

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES**ПРЕГЛЕД НА ВЪЗМОЖНОСТИТЕ ЗА РЕПОЗИЦИОНИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВАТА КАТО КЛИНИЧЕН,
РЕГУЛАТОРЕН И МАРКЕТИНГОВ ПОДХОД***Антонио Иванов, Инес Хабаба, Виолета Гетова-Коларова, Илко Гетов**Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София***EXPLORING DRUG REPOSITIONING: A COMPREHENSIVE REVIEW
OF CLINICAL, REGULATORY, AND MARKETING STRATEGIES***Antonio Ivanov, Ines Hababa, Violeta Getova-Kolarova, Ilko Getov**Faculty of Pharmacy, Medical University - Sofia***РЕЗЮМЕ**

Репозиционирането е успешно използван и популярен подход за добавяне на нови индикации към изпитвани или вече разрешени за употреба лекарствени продукти. Популярността му се дължи на възможността да се използват различните клинични, регулаторни и маркетингови стратегии при този механизъм. От клинична гледна точка репозиционирането може да осигури нов начин за повлияване и допълнително изясняване на познато заболяване с обществена значимост. Лекарствените регулатори подкрепят този механизъм чрез различни инициативи за облекчаване на процеса за получаване на разрешение за употреба за допълнителната индикация като намаляване на обема на изискваните данни, освобождаване от различни такси и др. Фармацевтичните компании от своя страна преследват маркетинговия подход като шанс за разработване на blockbuster лекарствен продукт, спестявайки средства и време и увеличавайки продажбите и печалбата си. Особено полезни при репозиционирането се явяват дигиталните технологии, които скринират голям брой молекули и заболявания, както и докладвани неочаквани ефекти от терапия. Така се откриват кандидати с потенциал за репозициониране, което допълнително ускорява процеса и по намиране на нови лечения. Целта на настоящия преглед е да отличи предимствата и търсения резултат, както и да анализира историческите етапи и настоящи тенденции в отделните подходи при репозиционирането.

Ключови думи: репозициониране, лекарствена регулация, маркетинг, жизнен цикъл на лекарствата, дигитализация

ABSTRACT

Drug repositioning, a widely adopted strategy, involves the exploration of new indications for investigational or already authorized medicinal products. This approach leverages clinical, regulatory, and marketing tactics to expand a drug's utility. From a clinical perspective, repositioning offers novel insights into addressing significant public health concerns through established drugs. Regulatory agencies support this strategy by streamlining marketing authorization processes, reducing data requirements, and waiving fees. For pharmaceutical companies, repositioning represents an opportunity to develop blockbuster drugs, saving both time and resources while boosting sales and profits. The integration of digital technologies has proven particularly valuable in screening vast numbers of molecules and diseases, uncovering unexpected therapy effects, and identifying candidates for repositioning, thus accelerating the discovery of new treatments. The aim of this study is to distinguish the advantages and objectives of repositioning while analyzing historical milestones and current trends within each this approach of repositioning.

Keywords: repurposing, drug regulation, marketing, drug lifecycle, digitalization

ВЪВЕДЕНИЕ

Жизненият цикъл на едно лекарство преминава през много етапи, като разработването на нов лекарствен продукт не винаги завършва с получаване на регулаторното разрешение за употреба (РУ). Понякога молекулите (кандидат-лекарства) не биват одобрени от лекарствените агенции, а в някои други случаи биват суспендирани от последващо развитие поради слаб маркетингов и търговски интерес в дадената терапевтична област, незадоволителна ефикасност при някоя индикация, голям риск от провал на инвестицията заради засилена конкуренция и редица други причини (1). В тези случаи много фармацевтични компании и някои други участници в процеса на разработване на лекарства пристъпват към т. нар. репозициониране, или от английски език *repurposing*. Това представлява специфичен механизъм, който цели установяване на нови приложения за вече одобрени или изследвани лекарства, които са извън обхвата на оригиналната (първоначална) индикация/и. Фармацевтичните компании, НПО и академичната общност могат да използват репозиционирането като клиничен, регулаторен, маркетингов подход или комбинация от тях, като преследват удължаване на жизнения цикъл на „стар“ лекарствен продукт или намиране на нова индикация за неodobрен такъв.

