



NOVE TERAPIJE | REVOLUCIJA U LIJEČENJU

ZA KOGA JE BIOLOŠKA TERAPIJA I TREBAMO LI SE BOJATI BIOSLIČNIH LIJEKOVA?

Biološka terapija nova je terapija koja je unijela revoluciju u liječenje upalnih reumatskih, gastrointestinalnih i hematoloških bolesti te u liječenje raka, a pojava jeftinijih biosličnih lijekova mogla bi povećati broj onih koji trebaju primiti biološku terapiju. No to je podijelilo struku, pacijente i regulatorna tijela. Istražili smo tko je kandidat za biološku terapiju i ima li razloga za strah od biosličnih lijekova, koji nisu identični izvornom lijeku kao generički lijekovi, ali su jednako učinkoviti. Piše **SUZANA CIBOCI**



B iološki lijekovi unijeli su revoluciju u liječenje mnogih bolesti. To su lijekovi čija se djelatna tvar proizvodi ili izlučuje iz biološkog izvora, odnosno ljudskog, životinjskog ili mikrobiološkog, a svoju su primjenu našli u mnogim područjima - liječenju raka, dijabetesa i upalnih autoimunih bolesti kao što su reumatoidni artritis, upalna bolest crijeva i psorijaza, za što se primjenjuju najviše i najduže.

Osobito su u trendu takozvani inhibitori TNF-alfa (tumor nekrotizirajućeg faktora alfa), i to u upalnim bolestima crijeva kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis, te različitim vrstama artritisa, posebno reumatoidnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu te kod psorijaze.

Ove su bolesti u porastu, uzrokuju invalidnost oboljelih i njihovu društvenu izoliranost, dio njih često ne odgovara adekvatno na uobičajene terapije kortikosteroidima, aminosalicilatima, imunosupresivima, dok na biološkoj terapiji mnogi postanu sposobni samostalno se brinuti o sebi, vrte se na posao te im je kvaliteta života znatno unaprijeđena.

TNF-alfa su upalni citokini koji se inače nalaze u našem organizmu i potiču nastanak bolesti, a biološka terapija djeluje tako da obuzdava njihovo djelovanje te oni više ne potiču upalu.

Ubrzani razvoj biološke terapije počinje još 80-ih godina prošlog stoljeća, a biološki lijekovi danas uključuju hormone poput inzulina, hormona rasta i monoklonska antitijela za liječenje autoimunih bolesti i raka.

Nisu pogodni za sve

Prema riječima mr. sc. Frane Grubišića, predsjednika Hrvatske lige protiv reumatizma, biološki lijekovi odobreni za liječenje reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa zaustavljaju bolest i osiguravaju bolesnicima razdoblje bez boli i znakova bolesti, pokazuju vrlo brz početak djelovanja, odličnu učinkovitost i podržavajući odgovor te značajnu supresiju aktivnosti bolesti kojom se smanjuju upalne promjene na perifernim zglobovima i aksijalnom skeletu, ali se usporavaju i strukturalne promjene.

Iako biološki lijekovi djeluju na specifične komponente imunskog sustava, nažalost, mogu ometati i opću funkciju i efikasnost cijelog imunskog sustava. Zbog toga ovaj oblik terapije nije pogodan za sve. No znanstveno dokazana djelotvornost bioloških lijekova i njihova sve dugotrajnija primjena te veći broj informacija o nuspojavama i učinkovitosti doveli su do sve učestalijeg korištenja, a velikom broju pacijenata oni su doslovno omogućili povratak u normalan život.

- To je upravo vrijednost liječenja za pacijenta, o čemu se u svijetu i kod nas sve više govori, a to znači višu razinu funkcionalnosti,

osiguranje produktivnosti, mogućnost ponovne skrbi za sebe i za djecu, mogućnost povratka na posao, život bez boli, hodanje bez pomagala... - kaže Ivica Belina, predsjednik Koalicije udruga u zdravstvu, ističući da nova otkrića u medicini pomažu nastojanjima da, primjerice, maligna bolest postane kronična bolest s kojom će ljudi moći živjeti kao i svi drugi kronični bolesnici. Biološka terapija svakako spada u inovacije jer je riječ o novim vrstama lijekova kojima se pripisuje velika zasluga za unapređenje kvalitete liječenja.

