

Biološki i bioslični lijekovi - pregled regulatornih smjernica o zamjenjivosti i analiza sumnji na nuspojave

Margan Koletić, Željana

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:644223>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

Željana Margan Koletić

**BIOLOŠKI I BIOSLIČNI LIJEKOVI – PREGLED
REGULATORNIH SMJERNICA O ZAMJENJIVOSTI I ANALIZA
SUMNJI NA NUSPOJAVE**

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med., spec. klinički farmakolog

Specijalistički rad obranjen je dana 7. studenog 2019. u predavaonici u Kliničkoj bolnici

Dubrava u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

2. doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med., spec. klinički farmakolog

3. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Rad ima 68 listova.

PREDGOVOR

Ovaj rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“ pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Suzane Mimica Matanović, dr. med., spec. klinički farmakolog.

Iskreno se zahvaljujem na podršci iskazanoj od strane svoje obitelji, mentorice na ovom specijalističkom radu, doc. dr.sc. Mimice Matanović, mentorice na doktorskom studiju na Medicinskom fakultetu u Splitu, prof. Puljak, te na iskazanom razumijevanju od svojih kolega iz HALMED-a.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Ciljevi istraživanja provedenog u sklopu ovog specijalističkog rada su utvrditi postoje li razlike između preporuka danih od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Republike Hrvatske (RH) i drugih nacionalnih regulatornih tijela za lijekove na temu zamjenjivosti bioloških lijekova, poštuju li se farmakovigilancijski zahtjevi za biološke lijekove i u kojoj mjeri te mogu li se utvrditi razlike u sigurnosti primjene i djelotvornosti između izvornih bioloških i njihovih biosličnih lijekova temeljem analize prijavi sumnji na nuspojave koje su u razdoblju od 1. srpnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine prijavljene HALMED-u.

Materijal i metode

S ciljem identificiranja preporuka o zamjenjivosti bioloških lijekova objavljenih od strane nacionalnih regulatornih tijela za lijekove provedena je elektronička anketa putem mreže regulatornih tijela EU 2017. godine u trajanju od mjesec dana te je pretražena baza PubMed za dostupne literaturne podatke. Nacionalna baza nuspojava (VigiFlow) pretražena je korištenjem međunarodnog nezaštićenog imena djelatnih tvari (INN) biosličnih i njihovih referentnih bioloških lijekova koji se nalaze u prometu u RH, a koji su odobreni putem tzv. centraliziranog postupka od strane Europske agencije za lijekove.

Rezultati

Osamnaest regulatornih tijela za lijekove zemalja članica EU je dalo odgovor na anketu, pri čemu je utvrđeno kako njih sedam ima objavljene preporuke na temu zamjenjivosti bioloških lijekova (BE, NL, FI, IT, IE, DK, DE – PEI). Analiza dostupne literature je identificirala 131 članak na temu biosličnih lijekova, njihove zamjenjivosti i posljedične primjene u praksi.

Pretraga nacionalne baze nuspojava identificirala je ukupno 658 prijavi sumnji na nuspojave na biološke lijekove s ukupno 1787 nuspojava. Analiza prijavi ukazuje kako se farmakovigilancijske odredbe poštuju samo djelomično, točnije podatak o seriji biološkog lijeka zabilježen je u svega 10,2% prijavi, dok je podatak o zaštićenom imenu lijeka naveden u 89,5% prijavi sumnji na nuspojave.

Zaključak

HALMED zajedno s drugim regulatornim tijelima za lijekove zemalja članica EU dijeli stav kako je odluka o zamjenjivosti isključivo odgovornost liječnika zaduženog za liječenje određenog bolesnika. Navedeno je posljedica sve većeg broja objavljenih rezultata postmarketinških opservacijskih i kliničkih ispitivanja o zamjeni, koji pokazuju usporedive sigurnosne profile i djelotvornost primjene izvornih bioloških i njihovih biosličnih lijekova. Analiza prijavi sumnji na nuspojave provedena u sklopu ovog specijalističkog rada ukazuje kako se u velikom postotku ispunjava zakonska, farmakovigilancijska odredba navođenja zaštićenog imena biološkog lijeka, no ne i serije. Kako bi se pokušali ustanoviti potencijalni razlozi za nenavođenje ovih podataka potrebno bi bilo provesti ankete među zdravstvenim radnicima slične onima provedenim u drugim zemljama EU, zatim definirati potrebne akcije, poput provođenja edukacija, za povećanje svjesnosti potrebe navođenja podatka o zaštićenom imenu i seriji biološkog lijeka.

SUMMARY

Objectives

The aims of a research conducted as a part of this thesis were to identify possible differences between recommendation issued by Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) and other national competent authorities in the EU regarding interchangeability of reference biological medicine and its biosimilar and to investigate whether pharmacovigilance provisions for biological medicines are followed. Additionally, possible differences in the safety profile and efficacy between biosimilar and their reference products were investigated analysing spontaneous case reports of adverse drug reactions (ADRs) reported to HALMED from 1 July 2013 until 31 December 2018.

Material and Methods

To identify possible recommendations issued by national competent authorities (NCA) in the EU regarding interchangeability of biologics, an online survey was conducted in 2017 through regulatory network system. In addition, PubMed database was searched to identify available literature data. National ADR database (VigiFlow) was analysed using International Non-proprietary Names (INNs) of centrally authorized biosimilars and their reference products marketed in Croatia.

Results

Eighteen NCAs provided responses, out of which seven have published recommendations regarding interchangeability of biosimilars and their reference products. PubMed analysis identified 131 articles on the subject of biosimilars, their interchangeability with reference products and use in clinical practice.

National ADR database analysis identified 658 case reports with 1787 ADRs. The analysis showed that pharmacovigilance provisions were partially followed, i.e. only 10.2% of case reports contain information about batch number, while 89.5% of case reports contain brand name of the biological medicines, even though healthcare professionals are main reporters.

Conclusion

Majority of NCAs for medicines in the EU, including HALMED, share the position that biosimilars are interchangeable with their reference products under the supervision of a healthcare professional.

The rationale for NCAs' positions lies in the results of post-marketing cohort studies and clinical trials investigating the switch and concluding similar safety profiles and efficacy between these products. Analysis of spontaneous case reports conducted as a part of this thesis showed that pharmacovigilance provisions are followed regarding inclusion of brand name when reporting an ADR, but not of batch number. To identify potential causes for this finding, ideally, a survey of healthcare professionals needs to be conducted, similar to those already performed in other EU Member states, and then following survey results further actions, such as education, to increase awareness would need to be conducted.

