

Podobna biološka zdravila dosežejo več bolnikov

Biološka zdravila so tarčna zdravila in so z izjemno učinkovitostjo občutno prispevala k boljši kakovosti življenja, ozdravitvi ali podaljšanju življenja bolnikov. Zaradi obširnih kliničnih raziskav in zahtevne izdelave so tudi bistveno dražja: cenejša, podobna biološka zdravila lahko tako več bolnikom omogočajo dostop do najsodobnejše terapije.

PİŠE:
EMA BUBANJ

Trenutno je v evropski skupnosti registriranih 192 bioloških zdravil, med katerimi je nekaj tudi genskih, ki jih ravno tako prištevamo med biološka. »Ker so nova biološka zdravila cenovno v najvišjem razredu, porabimo za zdravljenje z njimi že okoli 35 odstotkov vseh sredstev, namenjenih za zdravila. Število bioloških zdravil, predvsem monoklonskih protiteles, se iz leta v leto povečuje, res pa je, da je tudi razvoj izjemno zahteven in drag (do dve milijardi evrov za novo biološko zdravilo). Vsa biološka zdravila v EU lahko pridobijo dovoljenje za promet le po dolgotrajnem in zelo natančnem centraliziranem postopku pri Evropski agenciji za zdravila (EMA). Samo registracijski postopek stane okoli pol milijona evrov, stroške ponazori tudi prof. dr. Štrukelj in pristavi, da so v Sloveniji dostopna

tako rekoč vsa biološka zdravila, ki so na tržišču v EU.

Po izteku patentnih pravic

»Ker pa so relativno bistveno dražja od klasičnih, konvencionalnih zdravil, kjer prevladujejo generična zdravila, je prav, da se zdravnik na osnovi stanja in stopnje bolezni selektivno odloči, kdaj in katerega bolniku bo predpisal biološko zdravilo. Do izboljšav oziroma do večje dostopnosti bomo prišli, ko se bo Slovenija v večji meri priključila vodilnim članicam EU v kliničnih raziskavah,« ocenjuje sogovornik in pristavlja, da bi velik prihranek zdravstveni blagajni, kar od 60 do 70 odstotkov, lahko prinesla tudi podobna biološka zdravila. »Po izteku patentnih pravic na področju konvencionalnih, sinteznih zdravil se na tržišču pojavijo kopije, tako

imenovana generična zdravila. Ta so po kakovosti in varnosti enaka, so pa do desetkrat cenejša od inovativnega zdravila, saj za generično zdravilo ni treba izvajati predkliničnih in kliničnih študij, razen dokaza bioekvivalence. Na področju bioloških zdravil je situacija nekoliko drugačna, saj je po izteku patenta za inovativno biološko zdravilo zaradi strukturnih variacij, ki lahko nastanejo v bioprodukciji biološkega zdravila drugega proizvajalca, treba narediti krajše predklinične raziskave in klinična preizkušanja. Ker se strukturno biološko zdravilo, narejeno s pomočjo celic, po zelo podobnem postopku enega proizvajalca lahko razlikuje od drugega proizvajalca, imenujemo biološka zdravila, ki jih drugi proizvajalec sme začeti izdelovati po koncu patentne zaščite, podobna biološka zdravila.«

