

بیوسیمیلارها:

آنچه داروسازان باید از توسعه تا کاربرد بالینی بیوسیمیلارها بدانند

دکتر نگار منقی دستجردی^۱، دکتر محمد سلطانی رضایی راد^۱، دکتر محمد شریفزاده^۲

۱. دکترای تخصصی بیوتکنولوژی دارویی

۲. دکترای تخصصی فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

سرطان، آنمی، هپاتیت، بیماری‌های التهابی روده، بیماری‌های خود ایمنی، دیابت، مالتیپل اسکلروز و آرتریت روماتوئید هستند. در سال‌های اخیر، میزان فروش فرآورده‌های بیولوژیک هر سال بیشتر از سال قبل، افزایش داشته است. در سال ۲۰۱۸، از میان ۲۰ داروی پرفروش در آمریکا، ۱۱ مورد مربوط به فرآورده‌های بیولوژیک بوده است (جدول ۱). طبق تعریف ارایه شده در ضابطه

فرآورده‌های بیولوژیک دسته‌ای نوین از داروها هستند که مزایای قابل توجهی را برای بیماران در سال‌های اخیر به ارمغان آورده‌اند. در برخی موارد، فرآورده‌های بیولوژیک تنها درمان‌های در دسترس برای بیماری‌هایی هستند که زمانی غیرقابل درمان بوده‌اند. فرآورده‌های بیولوژیک اساس مراقبت‌های استاندارد برای بسیاری از بیماری‌ها از جمله

جدول ۱ - در سال ۲۰۱۸، از میان ۲۰ داروی پرفروش در آمریکا، ۱۱ مورد مربوط به فرآورده‌های بیولوژیک است.

آدالیمومب (Humira)	بواسیزومب (Avastin)
اتانرسپت (Enbrel)	آفلیرسپت (Eylea)
اینفلیکسیمب (Remicade)	ترستوزومب (Herceptin)
پگفیلگرستیم (Neulasta)	انسولین گلارژین (lantus)
ریتوکسیمب (Rituxan)	نیوالومب (Opdivo)
آستیکینومب (Stelara)	

جدول ۲ - فهرست محصولات های بیولوژیکی که بیوسیمیلار آنها توسط FDA مجوز دریافت نموده‌اند.

PRODUCT (PROPER) NAME	PROPRIETARY NAME
Adalimumab	Humira
Adalimumab-adaz	Hyrimoz
Adalimumab-adbm	Cyltezo
Adalimumab-atto	Amjevita
Bevacizumab	Avastin
Bevacizumab-awwb	Mvasi
Epoetin alfa	Epogen/ Procrit
Epoetin alfa-epbx	Retacrit
Etanercept	Enbrel
Etanercept-szsz	Erelzi
Filgrastim	Neupogen
Filgrastim-aafi	Nivestym
Filgrastim-sndz	Zarxio
Infliximab	Remicade
Infliximab-abda	Renflexis
Infliximab-dyyb	Inflextra
Infliximab-qbtx	Ixifi
Pegfilgrastim	Neulasta
Pegfilgrastim-cbqv	Udenyca
Pegfilgrastim-jmdb	Fulphila
Rituximab	Rituxan
Rituximab-abbs	Truxima
Trastuzumab	Herceptin
Trastuzumab-dkst	Ogivri

(محصول های برند اصلی، با رنگ خاکستری مشخص شده‌اند.)

ثبت فرآورده‌های بیولوژیک سازمان غذا و داروی ایران، فرآورده‌های بیولوژیک شامل واکسن‌ها، فرآورده‌های مشتق از پلاسما، ایمونوگلوبولین‌های درمانی، فرآورده‌های نوترکیب، آنتی‌بادی‌های منوکلونال و فرآورده‌های بافت، سلول و ژن‌درمانی می‌باشد.

بیوسیمیلارها، که با نام‌های دیگری همچون follow-on-biologics یا subsequent-entry biologics و similar biotherapeutic products شناخته می‌شوند، فرآورده‌های بیولوژیکی هستند که بسیار شبیه به یک فرآورده بیولوژیک تأیید شده توسط سازمان‌های نظارتی (مانند FDA و EMA) می‌باشند. ممکن است تفاوت‌های جزئی در ماده فعال دارویی بین محصول مرجع و بیوسیمیلار وجود داشته باشد، ولی هیچ تفاوت بالینی معناداری در ایمنی، خلوص، یا پتنسی بین فرآورده بیوسیمیلار و مرجع نمی‌تواند وجود داشته باشد. بیوسیمیلارهای متعددی در بازار دارویی دنیا در دسترس قرار دارند و انتظار می‌رود با انقضای پتنت محصول‌های مرجع، تعداد بیوسیمیلارها افزایش یابد. در جدول (۲) فهرست محصول‌های بیوسیمیلاری که تاکنون موفق به اخذ مجوز از FDA شده‌اند، ارائه گردیده است.

■ بیوسیمیلار چیست؟

طبق تعریف ارائه شده در جدیدترین «ضابطه ثبت فرآورده‌های بیولوژیک» سازمان غذا و داروی ایران (تاریخ اعتبار: ۹۸/۱۲/۲۶) انواع فرآورده‌های نوترکیب و آنتی‌بادی‌های منوکلونال

ندارد. این دارو فقط در موارد مصرف بالینی ثبت شده برای داروی برند اصلی قابل تجویز است. تأیید تشابه داروی بیوسیمیلار تولید داخل با داروی برند اصلی بر اساس آخرین راهنماهای سازمان جهانی بهداشت و زیر نظر سازمان غذا و داروی ایران انجام می‌گیرد.