Sadržaj

1. Uvod i pregled područja istraživanja.....	8
Davanje odobrenja za stavljanje bioloških lijekova u promet u Europskoj uniji (EU)	9
Farmakovigilancija bioloških lijekova	13
Zamjenjivost bioloških lijekova	10
2. Cilj istraživanja.....	14
3. Materijal i metode	15
Zamjenjivost bioloških lijekova	15
Analiza prijava sumnji na nuspojave na izvorne biološke lijekove i njihove bioslične lijekove u RH u razdoblju od 1.7.2013. do 31.12.2018. godine	16
4. Rezultati.....	21
Zamjenjivost bioloških lijekova	21
Analiza prijava sumnji na nuspojave na izvorne biološke lijekove i njihove bioslične lijekove u RH u razdoblju od 1.7.2013. do 31.12.2018. godine	24
Adalimumab	24
Rekombinantni humani eritropoetin (epoetin alfa/zeta).....	28
Etanercept.....	30
Filgrastim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim.....	33
Infliximab	38
Insulin glargin.....	41
Rituksimab	43
Somatropin	46
Trastuzumab	48
5. Rasprava	52
6. Zaključak.....	57
7. Literatura	59
8. Životopis.....	64

1. Uvod i pregled područja istraživanja

Biološki lijek je lijek koji kao djelatnu tvar sadrži biološku tvar odnosno tvar koja se proizvodi ili izlučuje iz biološkog izvora i za čiju su karakterizaciju i utvrđivanje kakvoće potrebna fizičko-kemijska i biološka ispitivanja zajedno s podacima o postupku proizvodnje i njegove kontrole (1). Djelatna tvar bioloških lijekova je veća i kompleksnija od ne-bioloških lijekova budući da je proizvedena iz živog organizma (biljna ili životinjska stanica, bakterija, virus ili gljivica). Način proizvodnje i kompleksnost bioloških tvari rezultira određenom varijabilnošću molekula iste djelatne tvari, posebice u različitim serijama biološkog lijeka (1).

Općenito, biološkim lijekovima se smatraju:

- imunološki lijekovi (cjepiva, toksini, serumi i proizvodi alergena),
- lijekovi iz ljudske krvi ili ljudske plazme,
- lijekovi dobiveni biotehnološkim postupcima (postupci koji uključuju uporabu živih sustava ili organizama),
- lijekovi za naprednu terapiju (lijekovi koji se temelje na genskoj terapiji, terapiji somatskim stanicama ili tkivnom inženjerstvu),
- ostali lijekovi dobiveni iz biološkog izvora (npr. heparin ili pankreatin) (1).

Izvorni biološki lijek i bioslični lijek

Izvorni biološki lijek predstavlja lijek čije je odobrenje za stavljanje u promet dano temeljem ocjene cjelokupne dokumentacije odnosno podataka o kakvoći te rezultata nekliničkih i kliničkih ispitivanja.

Izvorni biološki lijek se često naziva i referentnim biološkim lijekom.

Biosličan lijek je biološki lijek koji je razvijen kako bi bio sličan drugom biološkom lijeku kojemu je već dano odobrenje za stavljanje u promet, tzv. referentnom biološkom lijeku, nakon isteka razdoblja patentne zaštite. Djelatna tvar biosličnog lijeka i referentnog biološkog lijeka je temeljno ista biološka tvar koja može imati male razlike zbog svoje složene strukture i načina proizvodnje. Bioslični lijekovi

se često nazivaju biosimilarima te kako bi bili stavljeni u promet mora se dokazati sličnost u pogledu kakvoće, biološke aktivnosti, sigurnosti primjene i djelotvornosti s odobrenim referentnim biološkim lijekom (2).

Davanje odobrenja za stavljanje bioloških lijekova u promet u Europskoj uniji (EU)

U regulatornom okruženju Europske unije razlikuju se četiri postupka za davanje odobrenje za stavljanje lijeka u promet:

- centralizirani postupak,
- decentralizirani postupak,
- postupak međusobnog priznavanja i
- nacionalni postupak.

Općenito, centralizirani postupak je obvezan za lijekove s novim djelatnim tvarima namijenjenima liječenju HIV-a/AIDS-a, raka, dijabetesa, neurodegenerativnih bolesti, autoimunih bolesti i drugih imunoloških disfunkcija i virusnih bolesti; za lijekove dobivene biotehnološkim postupcima, lijekove za naprednu terapiju (genska terapija, terapija somatskim stanicama ili tkivno inženjerstvo) te za lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti (tzv. „*orphan medicinal products*“). Također, centralizirani postupak se može provesti, ali nije obvezan za lijekove koji predstavljaju značajnu terapijsku, znanstvenu ili tehničku inovaciju ili ako je izdavanje odobrenja u interesu bolesnika EU te za generičke lijekove centralizirano odobrenih lijekova. U centraliziranom postupku stručnu znanstvenu ocjenu dokumentacije o lijeku provodi Europska agencija za lijekove (EMA), a odobrenje za stavljanje lijeka u promet daje Europska komisija te ono vrijedi za sve zemlje članice EU. U ocjenu kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti svakog lijeka pri EMA-i uključeni su stručnjaci iz svih zemalja članica EU.

Prema zahtjevima Uredbe (EZ) broj 726/2004 (Članak 3 i Dodatak Uredbe) za lijekove proizvedene biotehnološkim postupcima, neovisno je li riječ o referentnim, izvornim lijekovima ili ne, obavezna je provedba tzv. centraliziranog postupka ukoliko žele dobiti odobrenje za stavljanje u promet na prostoru EU. Važno je napomenuti kako je nekim biosličnim lijekovima odobrenje za stavljanje u

promet dano centraliziranim postupkom, iako je njihovim referentnim lijekovima odobrenje dano nacionalnim postupcima, npr. biološki lijekovi koji sadrže somatropin ili teriparatid. Navedeno je posljedica promjene zakonodavstva tijekom godina i posljedično različitih zahtjeva za obavezan postupak davanja odobrenja putem centraliziranog postupka.

Razvoj biosličnog lijeka uključuje karakterizaciju fizikalno-kemijskih i bioloških svojstava djelatne tvari i neklinička *in vitro* ispitivanja. Na temelju dobivenih podataka određuje se opseg i vrsta nekliničkih *in vivo* ispitivanja i kliničkih ispitivanja s ciljem dokazivanja sličnosti. Budući da se bioslični lijekovi razvijaju nakon isteka patentne zaštite referentnog biološkog lijeka kad je već pokazana klinička korist biološkog lijeka, određena ispitivanja koja su provedena za referentni lijek nije potrebno ponavljati u svrhu davanja odobrenja biosličnom lijeku. Bioslični lijekovi mogu imati odobrene sve iste indikacije kao i referentni biološki lijek ili samo neke od njih te se očekuje se nema klinički značajnih razlika u pogledu djelotvornosti i sigurnosti primjene.

Prvi odobreni bioslični lijek u EU bio je Omnitrope (INN: somatropin), nositelja odobrenja Sandoz GmbH 2006. godine.

