

(دکتر مریم اسلامی)

Crispr Therapeutics: انتخاب دسته ژن درمانی

بررسی اجمالی سرمایه گذاری

ژن درمانی یکی از هیجان انگیزترین و خلاقانه ترین زمینه های تحقیقات توسعه دارو است، اگرچه برای سرمایه گذاران بیوتکنولوژی نیز یکی از مخاطره آمیزترین مکان ها برای پول شماست. برای مثال Bluebird Bio (BLUE) را در نظر بگیرید، شرکتی که نه یک، بلکه دو تاییدیه برای ژن درمانی دریافت کرد - Skysona، تایید شده برای بیماری نادر آدرنولوکودیستروفی مغزی ("CALD"، و Zynteglo، برای اختلال خونی بتا تالاسمی. با وجود این موفقیت های بزرگ، ارزش سهام بلوبرد در طول پنج سال گذشته بیش از 90 درصد کاهش یافته است. دلیل اینکه ژن درمانی چنین زمینه تحقیقاتی هیجان انگیزی دارد این است که امکان "درمان های عملکردی" یعنی یک "درمان یکپارچه و انجام شده" را ارائه می دهد که پس از یک بار انجام، بیمار را برای مادام العمر درمان می کند. همچنین به همین دلیل است که ژن درمانی های تایید شده گران ترین در بازار هستند. برای مثال، Zolgensma Novartis (NVS)، که برای درمان آتروفی عضلانی نخاعی ("SMA" در نوزادان نشان داده شده است، دارای برچسب قیمتی بیش از 2 میلیون دلار است. در مقایسه با Biogen's (BIIB) Spinraza که برای SMA نیز نشان داده شده است، با این حال، Zolgensma را می توان ارزان در نظر گرفت. اسپینرازا، چهار بار در سال، هر سال (از آنجایی که یک "درمان عملکردی" نیست) برای سال اول درمان 750 هزار دلار و پس از آن سالانه 350 هزار دلار هزینه دارد. در عرض پنج سال، این دارو از Zolgensma گران تر می شود. با این حال، توسعه ژن درمانی مملو از چالش های پیچیده و دشوار است، و اکثر شرکت های فهرست شده که تلاش کرده اند این کار را انجام دهند، بدون تولید دارویی مؤثر، از طریق سرمایه گذاران پول نقد در کلینیک را سوزانده اند. سهام Sio Gene Therapies (SIOX) در 12 ماه گذشته 82٪ کاهش یافته است، 69٪ Generation Bio (GBIO) کاهش یافته است، و سهام Voyager Therapeutics (VYGR) 63٪ کاهش یافته است. با این حال، یک زمینه از تحقیقات ژن درمانی وجود دارد که طی پنج سال گذشته به سرمایه گذاران پاداش زیادی داده است و آن ویرایش ژن CRISPR است. CRISPR مخفف عبارت Clustered, Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats است و کشف آن باعث شد تا دانشمندان Jenifer Doudna و Emmanuelle Charpentier جایزه نوبل شیمی در سال 2020 را دریافت کنند. در طبیعت، CRISPR توسط باکتری ها برای شناسایی توالی های ژنتیکی متعلق به ویروس های مضر و شکافتن آن ها با استفاده از آنزیم های تخصصی مانند CAS-9 استفاده می شود و Doudna و Charpentier توانستند نشان دهند که این سیستم می تواند برای هدف گیری و ویرایش، حذف، تطبیق داده

