

Mida võiks teada bioloogiliste ravimite kohta?

Bioloogilised ravimid ei ole iseenesest midagi uut, kuid järjest enam kasutatakse nende valmistamiseks uudseid tehnoloogiaid ning nende abil kasutatakse uusi toimetehhanisme haiguse leevendamiseks või raviks. Ravimite maailmas koguvad need üha enam tähelepanu.



TRIIN SUVI
bioloogiliste
preparaatide osakonna
juhataja
Ravimiamet

Bioloogilise ravimi mõiste on ühtne kogu Euroopa Liidus ning defineeritud direktiivis 2001/83/EC. Direktiivi kohaselt on bioloogiline ravim selline ravim, mille toimeaine on bioloogiline aine. Bioloogiline on omakorda aine, mille tootmiseks või saamiseks kasutatakse bioloogilist materjali ja mille omaduste kirjeldamiseks ja kvaliteedi määramiseks on vaja kombineerida füüsikalisi, keemilisi ja bioloogilisi testmetoodikaid. Seega on bioloogiline ravim defineeritud kahe omaduse kaudu: toimeaine päritolu ja kirjeldamise viis.

Erinevused bioloogiliste ja keemiliselt sünteesitud ravimite vahel

Üldjuhul on bioloogilise ravimi toimeaine valk ning tavaliselt on valgu molekul võrreldes keemilise sünteesi teel saadud ravimi toimeainega palju suurem ja keerukam.

Valku iseloomustavad tema aminohappeline järjestus ja struktuur. Valku molekul ei ole aminohapetest koosnev "kett", vaid keerukaid struktuure moodustav molekul. Struktuuri moodustab valk rakus, kus seda valmistatakse, ning struktuuri püsijäämine sõltub edaspidi muuhulgas ka keskkonnatingimustest. Näiteks võib valk kaotada oma õige struktuuri, kui seda hoitakse ebasobival temperatuuril. Valku toimimine oleneb seega nii aminohappelisest järjestusest kui ka struktuurist.

Bioloogilise ravimi toimeainet võib valmistada organism oma igapäevaelu käigus – inim- või loompäritolu immunoglobuliinid, inimpäritolu hüübimisfaktorid jne. Tänapäeval valmistatakse aga väga suur osa bioloogiliste ravimite toimeainetest laboritingimustes, kasutades peamiselt erinevaid eukarüootseid (päristuumseid) rakke.

Rakkude kasvatamine laboris võib tunduda lihtne, kuid on tegelikkuses vägagi keerukas. Kasvutingimused peavad olema rakkudele sobivad ning stabiilsed. Rakke mõjutavad kasvusöötmes olevad toitained, hapnikusisaldus, temperatuur, pH. Kasvukeskkond peab olema steriilne, seal ei tohi olla baktereid, seeni, viiruseid – ka need mõjuvad rakkude kasvule ja elutegevusele pärssivalt.

Lisaks peab meeles pidama, et paljusid bioloogilisi ravimeid ei ole võimalik steriliseerida (nt autoklaavida), mis on tavapärane meetod keemiliste ravimite maailmas, et välistada lõpptootes bioloogiline saastus. Seega peab bioloogilise ravimi kogu tootmisprotsess olema täiesti steriilne, et tagada ravimile vajalik kvaliteet.

Kõik eelnev tähendab aga seda, et tootmisprotsess on kallis – pidev keskkonna jälgimine ning rakkude hoidmine hea tervise juures nõuab aega ja raha. See on üks põhjus, miks bioloogilised ravimid kipuvad olema pigem kallid.

Keemilise sünteesi teel saadud ravimitel on toimeaine alati 100% sama, bioloogilise ravimi puhul esineb aga loomulikke varieeruvusi, kuna ained sünteesitakse valmis rakkudes/organismis.

Seetõttu ei pruugi bioloogilise ravimi kaks erinevat partiid olla 100% sarnased, küll aga peab ravimi tootja näitama, et toimeaine aktiivsus ja kontsentratsioon on erinevate ravimipartiide vahel sama.

Bioloogilised ravimid kui paljulubav ravimigrupp

Bioloogiliste ravimite rühm on kirju ja sinna kuulub väga palju erinevaid terapeutilisi ühendeid. Mõned neist on kasutusel olnud pikka aega, teised on aga võrdlemisi uued. Bioloogiliste ravimite hulka kuuluvad verekomponendid, plasmaderivaadid, immunoloogilised ravimid, biotehnoloogilised ravimid ja uued ravimid. Vaatame igat gruppi natuke lähemalt.