Vodilni strokovnjaki

Urlepovi v svetovni farmaciji pravijo mama podobnih bioloških zdravil, saj si je v boju za pacientove pravice zastavila cilj, da bolnikom omogoči cenejša podobna biološka zdravila in s tem večjo dostopnost do zdravljenja: »Šele leta 2005 pa nam je po skoraj desetletju naporov uspelo urediti tudi zakonodajo za registracijo podobnih bioloških zdravil. Ta prinašajo več izbire za lečeče zdravnike, zaradi ugodnejše cene pa seveda večjo dostopnost za bolnike oziroma prihranke za zdravstvene blagajne. Izkušnje zadnjih petnajstih let v klinični praksi so pokazale, da so popolnoma primerljiva z originalnimi biološkimi zdravili. Obseg podobnih bioloških zdravil, ki so na voljo bolnikom, je seveda omejen s padcem patentne zaščite originalnih bioloških zdravil. V Evropi je tako pridobilo dovoljenje za promet 89 podobnih bioloških zdravil, ki so dokazala ustrezno podobnost 17 originalnim biološkim zdravilom. Večina je že na voljo bolnikom po Evropi. V Sloveniji moramo biti ponosni na to, da Lekove ekipe aktivno sodelujejo pri razvoju in proizvodnji podobnih bioloških zdravil, saj gre velika večina Sandozovega portfelja skozi njihove roke. Smo pionirji in trenutno vodilni strokovnjaki na področju razvoja podobnih bioloških zdravil na svetu in si moramo prizadevati, da tudi ostanemo v družbi najboljših. Prva podobna biološka zdravila smo namreč razvili v Sandozu in so luč sveta ugledala v Evropi leta 2006/07, v ZDA pa šele

prav tako delujejo na točno določen del fiziološkega sistema, zato obe skupini, tako biološka zdravila kot sodobna, sintezna zdravila s točno usmerjenim delovanjem, uvrščamo med tarčna zdravila. Največ bioloških zdravil se predpisuje za zdravljenje najrazličnejših rakavih obolenj, druga številna skupina so biološka zdravila za zdravljenje kroničnih vnetnih bolezni, kot sta črevesni bolezni, crohnova bolezen in ulcerozni kolitis, pogosto zdravimo z biološkimi zdravili revmatoidni artritis, spondiloartritis, pravo revolucijo pa so biološka zdravila naredila pri bolnikih z napredovano luskavico, ki skorajda popolnoma izgine po uporabi bioloških zdravil. Kot je že bilo omenjeno, imamo kopico rekombinantnih inzulinov, ki se uporabljajo pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa I in v primeru napredovanja tudi tipa II. Pri okužbi z virusom HIV ali virusom hepatitisa C so v uporabi rekombinantni interferoni, razvijajo pa se tudi biološka zdravila za lajšanje alergij in astme, alzheimerjeve bolezni, redkih avtoimunskih bolezni itn.«

In kar je najpomembnejše: bolniki sprejemajo biološka zdravila z odprtimi rokami in jih ne zavračajo zaradi morebitnih pomislekov glede genske modifikacije, še sklene sogovornik: »Čeprav so biološka zdravila narejena s pomočjo tehnologije rekombinantne DNK, torej z vstavitvijo gena za neki protein, po večini v bakterijsko ali sesalsko celico, pa za bolnike pomenijo biološka zdravila odlašajoče, napredno zdravljenje.



Bolniki sprejemajo biološka zdravila z odprtimi rokami in jih ne zavračajo zaradi morebitnih pomislekov glede genske modifikacije,

je zadovoljen prof. dr. Borut Štrukelj.
FOTO: JURE ERŽEN

Z biološkimi zdravili nad alergijo na mraz

Metki Stošički z Bleda se je avgusta 2018 življenje obrnilo na glavo. Med plavanjem v morju je nenadoma ostala brez moči, komajda se je rešila na obalo, čeprav ji kondicije v tistem času ni manjkalo in se je počutila dobro. Na obali so ji pomagali mimoidoči, ker je izgubila zavest, so jo odpeljali v izolsko bolnišnico. Diagnoze niso znali postaviti, krvna preiskava pa je pokazala občutno odstopanje vrednosti D-dimer: namesto dovoljenih 500 enot jih je imela kar 7860. Kljub temu so jo odpustili v domačo oskrbo, dan pozneje pa so ji nenadoma otekli prsti, nato še cele roke, usta, grlo, osebna zdravnica pa jo je nemudoma napotila na alergijske teste. Ti so potrdili, da ima redko alergijo na mraz, za katero so ji predpisali antihistaminike in medrol, a težave niso popustile. Reakcije, kot so otekle okoli oči in zadebeljena ušesa, so vztrajale, zaradi zdravila je bila pogosto utrujena in omotična. Ker gre za redko alergijo, je privolila v sodelovanje v mednarodni raziskavi za urtikarije zaradi hlada in drugih zaradi hlada izzvanih reakcij, in takrat so ji predpisali biološka zdravila. Šele potem se ji je zdravstveno stanje izboljšalo, saj je prag alergije s prejšnjih 24 stopinj Celzija padel na 15 stopinj. Stranskih učinkov, razen kratkotrajne utrujenosti, ni opazila, z biološkimi zdravili pa živi kakor pred avgustom 2018, le zamrznjenih živil se ne dotika.