شود. یا توالی های ژنتیکی مضر را در انسان از بین ببرد. این کشف باعث ایجاد چندین شرکت بیوتکنولوژی شد - Doudna یکی از بنیانگذاران علمی (Intellia Therapeutics (NTLA شد در حالی که Charpentier یکی از بنیانگذاران (CRISPR Therapeutics (NASDAQ:CRSP بود - موضوع این پست. قیمت سهام این شرکت به ترتیب 146٪ و 210٪ در طول 5 سال گذشته در مقایسه با رشد 53٪ S&P 500 در مدت مشابه افزایش یافته است. برخی دیگر از شرکت های متمرکز بر CRISPR مسلماً عملکرد خوبی نداشته اند. Editas (Medicine (EDIT، توسط دانشمندانی در مؤسسه Broad، هاروارد، که اختلافات مربوط به ثبت اختراع با Doudna و Charpentier، و دانشگاه کالیفرنیا در برکلی و دانشگاه وین (مجموعاً به عنوان CVC شناخته می شود) در مورد اینکه چه کسی این فناوری را با آن سازگار کرده است، تأسیس شده است. ابتدا بیماری های انسانی را درمان کنید - طی پنج سال گذشته شاهد کاهش 55 درصدی قیمت سهام آن بوده است. واقعیت این است که با گذشت بیش از دو سال از جایزه نوبل Doudna و Charpentier، و 10 سال قبل از اینکه دانشمندان تحقیقات CRISPR را آغاز کنند، قیمت سهام این شرکت ها دیگر نمی تواند بر اساس تبلیغات و امکان دستیابی به موفقیت، درمان های "یک و انجام شده" معامله شود. و باید نشان دهند که می توانند برای داروهایی که واقعاً کار می کنند تأییدیه بگیرند. در حال حاضر تنها یک شرکت نزدیک به دستیابی به این اعتبار بازار وجود دارد و آن Crispr Therapeutics است. در ادامه این پست، در مورد اینکه این فرصت ها چیست، فرصت های بالقوه بازار، و چرا فکر می کنم که سرمایه گذاران بهتر از هر شرکتی که در حال حاضر متمرکز بر CRISPR است، بهتر است در این شرکت 4,5 میلیارد دلاری بخرند، بحث خواهم کرد. زیبایی خرید CRISPR در حال حاضر این است که با 30 درصد تخفیف نسبت به اوج های اخیر معامله می شود. سهام معمولاً بی ثبات و به شدت کاتالیزور است، و با اولین تأیید داروی CRISPR در سال 2023، احتمال افزایش قیمت سهام مشخص و موجود است. شرکت Crispr Therapeutics در آستانه ایجاد اولین پرونده قانونی برای داروی CRISPR است. در ارائه درآمد Q322 خود که در 4 نوامبر منتشر شد، Crispr Therapeutics بیان می کند که برای اولین بار درخواست مجوز بیولوژیک ("BLA به آژانس غذا و دارو ("FDA و اولین مجوز بازاریابی ارائه شده است. این نرم افزار بر اساس داده های مطالعه 75 بیمار - 44 مبتلا به تالاسمی وابسته به انتقال خون ("TDT و 31 مبتلا به بیماری سلول داسی شکل است. هر دو بیماری ناتوان کننده و مادام العمر هستند که در حال حاضر برای کاهش درد و رنج بیماران نیاز به تزریق خون منظم دارند. این مطالعه، 42 نفر از 44 بیمار TDT توانستند به طور کلی انتقال خون را متوقف کنند. داده ها به طور گسترده برای تأیید Exa-Cel کافی در نظر گرفته می شوند و انتظار می رود که فرصت بازار در ابتدا 7 هزار بیمار TDT و 25 هزار بیمار SCD باشد. Exa-Cel یک درمان "lex-vivo" است که به این معنی است که سلول های بیمار برداشت می شوند، به آزمایشگاه برده می شوند و با استفاده از تکنیک های CRISPR/Cas9 برای بیان سطوح بالای هموگلوبین جنین - که به آنها در جلوگیری از VOCs کمک می کند - مهندسی مجدد می شوند. سپس دوباره به جریان خون بیماران تزریق می

شود. این یک روش پیچیده است که مسائل ایمنی متعددی را ارائه می دهد، که قابل توجه ترین آنها بیماری پیوند در برابر میزبان ("GvHD است، زمانی که سیستم ایمنی سلول های مهندسی شده را پس می زند، که می تواند کشنده باشد. CRISPR پروفایل ایمنی قوی را در 5 مطالعه فاز 3 جداگانه در زیرمجموعه های مختلف بیماران ایجاد کرده است، با این حال، با تنها 4 عارضه جانبی جدی - که همگی برطرف شده اند - در بیماران TDT که مربوط به Exa-Cel بودند،