هرچند ممکن است برخی بیوسیمیلارها را «ژنریک» بخوانند ولی به کار بردن واژه ژنریک برای بیوسیمیلارها اشتباه است. داروهای ژنریک باید از لحاظ شیمیایی در شکل دارویی، قدرت دارویی، کیفیت، عملکرد و استفاده مورد نظر، با داروی برند اصلی یکسان باشند. در حقیقت، داروهای ژنریک کپی‌های دقیقاً یکسانی از برند اصلی هستند. بیوسیمیلارها و محصولات‌های مرجع آن‌ها دارای توالی آمینواسیدی یکسانی هستند، ولی بیوسیمیلارها کپی‌های دقیقاً یکسانی از محصول‌های مرجع خود نبوده و بنابراین، نسخه‌های ژنریک آن‌ها تلقی نمی‌شوند. در واقع، داروی بیوسیمیلار و مرجع، نسخه‌های متفاوتی از یک ماده فعال دارویی هستند، آن‌ها ممکن است حاوی اجزایی با ایزوفرم‌ها و / یا پروفایل‌های گلیکوزیلاسیون متعدد باشند، که می‌تواند منجر به تغییرات کوچکی در اثربخشی بالینی دارو گردد. با این وجود، یک بیوسیمیلار باید همان شکل دارویی، راه تجویز و قدرت دارویی محصول مرجع را داشته باشد.

محصول‌های بیولوژیک معمولاً پروتئین‌هایی با ساختار پیچیده و بزرگ هستند. اکثر آن‌ها تقریباً ۲۰ هزار اتم و وزن مولکولی در حدود ۱۵۰ هزار دالتون دارند. این دسته از فرآورده‌ها توسط

شامل موارد زیر می‌باشد:

داروی برند اصلی (Original Brand);

(Innovator Brand): دارویی است که به‌عنوان داروی برند توسط سازمان‌های نظارتی کشورهای توسعه یافته از جمله FDA، EMA، TGA استرالیا و یا کشور ژاپن، برای اولین بار به ثبت رسیده است.

داروی بیوسیمیلار: داروی بیوسیمیلار به

فرآورده بیولوژیکی گفته می‌شود که دارای ماده مؤثره یکسان با داروی برند اصلی بوده و از لحاظ کیفیت، ایمنی و اثربخشی مشابه آن و قابل جایگزینی درمانی با آن باشد. داروی بیوسیمیلار بر مبنای تشابه (similarity) آن با داروی برند اصلی توسط سازمان‌های نظارتی کشورهای توسعه یافته از جمله FDA، EMA، TGA استرالیا و یا کشور ژاپن به ثبت رسیده است. این داروها در بعضی از کشورهای جهان به نام Follow on Biologics و یا سایر اسامی مشابه نیز شناخته می‌شوند. سازمان جهانی بهداشت (WHO)، این داروها را به نام (SBP) Similar Biotherapeutic Product می‌شناسد. این داروها فقط در موارد مصرف بالینی ثبت شده برای داروی برند اصلی قابل تجویز است.

داروی بیوسیمیلار تولید داخل (LMB):^۱ این

فرآورده به داروی بیولوژیک گفته می‌شود که دارای ماده مؤثره یکسان با داروی برند اصلی بوده و از لحاظ کیفیت، ایمنی و اثربخشی مشابه آن و قابل جایگزینی درمانی با آن بوده و توسط شرکت‌های داروسازی در داخل کشور تولید شده است. فرآیند ارزیابی‌های کیفی، اثربخشی و ایمنی فرآورده تولید داخل هیچ تفاوتی با داروی برند اصلی و بیوسیمیلار

اصلی)، هیچ درخواستی را برای بیوسیمیلار تأیید نماید. پتنت‌های محصول‌های بیولوژیک متعددی در آمریکا در حال انقضا هستند و بنابراین، پس از انقضای آن‌ها، انتظار می‌رود که محصول‌های بیوسیمیلار متعددی تأیید و وارد بازار دارویی شوند.

■ توسعه و تأیید بیوسیمیلارها

هدف از برنامه توسعه بیوسیمیلارها با داروهای قدیمی (شیمیایی) متفاوت است. هدف از برنامه توسعه محصول شیمیایی این است که ثابت کند محصول مورد نظر، در یک یا چند مورد مصرف درمانی، اثربخش و ایمن است. در حالی که در برنامه توسعه داروی بیوسیمیلار، هدف، اثبات شباهت (سیمیلاریتی) است؛ یعنی باید ثابت شود که محصول بیوسیمیلار بسیار شبیه (highly similar) به یک محصول مرجع از قبل تأیید شده (محصول برند اصلی) می‌باشد. به‌طور کلی، کمتر از ۵ میلیون دلار هزینه و سه تا پنج سال زمان برای توسعه یک داروی ژنریک کوچک مولکول و بیش از ۱۰۰ میلیون دلار هزینه و هشت تا ده سال زمان برای توسعه یک بیوسیمیلار مورد نیاز است. به دلیل تفاوت در فرآیندهای توسعه و تولید، قوانین و مقررات تنظیمی فرآورده‌های بیولوژیک با داروهای کوچک مولکول متفاوت است. هرچند هدف اصلی و الزامات تأیید هر دو (فرآورده بیولوژیک و داروهای کوچک مولکول) یکسان است، فرآورده‌های بیولوژیک به دلیل پیچیدگی‌هایشان نیازمند برآوردها و تصمیم‌های مضاعفی هستند. از لحاظ قانونی، فرآورده‌های بیولوژیک می‌توانند تفاوت‌های اندکی با محصول