В днешно време репозиционирането е добре известно и прилагана стратегия, като един от първите примери за използването ѝ е добавянето на индикация „антиагрегация“ към терапевтичните показания на ацетилсалицилова киселина (*acetylsalicylic acid*) през 80-те години на XX в. (2). В днешно време с увеличаване на цената и рисковете при разработване на нова молекула, този механизъм е особено застъпен, което обаче води до сериозен недостатък - отнемстване на фокуса от търсене на нови лекарствени продукти към използване на вече налични. По този начин при инфекциозните заболявания и тези с риск от развитие на лекарствена резистентност значително по-бързо се изчерпват наличните средства. От друга страна, благодарение на репозиционирането се откриват революционни нови терапии за болести, смятани преди години за nelечими и/или с много малка продължителност на живота като множествена склероза, мултиплен миелом и други. Въпреки недостатъците, които понякога води след себе си, репозиционирането представлява успешен и важен законово регулиран механизъм, чрез който се осигуряват по-бързо, по-добри и/или по-достъпни лечения за пациентите.

ЦЕЛ

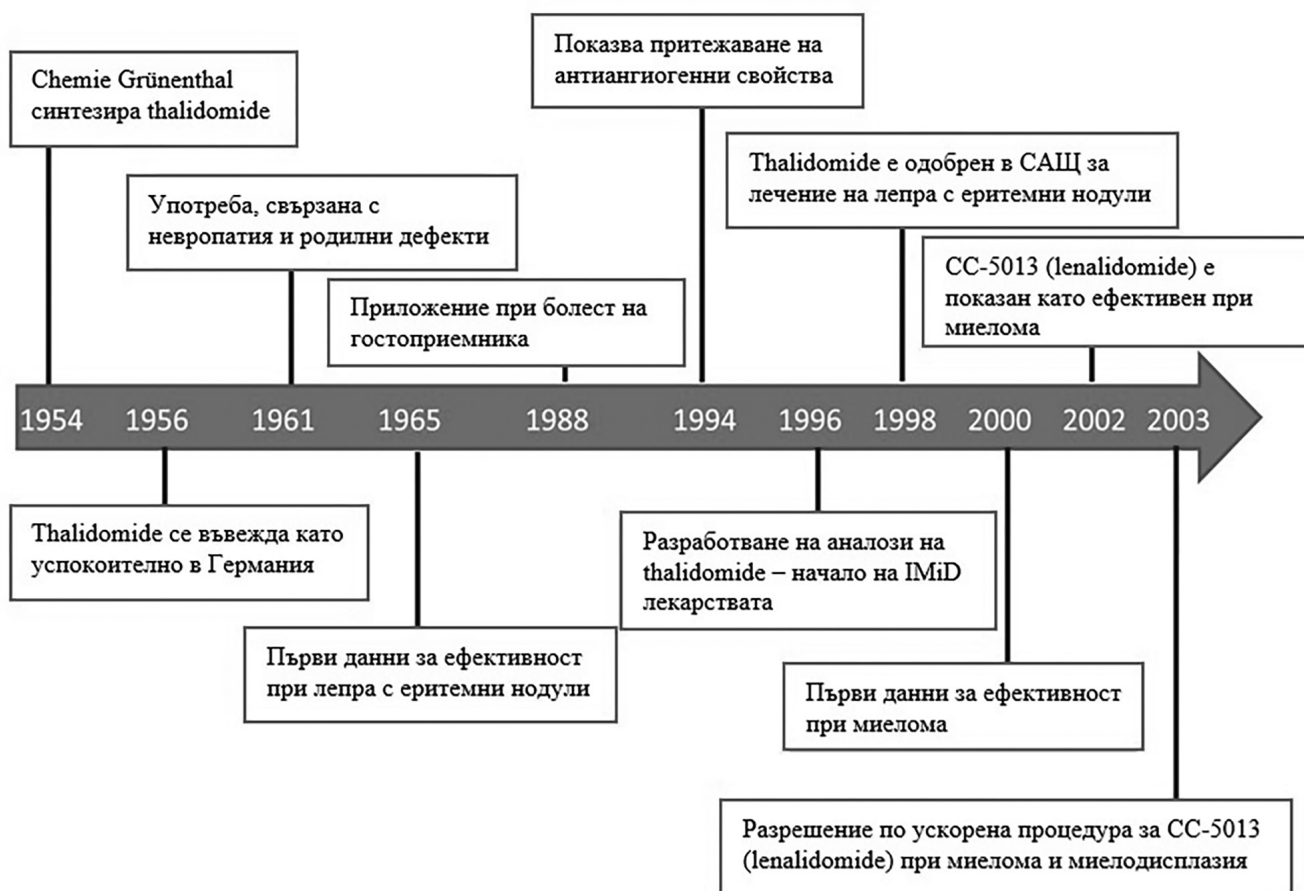
Настоящото проучване цели изясняване на характеристиките и търсения основен резултат при всеки един подход при лекарственото репозициониране и как тези подходи се отразяват върху жизнения цикъл на лекарствените продукти и фармацевтичния пазар.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Методологията включва проучване на публично достъпни литературни бази данни и медицински списания (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, <https://www.sciencedirect.com> и др.) в периода 25.03.2023 г. - 20.05.2023 г., както и анализ на извлечените данни за подходите и тенденциите при репозиционирането. Като включващи критерии са използвани ключовите думи „drug repurposing regulations“, „drug repurposing clinical“, „drug repurposing marketing“, а като изключващ критерий - прилагането на други подходи, различни от репозиционирането. С цел подкрепа на резултатите бе проведено и проучване в публично достъпните електронни сайтове и бази данни на Европейската агенция по лекарствата (EMA) - <https://www.ema.europa.eu/en> и Агенцията по храни и лекарства на САЩ (FDA) - <https://www.fda.gov>, от които са систематизирани и анализирани подходите за насърчаване и развитие на процеса на репозициониране.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

