

NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

NOVA EVROPSKA UREDBA O HTA PRINAŠA SKUPNE KLINIČNE OCENE

Mitja Kos

Z 12. januarjem 2025 se v Evropski uniji začne uporabljati nova uredba (Uredba 2021/2282/EU), ki uvaja pomembne spremembe pri umeščanju novih zdravil in medicinskih pripomočkov v zdravstveni sistem. Ključna novost je uvedba skupnih kliničnih ocen (angl. *joint clinical assessment*), ki bodo poenotile klinični del presoje novih zdravstvenih tehnologij na ravni celotne EU.

Vrednotenje zdravstvenih tehnologij (angl. *health technology assessment*, HTA) je sistematičen, pregleden in znanstveno utemeljen proces ocenjevanja, katerega namen je podpreti sprejemanje informiranih odločitev o upravičenosti uporabe zdravstvenih tehnologij in njihovi vključitvi v sistem zdravstvenega varstva. Pojem zdravstvena tehnologija pomeni tako zdravila, medicinske pripomočke in druge fizične tehnologije, kot tudi medicinske postopke ter ukrepe za preprečevanje, diagnostiko ali zdravljenje bolezni. HTA se deli na klinični del, ki vključuje varnost, učinkovitost in tehnične lastnosti zdravstvene tehnologije, ter neklinični del, ki poleg etičnih, pravnih in organizacijskih vidikov pomeni tudi ekonomsko vrednotenje zdravstvene tehnologije.

Elemente HTA, ne nujno v idealni obliki, smo že imeli vplejane v Sloveniji pri umeščanju zdravil v okviru Komisije za razvrščanje zdravil na Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) ter drugih zdravstvenih tehnologij v okviru Zdravstvenega sveta pri Ministrstvu za zdravje. Skladno z uredbo se nadgrajuje dosedanje vrednotenje zdravstvenih tehnologij tudi v Sloveniji. Javna agencija Republike Slovenije za kakovost v zdravstvu, ki jo je vlada ustanovila 20. marca 2025 na podlagi Zakona o zagotavljanju kakovosti v zdravstvu, je organ pristojen za izvajanje HTA, kot

je opredeljen v uredbi. V vmesnem času so na Ministrstvu za zdravje ustanovili Sektor za vrednotenje zdravstvenih tehnologij, katerega delovanje bo v nadaljevanju prenešeno na novoustanovljeno agencijo.

Cilj uredbe HTA je zmanjšati podvajanje vrednotenja, povečati učinkovitost odločanja in omogočiti hitrejši dostop pacientov do inovativnih terapij. S tem namenom uredba na ravni držav članic Evropske unije uvaja poenoteno, skupno klinično oceno novih zdravstvenih tehnologij. Poleg skupne klinične ocene uredba predvideva tudi znanstveno svetovanje, prepoznavanje nastajajočih zdravstvenih tehnologij ter oblikovanje metodoloških in postopkovnih smernic. Skupne klinične ocene se bodo sprva izvajale za nova onkološka zdravila, zdravila za napredno zdravljenje in visokorizične medicinske pripomočke, uvrščene v razred IIb ali III, ter diagnostične medicinske pripomočke *in vitro*, uvrščene v razred D. V letu 2028 se bodo skupni klinični oceni pridružila zdravila sirote, do leta 2030 pa vsa nova zdravila, za katera je predvideno pridobiti dovoljenje za promet po centraliziranem postopku. Skupna klinična ocena se bo za zdravila izvajala vzporedno z registracijskim postopkom tako, da bi bila na razpolago čim hitreje po pridobitvi dovoljenja za promet. Pomembno je poudariti, da bo neklinični del ostal v pristojnosti posameznih držav članic, prav tako tudi vrednotenje drugih zdravstvenih tehnologij, ki niso zajete v skupni klinični oceni.

Poenoten sistem HTA na ravni EU pomeni večjo transparentnost in meddržavno usklajenost pri sprejemanju odločitev, dolgoročno pa naj bi pospešil dostop pacientov do novih terapij in zmanjšal administrativne obremenitve predvsem v tistem delu, ki se je do sedaj v posameznih državah članicah podvajal.

