالینی مقایسه‌ای صورت می‌گیرد.

□ فرآورده مرجع

فرآورده مرجع داروی اختصاصی اصلی است که مطابق ضوابط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و بر اساس پرونده کامل، پروانه ساخت یا ورود را دریافت کرده و به‌عنوان مرجع مقایسه برای ثبت فرآورده بیوسیمیلار انتخاب شده باشد.

تولیـد یـک فـرآورده بیوسـیمیلار براسـاس آزمایش‌های مقایسـه‌ای بوده که گام اول در این آزمایش‌ها مقایسه خصوصیات و مشخصات کیفی بین فرآورده مرجع و فرآورده بیوسیمیلار می‌باشد. در واقع، اثبات تشـابه بین فرآورده بیوسـیمیلار با فرآورده دارویی مرجـع در زمینه کیفی، پیش نیاز تصمیم‌گیـری درمورد سـطح مطالعـات بالینی و غیربالینی مورد نیاز برای ثبت می‌باشد.

در صورت وجود اختلاف و ناهمسانی بین فرآورده بیوسیمیلار و فرآورده مرجع در زمینه مشخصات کیفی و مطالعات غیربالینی و بالینی، آن فرآورده به‌عنوان بیوسیمیلار قابل پذیرش نبوده و ارایه نتایج مطالعات کامل غیربالینی و بالینی جهت ثبت این گونه فرآورده‌ها الزامی است.

در صورتی که آزمایش‌ها و یا مطالعات مقایسه‌ای با فرآورده مرجع در تمامی مراحل به‌طور کامل انجام نشده باشد، فرآورده نهایی را نمی‌توان به‌عنوان یک

فرآورده بیوسیمیلار در نظر گرفت.

با توجه به اهمیت فرآورده مرجع جهت مقایسه کامل فرآورده بیوسیمیلار با آن، لازم است در اولین مرحله درخواست ثبت از سوی متقاضی فرآورده مرجع تعیین و معرفی گردد.

فرآورده‌ای می‌تواند از سوی تولیدکننده به‌عنوان فرآورده مرجع معرفی گردد که بر مبنای مطالعات کامل کیفی، غیربالینی و بالینی به‌عنوان یک فرآورده مرجع در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به ثبت رسیده باشد.

در مطالعات مقایسه‌ای باید همسانی ماده موثره فرآورده بیوسیمیلار و فرآورده مرجع اثبات گردد.

شکل دارویی، راه مصرف و رژیم درمانی فرآورده بیوسیمیلار و فرآورده مرجع باید یکسان باشد.

برای اثبات کیفیت فرآورده بیوسیمیلار لازم است پرونده کامل مطابق الگوی CTD برای ماده موثره و محصول نهایی ارایه گردد.

برای اثبات بیوسیمیلاریتی، تولیدکننده باید یک مجموعه کامل مطالعات مقایسه‌ای در خصوص مشخصات فیزیکوشیمیایی و بیولوژیکی فرآورده تولید شده با فرآورده مرجع انجام دهد. تمام مشخصات کیفی مانند توالی اسیدهای آمینه ساختار دوم و سوم پروتئین، باندهای دی‌سولفیدی اندازه پروتئین، تغییرات بعد از نسخه‌برداری (گلیکوزیلاسیون، اکسیداسیون، دآمیداسیون و فسفریلاسیون)، اشکال تجمع یافته، فرم حلقه‌ای فرم‌های کوتاه شده و ... که در فعالیت بیولوژیک فرآورده موثر هستند، باید ارزیابی شوند.

به منظور مشخصه‌سازی فرآورده بیوسیمیلار و مقایسه دقیق آن با فرآورده مرجع لازم است در خصوص ماده موثره، جزییاتی از قبیل ساختار اول و نیز ساختارهای دوم، سوم و چهارم پروتئین تغییرات پس از ترجمه، فعالیت بیولوژیک، خلوص ناخالصی و در صورت لزوم خواص ایمونوشیمیایی ارایه گردند.