При клиничния подход репозиционирането разкрива възможности за установяване на нов механизъм на действие, иновативен начин за повлияване на заболяванията и/или по-добро изясняване на тяхната патофизиология. Най-често след събиране на достатъчно доказателства (докладване на случаи на подобряване на състоянието на пациенти, приемащи лекарствения продукт, данни от рутинната практика, клинични изпитвания и др.) се инициира изследване на точния механизъм, чрез който се повлиява заболяването. След изясняването му се пристъпва към издаване на разрешение за употреба за новата индикация. Благодарение на изследването на механизмите на действие на лекарствения продукт при новата индикация допълнително се разширява обхватът и за бъдещо репозициониране в други индикации, съдържащи такъв елемент в патофизиологичния си механизъм на действие. Важността на клиничния подход се доказва при репозиционирането на *thalidomide* (фиг. 1).



Фиг. 1. Хронология на репозиционирането на thalidomide (3)

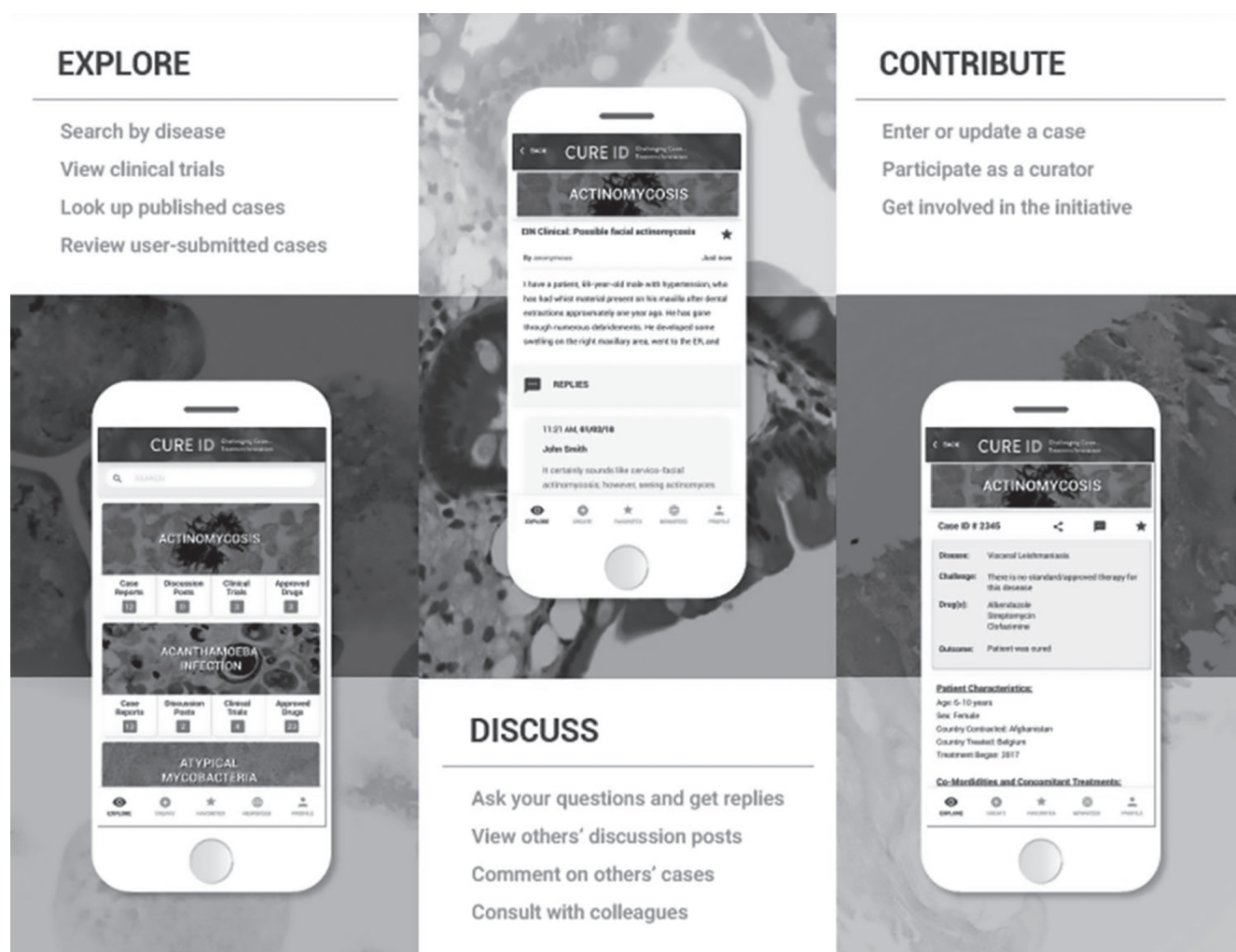
След докладването от Sheskin на значителното подобряване на пациенти с еритематозна нодуларна лепра при използването на лекарствения продукт за седация се инициира проучване на механизма, чрез който thalidomide повлиява заболяването, а именно инхибирането на ангиогенезата (4,5). На базата на тези резултати Singhal и кол. провеждат успешно клинично изпитване на лекарствения продукт при пациенти с ремисия на мултиплен миелом (ММ) след висока доза химиотерапия (6). Репозиционирането на thalidomide към тази индикация е породено