شراکت ورتکس و فرصت بازار

کریسپر شریک قابل توجهی برای Exa-Cel در قالب ارزش بازار 80 میلیارد دلاری، حدود 8 میلیارد دلار درآمد سالانه غول سیستمیک فیبروزیس Vertex (VRTX) دارد. برای درک ارزش Exa-Cel به عنوان یک روش درمانی، Vertex در سال 2021 به 1 Crispr Therapeutics میلیارد دلار پرداخت کرد تا سهم خود را از فروش خالص جهانی از 50٪ به 60٪ افزایش دهد که به معنای حداقل پتانسیل فروش Exa-Cel ارزش های Vertex است. طبیعتاً این بدان معناست که کریسپر تنها 40 درصد از فروش خالص دارو را به دست می آورد، و شک و تردیدهایی در مورد اندازه بازار برای درمان ex-vivo وجود دارد. هزینه های چنین دارویی ممکن است گزاف باشد و بیماران باید قبل از برداشت سلول هایشان تحت یک رژیم پیش شرطی سخت قرار گیرند - بسیاری از مبتلایان به SCD/TDT ممکن است به این نتیجه برسند که Exa-Cel برای آنها مناسب نیست. غول داروسازی Pfizer (PFE) اخیراً 5.4 میلیارد دلار برای خرید Global Blood Therapeutics و درمان خوراکی SCD Oxbritya، به علاوه جایگزین بالقوه اینکلاکوماب، که در حال حاضر در مرحله آزمایشی فاز 3 است، هزینه کرده است. مدیریت فایزر اظهار داشت که معتقد است می تواند سالانه 3 میلیارد دلار از این خرید به اوج فروش دست یابد، که نشان می دهد فارما مطمئن است بیماران از درمان های ژنتیکی استفاده نمی کنند. علاوه بر این، Exa-Cel حتی تنها ژن درمانی نیست که به دنبال تایید کوتاه مدت در SCD / تالاسمی بتا است. Bluebird Bio انتظار دارد BLA خود را برای lovotibeglogene autotemcel یا "Lovo-Cel" در Q123 تشکیل دهد که در مطالعه محوری خود از VOC در 25/25 بیمار جلوگیری کرد. با این وجود، تحلیلگران بر این باورند که Exa-Cel می تواند به یک داروی "بلاک باستر" (فروش بیش از 1 میلیارد دلار در سال) تبدیل شود، به این معنی که CRISPR می تواند یک شرکت دارویی مرحله تجاری با درآمد 400 میلیون دلار در سال در چند سال آینده باشد. اگرچه ممکن است نسبت قیمت به فروش ~ 10 برابر بالا به نظر برسد، اما فرصت اوج فروش ممکن است بسیار بالاتر از این باشد، همانطور که در زیر بحث می کنیم، و CRISPR فرصت های بسیار هیجان انگیزی خارج از SCD دارد. "تهویه هدفمند" اساساً رژیم پیش شرطی را برای بیماران خوشایندتر می کند، برای مثال از ترکیبات دارویی آنتی بادی استفاده می کند، و کریسپر در حال آماده شدن برای ارائه یک درخواست تحقیقاتی برای داروی جدید ("IND است که به دنبال مجوز برای ورود به کلینیک