برای بررسی کیفیت فرآورده سنجش فعالیت بیولوژیک ضروری می‌باشد. لازم است نتیجه سنجش فعالیت بیولوژیک به‌صورت واحد فعالیت (Unit) بیان شده و در صورت لزوم برای سنجش بیوشیمیایی برون‌تنی مانند سنجش آنزیم‌ها نتایج به‌صورت فعالیت ویژه (Unit/mg پروتئین) بیان گردد. در صورت لزوم، روش سنجش بیولوژیک باید با استفاده از یک استاندارد بین‌المللی، کالیبره شود.

□ مطالعات غیربالینی

مطالعات غیربالینی جهت ارزیابی فارماکوتوکسیکولوژی و اثبات ایمنی و اثربخشی فرآورده بیوسیمیلار انجام می‌پذیرند. این مطالعات باید بر روی محصول نهایی که در بازار دارویی مصرف خواهد شد، انجام گیرند. طراحی مطالعات غیربالینی مستلزم داشتن اطلاعات شفاف از خواص فیزیکوشیمیایی و مشخصات ساختاری فرآورده می‌باشد. مطالعات غیربالینی فرآورده بیوسیمیلار باید به‌صورت مقایسه‌ای با فرآورده مرجع طراحی شوند. به‌گونه‌ای که نه تنها پاسخ‌دهی داروی بیوسیمیلار را بسنجند بلکه پاسخ‌دهی داروی بیوسیمیلار با داروی مرجع را نیز نشان دهند. حداقل مطالعه غیربالینی ضروری برای فرآورده بیوسیمیلار یک مطالعه سمیت دوز تکرار شونده مقایسه‌ای با فرآورده مرجع می‌باشد.

□ مطالعات بالینی

مطالعات بالینی باید با استفاده از محصول نهایی انجام گیرند. از آنجایی که مطالعات بالینی جهت نشان دادن قابل قیاس بودن ایمنی و اثربخشی فرآورده بیوسیمیلار و مرجع طراحی می‌شوند باید از استراتژی‌های حساس به یافتن این اختلاف (در صورت وجود) استفاده شود.

اعمال قیاس‌پذیری بالینی یک روند قدم به قدم است که با مطالعات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک شروع و با مطالعه بالینی اصلی ادامه می‌یابد. اگر در هر مرحله بین فرآورده بیوسیمیلار و مرجع اختلاف پیدا شود، باید دلیل آن مشخص و ارزیابی گردد. در غیر این صورت داروی جدید به‌عنوان فرآورده بیوسیمیلار صلاحیت ثبت را نداشته و روش جداگانه‌ای برای ارزیابی آن در نظر گرفته خواهد شد. برای هرگونه تغییر در فرآیند ساخت می‌توان طبق راهنمای ICHQ5E عمل کرد.

□ مطالعات فارماکوکینتیک

پروفایل فارماکوکینتیک بخشی از توصیف پایه‌ای یک فرآورده دارویی است و باید همیشه بررسی گردد. تأکید می‌شود که معیارهای مورد استفاده در طراحی مطالعات مقایسه‌ای بالینی هم سنگی زیستی که برای محصولات شیمیایی و با تجویز خوراکی تعریف شده‌اند، ضرورتاً برای فرآورده بیولوژیک مناسب نمی‌باشند.

مطالعات فارماکوکینتیک باید در داوطلبان سالم در صورت مجاز بودن از نظر اخلاقی و علمی انجام گیرد. در صورت احتمال وجود عوارض غیرقابل قبول باید این مطالعات در جمعیت بیماران هدف (افرادی که بیماری مورد نظر را دارند) صورت پذیرند.

مطالعات فارماکوکینتیک باید برای راه مصرف مورد نظر و با دوزهای محدوده درمانی پیشنهادی برای فرآورده دارویی مرجع انجام شود. مطالعات فارماکوکینتیک باید مقایسه‌ای بوده و طوری طراحی شوند که توانایی تشخیص تفاوت‌های بالقوه بین فرآورده‌های بیوسیمیلار و مرجع را داشته باشند که معمولاً با طراحی یک مطالعه فارماکوکینتیک تک دوز متقاطع در یک جمعیت همگن انجام خواهد شد.