именно от открития нов механизъм на действие, който се явява перфектна възможност за повлияване на повишената васкуларизация на костния мозък - находка, свързана с лоша прогноза на заболяването. При допълнителните проучвания за изясняване на механизма на повлияване на ММ се откриват допълнителни цитотоксични, имуномодулиращи и цереблон-свързващи (CRBN) действия, които могат да послужат като основа за инициране на различна посока за репозициониране. Успехът на клиничния подход за репозициониране засилва и възможността да се разработят нови и още по-специализирани молекули на база на вече репозиционираната. Такъв

е класическият случай с thalidomide - разработени са производните lenalidomide и romalidomide, които са обединени в изцяло нов клас лекарствени продукти за повлияване на ММ (immunomodulatory drugs - IMiDs). Чрез клиничния подход учените откриват нови и понякога революционни методи за повлияване на заболявания, а в допълнение при проучванията за механизма на действие на лекарствения продукт след всяко успешно репозициониране се натрупват данни и се обогатяват лекарствените бази данни (7). От друга страна, клиничният подход също цели и подобряване на вече известен и успешен режим на лечение чрез комбиниране с репозиционирания лекарствения продукт. Тук пример отново е thalidomide, който след проведените клинични изпитвания при мултиплен миелом, доказващи превъзходство (доминантна терапия) на комбинацията melphalan+prednisone+thalidomide (MPT) над melphalan+prednisone (MP), се дефинира нов стандарт на лечение - комбинацията MPT (8).