Vruć krumpir u svijetu

Koliko se značajno povećalo korištenje biološke terapije, govori podatak da u posljednje dvije godine ona čini 43 posto globalno korištenih specijalnih lijekova, a na godišnjoj razini tržište bioloških lijekova vrijedno je 238 milijardi eura s tendencijom rasta. Procjenjuje se da će do 2020. godine potrošnja biološke terapije premašiti vrijednost od 100 milijardi dolara, odnosno da će se 27 posto svjetske potrošnje na lijekove izdvajati upravo za biološku terapiju.

Razlog je i dolazak na tržište biosličnih lijekova, takozvanih biosimilara, a njihova je primjena trenutačno vruć krumpir u svijetu, pa i u Hrvatskoj, gdje su se prvi bioslični lijekovi pojavili još prije nekoliko godina.

Bioslični lijek je također biološki lijek, razvijen da bude vrlo sličan postojećem biološkom lijeku, ali ne identičan (kao što je slučaj s generičkim lijekovima). Za svaki pojedinačni biosimilar posebno se dokazuje sličnost s odobrenim referentnim (originalnim) biološkim lijekom u kvaliteti, biološkoj aktivnosti, sigurnosti primjene i djelotvornosti.

Vodeća regulatorna agencija u svijetu za biološke i bioslične lijekove je Europska agencija za lijekove (EMA), koja procjenjuje registracijsku dokumentaciju za ove lijekove, a to čini već 13 godina, otkako se pojavio prvi biosimilar 2006. godine. I u Hrvatskoj, kao članici EU, istovremeno je omogućena primjena biosličnih lijekova kao i u svim ostalim zemljama članicama.

Kao najveća prednost biosličnih lijekova ističe se činjenica da su 30 posto jeftiniji od originalnih bioloških lijekova, čime se znatno povećava mogućnost liječenja biološkom tera-

BIOLOŠKA TERAPIJA SPADA U INOVATIVNO LIJEČENJE, A PROCJENJUJE SE DA ĆE SE IDUĆE GODINE ČAK 27 POSTO SVJETSKE POTROŠNJE NA LIJEKOVE IZDVAJATI UPRAVO ZA OVE LIJEKOVE



pijom za veći broj oboljelih. Također, lakše će se odobravati za primjenu u ranijim stadijima bolesti i kada još nije došlo do razvoja komplikacija te omogućiti da zdravstvenom sustavu ostane više novca za druge inovativne lijekove.

Od 2006. bioslični lijekovi koriste se u EU kao alternativa referentnim lijekovima. Na primjer, pojavljivanje biosličnog lijeka filgrastima, koji pomaže oboljelima od raka koji su na kemoterapiji, povećao je dostupnost ove terapije za 44 posto u zemljama Europske unije u razdoblju između 2006. i 2013. godine.

Razlike u aktivnim tvarima

S obzirom na to da se biološki lijekovi razlikuju, čak i između različitih serija istog biološkog lijeka, mogu postojati razlike u aktivnim tvarima jer su one obično velike i složene molekule koje se proizvode u živim stanicama. Europska agencija za lijekove strogo ograničava razlike kako bi se osiguralo da oba lijeka djeluju na isti način. No iz toga proizlazi i strah pacijenata na biološkoj terapiji i povećana odgovornost liječnika specijalista u čijoj je domeni propisivanje ovih lijekova. Pacijenti na izvornoj biološkoj terapiji uglavnom nerado pristaju na promjenu (switch) biološkog lijeka u biosličan lijek iz nemedicinskih razloga, odnosno iz ekonomskih razloga, a nepovjerenje u jeftiniji lijek, iako je on jednako učinkovit, moglo bi rezultirati takozvanim nocebom.