به‌طور کلی، مطالعات تک دوز فارماکوکینتیک کافی خواهد بود اما در مواردی انجام مطالعات اضافی مقایسه‌ای با دوزهای گوناگون ضروری خواهد بود.

طراحی مطالعه ممکن است متقاطع یا موازی باشد که هر یک معایب و محاسن خود را دارند. طراحی متقاطع، متغیرهای بین موضوعی را حذف می‌کند. بنابراین، در مقایسه با مطالعه موازی حجم نمونه کمتری لازم است.

طراحی مطالعه به‌صورت متقاطع برای فرآورده‌هایی با نیمه عمر طولانی و یا پروتئین‌هایی که احتمالاً بر ضد آن‌ها آنتی‌بادی ساخته خواهد شد، مناسب نمی‌باشد.

در طراحی موازی، گروه‌های درمانی با داروی مرجع و بیوسیمیلار حتماً باید از نظر متغیرهایی که تعادل بین دو گروه را بر هم می‌زنند مانند عوامل نژادی، مصرف دخانیات و وضعیت‌هایی که متابولیسم فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهند همسان گردند.

مراحل درمان باید با یک مرحله پاک‌سازی با مدت کافی از هم مجزا گردند تا بر روی هم تأثیر نگذارند.

در مطالعات فارماکوکینتیک، فرآورده بیوسیمیلار با فرآورده مرجع نه تنها از نظر جذب و فراهمی زیستی بلکه از نظر حذف و ویژگی‌های آن مانند پاک‌سازی و نیمه عمر حذف نیز باید مقایسه شوند.

معیار پذیرش نتایج مطالعه فارماکوکینتیک بین فرآورده بیوسیمیلار و ماده دارویی مرجع و روش ارزیابی آن باید از پیش دقیقاً تعریف و در پروپوزال مطالعه ذکر گردد.

سایر مطالعات فارماکوکینتیک مانند مطالعات تداخل (با داروهایی که احتمال مصرف هم زمان دارند) یا مطالعه در جمعیت‌های خاص (مانند کودکان، بزرگسالان، بیماران با نارسایی کلیه) مورد نیاز نمی‌باشند مگر این‌که به‌صورت موردی لزوم انجام آن‌ها پس از ورود به بازار مشخص گردد.

□ مطالعات فارماکودینامیک

اگرچه غالباً مطالعات بالینی مقایسه‌ای جهت نشان دادن تشابه اثر بخشی و ایمنی فرآورده بیوسیمیلار و مرجع لازم است، به تولیدکننده توصیه می‌شود مطالعات فارماکودینامیک برای اطمینان از تشابه فرآورده بیوسیمیلار و مرجع به‌خصوص اگر در مرحله فارماکوکینتیک اختلافی بین دو فرآورده با اهمیت بالینی مشاهده شود انجام گیرد.

□ مطالعات اثربخشی

برای فرآورده بیوسیمیلار مطالعه جستجوی دوز ضروری نمی‌باشد. نشان دادن قدرت مقایسه‌ای در مطالعات PD و PK برای تعیین میزان دوز در مطالعات بالینی تأییدی کفایت می‌کند.

تشابه اثربخشی فرآورده بیوسیمیلار و مرجع باید در یک مطالعه بالینی با گروه‌های موازی به خوبی تصادفی شده و با قدرت مناسب نشان داده شود. اصول کلی چنین مطالعاتی در راهنماهای ICH بیان شده است. این مطالعات ترجیحاً باید دوسوکور یا حداقل به‌صورت ناظر کور (Blind Observer) باشند.

طراحی مطالعه بالینی جهت ارزیابی اثربخشی و بی‌ضرری فرآورده بیوسیمیلار و مرجع باید به‌صورت مقایسه‌ای باشد. حدود برابری (equivalence) و Non-inferiority قبل از مطالعه باید به دقت تعیین گردد و توجیه مناسب داشته باشد.

این مورد باید بیشترین تفاوت بین فرآورده بیوسیمیلار و فرآورده مرجع را دربرگیرد تا حدی که تفاوت‌های خارج از این حوزه در کار بالینی و پزشکی اهمیت بالینی نداشته باشد.