Регулаторният подход при репозициониране се характеризира със съксяване на времето за достигане до пазара, намаляване на изискванията към вида и количеството на данните към заявлението за РУ

и редица други регулаторни придобивки. Така според Директива 2001/83/ЕС част от данните могат да бъдат под формата на библиографски данни, доказването на безопасност може да бъде подкрепено от предишен предклиничен и клиничен опит и др. (9). Популярността и значимостта на този подход допълнително се затвърждават от различните инициативи от страна на лекарствените агенции за регулиране и подкрепа на процеса на репозициониране, т. к. това е единственият механизъм, чрез който при спешна нужда за лечение на ново появило се заболяване или такова с голямо значение за общественото здраве, може да се разреши лекарствен продукт достатъчно бързо, без да се пренебрегват изискванията за качество, ефикасност и безопасност. След избухването на пандемията от SARS-CoV-2 Европейската агенция по лекарствата (EMA) започва да подкрепя репозиционирането чрез освобождаване от такса за научна консултация при лекарствени продукти за лечение на заболяването COVID-19 (10). В допълнение през 2021 г. EMA стартира пи-

лотен проект за освобождаване от същата такса за академичната общност и неправителствени организации (НПО) за инициативи за репозициониране в значими за общественото здраве индикации или за редки заболявания, като за последния вид освобождаването е гарантирано (11). Тази стратегия се налага по няколко причини. От една страна, за фармацевтичните компании в определени случаи търсенето на нова индикация за старо лекарство не представлява интерес, а от друга страна, защото академичната общност заедно с НПО, макар и заинтересовани в този процес, нямат нужния регулаторен опит. Така бързо се установява и събира нужното количество данни и/или се изгражда стратегия за тяхното събиране за успешното разрешаване за употреба на новата индикация. В допълнение EMA планира в своя документ Regulatory Science Strategy 2025 да разработи и въведе регулаторна рамка за репозиционирането, чиято цел е по-голямо участие и въвличане на агенцията в този механизъм. По подобие на EMA регулаторната агенция FDA в САЩ



Фиг. 2. Приложението CURE ID с неговите основни възможности (15)

също развива политиките си по отношение на репозиционирането чрез National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), част от National Institute of Health (NIH). Работата на този център е насочена както към подкрепа на репозиционирането в ранните стадии от разработването на един лекарствен продукт, така и към късните фази в разработването. При първия вариант центърът предлага подкрепа с предоставяне на бази данни с одобрени лекарствени продукти, както и с високопроизводителен скрининг за кандидати за репозициониране. В късните фази, подобно на ЕМА, се оказва помощ при установяване на пакета данни, нужни за разрешаването на лекарствения продукт. NCATS също развива и репозиционирането в индикации за редки заболявания, както и допълнително финансиране за академичната общност при развиване на проекти с цел намиране на ново показание на лекарствените продукти. Инфекциозните заболявания са една от важните области, нуждаещи се от нови възможности за лечение, като репозиционирането успешно може да предложи нови подходи. Това се потвърждава от създаденото от FDA и NCATS приложение CURE ID, което дава възможност за докладване на нови приложения на лекарствени продукти при трудни за повлияване инфекции. Дигитализацията в областта също има съществен принос. Разработени са модели за анализиране на електронни здравни досиета, съпоставяне на приликите лекарство-лекарство с приликите заболяване-заболяване, както и предвиждане на прилика в механизмите на действие между два лекарствени продукта на база профила на техните нежелани лекарствени реакции (12,13,14). Разработването на подобни софтуери, вкл. с изкуствен интелект (AI) допълнително популяризира и улеснява репозиционирането (15) (фиг. 2).