Studije su, naime, pokazale da pacijenti koji imaju lošije očekivanje od liječenja ili koji smatraju da se lije-



STAV JE HRVATSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE DA SE BIOSLIČAN LIJEK I IZVORNI BIOLOŠKI LIJEK MOGU MEĐUSOBNO ZAMJENJIVATI UZ NADZOR LIJEČNIKA

će manje skupim lijekom prijavljuju simptome koji nisu vezani uz djelovanje lijeka, ali mogu rezultirati lošijim ishodima liječenja.

Najdugoročnija primjena, ali ujedno najistraženija, jest primjena bioloških lijekova kod upalnih reumatskih bolesti. Kod onih koji dobro reagi-

raju na terapiju bolest je potpuno u mirovanju, ali lijek najčešće uzimaju trajno, dok u onkologiji i hematologiji biološke lijekove pacijent uzima određeno vrijeme.

Ušteda zdravstvenom sustavu

Kod upalnih reumatskih bolesti procjenjuje se da je deset posto oboljelih pogodno za biološku terapiju.

Prema riječima prof. dr. sc. Srdana Novaka, voditelja Odjela za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Rijeka i potpredsjednika Hrvatskog reumatološkog društva, u Hrvatskoj je oko 70.000 oboljelih od upalnih reumatskih bolesti, a biološkom terapijom liječi se 3200, što znači da velik



Strogi kriteriji odobravanja biološke terapije

U Hrvatskoj se koristi nekoliko lijekova koji blokiraju faktor nekroze tumora -alfa (TNF-alfa). Svi oni selektivno djeluju na imunosni sustav, odnosno ne potiskuju ga u cijelosti. Također, ne može se sa stopostotnom sigurnošću unaprijed znati kako će ovi lijekovi djelovati u pojedinca, a moguće je da, primje-

rice, u zdravom organizmu TNF-alfa djeluje protutimorski i protuvirusno tako da, ako ga blokiramo ovim lijekovima, može prouzročiti aktivaciju tumorskih stanica i potaknuti viruse koji su do tog trenutka u nama "spavali". Zato se prije odobravanja biološke terapije svakom potencijalnom kandidatu za nju rade

brojne pretrage kako bi se isključilo postojanje bilo kakve infekcije, virusne ili tumorske bolesti, što su kontraindikacije za uvođenje ove terapije. Prije liječenja biološkim lijekom sa sigurnošću treba isključiti latentnu tuberkulozu (TBC), aktivnu infekciju, demijelinizirajuću bolest, malignom, kongestivnu

srčanu bolest, trudnoću. Bolnička povjerenstva odobravaju terapiju, a danas je ona toliko raznolika da je ne treba prekidati ako oboljela žena planira trudnoću niti za vrijeme dojenja.



dio oboljelih još ne prima ovu najsuvremeniju terapiju. Osim nedostatka reumatologa, zbog čega je dio pacijenata neprepoznat, razlog je i visoka cijena biološke terapije. Naime, biološki su lijekovi oko 20 puta skuplji od klasičnih lijekova. Prema riječima prof. dr. sc. Ivete Merćep, kliničke farmakologinje i predsjednice povjerenstva za lijekove KBC-a Zagreb, trenutno se samo za jedan biološki lijek dnevno izdvaja oko 220.000 kuna. Također, u Hrvatskoj se u godini potroši oko 31 milijun eura na biološku terapiju za reumatoidni artritis, dok bi potencijalna ušteda biosličnim lijekovima mogla biti oko 30 posto. Zbog toga je službeni stav regulatornih tijela da se pacijenti mogu prebacivati s biološkog originala na biosličan lijek uz nadzor liječnika specijalista. Nova studija (IQVIA), koju je u rujnu prošle godine objavila Europska komisija, pokazuje da u zemljama srednje i istočne Europe dvostruko više pacijenata koristi nužnu biološku terapiju zahvaljujući biosličnim lijekovima, a da to ne utječe na povećanje ukupnih troškova liječenja. U Europi je već odobreno više od 45 biosličnih lijekova za 15 originalnih bioloških lijekova.

Najprodavaniji biološki lijek na svijetu, adalimumab, za reumatske bolesti, reumatoidni artritis, psorijatični artritis i spondilitis te ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest, lani je ostvario promet od 41 milijarde dolara, a od početka godine i u Hrvatskoj je dostupan biosličan lijek adalimumab, koji je 30 posto jeftiniji od referentnog lijeka.