سیستم‌های زنده مانند میکروارگانیسم‌ها، مخمر، سلول گیاهی یا جانوری تولید می‌شوند. پروتئین‌ها یا پپتیدهای تشکیل‌دهنده فرآورده‌های بیولوژیک با استفاده از تکنولوژی rDNA در سیستم‌های زنده تولید می‌شوند و با استفاده از تکنیک‌های پیچیده خالص‌سازی می‌گردند. گوناگونی‌های طبیعی در فرآیندهای تولید، به‌علاوه طبیعت سیستم‌های زنده، حکم می‌کند که محصول‌های کاملاً یکسان نمی‌توانند تولید شوند. در واقع، از آنجایی که محصول‌های بیولوژیک (مرجع و بیوسیمیلار) از طریق سیستم‌های زنده تولید می‌شوند، هیچ دو بچ از هر دارویی (حتی دو بچ از یک محصول مرجع) هرگز کاملاً یکسان نخواهند بود. این اختلاف‌های بچ به بچ در صورتی پذیرفته است که در محدوده‌های از پیش تعریف شده قرار داشته باشند. در بسیاری از موارد این همان معیاری است که برای تعیین این که محصول جدید «شبهه» به مرجع است مورد استفاده قرار می‌گیرد: اختلاف‌های جزئی قابل قبول هستند در صورتی که از لحاظ بالینی در ایمنی یا اثربخشی، معنادار نباشند.

به دلیل پیچیدگی‌های فرآیند تولید و ساختار فرآورده‌های بیولوژیک، وجود قانونی برای ثبت مالکیت فکری و پشتیبانی از اولین تولیدکننده هر یک از این فرآورده‌ها ضروری است. در آمریکا، محصول‌های مرجع (برند اصلی) تحت حمایت قانون محافظت از پتنت قرار دارند؛ بنابراین، هیچ درخواستی برای یک بیوسیمیلار نمی‌تواند تا ۴ سال پس از دریافت مجوز محصول مرجع (برند اصلی) برای FDA ارسال شود و FDA نمی‌تواند تا ۱۲ سال پس از اخذ مجوز برای محصول مرجع (برند

فرآورده بیوسیمیلار تولید داخل، هیچ تفاوتی با داروی برند اصلی و بیوسیمیلار ندارد و تأیید تشابه داروی بیوسیمیلار تولید داخل با داروی برند اصلی بر اساس آخرین راهنماهای سازمان جهانی بهداشت و زیر نظر سازمان غذا و داروی ایران انجام می‌گیرد. بنابراین، آگاهی از روند توسعه و تأیید فرآورده‌های بیوسیمیلار در آمریکا، اتحادیه اروپا و آشنایی با راهنمای WHO ضروری است. WHO با هدف فراهم نمودن راهنمایی برای سازمان‌های نظارتی سراسر دنیا، راهنماهای مخصوص به خود را برای بیوسیمیلارها (با عنوان similar biotherapeutic products) و بیوسیمیلارهای آنتی‌بادی‌های منوکلونال تدوین نموده است. راهنماهای WHO بسیاری از اصول علمی مورد استفاده توسط EMA و کمیته‌های علمی درگیر در راهنماهای اتحادیه اروپا را به کار می‌برند، چرا که متخصصان اتحادیه اروپا از نزدیک در تهیه راهنماهای WHO درگیر بوده‌اند. EMA نیز هم‌چنان تجربه‌های وسیع خود در زمینه بیوسیمیلارها را با سایر رگولاتورهای سراسر جهان به اشتراک می‌گذارد و در بسیاری از انجمن‌های هم‌اندیشی بین‌المللی مانند انجمن هم‌اندیشی بین‌المللی رگولاتورهای دارویی^۲ شرکت می‌کند. مقررات اتحادیه اروپا با ایجاد اصولی بنیادی، نقش مهمی در شکل‌گیری توسعه بیوسیمیلارها در سراسر جهان ایفا نموده است، به طوری که این اصول، به زیربنای توسعه بیوسیمیلارها در کشورهای با سطح بالای قانونمندی تبدیل شده است. الزامات قانونی مورد نیاز برای تأیید بیوسیمیلارها در FDA مبتنی بر همان منطق علمی

مرجع (برند اصلی) داشته باشند. بیوسیمیلارها باید دارای ایمنی، اثربخشی و پروفایل سودمندی / خطر یکسان با محصول مرجع (برند اصلی) خود بوده و تحت شرایط ذکر شده در بروشور محصول، ایمن و اثربخش باشند.

بیوسیمیلارها در سراسر دنیا طبق راهنماها و توصیه‌های سازمان‌های نظارتی قانونی از جمله آژانس دارویی اروپا (EMA)، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، بهداشت کانادا و سازمان بهداشت جهانی (WHO) تأیید می‌شوند. در ایران، پروسه تأیید بیوسیمیلارها طبق ضابطه‌های تدوین شده در سازمان غذا و دارو (FDO) و توسط اداره بیولوژیک این سازمان صورت می‌گیرد. اتحادیه اروپا (EU)، دارای سابقه و تجربه بیشتری نسبت به آمریکا و سایر کشورهای جهان در تأیید داروهای بیوسیمیلار است چرا که نخستین بیوسیمیلار در اروپا مجوز دریافت نمود. در سال ۲۰۰۳، مسیر قانونی برای اخذ مجوز داروهای بیوسیمیلار نخستین بار در اروپا ایجاد شد و در سال ۲۰۰۶، نخستین محصول بیوسیمیلار اروپا، سوماتوتروپین، تأیید شد. حدود ۱۰ سال بعد، نخستین داروی بیوسیمیلار در آمریکا تأیید شد.