FOTO: SLAVKO STOŠIČKI

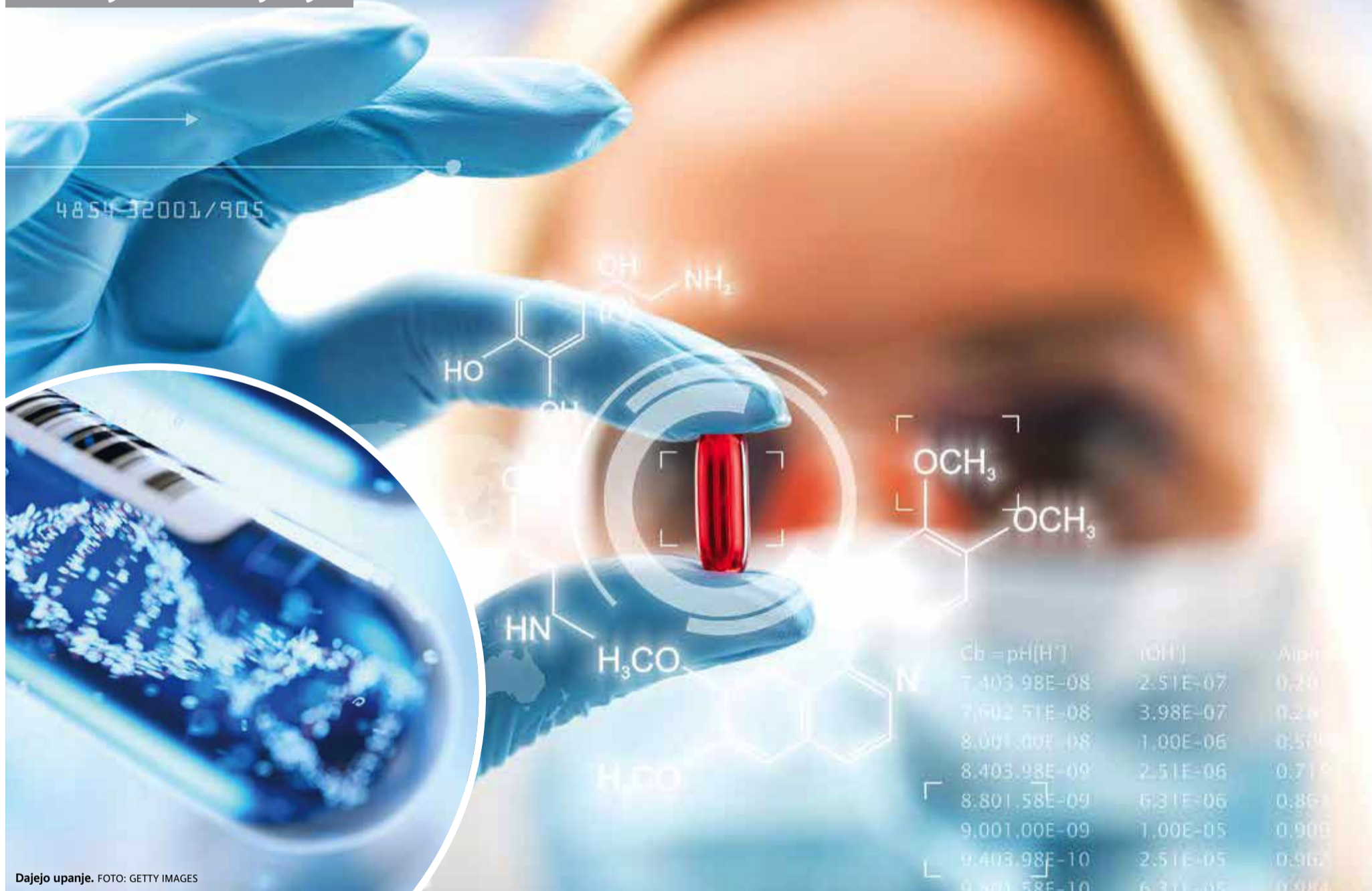
leta 2015. Pritiski za zavlačevanje ureditve regulatornih postopkov so bili močni povsod, pa vendarle smo v Evropi naleteli na mnogo večjo željo po ureditvi zakonodaje in s tem pogojev za večjo konkurenco in posledično dostopnost bioloških zdravil za bolnike.«