Viri:

1. UREDBA (EU) 2021/2282 EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA z dne 15. decembra 2021 o vrednotenju zdravstvenih tehnologij in spremembi Direktive 2011/24/E. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R2282&qid=1647941813418&from=EN>
2. Zakon o zagotavljanju kakovosti v zdravstvu (ZZKZ). Uradni list RS, št. 102/24. URL: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO9012>

ODKRITJE PEPTIDA LASO S ŠIROKOSPEKTRALNIM DELOVANJEM PROTI ODPORNIM BAKTERIJAM

Nataša Karas Kuželički

Odpornost bakterij na antibiotike je eden izmed največjih izzivov v medicini. V letu 2021 je odpornost na antibiotike povzročila okrog 1,1 milijonov smrti na svetu, predvideva pa se, da bi ta številka do leta 2050 lahko narasla na 1,9 milijonov. Iskanje novih antibiotikov je zato izredno pomembno, še posebno tistih, ki imajo zaradi svojega mehanizma delovanja nižji potencial za nastanek odpornosti. Raziskovalci z Univerze McMaster, Hamilton, Kanada in Univerze v Illinois, Chicago, ZDA so prišli do prebojnega odkritja novega naravnega antibiotika, ki je učinkovit tudi proti najbolj odpornim sevom bakterij. Članek, v katerem opisujejo odkritje in začetno karakterizacijo naravnega antibiotika, je 26. marca 2025 objavila revija Nature.

Raziskovalci so na različnih lokacijah zbrali mikrobiološke vzorce prsti in jih eno leto gojili v laboratoriju. Nato so vzorcem dodali bakterijo *Escherichia coli* in opazovali protibakterijske učinke. Eden izmed vzorcev je izkazoval še posebno visoko protibakterijsko aktivnost, in sicer vzorec bakterij vrste *Paenibacillus*, sev M2. Sekvenciranje genoma in strukturne študije so pokazale, da *Paenibacillus* med drugim izloča peptid, ki ima proteinu laso podobno strukturo oziroma zanko in je odgovoren za protibakterijske učinke. Omenjeni peptid sodi med lariocidine (LAR), ki so izkazali širok spekter protibakterijske aktivnosti, učinkoviti so celo proti *Acinetobacter baumannii*, gram negativni bakteriji, ki jo je Svetovna zdravstvena organizacija označila kot kritični patogen, ki povzroča resne bolnišnične okužbe. Miši, okužene z *Acinetobacter baumannii*, so brez terapije poginile v roku 24 do 28 ur, miši, ki so jih zdravili z LAR, pa so vse preživele do konca eksperimenta, se pravi več kot 48 ur.

Raziskovalci so s serijo poskusov uspeli ugotoviti tudi mehanizem delovanja LAR. S strukturnimi, genetskimi in biokemijskimi študijami so pokazali, da se LAR veže na ribosome v bakterijskih celicah in s tem moti normalno sintezo proteinov, kar vodi v smrt bakterijske celice. Peptid LAR se namreč veže na manjšo podenoto ribosoma (30S), kjer se veže na ribosomsko RNA 16S in aminoacil-tRNA ter tako zavre translokacijo, kar moti translacijo in vodi v sintezo

proteinov z napačnim aminokislinskim zaporedjem. Podobno kot nekateri drugi klinično pomembni naravni antibiotiki, ki delujejo na ribosome, ima tudi LAR zelo nizek potencial za razvoj bakterijske odpornosti. Poleg tega zaenkrat kaže, da LAR ne izkazuje toksičnosti do človeških celic *in vitro*.

Peptidi laso imajo edinstveno tridimenzionalno strukturo s C-končnim repom, ki sega skozi intramolekularni obroč, ki ga tvori vez med serinom in asparaginsko kislino, zaradi česar je njegova struktura zelo stabilna. Pred odkritjem LAR je bilo znano, da imajo nekateri peptidi laso protibakterijske lastnosti. Lasomicin npr. zavira proteazo ClpP in izkazuje aktivnost proti mikobakterijam, medtem ko mikrocilin J25 in kapistruin zavirata delovanje polimeraze RNA in sta aktivna proti Gramnegativnim bakterijam. Do sedaj še ni bilo pokazano, da bi peptidi laso delovali tudi na ribosome. Peptid LAR je zanimiv tudi z vidika, da se veže na druge dele ribosoma kot že poznani antibiotiki, ki delujejo na ribosome. Zato je LAR zelo dobra potencialna spojina vodnica za sintezo novega razreda antibiotikov.

Še zanimivost. Po besedah mikrobiologa Kima Lewisa (Univerza Northeastern, Boston, Massachusetts) se včasih najbolj zanimive stvari skrivajo na očitnih mestih. Bakterijo, ki proizvaja LAR, so odkrili v vzorcu prsti iz vrta enega izmed laboratorijskih tehnikov. Zgodba nekoliko spominja na slučajno odkritje penicilina, ko je Alexander Fleming leta 1928 zaradi slučajne kontaminacije bakterijske kulture s plesnijo vrste *Penicillium* odkril skupino zdravil, ki so spremenila svet.

Viri:

1. Jangra M et al. A broad-spectrum lasso peptide antibiotic targeting the bacterial ribosome. *Nature* 2025 Apr; 640(8060):1022-1030.