За маркетинговия подход основна възможност и цел при репозиционирането е намаляването на разходите и рисковете в сравнение с разработването на нов лекарствен продукт. Според учените разходите от стартиране на разработването до достигането до пазара на нова молекула възлизат средно между 2–3 млрд. USD, като този процес отнема между 13 и 15 години (9). Тези стойности дори търпят увеличение, както установяват Jack Scannell и кол. при дефинирането на закона на Eroom, според който броя лекарствени продукти, разработени при разходването на 1 млрд. USD, намалява наполовина на всеки 9 години (16). От друга страна, при използване на репозициониране тези процеси струват приблизително около 300 млн. USD и отнемат приблизително 6,5 години (17). Благодарение на почти 10-кратно намаляване

в цената и двукратно намаляване на времетраенето на разработването механизмът на репозициониране предоставя възможност на фармацевтичните компании да разработят по-евтино и по-бързо лекарствен продукт с характеристики на blockbuster. По този начин репозициониранят от индикацията белодробна артериална хипертония (PAH) при еректилна дисфункция sildenafil регистрира продажби над 1 млрд. USD за 18 поредни години между 1999 и 2016 г. Thalomid, обект на репозициониране при мултиплен миелом, продължава да поддържа печалби между 244 и 144 млн. USD за периода 2013–2018 г. Въпреки наблюдаваното намаляване на печалбите, благодарение на разработените от същата компания след успешното репозициониране аналози lenalidomide и pomalidomide се отбелязва сумарна печалба от приблизително 4,5 млрд. USD през 2013 г. до 11,7 млрд. USD през 2018 г. (18).

Конкурентната цена, разширяване на пазарния дял и увеличаване на печалбата също представляват възможности при репозиционирането на лекарствени продукти. Пример за това е лечението на заболяването влажна възрастово обусловена макулна дегенерация (ВМД), което според данни от American Academy of Ophthalmology е основна причина за загубата на зрение при хората над 50-годишна възраст (19). Стандартът на лечение е интравитреалното инжектиране на анти-VEGF молекули, като са разработени и одобрени от ЕМА и FDA следните лекарствени продукти - Lucentis (ranibizumab), Eylea (aflibercept) и Beovu (brolucizumab), а Byooviz (ranibizumab) е одобрен като биоподобен лекарствен продукт само на територията на ЕС. Тяхното предимство е дълготрайният ефект на единичното приложение, но основна пречка пред широкото им използване за лечение е високата им цена от 1500–2000 USD за един курс на лечение. Поради това като off-label показание широко се използва Avastin (bevacizumab), който чрез клинични изпитвания е доказано сравним по ефикасност и безопасност с останалите, но има цена около 50 USD за един курс на лечение (20). Това създава огромни предпоставки за репозиционирането на Avastin и добавяне на офталмологична индикация към набора му от онкологични терапевтични показания. При това този лекарствен продукт би имал най-ниска цена за терапевтичен курс, което ще доведе до приоритетното му заплащане от публични и частни здравноосигурителните фондове. Благодарение на конкурентна си цена спрямо останалите алтернативи за лечение репозициониранят лекарствен продукт може да ре-

ализира по-голям брой продажби и да има по-високи нива на печалба.

Трябва да добавим, че от маркетингова гледна точка прекласификацията на лекарствата според режима на предписване и отпускане (Rx-to-OTC и обратно), познато като switch, също може да се приеме за репозициониране. Макар да няма промяна в показанията за употреба, също се постигат основните маркетингови задачи на репозиционирането - намаляване на разходите и увеличаване на пазарния дял. Следва да се отбележи, че в случая не става въпрос за разработване на нов лекарствен продукт, а само за регулаторна възможност и маркетингови решения (21,22).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Проведеният преглед затвърждава избора на репозиционирането като подход за удължаване на жизнения цикъл на лекарствени продукти, което представлява огромен интерес за фармацевтични компании, регулаторни агенции, академична общност, НПО и др. Благодарение на този механизъм се разкриват нови възможности за повлияване на нелечими досега заболявания или подобряване на досегашния стандарт на лечение. Макар този подход да изостава в регулаторен аспект, лекарствените агенции се стремят да го популяризират, регулират и улеснят, както и да предоставят предимства при неговото изпълнение. Това е особено застъпено за редки заболявания и индикации от голямо обществено значение. Не на последно място, репозиционирането води до по-бързо разработване на по-евтини лекарствени продукти без разлика в качество, ефикасност и безопасност. Това стимулира фармацевтичните компании да го използват за увеличаване на печалбите и търсене на по-високи пазарни дялове чрез създаването на лекарства с характеристики на blockbuster.