طبق آخرین «ضابطه ثبت فرآورده‌های بیولوژیک» با تاریخ اعتبار (۹۸/۱۲/۲۶) بیوسیمیلارهایی که شباهت آن‌ها با برند اصلی توسط سازمان‌های نظارتی کشورهای توسعه یافته از جمله FDA، EMA، TGA استرالیا و یا کشور ژاپن به ثبت رسیده است، مورد تأیید سازمان غذا و داروی ایران قرار دارند. به علاوه، طبق ضابطه مذکور، فرآیند ارزیابی‌های کیفی، اثربخشی و ایمنی

مورد استفاده در اتحادیه اروپا صورت می‌گیرد؛ هرچند ممکن است بنا به چهارچوب‌های قانونی متفاوت، الزامات داده‌ای به‌خصوصی بین این دو ناحیه متفاوت باشد. برخی سازمان‌های نظارتی در سراسر دنیا مانند TGA استرالیا نیز مستقیماً قوانین تنظیم شده در اتحادیه اروپا را برای توسعه و تأیید بیوسیمیلارها مورد استفاده قرار می‌دهند.

در آمریکا، قانون Biologics Price Competition and Innovation یا به‌طور خلاصه BPCI مسیری جدید و کوتاه شده برای اخذ مجوز محصول‌های بیولوژیکی بیوسیمیلار یا قابل تعویض متقابل با یک محصول مرجع دارای مجوز FDA، ایجاد نمود. مطابق قانون BPCI یک محصول مرجع، محصول بیولوژیکی است که توسط FDA تأیید شده و مجوز دریافت نموده است و در درخواست ارسالی به FDA برای بیوسیمیلار پیشنهادی، بیوسیمیلار با این محصول مرجع مورد مقایسه قرار می‌گیرد. بنابراین، محصول مرجع، خود، نمی‌تواند یک بیوسیمیلار باشد بلکه لازم است محصول مرجع، محصول برند اصلی (اولین تولیدکننده) باشد که خود بر اساس داده‌های بالینی و غیربالینی کامل، مورد تأیید FDA قرار گرفته است. بازه زمانی برای تأیید بیوسیمیلارها کوتاه‌تر از بازه زمانی مورد نیاز برای سایر فرآورده‌های بیولوژیک است چرا که تأیید یک بیوسیمیلار با تکیه بر ایمنی و اثربخشی محصول مرجع صورت می‌گیرد.

هرچند فرآیند تأیید بیوسیمیلارها شبیه فرآیند تأیید داروهای ژنریک است، ولی داده‌های مقایسه‌ای آنالیتیکال و بالینی حمایتی برای تأیید

بیوسیمیلارها نسبت به داده‌های حمایتی مورد نیاز برای تأیید داروهای ژنریک متفاوت و بسیار وسیع‌تر است. تولیدکنندگان بیوسیمیلارها باید آزمون‌های بالینی فاز ۳ را انجام دهند تا اثبات نمایند که هرگونه تغییر بین بیوسیمیلار و محصول مرجع (برند اصلی) تأثیری بر خلوص یا قدرت دارویی (پتنتسی) بیوسیمیلار ندارد. بر عکس، داروهای ژنریک کوچک مولکول نیاز به دوباره کاری و تکرار آزمون‌های بالینی که منجر به ورود داروی برند اصلی به بازار دارویی شده، ندارند؛ در مورد داروهای ژنریک فقط باید ثابت شود که دارای ماده فعال یکسان با برند اصلی بوده و همانند داروی برند اصلی عمل می‌کنند.

روند قانونی برای تأیید بیوسیمیلارها یک روند مرحله به مرحله است که هر فاز آن طی همانندهای مجزایی صورت می‌گیرد. این روند شامل مجموعه وسیعی از مطالعه‌های آنالیتیکال و مطالعه‌های غیربالینی، همراه با یک برنامه آزمون‌های بالینی اختصاصی برای ارزیابی شباهت بیوسیمیلار با محصول برند اصلی می‌باشد. به دلیل آن‌که اثربخشی قبلاً برای محصول مرجع (برند اصلی) اثبات شده است، فرآیند تأیید برای بیوسیمیلارها تنها به اثبات شباهت بین بیوسیمیلار و مرجع نیازمند است. در آزمون‌های بالینی برای بیوسیمیلارهای احتمالی، تنها نیاز به مقایسه بین بیوسیمیلار احتمالی و مرجع است؛ یعنی گروه دارونما (پلاسبو) وجود ندارد.

FDA از یک روش شواهد جامع^۳ هنگام ارزیابی درخواست‌های مربوط به محصول‌های بیوسیمیلار استفاده می‌نماید، بدین معنا که

محصول بیوسیمیلار نمی‌تواند هیچ تفاوت بالینی معناداری در ایمنی و اثربخشی با محصول مرجع (برند اصلی) داشته باشد.

✧ **محصول‌های دارای قابلیت تعویض متقابل (interchangeable):** یک محصول دارای قابلیت تعویض متقابل باید بیوسیمیلار با یک محصول برند اصلی باشد و تولیدکننده باید ثابت نماید که محصول مذکور نتایج بالینی یکسان با محصول مرجع (برند اصلی) در هر بیمار دریافت‌کننده محصول ایجاد می‌نماید. در صورتی که محصول interchangeable بیش از یک بار در یک بیمار تجویز می‌شود، تولیدکننده باید ثابت نماید که جایگزینی یا تعویض بین محصول مرجع و محصول interchangeable هیچ خطری را برای بیمار، در مقایسه با استفاده از محصول مرجع به تنهایی، افزایش نمی‌دهد. اثبات قابلیت تعویض متقابل یا interchangeability، نیازمند ارائه داده‌های مضاعف از جمله ارزیابی خطر تعویض یا جایگزینی محصول‌ها است و این به معنای صرف هزینه و زمان بیشتر است که مسلماً بر تصمیم‌های حامی مالی یا تولیدکنندگان تأثیر می‌گذارد که آیا می‌خواهد ادعای قابلیت تعویض متقابل را اخذ نماید یا خیر. تاکنون هیچ محصول دارای قابلیت تعویض متقابل در آمریکا تأییدیه دریافت نکرده است.