Zamjenjivost bioloških lijekova

Zamjenjivost označava praksu zamjene jednog lijeka s drugim koji treba postići jednak terapijski učinak u određenom kliničkom okruženju i u bilo kojeg pacijenta temeljem inicijative ili suglasnosti ordinirajućeg liječnika. U zakonodavstvu Sjedinjenih Američkih Država zamjenjivost je jasno definirana i odgovara terminu automatske supstitucije koji se koristi u EU. Automatska zamjenjivost (izravna, automatska ili generička supstitucija) označava zamjenu propisanog lijeka s njegovom paralelom odnosno izdavanje ekvivalentnog lijeka dokazane zamjenjivosti, koje ne zahtijeva savjetovanje i posebno praćenje od strane ordinirajućeg liječnika. Agencija za hranu i lijekova SAD-a (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) ima zakonsku mogućnost uz donošenje pozitivne odluke kako je određeni biološki lijek dokazao sličnost s izvornim odnosno da je biosličan, donijeti odluku kako je on i zamjenjiv (tzv. *interchangeable biosimilar*) (3). Naime, odluka da je lijek dokazao biosličnost automatski ne podrazumijeva da je on i zamjenjiv te prilikom davanja odobrenja

podnositelj dostaviti odgovarajuće dokaze kako zamjena izvornog, referentnog lijeka biosličnim neće imati utjecaj na djelotvornost i sigurnost liječenja. U EU, znanstvenu ocjenu u procesu davanja odobrenja za stavljanje biološkog lijeka u promet provodi EMA, no u tome procesu ne donosi se i preporuka o njegovoj zamjenjivosti, već je donošenje preporuka o zamjenjivosti ostavljeno regulatornim tijelima za lijekove zemalja članica EU.

Prilikom odobravanja biosličnog lijeka odobrenje za primjenu u određenim, neispitivanim indikacijama može biti temeljeno na ekstrapolaciji nakon što je utvrđeno da je lijek biosličan određenom izvornom biološkom lijeku i da je to znanstveno opravdano. Tako su na primjer biosimilar infliksimaba odobreni temeljem podataka iz svog razvojnog programa za liječenje reumatoidnih stanja, dok je odobrenje za primjenu u upalnim bolestima crijeva posljedica ekstrapolacije na temelju ukupnih dokaza iz razvojnog programa, uključujući komparativne analitičke, nekliničke i kliničke studije u neispitivanim indikacijama. S obzirom da postoji određeno nepovjerenje zdravstvenih radnika prema primjeni biosličnih lijekova u ekstrapoliranim indikacijama, sve je više kliničkih ispitivanja koja pokazuju terapijsku ne-inferiornost i usporedivu sigurnost primjene (4,5).

Iako je za bioslične lijekove dokazana sličnost s odobrenim izvornim biološkim lijekom, prilikom donošenja odluke o njegovoj primjeni u kliničkoj praksi se ne postupa potpuno jednako kao što se postupa s generičkim lijekovima. U stvarnoj, kliničkoj praksi moguće su sljedeće zamjene:

- jednog izvornog biološkog lijeka drugim izvornim biološkim lijekom,
- izvornog biološkog lijeka biosličnim lijekom,
- biosličnog lijeka izvornim biološkim lijekom,
- jednog biosličnog lijeka drugim biosličnim lijekom.

Međunarodna federacija farmaceutskih proizvođača i udruga zagovara stav kako odluka o zamjenjivosti treba biti donesena od strane liječnika za svakog bolesnika individualno, ovisno o bolesti koja se liječi i svojstvima biološkog lijeka te kako liječnici ne bi trebali biti primorani da provode zamjenu terapije (6).

Potpuru zamjenjivosti daju sljedeće činjenice:

- Bioslični lijekovi proizvode se prema jednakim zahtjevima kakvoće i standardima kao i drugi lijekovi.
- Proizvođač biosličnog lijeka je dužan provesti ispitivanja koja dokazuju sličnost izvornom biološkom lijeku u pogledu kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti (7).
- Regulatorna tijela nadležna za lijekove u postupku odobravanja biosličnog lijeka provjeravaju dostavljene podatke i odobravaju samo one bioslične lijekove koji su dokazali sličnost s izvornim biološkim lijekom i jednak omjer koristi i rizika primjene kao i za izvorni biološki lijek (7).
- Doziranje i put primjene biosličnog lijeka moraju biti jednaki izvornom biološkom lijeku (7). Navedeno može imati utjecaja na razvoj imunogeničnosti, budući da postoje istraživanja koja ukazuju da su određeni putevi primjene više imunogenični naspram drugih, npr. supkutana primjena naspram intravenskoj. Međutim, navedena istraživanja nije moguće generalizirati odnosno navedeno se pokazalo točnim kod određenih bioloških tvari npr. faktor VIII, interferon alfa ili humani hormon rasta, ali se nije pokazalo kod drugih (8).
- Biološki lijekovi moraju biti jednako ili manje imunogenični od izvornog biološkog lijeka i to se potvrđuje njihovom strukturalnom sličnošću i provođenjem ispitivanja prilikom njihovog razvoja. Zabilježeni rijetki slučajevi imunogeničnosti bili su povezani s izmjenama u proizvodnji određenog biološkog lijeka te u tim slučajevima nisu provedene studija imunogeničnosti prije tranzicije na novi način proizvodnje. Dodatno, biosličan lijek mora biti sličan u molekularnom i biološkom smislu djelatnoj tvari izvornog biološkog lijeka; npr. ako je riječ o proteinu očekuje se jednak slijed aminokiselina, čime se smanjuje mogućnost aktivacije T-limfocita prilikom zamjene izvornog biološkog lijeka biosličnim (9).

Prilikom donošenja odluke o zamjeni biološkog lijeka potrebno je obratiti i pozornost koristi li se određeni medicinski proizvod za njegovu primjenu, budući da se on može razlikovati od proizvođača do proizvođača kao što se razlikuje i kod ne-bioloških lijekova (npr. inhalacijski kortikosteroidi). U navedenim slučajevima obavezno se mora provesti edukacija bolesnika o načinu primjene biološkog lijeka.

Farmakovigilancija bioloških lijekova

Spontano prijavljivanje nuspojava predstavlja nepoticanu komunikaciju od strane zdravstvenog radnika ili korisnika lijeka nositelju odobrenja, nadležnom tijelu ili drugoj organizaciji (poput Svjetske zdravstvene organizacije, regionalnog centra, centra za otrovanja) u kojoj se opisuje jedna ili više nuspojava u bolesnika koji je primio jedan ili više lijekova i koja ne proizlazi iz ispitivanja ili bilo kojeg drugog organiziranog prikupljanja podataka. Sumnju na nuspojavu mogu prijaviti zdravstveni radnici, ali i pacijenti odnosno korisnici lijekova, njihovi skrbnici, članovi obitelji ili njegovatelji (10). Unutar EU, nacionalna tijela zemalja članica nadležna za farmakovigilanciju lijekova i nositelji odobrenja za stavljanje lijekova u promet prikupljaju prijave sumnji na nuspojave i prosljeđuju ih u europsku bazu nuspojava EudraVigilance (1). Farmakovigilancijski zahtjevi za biološke lijekove zahtijevaju da se biološki lijekovi koji su predmet prijave sumnje na nuspojavu mogu identificirati putem zaštićenog imena i serije lijeka (11) odnosno potrebno je osigurati sljedivost. Sažeci opisa svojstava bioloških lijekova jasno upozoravaju zdravstvene radnike na potrebu bilježenja zaštićenog imena i serije biološkog lijeka, kao i Smjernica o dobroj farmakovigilancijskoj praksi za biološke lijekove (11). Smjernica navodi potrebu bilježenja serije biološkog lijeka u svakom koraku medikacijskog ciklusa – propisivanje, izdavanje i primjena lijeka. Navedeno je posljedica činjenice da se radi specifičnih svojstava bioloških tvari njihov sigurnosni profil može mijenjati tijekom vremena uslijed izmjena proizvodnih procesa. Izmjene proizvodnih procesa mogu nastati radi unapređenja tehnologije s ciljem povećanja proizvodnje i poboljšanja kvalitete djelatnih tvari, no ponekad mogu i imati nepovoljan učinak na sigurnost i djelotvornost primjene lijeka. Najpoznatiji primjer nepovoljnog učinka je preko 200 prijava aplazije crvene krvne loze zabilježenih na rekombinantni humani eritropoetin uslijed izmijenjene imunogeničnosti djelatne tvari nakon izmjene formulacije (12).

2. Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja je analizirati:

- postoje li razlike između preporuka danih od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Republike Hrvatske (RH) i drugih nacionalnih regulatornih tijela za lijekove na temu zamjenjivosti bioloških lijekova te slijedi li preporuka dostupne literaturne podatke,
- poštuju li se farmakovigilancijski zahtjevi za biološke lijekove te u kojoj mjeri,
- mogu li se utvrditi razlike u sigurnosti primjene i djelotvornosti između izvornih bioloških i njihovih biosličnih lijekova temeljem analize zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave u razdoblju od 1. srpnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine.

Dobiveni rezultati uspoređeni su s objavljenim rezultatima sličnih istraživanja u provedenih u EU.

3. Materijal i metode

Zamjenjivost bioloških lijekova

S ciljem identificiranja preporuka o zamjenjivosti bioloških lijekova objavljenih od strane nacionalnih regulatornih tijela za lijekove provedena je elektronička anketa putem mreže regulatornih tijela EU. U veljači 2017. godine upućena je anketa putem upita koji ne zahtjeva žurno postupanje (tzv. NUI od engl. *non-urgent information*) kroz EPITT sustav (od engl. *European Pharmacovigilance Issue Tracking Tool*) kojim se služe regulatorna tijela zemalja članica EU nadležna za lijekove. Rok za odgovor je iznosio mjesec dana, a anketa se sastojala od sljedećeg pitanja s potpitanjima:

„Are there any published recommendations/guidance etc. in your Member State regarding interchangeability of biologics?

If yes,

- *Could you clarify who published it (your national competent authority or other institution)*
- *Could you provide a short summary of the recommendation/guidance*
- *Could you provide the link to the recommendation/guidance (if published online)*

If not, do you know whether it is planned to issue/publish any recommendation/guidance etc. regarding this topic in your Member State?‘‘

Dodatno je provedena i pretraga dostupne literature putem baze PubMed (13) koristeći sljedeće kriterije pretrage: (("biosimilar pharmaceuticals"[MeSH Terms] OR ("biosimilar"[All Fields] AND "pharmaceuticals"[All Fields]) OR "biosimilar pharmaceuticals"[All Fields]) OR ("biological products"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "products"[All Fields]) OR "biological products"[All Fields])) AND (("drug substitution"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "substitution"[All Fields]) OR "drug substitution"[All Fields]) OR switch[All Fields] OR ("Popul Educ Interchange"[Journal] OR "Interchange (Tor : 1984)"[Journal] OR "interchange"[All Fields])) AND ("loattrfull text"[sb] AND "2009/09/04"[PDat] : "2019/09/01"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]) AND (("loattrfull text"[sb] AND hasabstract[text]) AND

"2014/09/03"[PDat] : "2019/09/01"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang]).

Pretraga je bila ograničena na članke objavljene na engleskom jeziku u zadnjih pet godina za koje je dostupan cjeloviti tekst, a odnose se na zamjenjivost bioloških i biosličnih lijekova u ljudi. Koristeći prethodno navedene kriterije identificirano je 507 članaka čiji su sažeci zatim pregledavani kako bi se identificirali relevantni članci za koje se tražio cjeloviti tekst. Automatski su eliminirani sažeci koji su se odnosili na temu cjepiva i inzulina, izuzev inzulina glargina koji postoji odobren kao biosličan lijek, te koji su se odnosili na zamjenu konvencionalne terapije biološkom u pojedinim stanjima, npr. psorijazi. Ukupno je identificirano 131 članak na temu biosličnih lijekova, njihove zamjenjivosti i primjene u praksi. Većina identificiranih radova se odnosila na jednostruku zamjenu izvornog biološkog lijeka biosličnim, dok je puno manje radova koji su ispitivali višestruke zamjene (14,15) odnosno zamjene izvornog biološkog lijeka s biosličnim od ciklusa do ciklusa terapije.

Analiza prijava sumnji na nuspojave na izvorne biološke lijekove i njihove bioslične lijekove u RH u razdoblju od 1.7.2013. do 31.12.2018. godine

Kako bi se mogla provesti analiza prijava sumnji na nuspojave na izvorne biološke lijekove i njihove bioslične lijekove, prvo je bilo potrebno identificirati koji se od navedenih lijekova nalaze u prometu u RH. Naime, na stranicama HALMED-a ne postoji javno objavljen popis odobrenih bioloških lijekova, već je bilo potrebno provesti pretragu Baze lijekova HALMED-a.

22. kolovoza 2019. godine pretražena je Baza lijekova HALMED-a javno dostupna na internetskim stranicama HALMED-a, koja sadrži podatke o svim lijekovima koji imaju odobrenje za stavljanje u promet koje je dao HALMED, te informacije o lijekovima za koje je odobrenje dala Europska komisija temeljem stručne ocjene EMA-e. Kao kriterij pretrage izabrane su opcije da je riječ o lijeku odobrenom putem centraliziranog postupka i da se nalazi u prometu na tržištu Republike Hrvatske. Ovako provedenom pretragom dobiven je popis s ukupno 485 lijekova u prometu iz kojeg je bilo potrebno identificirati bioslične lijekove i njihove izvorne, referentne biološke lijekove. Kako bi se što jednostavnije identificirali bioslični lijekovi odobreni centraliziranim postupkom pretražene su internetske stranice EMA-e zaključno s 22. kolovozom 2019. godine, budući da na EMA-inim internetskim stranicama više ne postoji javno objavljeni popis odobrenih biosličnih lijekova. Kao

kriterij pretrage na internetskim stranicama EMA-e korišten je dostupni filter „*biosimilar*“ pri čemu je dobiveno 68 rezultata. Svaki od navedenih rezultata je zatim pregledavan kako bi se identificirali odobreni bioslični lijekovi, njih 54 (tablica 1).