Največkrat za rakave bolezni

Zaradi učinkovitosti bioloških zdravil je torej njihova dostopnost temelj in prihodnost sodobnega zdravljenja. »Biološka zdravila so izjemno specifična v delovanju, pripnejo se na točno določen tip tkiva ali celice ali pa se v obtoku vežejo na točno določeno beljakovino, ki je vzrok za neko bolezensko stanje, medtem ko so nekatera sintezna klasična zdravila precej nespecifična v svojem delovanju,« njihovo delovanje še pojasnjuje prof. dr. Štrukelj. »V zadnjih desetih letih pa tudi na področju sinteznih zdravil zasledimo vedno več zdravil, ki

Želim poudariti, da brez inovativnih zdravil človeštvo ne bi imelo preboja in napredka pri zdravljenju najrazličnejših bolezenskih stanj. Mnogim novim zdravilom, ki so uspešno opravila predklinične študije na celičnih in živalskih modelih, pa se ne uspe registrirati, če se pojavi kakršen koli dvom o varnosti in učinkovitosti zdravila v kliničnih preizkušanjih, farmacevtska družba, ki tako zdravilo razvija, pa izgubi ogromna finančna sredstva, saj se lahko razvoj ustavi tik pred registracijo. Izgubo mora inovativna farmacevtska industrija nadomestiti z uspešnim lansiranjem novega zdravila, zato so cene novih zdravil tako visoke. Po izteku patentov za določeno zdravilo nujno potrebujemo tudi generična zdravila v primeru konvencionalnih, sinteznih zdravil oziroma podobna biološka zdravila v primeru bioloških zdravil. Le tako bomo uravnovesili stroške zdravljenja z zdravili in omogočili čim širši dostop bolnikom do vseh zdravil.«

PREBOJ V ZDRAVLJENJU



Dajejo upanje. FOTO: GETTY IMAGES

Čedalje več bioloških zdravil

»Poraba bioloških, tarčnih in drugih dragih zdravil na recept narašča. Vse več onkoloških in bolnikov z drugimi hudimi boleznimi se lahko z novimi zdravili zdravi doma. Če se draga zdravila opredelijo po strošku zdravljenja, ki presega 2000 evrov na leto na osebo, je znašal njihov delež v letu 2021 39 odstotkov. Ta zdravila je v letu 2021 prejelo 28.064 zavarovanih oseb

(v letu 2020 23.823 oseb), povprečen strošek dragih zdravil na osebo pa je znašal 8460 evrov. Spremembe na področju zdravil kažejo, da gre razvoj v smeri ambulantnega zdravljenja z vse več in vse dražjimi zdravili, da se podaljšuje čas zdravljenja in preživetje bolnikov, izboljšuje pa se tudi kakovost njihovega življenja. Izdatki za zdravila na recept in tista, ki se aplicirajo

v bolnišnicah, so se povečali predvsem zaradi uvajanja novih zdravil in širše uporabe že razvrščenih zdravil na več kliničnih področjih, predvsem v onkologiji, hematologiji, revmatologiji in pri nevroloških boleznih. Poudariti pa je treba, da se večina novih zdravil krije v skladu z zakonom v celoti iz obveznega zdravstvenega zavarovanja,« kaže letno poročilo ZZS za 2021.

192

bioloških zdravil je trenutno registriranih v EU.

89

podobnih bioloških zdravil je v EU pridobilo dovoljenje za promet.