محصول دارای قابلیت تعویض متقابل (interchangeable) می‌تواند بدون لزوم مداخله از سوی پزشک تجویز کننده، به جای محصول برند اصلی مورد استفاده قرار گیرد، همانند روند جایگزینی داروهای ژنریک. بدون این عنوان تأیید شده از سوی FDA، تنها، پزشک معالج

تمامی داده‌های آنالیتیکال، حیوانی، انسانی، فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک، ایمونوژنسیته و داده‌های مربوط به ایمنی و اثربخشی دارو باید در درخواست، ارائه شده باشد. نیازی نیست که تولیدکننده یا حامی مالی ایمنی و اثربخشی را برای هر یک از موارد مصرف درخواستی اثبات نماید. معمولاً یک بیوسیمیلار تأییدیه خود را تنها در همان موارد مصرف که برای محصول برند اصلی تأیید شده، دریافت می‌کند و حامی مالی بیوسیمیلار ممکن است درخواست تأیید برای تمامی شرایط و / یا موارد مصرف محصول برند اصلی را ارسال بنماید یا ننماید. چنین تعمیمی (extrapolation)، این اجازه را به حامی مالی می‌دهد که نیازی به انجام مطالعه بالینی به منظور پشتیبانی از بیوسیمیلار برای هر یک از موارد مصرف تأیید شده برای محصول مرجع، نداشته باشد، تا زمانی که توجیه علمی کافی برای مورد مصرف مذکور موجود باشد.

■ Interchangeable چیست؟

در حال حاضر، سه نوع محصول بیولوژیک در آمریکا تحت نظارت FDA قرار دارد:

✧ **محصول‌های برند اصلی:** تأیید یک محصول بیولوژیک برند اصلی، که «محصول مرجع» نیز خوانده می‌شود، مبتنی بر مجموعه‌ای از داده، از جمله شواهد بالینی و غیربالینی از ایمنی و اثربخشی محصول می‌باشد.

✧ **محصول‌های بیوسیمیلار:** تأیید محصول بیوسیمیلار مبتنی بر شواهدی است که اثبات کند محصول بیوسیمیلار، مشابه محصول مرجع است.

■ نام‌گذاری بیوسیمیلارها

در سال ۲۰۱۵، FDA راهنمایی پیرامون نام‌گذاری بیوسیمیلارها منتشر نمود. طبق این راهنما بیوسیمیلارها باید با شناسه منحصر به فرد نام‌گذاری شوند: یک پسوند چهار حرفی، به نام محصول مرجع، اضافه می‌شود. چنین شیوه نام‌گذاری به تمایز محصول‌های مرجع از بیوسیمیلارهای خود و در میان محصول‌های بیولوژیک interchangeable کمک می‌کند. در جدول (۲)، فهرست محصول‌های بیولوژیکی مرجع که تاکنون بیوسیمیلارهای آن‌ها از FDA مجوز گرفته‌اند، همراه با بیوسیمیلارهای آن‌ها ارائه شده است. به نام‌گذاری محصول‌های بیوسیمیلار در این جدول دقت فرمایید.

■ Bioquestionable و Biobetter چیست؟

سایر اصطلاح‌هایی که در حیطه محصول‌های بیولوژیک وارد شده‌اند عبارتند از: Bioquestionable و Biobetter؛ هیچ یک از این اصطلاح‌ها توسط هیچ مؤسسه یا انجمن تخصصی تعریف نشده‌اند. اصطلاح biobetter برای فرآورده بیولوژیکی استفاده می‌شود که با فرآورده بیولوژیکی که قبلاً مجوز دریافت کرده است، در یک کلاس دارویی قرار دارد ولی نوع بهبودیافته آن است. بنابراین، محصول biobetter، یک محصول نسل بعدی یا next-generation است که مکانیسم عملی یکسان با محصول اولیه دارد ولی از لحاظ بالینی، فعالیت بهتری دارد که این بهبود فعالیت بالینی به دلایل مختلفی اعم از تغییرهای فرمولاسیون، هدف‌گیری چندتایی،

بیمار که محصول را تجویز کرده است می‌تواند نسخه‌ای برای یک محصول بیوسیمیلار به جای محصول برند اصلی بنویسد. بدون چنین عنوانی (interchangeable)، داروساز ممکن است محصول برند اصلی را با یک بیوسیمیلار و بالعکس، جایگزین نماید. جدا از تعاریف قانونی، اکثر مراکز مراقبت از سلامت و مراقبان سلامت، به بیوسیمیلارها به چشم محصول‌های دارای قابلیت تعویض متقابل (interchangeable) با محصول برند اصلی نمی‌نگرند و جایگزینی روتین را توصیه نمی‌کنند.

هرچند EMA اکثر بیوسیمیلارها را در سراسر اروپا تأیید می‌کند، ولی هر کشور عضو اتحادیه اروپا دارای قوانین رگولاتوری منحصر به خود برای فرآیندهای جایگزینی بیوسیمیلارها دارند. در هیچ یک از کشورهای اروپایی اجازه جایگزینی نامحدود و خودکار داده نشده است، ولی آلمان، فرانسه و هلند تحت شرایطی ویژه، با قوانین به‌خصوصی اجازه جایگزینی می‌دهند. انجمن ارزیابی داروهای آلمان در صورتی اجازه جایگزینی بیوسیمیلارها را می‌دهد که داروساز و پزشک هر دو در تصمیم‌گیری برای جایگزینی دخیل باشند. فرانسه در صورتی اجازه استفاده از بیوسیمیلارها به جای محصول مرجع (برند اصلی) را می‌دهد که بیمار تاکنون درمانی دریافت نکرده باشد. در آلمان داروسازها در صورتی اجازه جایگزینی محصول‌های bioequivalent (انواعی از بیوسیمیلارها) را دارند که آن محصول توسط همان تولیدکننده برند اصلی (رفرنس) تولید شده باشد. سایر کشورها مانند انگلیس، نروژ، بلژیک و ایتالیا اجازه هیچ نوع جایگزینی را توسط داروسازها نمی‌دهند.