В заключение подходът на репозициониране при лекарствените продукти предоставя ползи както за компаниите, лекарствените агенции, научните среди, така и за пациентите, което му отрежда изключително важно място в процеса на развитие на медицината, фармацията, индустрията и опазване на общественото здраве.

ЛИТЕРАТУРА

- Hernandez JJ, Pryszyk M, Smith L, Yanchus C, Kurji N, Shahani VM, et al. Giving Drugs a Second Chance: Overcoming Regulatory and Financial Hurdles in Repurposing Approved Drugs As Cancer Therapeutics. *Front Oncol*. 2017 Nov 14;7:273.
- Drug repositioning: a brief overview - PMC [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262062/>
- The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development - Waqas Rehman, Lisa M. Arfons, Hillard M. Lazarus, 2011 [Internet]. [cited 2023 May 17]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2040620711413165>
- Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1965;6(3):303–6.
- D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Apr 26;91(9):4082–5.
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 1999 Nov 18;341(21):1565–71.
- Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience. *Drugs*. 2017 Apr;77(5):505–20.
- Thalidomide and its analogues in the treatment of Multiple Myeloma | Experimental Hematology & Oncology | Full Text [Internet]. [cited 2023 Apr 28]. Available from: <https://ehonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/2162-3619-1-27>
- Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Jan;18(1):41–58.
- EMA. COVID-19: developers of medicines or vaccines to benefit from free scientific advice [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cited 2023 Apr 2]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-developers-medicines-vaccines-benefit-free-scientific-advice>
- EMA. Repurposing of authorised medicines: pilot to support not-for-profit organisations and academia [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2023 Apr 2]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/repurposing-authorised-medicines-pilot-support-not-profit-organisations-academia>
- Validating drug repurposing signals using electronic health records: a case study of metformin associated with reduced cancer mortality | Journal of the American Medical Informatics Association | Oxford Academic [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://academic.oup.com/jamia/article/22/1/179/833449?login=false>
- Drug Target Identification Using Side-Effect Similarity | Science [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1158140>
- PREDICT: a method for inferring novel drug indications with application to personalized medicine | Molecular Systems Biology [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://www.embopress.org/doi/full/10.1038/msb.2011.26>
- download.pdf [Internet]. [cited 2023 Apr 3]. Available from: <https://www.fda.gov/media/138725/download>
- Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Mar;11(3):191–200.
- Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature*. 2016 Jun 1;534(7607):314–6.
- Press Release Archive | Celgene Corporation [Internet]. [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://ir.celgene.com/press-releases-archive/default.aspx>

19. What Is Macular Degeneration? [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2023 [cited 2023 Apr 21]. Available from: <https://www.aao.org/eye-health/diseases/amd-macular-degeneration>
20. Comparison of Anti-VEGF Treatments for Wet AMD [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2020 [cited 2022 Aug 29]. Available from: <https://www.aao.org/eye-health/diseases/avastin-eylea-lucentis-difference>
21. Белчева, В., Е. Насева, Е. Григоров, Т. Златанова. Проучване за информираността на пациентите в България по отношение процеса на прекласификация на лекарствата от гледна точка на безопасност и ефективност /първа част/. Здравна политика и мениджмънт (ISSN 1313-4981), 2017 (17), No.1, с.18-20.
22. Белчева, В., Е. Насева, Е. Григоров, Т. Златанова. Проучване за информираността на пациентите в България по отношение процеса на прекласификация на лекарствата от гледна точка на безопасност и ефективност /втора част/. Здравна политика и мениджмънт (ISSN 1313-4981), 2017 (17), No.2, с.16-19.

 **Адрес за кореспонденция:**
проф. Илко Гетов, дф
Фармацевтичен факултет
Медицински университет – София
ул. „Дунав“ 2
София, 1000
e-mail: igetov@pharmfac.mu-sofia.bg

ORCID: 0000-0001-6513-9327