با چنین مواردی است. یک درمان در صورت موفقیت، کاندیدای نسل بعدی با قدرت بالاتر، با سمیت خارج از هدف کمتر، باید جمعیت بیماران قابل آدرس دهی را به شدت افزایش دهد، همانطور که در بالا نشان داده شد، در برآورد مدیریت تا 5 برابر. اگر فرض کنیم که نسل اول Exa-Cel یک داروی فروش سالانه 1 میلیارد دلاری است، این افزایش می‌تواند آن را به یک داروی فروش سالانه 5 میلیارد دلاری تبدیل کند، که ناگهان ارزش بازار کریسپر را به 4.5 میلیارد دلار کاهش می‌دهد. به علاوه، یک گام بزرگتر به جلو وجود دارد که **Crispr Therapeutics** می‌تواند بردارد. تا کنون ما فقط **ex-vivo** را مورد بحث قرار داده‌ایم، اما اگر این روش‌های درمانی را بتوان برای دسترسی به سلول‌های بیماران **in-vivo** توسعه داد، چه؟ در این صورت اصلاً نیازی به پیش شرطی وجود نخواهد داشت. تا به امروز، **Intellia Therapeutics** رهبر کلاس در این زمینه است - کاندید اصلی آن، **NTLA-2001** با موفقیت سطح سرمی **TTR** را در شش بیمار مبتلا به آمیلوئیدوز **Transthyretin (ATTR)** با استفاده از تزریق داخل وریدی کاهش داد - اولین اثبات مفهومی - ژن درمانی داخل بدن. با این حال، فناوری که ویرایش **in-vivo** را ممکن می‌سازد، لزوماً منحصر به **Intellia** نیست. به عنوان مثال، نانو ذرات لیپیدی ("LNPs ساخته شده اند که می‌توانند RNA که توسط فناوری **CRISPR** استفاده می‌شود) و **MRNA** را بدون آسیب رساندن به سلول‌های هدف منتقل کنند. **LNP**ها برای توسعه واکسن‌های کووید فایزر و مدرنا (**MRNA** بسیار مهم بودند، آنها دارای حق ثبت اختراع نیستند و یک روز به زودی ممکن است بتوانند نقشی مشابه برای نسل بعدی **Exa-Cel** یا سایر داروهای **CRISPR** ایفا کنند. خط لوله **in-vivo** کریسپر در حال حاضر شامل یک دارایی واحد در مطالعات توانمندسازی **IND** و شش پروژه است که هنوز در مرحله کشف هستند، اما باید امید واقعی وجود داشت که در پنج سال آینده داروهای **CRISPR** بتوانند کار خود را در شرایط **in vivo** انجام دهند. **ex vivo** که باید سریعتر، موثرتر و ارزانتر باشد. همانطور که در بالا نشان داده شد، در صورتی که کار **in-vivo Crispr Therapeutics** با **exa-cel** به نتیجه برسد و کریسپر مالک این فناوری نسل بعدی باشد، نه **Vertex**، حداکثر فرصت فروش در تالاسمی **SCD** می‌تواند به بیش از 10 میلیارد دلار در سال افزایش یابد. اشتباه نکنید، **CRISPR** نقش مهمی در مسابقه توسعه ژن درمانی **in-vivo** ایفا می‌کند و اهداف آن بسیار خوب است - هموفیلی یکی است و - **ANGPTL3** پروتئینی که در بیماری‌هایی مانند استئاتوهپاتیت غیر الکلی دخیل است که هیچ داروی تایید شده‌ای برای آن وجود ندارد و یک فرصت بازار بیش از 40 میلیارد دلاری در انتظار - یکی دیگر از فرصت‌های بازار است. این یکی دیگر از درمان‌های **ex-vivo** است، و باید گفت که پیشرفت‌هایی که در درمان دیابت توسط افرادی مانند **Eli Lilly** (**LLY**) با **Mounjaro** و **Novo Nordisk (NOV)** با **Ozempic** انجام شده است - دو روش درمانی خوراکی که هر دو مورد تایید هستند و اوج انتظار فروش بیش از 10 میلیارد دلار - در حال حاضر **VCTX210** را در سایه قرار داده است. اما، نباید فراموش کرد که **VCTX210** یک درمان بالقوه "یک و تمام" است که می‌تواند نیاز بیماران را به مصرف اوزمپیک یا مونجارو به طور کلی برطرف کند. این همان چیزی است که **CRISPR** را به

یک چشم‌انداز هیجان‌انگیز تبدیل می‌کند - و Crispr Therapeutics را به یک فرصت سرمایه‌گذاری هیجان‌انگیز برای بلندمدت و همچنین کوتاه‌مدت تبدیل می‌کند

نتیجه‌گیری - کریسپر سهام "فانتزی" است که در سبد شما نگهداری می‌شود - با پتانسیل درآمد نزدیک‌مدت واقعی

همه این داروها سرطان‌های خونی را هدف قرار می‌دهند و شانس خوبی برای دستیابی به فروش پرفروش دارند - برخی از داده‌های تولید شده در آزمایشات بالینی در مراحل پایانی بسیار دلگرم‌کننده است - Carvykti به نرخ پاسخ کامل بیش از 70٪ در مولتیپل میلوما ("MM") دست یافت. مثلاً. هدف بعدی توسعه درمان‌های آلوژنیک است (سلول‌های مهندسی‌شده از اهداکنندگان می‌آیند، نه خود بیماران)، و باعث می‌شوند این فرآیند در تومورهای جامد و همچنین سرطان‌های مرتبط با خون عمل کند. کریسپر هشت پروژه سلول درمانی دارد که دو پروژه در حال توسعه بالینی است. در این مقاله عمده‌تاً بر فرصت کوتاه مدت SCD/بتا تالاسمی تمرکز کرده‌ام، زیرا بر این واقعیت تأکید می‌کند که Crispr Therapeutics احتمالاً قبل از هر کس دیگری با درمان CRISPR وارد بازار خواهد شد. برای هرکسی که معتقد است این فرآیند ساده است، شاهد شکست اخیر تلاش‌های Editas Medicine برای توسعه دارویی برای نابینایی یا تصمیم Beam Therapeutics برای عدم ارسال IND برای کاندیدای داروی SCD خود باشید. برای اندازه‌گیری خوب، کریسپر بیش از 1.9 میلیارد دلار پول نقد در سه ماهه گزارش کرد.

<https://seekingalpha.com/article/4559097-crispr-therapeutics-the-pick-of-the-gene-therapy-bunch>