بیمار، بیماری و محصول بستگی دارد. پتانسیل ایجاد ایمونوژنیسیته در استفاده از محصول‌های بیوسیمیلار در موارد مختلفی افزایش می‌یابد. به عنوان مثال، تفاوت ساختاری بین یک بیوسیمیلار و محصول بیولوژیک مرجع آن (برند اصلی) خطر ایمونوژنیسیته را افزایش می‌دهد. هر نوع تغییری در ساختار مولکول پروتئینی، مانند تفاوت‌های بین بچ‌ها برای یک فرآورده، یا محصول‌های مشابه تولیدشده توسط تولیدکنندگان مختلف، یا تفاوت‌های جزئی بین محصول‌های مرجع و بیوسیمیلارها، می‌تواند پتانسیل ایجاد ایمونوژنیسیته را افزایش دهد.

برای مقابله با خطرهای آنتی‌بادی‌های ضد دارو در ایمنی و اثربخشی درمانی محصول‌های بیولوژیک، FDA الزاماتی را برای آزمایش ایمونوژنیسیته بیوسیمیلارها مبتنی بر خطرهای مورد انتظار، شباهت (سیمیلاریتی) آنالیتیکال به محصول مرجع (برند اصلی) و یافته‌های بالینی درخواست می‌کند. ارزیابی کافی از ایمونوژنیسیته به‌عنوان بخشی از برنامه‌های توسعه و تأیید دارو، از الزامات ذکر شده توسط FDA و EMA می‌باشد. به دلیل پتانسیل ایجاد پیامدهای نامطلوب بالینی و غیرقابل پیش‌بینی بودن ایمونوژنیسیته، پایش (مانیتورینگ) مداوم فرآورده‌های بیولوژیک، از جمله بیوسیمیلارها و پتانسیل آن‌ها در ایجاد ایمونوژنیسیته، بسیار ضروری بوده و یکی از اجزای کلیدی در فارماکوویژیلاانس می‌باشد.

ارزیابی دارو بعد از ورود به بازار و پایش ایمنی آن برای فرآورده‌های بیولوژیک و از جمله برای بیوسیمیلارها، بسیار ضروری است، چراکه برخی

یا تغییر در ساختار مولکول ایجاد شده است. اصطلاح bioquestionable دارای اصطلاح‌های هم‌معنی دیگری همچون biocopy, biomimic intended copy و non-regulated biologic است. تمامی اصطلاحات مذکور به یک کپی از پروتئینی درمانی اشاره دارند که توسعه یا ارزیابی آن طی برنامه‌ای دقیق و علمی در برابر محصول مرجع صورت نگرفته است.

■ چالش‌ها و فرصت‌ها برای بیوسیمیلارها

ایمونوژنیسیته: نگرانی‌های مربوط به ایمنی، اثربخشی و کاربرد بالینی بیوسیمیلارها بسیار متداول است. از جمله نگرانی‌های بخصوص در مورد بیوسیمیلارها، خطر ایجاد ایمونوژنیسیته است که به معنای پتانسیل برانگیختن پاسخ ایمنی با پتانسیل ایجاد پیامدهای نامطلوب درمانی می‌باشد، مانند تشکیل آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده پروتئین درمانی، یا آزادسازی سیتوکین که منجر به ازدیاد حساسیت می‌شود. پیامدهای ایجاد پاسخ ایمنی در برابر فرآورده‌های بیولوژیک به‌طور کلی به سه دسته تقسیم می‌شوند:

✧ تشکیل آنتی‌بادی‌هایی که می‌توانند بیوسیمیلار را خنثی نموده و در نتیجه از لحاظ درمانی آن را بی‌اثر کنند.

✧ یک واکنش ایمنی که فاقد واکنش بالینی محسوس است.

✧ یک واکنش ایمنی نادر که منجر به یک پاسخ تهدیدکننده حیات می‌گردد.

تمامی فرآورده‌های بیولوژیک پتانسیل ایجاد ایمونوژنیسیته را دارند که به عوامل مختلفی شامل

با محصول‌های بیولوژیک مرجع در نظر گرفته شده است). در شرایط ایده‌آل، بیوسیمیلارها میزان دسترسی به درمان را بهبود بخشیده، انتخاب‌های درمانی بیشتری را فراهم می‌نمایند و منجر به صرفه‌جویی در هزینه‌های درمانی و ایجاد بازار رقابتی در تولید داروها می‌گردند. به‌طور کلی، بیوسیمیلارها می‌توانند سبب گسترش استفاده از فرآورده‌های درمانی بیولوژیک شوند. بیماران دسترسی بیشتری به فرآورده‌های درمانی بیولوژیک و مقدار مصرف بیشتر (بیماران مقادیر مصرف بیشتر از مقادیر مصرف معمول برای بخشی یا کل یک رژیم درمانی دریافت می‌کنند) دارند و با رشد بازار دارویی بیوسیمیلارها، تحقیق‌ها و کاربرد ارزیابی دارویی، تسهیل خواهد شد.