Tablica 1. Abecedni popis biosličnih lijekova odobrenih od strane Europske agencije za lijekove zaključno s 22.08.2019. (16)

	Naziv lijeka	Djelatna tvar	ATK oznaka	Nositelj odobrenja	Datum odobrenja
1.	Abasaglar	inzulin glargin	A10AE04	Eli Lilly Regional Operations GmbH	09.09.2014.
2.	Abseamed	epoetin alfa	B03XA01	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	27.08.2007.
3.	Accofil	filgrastim	L03AA02	Accord Healthcare S.L.U.	17.09.2014.
4.	Amgevita	adalimumab	L04AB04	Amgen Europe B.V.	21.03.2017.
5.	Bemfola	folitropin alfa	G03GA05	Gedeon Richter Plc.	26.03.2014.
6.	Benepali	etanercept	L04AB01	Samsung Bioepis NL B.V.	13.1.2016.
7.	Binocrit	epoetin alfa	B03XA01	Sandoz GmbH	28.08.2007.
8.	Blitzima	rituksimab	L01XC02	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13.07.2017.
9.	Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	B03XA01	Hexal AG	27.08.2007.
10.	Erelzi	etanercept	L04AB01	Sandoz GmbH	23.06.2017.
11.	Filgrastim Hexal	filgrastim	L03AA02	Hexal AG	06.02.2009.
12.	Flixabi	infliksimab	L04AB02	Samsung Bioepis NL B.V.	26.05.2016.
13.	Fulphila	pegfilgrastim	L03AA13	Mylan S.A.S	20.11.2018.
14.	Grastofil	filgrastim	L03AA02	Apotex Europe BV	17.10.2013.
15.	Grasustek	pegfilgrastim	L03AA13	Juta Pharma GmbH	26.04.2019.
16.	Halimatoz	adalimumab	L04AB04	Sandoz GmbH	26.07.2018.
17.	Hefiya	adalimumab	L04AB04	Sandoz GmbH	26.07.2018.
18.	Herzuma	trastuzumab	L01XC03	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	08.02.2018.
19.	Hulio	adalimumab	L04AB04	Mylan S.A.S.	16.09.2018.
20.	Hyrimoz	adalimumab	L04AB04	Sandoz GmbH	26.07.2018.

21.	Idacio	adalimumab	L04AB04	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	02.04.2019.
22.	Imraldi	adalimumab	L04AB04	Samsung Bioepis NL B.V.	24.08.2017.
23.	Inflectra	infliksimumab	L04AB02	Pfizer Europe MA EEIG	09.09.2013.
24.	Inhixa	enoksaparinnatrij	B01AB05	Techdow Europe AB	15.09.2016.
25.	Insulin lispro Sanofi	inzulin lispro	A10AB04	sanofi-aventis groupe	18.07.2017.
26.	Kanjinti	trastuzumab	L01XC03	Amgen Europe B.V., Breda	16.05.2018.
27.	Kromeja	adalimumab	L04AB04	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	02.04.2019.
28.	Movymia	teriparatid	H05AA02	STADA Arzneimittel AG	11.1.2017.
29.	Mvasi	bevacizumab	L01XC07	Amgen Europe B.V.	15.01.2018.
30.	Nivestim	filgrastim	L03AA02	Pfizer Europe MA EEIG	07.06.2010.
31.	Ogivri	trastuzumab	L01XC03	Mylan S.A.S	12.12.2018.
32.	Omnitrope	somatropin	H01AC01	Sandoz GmbH	12.04.2006.
33.	Ontruzant	trastuzumab	L01XC03	Samsung Bioepis NL B.V.	15.11.2017.
34.	Ovaleap	folitropin alfa	G03GA05	Theramex Ireland Limited	27.9.2013.
35.	Pelgraz	pegfilgrastim	L03AA13	Accord Healthcare S.L.U.	21.9.2018.
36.	Pelmeg	pegfilgrastim	L03AA13	Cinfa Biotech S.L.	20.11.2018.
37.	Ratiograsti m	filgrastim	L03AA02	Ratiopharm GmbH	15.9.2008.
38.	Remsima	infliksimumab	L04AB02	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10.9.2013.
39.	Retacrit	epoetin zeta	B03XA01	Pfizer Europe MA EEIG	18.12.2007.
40.	Ritemvia	rituksimumab	L01XC02	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13.07.2017.
41.	Rixathon	rituksimumab	L01XC02	Sandoz GmbH	15.06.2017.
42.	Riximyo	rituksimumab	L01XC02	Sandoz GmbH	15.06.2017.
43.	Semglee	inzulin glargin	A10AE04	Mylan S.A.S	23.03.2018.
44.	Silapo	epoetin zeta	B03XA01	Stada Arzneimittel AG	18.12.2007.
45.	Terrosa	teriparatid	H05AA02	Gedeon Richter Plc.	4.1.2017.
46.	Tevagrastim	filgrastim	L03AA02	Teva GmbH	15.09.2008.

47.	Thorinane	enoksaparinatrij	B01AB05	Pharmathen S.A.	15.09.2016.
48.	Trazimera	trastuzumab	L01XC03	Pfizer Europe MA EEIG	26.7.2018.
49.	Truxima	rituksimab	L01XC02	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17.02.2017.
50.	Udenyca	pegfilgrastim	L03AA13	ERA Consulting GmbH	20.09.2018.
51.	Zarzio	filgrastim	L03AA02	Sandoz GmbH	06.02.2009.
52.	Zessly	infliksimab	L04AB02	Sandoz GmbH	18.05.2018.
53.	Ziextenzo	pegfilgrastim	L03AA13	Sandoz GmbH	22.11.2018.
54.	Zirabev	bevacizumab	L01XC07	Pfizer Europe MA EEIG	14.02.2019.

Budući da se biološki lijekovi odobreni centraliziranim postupkom ne moraju nalaziti na tržištu RH, identificirani su oni koji se nalaze kako bi se mogla pretražiti nacionalna baza nuspojava VigiFlow (tablica 2).

Tablica 2. Popis biosličnih lijekova odobrenih putem centraliziranog postupka u prometu u RH zaključno s 22.08.2019. (17)

Djelatna tvar	Naziv lijeka
adalimumab	Amgevita
adalimumab	Imraldi
adalimumab	Hyrimoz
adalimumab	Hulio
epoetin alfa	Binocrit
epoetin zeta	Retacrit
etanercept	Benepali
filgrastim	Tevagrastim
filgrastim	Zarzio
filgrastim	Grastofil
filgrastim	Accofil

folitropin alfa	Ovaleap
folitropin alfa	Bemfola
infliksimumab	Inflectra
infliksimumab	Remsima
infliksimumab	Flixabi
infliksimumab	Zessly
inzulin glargin	Abasaglar
inzulin glargin	Semglee
pegfilgrastim	Pelgraz
pegfilgrastim	Ziextenzo
rituksimumab	Truxima
rituksimumab	Rixathon
somatropin	Omnitrope
trastuzumab	Herzuma
trastuzumab	Kanjinti
trastuzumab	Trazimera

Za pretragu baze korišteno je međunarodno nezaštićeno ime pojedine djelatne tvari od interesa.