به‌طور کلی، مطالعات اثربخشی برای اثبات برابری (equivalence) نسبت به مطالعات اثربخشی برای اثبات Non-inferiority به‌خصوص اگر از دوزهای متفاوت در مطالعات بالینی آن‌ها استفاده شده باشد منطق قوی‌تری دارند.

برای یک مطالعه برابری (equivalence) هم تعیین حد بالایی و هم حد پایینی مقایسه لازم می‌باشد. در صورتی‌که برای مطالعات Non-inferiority فقط حد پایینی و یا بالایی کافی می‌باشد.

□ بی‌ضرری

اطلاعات بی‌ضرری فرآورده بیوسیمیلار برای کسب مجوز، باید از مطالعه‌ای با تعداد کافی بیماران هدف به دست آورده شود. بسته به مقدار و طول مدت استفاده از فرآورده بیوسیمیلار ممکن است مطالعه ارزیابی بی‌ضرری ادامه یابد. مطالعه مقایسه‌ای با فرآورده مرجع باید شکل دارویی و تواتر مصرف و شدت عوارض جانبی را دربرداشته

باشد. هم‌چنین در این موارد جهت ارزیابی ایمونوژنیسیته و تحمل موضعی فرآورده بیوسیمیلار نیز باید سنجیده شود.

مطالعات مقایسه‌ای باید از نظر طول مدت مصرف فرآورده‌های مرجع و بیوسیمیلار، درمان‌های همراه جمعیت‌های هدف، طول مدت در نظر گرفتن بیماران و دوره گزارش یکسان‌سازی شوند.

□ ایمنی‌زایی

ایمنی‌زایی فرآورده بیوسیمیلار (ایمونوژنیسیتی) همیشه باید قبل از صدور مجوز مورد بررسی و مطالعه قرار گیرد، زیرا علی‌رغم اثبات بی‌ضرری و اثربخشی فرآورده بیوسیمیلار و مرجع مشابه احتمال ایمنی‌زایی متفاوت وجود دارد. پاسخ ایمنی بر ضدفرآورده درمانی بیولوژیک (بیوتراپیوتیک) تحت تأثیر عواملی چون طبیعت ماده موثره، فرآیند و ناخالصی‌ها، مواد افزودنی، پایداری محصول، راه مصرف، دوز درمانی، و یا عوامل مربوط به شخص بیماری و درمان قرار می‌گیرد. عواقب ناخواسته ایمنی‌زایی ممکن است بدون ارتباط بالینی تا خطرناک و یا حتی تهدیدکننده زندگی باشند.

از آن‌جا که ممکن است چند مورد مصرف برای فرآورده مرجع بررسی بالینی و تایید شده باشد، و اغلب در مطالعات بالینی یکی از موارد مصرف برای فرآورده بیوسیمیلار مورد بررسی مقایسه‌ای قرار می‌گیرد سایر موارد مصرف در بروشور داروی بیوسیمیلار باید حذف شود و در این موارد باید نشان داده شود که اطلاعات تجویز فرآورده بیوسیمیلار شامل موارد مصرف در این مورد خاص نبوده و در این خصوص در برگه راهنمای پزشک و بیمار در مورد آن توضیح داده شود.

منابع

1. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

2. ICH safety guidelines. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals (S6); 1997.

3. ICH quality guidelines. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (Q5E); 2004.

4. ICH efficacy guidelines. Choice of control group and related issues in clinical trials (E10); 2000.

5. ICH efficacy guidelines. Statistical principles for clinical trials (E9), 1998.

6. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. London, European Medicine Evaluation Agency; 2007 (CHMP/BMWP/14327).

7. ICH efficacy guidelines. Pharmacovigilance planning (E2E); 2004.

8. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. London, European Medicine Evaluation Agency; 2005 (CHMP/437/04).

9. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues. London, European Medicine Evaluation Agency; 2006 (CHMP/BMWP/49348).

10. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : nonclinical and clinical issues. London, European Medicine Evaluation Agency; 2006 (CHMP/BMWP/42832).