Verekomponendid on bioloogiliste ravimite seas oma olemuselt ehk kõige lihtsamad ning kasutusel olnud väga pikka aega. Verekomponentide valmistamiseks kasutatakse doonoritelt kogutud verd ning sellest valmistatakse erütrotsüütide suspensiooni, plasmat ja trombotsüütide kontsentraati. Verekomponente kasutatakse vereülekandeks.

Veredoonoritelt kogutud plasma on küll verekomponent, aga lisaks veel paljude ravimite lähtematerjal. Plasmast valmistatud ravimite ehk plasmaderivaatide hulka kuuluvad hüübimisfaktorid, immunoglobuliinid, albumiin. Hüübimisfaktoreid valmistatakse tänapäeval ka biotehnoloogiliselt, kuid väga

suurt rolli mängivad endiselt ka plasmast eraldatud hüübimisfaktorid. Vajadus nende järele järjest suureneb, kuna elanikkond vananeb ja krooniliste haigustega inimeste eluiga samuti pikeneb. Plasmaderivaatide tootmismahutused on raske suurendada, kuna kogu lähtematerjal tuleb vabatahtlikelt doonoritelt ning plasmad ei ole võimalik millegagi asendada. Seetõttu tuleb kõrgelt hinnata veredoonoreid ja teha pidevat tööd nende arvu suurendamiseks.

Immunoloogiliste ravimite hulka kuuluvad vaktsiinid, toksiidid, seerumid, allergeenpreparaadid. Sarnaselt plasmaderivaatidega valmistatakse tänapäeval ka immunoloogilisi ravimeid biotehnoloogiliselt. Näiteks vaktsiinide hulgas on palju komponentvaktsiine, mille antigeenid valmistatakse laboris ning inimesele enam haigustekitajat ennast (elus või nõrgestatud vaktsiin) ei süstita. Samas on vaktsiinide seas oodata uuemate tehnoloogiate kasutuselevõttu ja näiteks SARS-CoV-2 viiruse vaktsiini kliinilistesse uuringutesse on jõudnud mitmeid vaktsiine, kus antigeeni ei viida inimesse valmiskujul, vaid "eellasmolekulina": nukleiinhappe järjestus, mille pealt hakatakse antigeeni valmistama alles inimese rakkude sees. Praegu ei ole turul veel ühtegi inimkasutuseks mõeldud nukleiinhappel põhinevat vaktsiini.

Biotehnoloogiliste ravimite all peetakse silmas neid ravimeid, mille toimeaine on valmis sünteesitud erinevate molekulaarbioloogiliste tehnoloogiate abil. Tuntumad neist on rekombinantse DNA tehnoloogia ning hübridoomi ja monoklonaalsete antikehade metoodika. Rekombinantse DNA tehnoloogia võimaldab laboritingimustes luua nukleiinhappejärjestusi, mis bakteri- või loomarakku viiduna hakkavad kodeerima meile huvipakkuvat valku. Näiteks valmistatakse niimoodi komponentvaktsiine antigeenid.

Tavaliselt tuleb rekombinantse DNA tehnoloogia abil valgu tootmiseks kasutada eukariootseid rakke. Paraku jagunevad normaalsed eukariootsed rakud aeglaselt, mis aga tähendab, et huvipakkuva valgu tootmiseks läheb palju aega ning tootmismahud on väikesed. Siinkohal tuleb appi hübridoom ehk liitrakk. Hübridoomi valmistamiseks liidetakse kokku erinevateomadustega rakud ning tekkinud liitrakul on mõlema raku tunnused. Selleks et kiirendada huvipakkuvat valku tootva raku

jagunemist, saab selle kokku sulandada kasvajarakuga, millel on piiramatu jagunemisvõime. Tulemuseks saame rakuliini, mis toodab huvipakkuvat valku ja paljuneb kiiresti, ehk kokkuvõttes saame valku suurema koguse ja kiiremini. Hübridoomimetoodika võimaldas hakata tootma suuremas koguses monoklonaalseid antikehi.