■ بیوسیمیلارها در بالین

با گسترش ورود بیوسیمیلارها به بازار دارویی، این متخصصان بالینی خواهند بود که تصمیم می‌گیرند آیا بیوسیمیلارها را جایگزین‌هایی برای محصول‌های مرجع (برند اصلی) موجود در بازار دارویی کنند یا خیر. به‌طور کلی، پزشکان و متخصصان حوزه سلامت برای تصمیم‌گیری در مورد این که آیا یک فرآورده، بسیار شبیه به محصول مرجع است، متکی بر تأییدیه FDA هستند؛ با این حال، پیش از پیوستن بیوسیمیلارها به بالین، به افزایش آگاهی متخصصان حوزه سلامت، پیرامون موضوع‌های کلیدی در زمینه توسعه و تأیید بیوسیمیلارها، همچون اطلاعات رگولاتوری تأیید، وضعیت قابلیت تعویض متقابل، فرآیندهای جایگزینی مطابق با قوانین رگولاتوری

و قیاس ایمنی ممکن است در بازه زمانی مربوط حین انجام آزمون‌های بالینی ابتدایی اتفاق نیفتند.

هرگونه تغییر در فرآیند تولید نیازمند افزایش پایش است چراکه حتی کوچک‌ترین تغییرها در فرآیندها می‌تواند تغییرهای قابل توجهی را در ایمنی و اثربخشی فرآورده ایجاد نماید.

هزینه‌ها و دسترسی به مراقبت: هزینه بالای فرآورده‌های بیولوژیک، در دسترس بودن وسیع آن‌ها را محدود می‌سازد. آدالیمومب (Humira) فرآورده بیولوژیکی است که بالاترین جایگاه را در فهرست جهانی داروهای تجویزی در سال ۲۰۱۷ به خود اختصاص داده و به رشد درآمد سالانه ۱۴/۶ درصد برای رسیدن به درآمد جهانی ۱۸/۴۳ میلیون دلار در سال ۲۰۱۷ دست یافت. پتنت این محصول در سال ۲۰۱۶ در آمریکا و در سال ۲۰۱۸ در اروپا منقضی گردید و فرصت‌های رقابتی مناسبی برای محصول‌های بیوسیمیلار آن فراهم گردیده است. این مورد، تنها یک نمونه از هزینه‌های بالای درمان با فرآورده‌های بیولوژیک را نشان می‌دهد. بیوسیمیلارها نمونه‌های ارزان‌تر فرآورده‌های بیولوژیک هستند و تخمین‌ها نشان می‌دهد که تا سال ۲۰۲۰، بیوسیمیلارها منجر به صرفه‌جویی در هزینه در حدود ۱۰۰ میلیون دلار در بازار دارویی آمریکا و اروپا می‌گردند (البته باید در نظر داشت که میزان واقعی صرفه‌جویی در هزینه‌ها به مواردی همچون، استراتژی‌های دسترسی بازار، آموزش مراقبان حوزه سلامت و هزینه‌های واقعی بیوسیمیلارها بستگی دارد؛ عدد تخمینی ۱۱۰ میلیون دلار، با در نظر گرفتن کاهش ۴۰ درصدی قیمت بیوسیمیلارها در مقایسه

■ آموزش ارایه‌دهندگان خدمات سلامت

علی‌رغم رشد اخیر در بازار دارویی، هنوز بسیاری از پزشکان، بیوسیمیلارها را کمتر از حد انتظار مورد استفاده قرار می‌دهند. بسیاری از متخصصان حوزه سلامت، حتی متخصصان حوزه‌هایی که فرآورده‌های بیولوژیک را پیشنهاد می‌کنند، درک ابتدایی از بیوسیمیلارها و عدم راحتی با تجویز بیوسیمیلارها را گزارش می‌کنند. بنابراین، آموزش به منظور پیشبرد آگاهی در مورد بیوسیمیلارها، روند تأیید آن‌ها و کاربرد آن‌ها در مراقبت از بیمار، امری ضروری و مورد نیاز است.

FDA فهرستی از محصول‌های بیولوژیک دارای مجوز را همراه با ارزیابی‌های بیوسیمیلاریتی و قابلیت تعویض متقابل، تحت عنوان «Purple Book» منتشر نموده است. به علاوه FDA، مطلبی با عنوان «Overview of Biosimilar Products» منتشر نموده تا به متخصصان حوزه سلامت کمک نماید که در مورد بیوسیمیلارها و محصول‌های دارای قابلیت تعویض متقابل، آگاه باشند. منابع اطلاعاتی ارزشمندی برای افزایش آگاهی متخصصان حوزه سلامت در سایت FDA و EMA موجود است که به راحتی با جست‌وجوی واژه biosimilar در این دو سایت، قابل دسترسی می‌باشد.

■ آموزش بیمار

اکثر بیماران از بیوسیمیلارها بی‌اطلاع هستند. نیاز شدیدی به آموزش وجود دارد تا بیماران بتوانند تصمیم‌های آگاهانه در مورد استفاده از این عوامل اتخاذ کنند. در میان کسانی که در مورد بیوسیمیلارها

سازمان نظارتی کشور، موارد مصرف تأیید شده، داده‌های ایمنی و سیستم‌های ارزیابی پس از ورود دارو به بازار نیاز است.

افراد دخیل در ارایه خدمات حوزه سلامت باید تمامی اطلاعات مربوط به تجویز دارو و بروشورهای دارویی مربوط به محصول بیوسیمیلار را به منظور آگاهی از موارد مصرفی که بیوسیمیلار برای آن‌ها تأییدیه دریافت نموده‌اند، بررسی نمایند. پس از تأیید محصول بیوسیمیلار توسط سازمان‌های نظارتی معتبر مانند FDA متخصصان حوزه سلامت باید تمامی راهنماهای مرتبط با کاربرد بالینی دارو و بیانیه‌های انجمن‌های تخصصی در ارتباط با هر دارو (مانند کالج گوارش آمریکا و کالج روماتولوژی آمریکا) را به دقت مورد مطالعه قرار دهند. نباید انتظار داشت که با هر تأییدیه بیوسیمیلار، به روز رسانی‌هایی در راهنماهای درمانی صورت پذیرد چرا که پزشکان باید انتظار داشته باشند که اثربخشی یک بیوسیمیلار تأیید شده توسط سازمان‌های نظارتی همچون FDA اساساً با محصول مرجع، یکسان است.