4. Rezultati

Zamjenjivost bioloških lijekova

Anketa regulatornih tijela nadležnih za lijekove u EU

Zaključno sa 17. ožujkom 2017. godine 18 zemalja članica je dostavilo odgovor na postavljeno pitanje (AT, BE, CZ, DE-PEI, DK, EE, FI, GR, HU, IE, IT, LV, NL, NO, PT, SE, SI, SK). U deset zemalja ne postoji preporuka/smjernica o zamjenjivosti bioloških lijekova izdana od strane nacionalnog regulatornog tijela. U Češkoj i Slovačkoj iako ne postoje dostupne preporuke/smjernice izdane od strane nacionalnog regulatornog tijela, pojedina društva, poput reumatološkog ili dermatovenerološkog su izdala svoje vlastite preporuke, pri čemu se zaključci između ove dvije zemlje razlikuju – češka društva smatraju kako odluku o zamjenjivosti treba donijeti liječnik koji nadzire liječenje u suradnji s drugim specijalistima i farmaceutima, dok slovačka društva navode kako se bioslični lijekovi ne smiju smatrati generičkima i ne podržavaju zamjenu. U preostalih 7 zemalja postoje javno objavljene preporuke o zamjenjivosti bioloških lijekova koje je izdao i objavilo nacionalno regulatorno tijelo za lijekove (BE, NL, FI, IT, IE, DK, DE – PEI), a koje navode kako je odluka o zamjenjivosti isključivo odgovornost liječnika zaduženog za liječenje određenog bolesnika. U RH, HALMED je 2018. godine donio novu preporuku o zamjenjivosti bioloških lijekova (18), koja za razliku od prethodne također naglašava kako je odluka o zamjenjivosti isključivo odgovornost liječnika zaduženog za liječenje određenog bolesnika. Dodatno, Irska agencija za lijekove u svojoj preporuci jasno navodi kako se biološki lijekovi izuzimaju iz liste zamjenjivih lijekova, budući da se navedena lista odnosi na mogućnost generičke supstitucije koja se provodi na razini ljekarne i odnosi se male, kemijske molekule (19).

Pretraga PubMed baze

Pretraga literature je identificirala 131 članak na temu biosličnih lijekova, njihove zamjenjivosti i posljedične primjene u praksi. Od 131 članka, najveći broj se odnosio na radove vezane uz infliksimab (n=41), dok se manji broj članaka odnosio na epoetin (n=7), etanercept (n=5), adalimumab (n=3), trastuzumab (n=3), filgrastim (n=1) i somatropin (n=1). Navedeno je potencijalno posljedica različitog

dolaska pojedinog biosličnog lijeka na tržište uslijed isteka patentne zaštite te indikacije za koju su djelatne tvari odobrene odnosno veličine populacije koja se liječi (npr. infliksimab je odobren za liječenje reumatoidnih bolesti, psorijaze i upalnih bolesti crijeva naspram filgrastim koji je odobren za liječenje neutropenije).

Pet radova je ispitalo ishode zamjene izvornog biološkog lijeka biosličnim putem kliničkih ispitivanja s duljinom praćenja bolesnika nakon zamjene od 24 ili 26 tjedana (trastuzumab (n=1) (20), adalimumab (n=1) (21), infliksimab (n=3) (4,22,23), dok se većina radova odnosila na opservacijske studije, njih 41. NOR-SWITCH (22) je bilo prvo randomizirano, dvostruko slijepo, ispitivanje faze IV koje je ispitalo zamjenu terapije bolesnika sa stabilnom bolešću biosličnim lijekom u svim odobrenim indikacijama infliksimaba sponzorirano od strane norveške vlade. Navedeno ispitivanje je pokazalo usporedivi sigurnosni profil (ukupni broj nuspojava, ozbiljne nuspojave i one koje su dovele do prekida liječenja ujednačene među grupama, razvoj protutijela na lijek) te neinferiornost liječenja biosličnim infliksimabom prema unaprijed određenoj granici od 15% (95 CI). Međutim, ispitivanje nije imalo dovoljnu snagu da pokaže neinferiornost u svakoj od odobrenih indikacija. Slični rezultati su dobiveni i u prospektivnoj, opservacijskoj studiji provedenoj na podacima iz danskog DANBIO registra (24). DANBIO je nacionalni registar reumatoloških bolesnika liječenih bioloških lijekovima koji modificiraju tijek bolesti i pokriva više od 95% bolesnika. Za razliku od NOR-SWITCH-a, danska studija je pokazala nešto manji broj bolesnika zadržanih na terapiji biosličnim lijekom nakon prve godine (96% NORSWITCH naspram 84% DANBIO), dok je 16% bolesnika prekinulo liječenje zbog nedjelotvornosti (54%) i nuspojava (28%). Zanimljivo je kako su obje studije zapravo proučavale ishode tzv. ne-medicinske zamjene. Ne-medicinska zamjena označava situaciju kad postoji nemedicinska odluka o prelasku na liječenje biosličnim lijekom radi financijske uštede, posebice kod bolesnika koji su na dugotrajnom, stabilnom liječenju, budući da ušteda raste sa svakom godinom primjene. Tako na primjer podaci iz gore spomenute danske studije pokazuju kako je trošak liječenja biosličnim infliksimabom iznosio 36% cijene izvornog infliksimaba.

Za razliku od rezultata kliničkih ispitivanja koja radi svog randomiziranog dizajna nisu opazila veće razlike između promatranih skupina, opservacijske studije su, neovisno o dizajnu (prospektivne,

prospektivne s retrospektivnim kontrolama), uočile potencijalni nocebo učinak (25). U kontekstu liječenja biološkim lijekovima, nocebo učinak označava neobjašnjivi, nepovoljni terapijski učinak nakon zamjene terapije izvornim biološkim lijekom njegovim biosličnim, a koji nestaje ponovnim uzimanjem izvornog biološkog lijeka (26). Nocebo učinak je opažen u studijama koje su kao mjeru ishoda pratile stopu ostanka na terapiji u definiranom ciklusu liječenja. Uočeno je kako prijavljeni ishodi bolesnika nisu popraćeni objektivnim parametrima kao promjenom u najnižoj koncentraciji lijeka ili promjeni aktivnosti bolesti. Pragmatično ispitivanje Boone i sur. (27) koje je zabilježilo nocebo stopu od 12.6%, a koja se nije značajno razlikovala među indikacijama, predlaže kao potencijalno rješenje edukaciju zdravstvenih radnika i bolesnika, kao i zajedničko donošenje odluke o promjeni terapije. U prilog zaključku Boone i sur. idu i rezultati 6-mjesečnog ispitivanja Tweehuysen i sur. (28) koji su pratili bolesnike nakon prelaska na biosličan lijek etanercept nakon što su proveli ciljane komunikacije prema bolesnicima, informirajući ih o mogućnosti zamjene i razgovora s farmaceutima i reumatolozima o zamjeni lijekova. U navedenoj studiji Tweehuysen i sur. su zabilježili stopu ostanka na terapiji nakon 6-mjeseci 90% za biosličan etanercept (95%CI 88%-93%) naspram 92% (95%CI 90%-94%) za izvorni etanercept.