Biotehnoloogiliselt toodetakse ka eelmainitud immunoloogilisi ravimeid ja hüübimisfaktoreid, sest vereplasma varud on piiratud. Samuti toodetakse bio-

toota ja müüa ainult patendi omanik. Kui patendiaeg lõppeb, võivad ka teised tootjad sama toimeainet valmistama hakata. Keemiliselt sünteesitud ravimite korral nimetatakse neid geneerilisteks ravimiteks ning bioloogiliste ravimite puhul *biosimilar*'ideks ehk bioloogiliselt sarnasteks ravimiteks.

Sageli arvatakse, et *biosimilar* on sama mis geneeriline ravim. Tegelikult see nii ei ole. Geneerilise ravimi toimeaine on originaalravimiga 100% identne, bioloogilise ravimi puhul ei saa aga toimeaine

“Keemilise sünteesi teel saadud ravimitel on toimeaine alati 100% sama, bioloogilise ravimi puhul esineb aga loomulikku varieeruvust, kuna ained sünteesitakse valmis rakkudes/organismis.

tehnoloogilisel teel valgulisi hormone, kasvufaktoreid, tsütokiine, ensüüme ja monoklonaalseid antikehi. Viimased on praegu bioloogiliste ravimite hulgas kõige rohkem tähelepanu pälvinud, kuna nende abil saab ravida väga raskeid (sh kroonilisi) haiguseid: onkoloogilised ja neuroloogilised haigused, nahahaigused jne. Sageli kasutatakse monoklonaalsete antikehade ja rekombinantsete valkude ravi korral mõistet "bioloogiline ravi". Selline termin aga ei ole päris korrektne, sest bioloogiliste ravimite hulka kuulub tegelikult palju rohkem ravimeid.

Uudsed ravimid on väike, kuid teatud haiguste jaoks paljulubav ravimite grupp. Siia kuuluvad ravimid, mille toimeaineks on rakud või viirused. Eestisse ei ole siiani ühtegi uutset ravimit sisse toodud ning patsiendi raviks kasutatud, kuna uudsed ravimid on väga kallid ning enamasti ravivad need haigusi, mis esinevad harva. Viimasel ajal on turule tulnud siiski ka onkoloogiliste haiguste raviks mõeldud uudseid ravimeid ning nende puhul on oodata suuremat kasutajaskonda. Uudsed ravimid saavad müügiloo Euroopa Liidus ainult läbi Euroopa Ravimiameti (tsentraalne müügiluba).

Mis on *biosimilar*?

Kui turule tuleb uus ravim või toimeaine, rakendub sellele patendiaeg ning seda ravimit nimetatakse originaalravimiks. Patendi kehtivuse ajal võib toimeainet

keeruka ehituse tõttu täielikku sarnasust tagada ning seetõttu öeldakse, et ravim on bioloogiliselt sarnane. Bioloogilist toimeainet, mis oleks originaalravimiga identne, ei saa toota. Valkude valmistamine toimub rakkudes ning seetõttu esineb loomulikku varieeruvust, mis tuleneb rakkude enda elutegevusest ja ka nende kasvukeskkonnast. Lisaks tuleb meeles pidada, et loomulik varieeruvus ei esine ainult originaalravimi ja *biosimilar*'i vahel, vaid ka originaalravimi erinevad partiid ei pruugi olla täiesti ühesugused. Geneerilise ravimi müügiloo saamiseks ei ole vaja teha kliinilisi uuringuid, vaid tõendada tuleb geneeriku ja originaalravimi identsus. *Biosimilar*'ide puhul on siiski vaja teha väiksema mahuga kliinilisi uuringuid, et näidata *biosimilar*'i samasugust toimet originaalravimiga.

Kõikidele *biosimilar*'idele annab Euroopa Liidus tsentraalse müügiloo Euroopa Ravimiamet, mille kodulehel on võimalik jälgida uute tulijate lisandumist.

Bioloogiliste ravimite hulk järjest suureneb ning oodata on uute tehnoloogiate kasutuselevõttu. Oluline on mäletada bioloogiliste ravimite ajalugu ja samas tunda uudishimu tuleva suhtes.

Kasutatud kirjandus

1. Euroopa Ravimiamet, www.ema.europa.eu/en
2. Ravimiamet, www.ravimiamet.ee
3. EUR-Lex, eur-lex.europa.eu
4. Maimets T, Kuuse S. Rakubioloogia. Tartu: Tartu Ülikool, 2018.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology, 9th ed. Philadelphia; Elsevier, 2017.