- U posljednjih nekoliko mjeseci prošle godine u Hrvatskoj je više biosimilara koji su odobreni za liječenje reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa, a stav je Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) da se biosličan lijek i izvorni biološki

BIOLOŠKI SLIČAN LIJEK JE U VISOKOJ MJERI SLIČAN ORIGINALNOM, ALI NIJE NJEGOVA POTPUNA REPLIKA I ZATO JE POTREBNO NADZIRATI NJIHOVU PRIMJENU

lijek mogu međusobno zamjenjivati uz nadzor liječnika i praćenje stanja pacijenata. A o zamjenjivosti lijeka odlučuje ordinirajući liječnik koji pacijenta treba obavijestiti o promjenama i koji će pratiti njegovo stanje i ishode liječenja - pojasnila je Dijana Derganc na okruglom stolu uoči prošlogodišnjeg Srednjoeuropskog reumatološkog kongresa u Zagrebu.

Sigurnost u svim indikacijama

Prof. dr. sc. Željko Krznarić, subspec. gastroenterologije i hepatologije, ima podosta iskustava s primjenom biosličnih lijekova kod upalnih bolesti crijeva. - Zastupljenost trenutno dostupnih biosličnih lijekova na mojem odjelu je 74 posto - kaže prof. Krznarić, pročelnik Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju u KBC-u Zagreb, koji predvodi u zastupljenosti biosličnih lijekova u Hrvatskoj.

Na skupu uoči Srednjoeuropskog reumatološkog kongresa čulo se i kako postoje još neodgovorena pitanja vezana uz biosimilare koji su u visokoj mjeri slični originalnima, ali ih nije moguće do kraja replicirati, za razliku od generičkih lijekova. Zato je potrebno pratiti ishode njihove primjene kako bi se dugoročno utvrdila djelotvornost i sigurnost u svim indikacijama i na većem broju oboljelih.

Prof. dr. Branimir Anić, pročelnik Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb i predsjednik Hrvatskog reumatološkog društva, iznio je stručno stajalište Hrvatskog reumatološkog društva prema kojem se kod stabilnih pacijenata propisana biološka terapija ne mijenja bez medicinskog razloga.

- Ako u pacijenta nije postignuta remisija i stabilno održavanje stanja bolesti, potrebno je propisati sasvim drugi lijek jer paralela propisanog lijeka neće promijeniti kvalitetu i ishod liječenja - rekao je prof. dr. Anić.

Na tribini koju je potkraj prošle godine organizirala Udruga oboljelih žena od raka Sve za nju doc. dr. Natalija Dedić Plavetić, onkologinja u KBC-u Zagreb, naglasila je kako je u primjeni biološki sličnih lijekova u monoterapiji, odnosno pri liječenju jednim lijekom, snaga dokaza kliničkih ispitivanja za biološke originatore i biološki slične lijekove podjednaka, ali u slučajevima kombinirane terapije s dva ili više lijekova još ne postoje dovoljno snažni dokazi za jednaku primjenu biološki sličnih lijekova.



Prof. Srđan Novak,
reumatolog

Velik dio oboljelih još ne prima ovu najsuvremeniju terapiju, iako su za nju pogodni. Razlog? Nemamo dovoljno reumatologa, a i biološka terapija još je iznimno skupa.



Doc. Frane Grubišić, Hrvatska liga protiv reumatizma

Biološki lijekovi zaustavljaju bolest i osiguravaju bolesnicima razdoblje bez boli i znakova bolesti, pokazuju vrlo brz početak djelovanja i odličnu učinkovitost.



Prof. Željko Krznarić,
gastroenterolog

Zastupljenost trenutno dostupnih biosličnih lijekova u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju KBC-a Zagreb je 74 posto.



Ivica Belina,
Koalicija udruga u zdravstvu

U svijetu i kod nas sve se više govori o vrijednosti liječenja za pacijenta, odnosno kolika je razina funkcionalnosti i kvalitete života oboljelog na pojedinoj terapiji.