Pregledom je identificirano i šest sustavnih pregleda (29–33) na temu zamjenjivosti koji zaključuju da je prema dostupnim podacima zamjena izvornih bioloških lijekova biosličnima sigurna. Sustavni pregled Odineta i sur. (34) je zabilježio razliku između ishoda zabilježenih u kliničkih ispitivanjima i neintervencijskim ispitivanjima za infliksimab vezano uz odustajanje od terapije, dok ista razlika nije opažena u onima provedenim s etanerceptom. Važno je za napomenuti kako se zaključci sustavnih pregleda temelje na podacima iz identificiranih studija koje su većinom provedene s infliksimabom, s posebnim naglaskom na liječenje upalnih bolesti crijeva.

Analiza prijava sumnji na nuspojave na izvorne biološke lijekove i njihove bioslične lijekove u RH u razdoblju od 1.7.2013. do 31.12.2018. godine

Niže su prikazani rezultati pretrage nacionalne baze nuspojava VigiFlow za razdoblje od 1.7.2013. do 31.12.2018. godine. Rezultati su prikazani po pojedinoj djelatnoj tvari te nisu korištena zaštićena imena bioloških lijekova s ciljem sprečavanja moguće nelojalne konkurencije temeljem objave podataka iz ovog rada.

Adalimumab

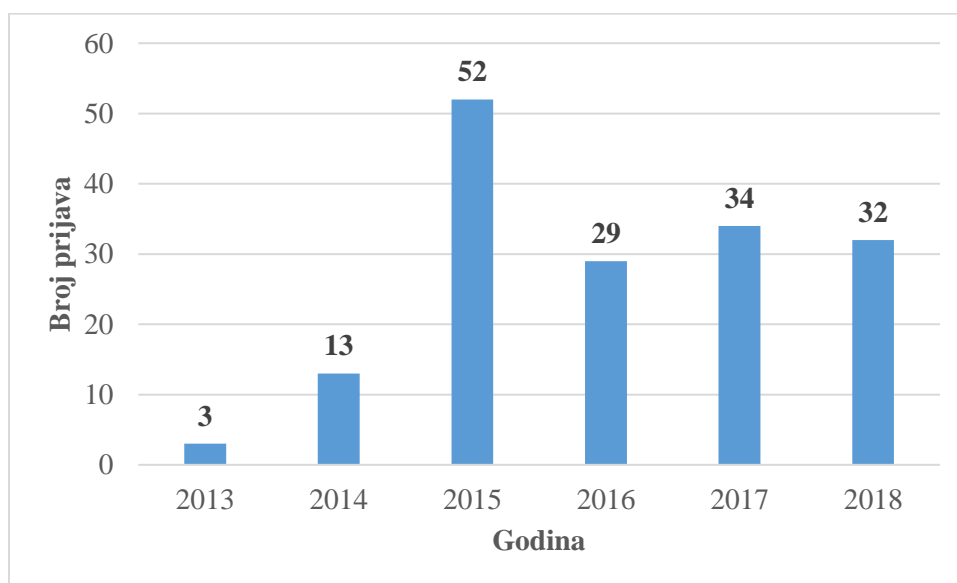
Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka. Indiciran je za liječenje:

- umjereno teškog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u aktivnoj fazi u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti, uključujući metotreksat, nije postignut zadovoljavajući odgovor
- teškog oblika aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni metotrexatom
- u kombinaciji s metotrexatom, aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih u kojih prethodnim liječenjem jednim ili više antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije postignut zadovoljavajući odgovor.
- aktivnog artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji ne podnose konvencionalnu
- teškog oblika aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih osoba u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje
- teškog oblika aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a kod odraslih, ali s objektivnim znakovima upale

- aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti nije postignut zadovoljavajući odgovor
- umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsko liječenje
- teške kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 ili više godina u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije.
- umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika u kojih unatoč prethodnom potpunom i odgovarajućem tijeku liječenja kortikosteroidima i/ili imunosupresivima nije postignut odgovor ili kod bolesnika koji ih ne podnose ili im je takva terapija kontraindicirana
- umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 godina i starijih) u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući primarnu nutritivnu terapiju i liječenje kortikosteroidom i/ili imunomodulatorom ili u onih koji ne podnose ili u kojih su takve vrste terapija kontraindicirane.
- umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje
- umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (*acne inversa*) u adolescenata u dobi od 12 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno sistemsko liječenje gnojnog hidradenitisa.
- neinfektivnog intermedijarnog, posteriornog i panuveitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na kortikosteroide, kojima je potrebna poštena primjena kortikosteroida ili u kojih liječenje kortikosteroidima nije prikladno
- kroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa u djece u dobi od 2 godine i starije u koje nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, koji ne podnose konvencionalno liječenje ili u kojih konvencionalno liječenje nije prikladno (35).

Zaključno s 22. kolovozom 2019. godine centraliziranim postupkom odobreno je 9 bioloških lijekova koji sadrže adalimumab (Amgevita, Halimatoz, Hefiya, Hulio, Humira, Hyrimoz, Idacio, Imraldi, Kromeja), od kojih se njih 5 nalazi na tržištu Republike Hrvatske (Amgevita, Hulio, Humira, Hyrimoz Imraldi) (17).

U razdoblju od 1. srpnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine na djelatnu tvar adalimumab prijavljene su 163 prijave sumnji na nuspojave s ukupno 594 nuspojave (slika 1).



Slika 1. Pregled prijava na djelatnu tvar adalimumab po godinama

Od 163 prijave, samo je jedna prijavljena na biosličan lijek, a njih 159 na izvorni biološki lijek. U tri prijave naznačena samo djelatna tvar bez navođenja zaštićenog imena lijeka radi čega nije moguće identificirati o kojem lijeku je riječ. Četiri prijave od njih 163 su prijavljene od strane nezdravstvenog djelatnika odnosno korisnika lijeka.

U 50.3% prijave, nuspojave su bile prijavljene kod osoba ženskog spola, dok je u 37.4% prijava nedostajao podatak o dobnoj skupini bolesnika kod kojeg je nastupila nuspojava.

97 prijave sumnji na nuspojave su ocijenjene kao ozbiljne. U devet prijave naznačen je smrtni ishod. U prijavama sa smrtnim ishodom prijavljene su bile sljedeće nuspojave: infarkt miokarda, postoperacijska komplikacija, sepsa i septički šok, cerebralno krvarenje, diseminirana intravaskularna koagulacija, ruptura aorte i trostruka premosnica. Informacije o lijeku lijekova koji sadrže adalimumab

navode kako su u bolesnika koji su primali adalimumab zabilježene ozbiljne infekcije, uključujući sepsu, te kako su prijavljene hospitalizacije ili smrtni ishodi povezani s infekcijama. Također, zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih adalimumabom. Zato je primjena adalimumaba je kontraindicirana u bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem srca, dok se u bolesnika s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) mora davati oprezno (35).

Pet najčešće prijavljenih nuspojava na djelatnu tvar adalimumab u promatranom razdoblju prikazano je u tablici br. 3.

Tablica 3. Pet najčešćih nuspojava na adalimumab (1.7.2013. - 31.12.2018.)