به عنوان مثال، بعد از تأیید filgrastim-sndz از سوی FDA، انجمن اونکولوژی بالینی آمریکا این بیوسیمیلار را در فهرست محصولات G-CSF قدرتمند خود قرار داد و خاطر نشان کرد که این بیوسیمیلار (و سایر بیوسیمیلارهای مربوط به هنگام موجودی) می‌توانند برای پیشگیری از عوارض بالینی نوتروپنی ناشی از درمان (مانند تب) مورد استفاده قرار گیرند. این راهنماها علاوه بر این، اظهار می‌کنند که مقدار مصرف و تجویز filgrastim-sndz باید همانند محصول مرجع، فیلگراستیم، انجام پذیرد.

مورد نظر) صورت پذیرد.

■ سخن پایانی

محصول‌های بیوسیمیلار می‌توانند انتخاب‌های درمانی مضاعفی را برای بیماران ارائه دهند. این محصول‌های جدید که تعداد بی‌شماری از آن‌ها به زودی هم در دسترس قرار خواهند گرفت، می‌توانند امکان تسهیل دسترسی به درمان و کاهش هزینه‌های درمان برای بیماران و سیستم‌های مراقبت از سلامت در سراسر جهان فراهم نمایند. درخواست‌های مربوط به تأیید بیوسیمیلار توسط سازمان‌های نظارتی، باید حاوی آزمایش‌های آنالیتیکال و داده‌های مقایسه‌ای از یک یا تعداد بیشتری از مطالعه‌های بالینی باشند که شباهت (سیمیلاریتی) فارماکوکینتیک را نشان دهند؛ در صورت لزوم، درخواست‌های مذکور باید حاوی مطالعه‌های بالینی مقایسه‌ای مضاعفی باشند تا ثابت کنند هیچ تفاوت بالینی معناداری بین بیوسیمیلار و محصول مرجع آن وجود ندارد. استفاده از داده‌های انسانی می‌تواند بسیاری از عدم اطمینان‌های مرتبط با اثرهای بالینی ناشی از هرگونه تفاوت آنالیتیکال مشاهده شده را کاهش داده و از اثبات بیوسیمیلاریتی، حمایت نمایند. سازمان‌های نظارتی بر اساس اصول ذکر شده در راهنماهای خود، تعیین می‌کنند که محصولی، بیوسیمیلار است، بدین ترتیب تضمین می‌کنند که این محصول‌های نجات‌دهنده، برای موارد مصرف ذکر شده در بروشور دارویی، ایمن و اثربخش هستند. داروسازان مسؤلیت مهمی در آموزش

مطالبی شنیده‌اند، کاستی‌هایی پیرامون آگاهی از پروفایل‌های ایمنی و اثربخشی بیوسیمیلارها وجود دارد. به علاوه، این قبیل کاستی‌ها در درک بیماران از ارتباط بین فرآورده‌های بیولوژیک و بیوسیمیلارها مشاهده می‌شود.

بنابراین، باید بیمار را مطمئن نمود که یک محصول بیوسیمیلار تحت آزمایش‌های سخت و دقیق، قرار گرفته و ثابت شده که بسیار شبیه به محصول مرجع بوده و انتظار می‌رود در موارد مصرف مورد تأیید سازمان‌های نظارتی، همانند محصول مرجع عمل نماید.

ارایه‌دهندگان خدمات سلامت و داروسازان باید پیرامون موضوع‌های زیر با بیماران گفتگو کنند تا آن‌ها را مطمئن کنند که همگی تصمیم‌های آگاهانه‌ای در زمینه استفاده از بیوسیمیلارها اتخاذ می‌نمایند:

✧ تعریف یک بیوسیمیلار

✧ نقش بیوسیمیلار در بیماری یا شرایط مورد نظر

✧ شواهد حمایتی در استفاده از بیوسیمیلارها

✧ ایمنی و اثربخشی بیوسیمیلارها در مقایسه با محصول مرجع (برند اصلی)

✧ مصرف بیوسیمیلار

✧ دسترسی و هزینه درمان با بیوسیمیلار

✧ سرویس‌های حمایتی موجود برای بیمار

✧ هویت تولیدکننده

در شرایط ایده‌آل، آموزش بیمار باید از طریق مشارکت بین متخصصان حوزه سلامت، تولیدکنندگان و گروه‌های حمایتی (مانند انجمن‌های حمایت از بیماران مبتلا به بیماری

زیرنویس

1. Locally Manufactured Biosimilar (LMB)
2. International Pharmaceutical Regulators Forum
3. Totality-of-evidence

منابع

1. Gibson JL. Biosimilars: What Pharmacists Need to Know from Development to Clinical Practice
2. <https://www.igeahub.com/2018/04/07/20-best-selling-drugs-2018/>
۳. ضابطه ثبت فرآورده‌های بیولوژیک-سازمان غذا و داروی ایران - (شماره ۰۰۱ - REG-DPNA-BIO)
4. Biosimilars in the EU-Information guide for healthcare professionals, European Medicines Agency (https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf)

ارایه‌دهندگان خدمات سلامت و بیماران، در مورد بیوسیمیلارها دارند. محصول‌های بیوسیمیلار فرصت‌های جدیدی را برای همکاری بین داروسازان و پزشکان تجویزکننده فراهم می‌نماید تا ایمنی و اثربخشی درمان با محصول بیولوژیک به حداکثر برسد. داروسازان باید با پزشکان، پیرامون محصول‌های در دسترس، ارتباط برقرار کنند و الزامات پرداخت‌کننده یا پیامدهای مالی مرتبط با استفاده از بیوسیمیلارها را شناسایی نموده و راهنمایی‌های لازم را ارایه نمایند.