70%

odstotkov prihranka lahko prinesejo podobna biološka zdravila.



Mateja Urlep velja v svetovni farmaciji za mamo podobnih bioloških zdravil.
FOTO: KATJA KODBA

Doktrina zdravljenja različnih bolezenskih stanj z zdravili je točno določena: specialisti običajno začnejo s preizkušenimi klasičnimi zdravili, če pa bolezen napreduje, predpišejo biološka; izjema je onkologija, kjer lahko biološka zdravila predpišejo vzporedno z drugimi oblikami zdravljenja, saj pri rakavem obolenju šteje vsak dan. Biološka zdravila so torej dobro znana in prisotna v vsaki specializirani veji medicine, a kljub temu so javnosti težko dojemljive zahtevne in zelo drage biotehnoške metode pri razvoju in proizvodnji, ocenjuje farmacevtka **Mateja Urlep**: »Zavzemam se za to, da bi tako kot o digitalnih tehnologijah več ozaveščali tudi o biotehnologiji in njenem pomenu v biomedicinskih raziskavah in inovacijah, ki vodijo v razvoj novih zdravil. Danes si uspešnega zdravljenja in obvladovanja prenekaterih boleznih ne moremo več predstavljati brez bioloških zdravil.«

Najpogostejša so monoklonska protitelesa

A najprej razložimo, kaj sodobna biološka zdravila sploh so. Kot pove prof. dr. **Borut Štrukelj** z ljubljanske fakultete za farmacijo, gre za beljakovine, ki jih izdelajo s tehnologijo rekombinantne DNK: »Gen za želeni človeški protin vgradimo v primerno gostiteljsko celico (bakterijo, kvasno celico, sesalsko celico) in tako spremenjene celice prenesemo v bioreaktor, kjer celice rastejo in izdelujejo človeške proteine: inzuline, eritropoetin, rastni hormon in monoklonska protitelesa. Če organizmu primanjkuje nekega hormona ali encima, ga lahko nadomestimo tako, da v telo injiciramo rekombinantno beljakovino – biološko zdravilo. Tako zdravimo oziroma lajšamo težave pri sladkorni bolezni tipa I in pozneje tudi tipa II z inzulini, ki so zelo široko uporabljana skupina bioloških zdravil, ali pa ob različnih anemijah zdravimo posameznika z vbrizganjem rekombinantnega

eritropoetina, ki pospeši tvorbo rdečih krvničk. Najštevilnejša skupina bioloških zdravil pa so monoklonska protitelesa, ki delujejo tako, da se zelo specifično vežejo na tarčne celice v organizmu (recimo rakave celice) ali pa prepoznajo tiste proteine v organizmu, ki povzročajo neko bolezensko stanje (npr. provnetni citokini pri revmatoidnem artritisu, crohnovi boleznini, ulceroznem kolitisu, luskavici).«

Tako je, bioloških zdravil ne zaužijemo, ampak jih je treba vbrizgati, kajti: »Biološka zdravila so beljakovine (enostavni proteini ali glikoproteini) in bi se v želodčnem soku denaturirala in razgradila, pa tudi vstop v telo prek stene tankega črevesa je relativno majhen. Je pa res, da raziskovalci razvijajo nove dostavne sisteme z uporabo liposomov in nanodelcev, ki bi omogočili vstop bioloških zdravil neovirano v telo po zaužitju.«

V najvišjem cenovnem razredu

Biološka zdravila so tarčna zdravila in so z izjemno učinkovitostjo občutno prispevala k boljši kakovosti življenja, ozdravitvi ali pa podaljšanju življenja bolnikov, a so zaradi obširnih kliničnih raziskav in zahtevne izdelave tudi bistveno dražja, nadaljuje Urlepova: »V Sloveniji imamo zelo dobro dostopnost do bioloških zdravil za bolnike z rakom, medtem ko je pri drugih boleznih še vedno prostor za izboljšave. Omejitve so seveda v sredstvih, ki jih zdravstvene blagajne v posameznih državah zmorejo nameniti za ta zdravila.«