Nuspojava (MedDRA PT termin)	Broj
Nedjelotvornost lijeka	28
Pireksija	13
Psorijaza	9
Reumatoidni artritis	8
Kašalj	7

Iz navedenih nuspojava vidljivo je kako se u određenom broju prijavi indikacije lijeka neispravno navode kao nuspojava lijeka (psorijaza, reumatoidni artritis). Pireksija i kašalj se smatraju očekivanim nuspojavama adalimumaba. U dvadeset osam prijavi zabilježena je nedjelotvornost lijeka, pri čemu je u jednoj prijavi uz nedjelotvornost naznačena i rezistencija na lijek. Svih 28 prijavi se odnosilo na izvorni biološki lijek. U tri prijave zabilježeno je smanjenje terapijskog učinka lijeka (2 na izvorni biološki lijek, 1 na djelatnu tvar), a u jednoj prijavi na izvorni biološki lijek nepotpuni terapijski učinak.

Općenito, u 18 od 163 prijave nedostajao je podatak o indikaciji primjene lijeka. U 8 prijavi navedeno je kako su nuspojave nastupile kod bolesnika u dobi do 18 godina, pri čemu je u sedam prijavi lijek bio primjenjivan za liječenje juvenilnog idiopatskog artritisa, a u jednoj za liječenje ulceroznog kolitisa.

U samo 6 prijava od njih 163 (3,7%) prijavitelj je naznačio seriju primijenjenog biološkog lijeka, iako je u 159 prijava zdravstveni radnik naznačen kao prijavitelj.

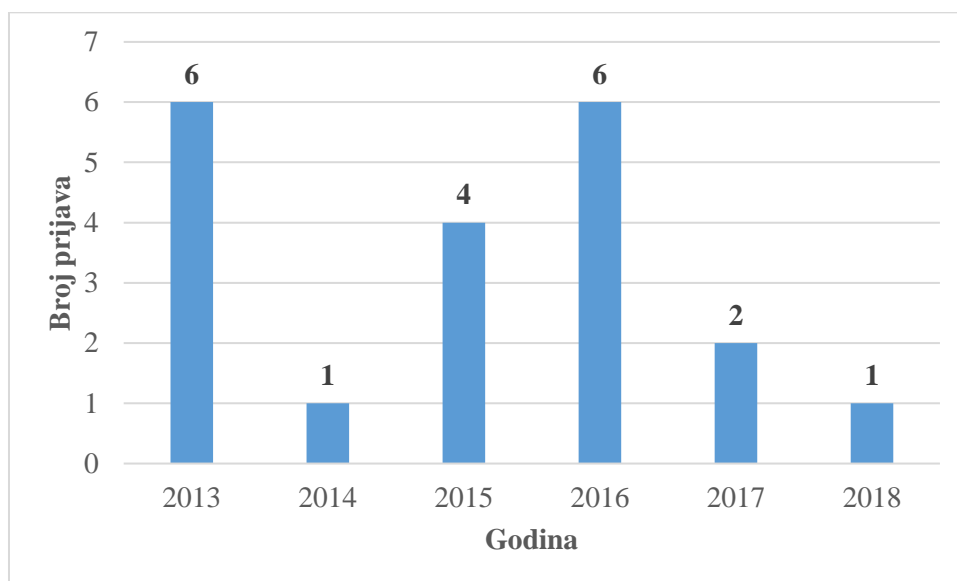
Rekombinantni humani eritropoetin (epoetin alfa/zeta)

Eritropoetin (EPO) je glikoprotein koji, kao faktor stimulacije mitoze i hormon diferencijacije, stimulira stvaranje eritrocita iz prekursora matičnih stanica. Proizvode ga peritubularne stanice bubrega, a kontrolira se klasičnim mehanizmom povratne sprege. Hipoksija stimulira brzi porast produkcije eritropoetina i potiče proliferaciju eritroidnih elemenata, dok hiperoksija smanjuje stvaranje eritrocita (36). Nakon što se EPO veže na površinski receptor stanice, aktivira signalne putove transdukcije koji koč apoptozu i stimulira proliferaciju eritroidnih stanica. Rekombinantni humani EPO je proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO), ima slijed od 165 aminokiselina te je identičan onome izoliranom iz ljudskog urina.

Primarna indikacija za primjenu eritropoetina je liječenje anemije povezane s kroničnom renalnom insuficijencijom. Druge primjene uključuju liječenje anemije povezane s primjenom anti-HIV lijekova ili uzrokovane kemoterapijom (37). Odobreni sažetak opisa svojstava lijeka rekombinantnih humanih EPO-a navodi kao indikacije i smanjenje izlaganja alogenim transfuzijama krvi u odraslih osoba bez nedostatka željeza prije velikih elektivnih ortopedskih kirurških zahvata, kada postoji veliki rizik od komplikacija zbog transfuzije te povećanje koncentracije hemoglobina kod simptomatske anemije u odraslih osoba s primarnim mijelodisplastičnim sindromom (MDS) niskog ili srednjeg-1 rizika i niskom razinom serumskog eritropoetina (38).

Zaključno s 22. kolovozom 2019. godine centraliziranim postupkom odobreno je 10 bioloških lijekova koji sadrže eritropoetin (Abseamed, Aranesp, Binocrit, Biopoin, Epoetin Alfa Hexal, Eporatio, Mircera, NeoRecormon, Retacrit, Silapo), od kojih se njih 6 nalazi na tržištu Republike Hrvatske (Aranesp, Binocrit, Eporatio, Mircera, NeoRecormon, Retacrit) (17).

U razdoblju od 1. srpnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine na djelatnu tvar eritropoetin prijavljeno je 20 prijava sumnji na nuspojavu s ukupno 33 nuspojave (slika 2).



Slika 2. Pregled prijava na djelatnu tvar humani eritropoetin po godinama

Od 20 prijava, trinaest se odnosi na biosličan lijek, a čak 14 je zabilježeno u sklopu postmarketinških ispitivanja. U svima prijavama je naznačeno zaštićeno ime lijeka pod sumnjom. U 19 prijava zdravstveni radnik je naznačen kao prijavitelj, dok u 1 prijavi nije naznačeno tko je prijavitelj.

U 65% prijava, nuspojave su bile prijavljene kod osoba muškog spola, dok su ostale zabilježene u osoba ženskog spola.

Sedamnaest od dvadeset prijava je ocijenjeno kao ozbiljno, od kojih je njih osam ima naznačen smrtni ishod. U prijavama sa smrtnim ishodom prijavljene su nuspojave infarkta miokarda, zatajenja srca, iznenadne smrti, hipotenzije i raka mokraćnog mjehura. U 4 prijave riječ je o starijih bolesnicima (< 65 godina), u 1 o odraslom bolesniku (60 godina), dok u 3 prijave nije naznačena dob bolesnika iako su prijavljene iz postmarketinških studija. Nijedna od navedenih nuspojave nije očekivana za primjenu eritropoetina, iako informacije o lijeku lijekova koji sadrže eritropoetin upozoravaju na moguće tromboembolijske događaje. Važno je naglasiti da u nijednoj prijavi nije zabilježena izolirana aplazija crvene krvne loze (engl. *pure red cell aplasia*, PRCA) uzrokovana neutralizirajućim antieritropoetinskim antitijelima.

Pet najčešće prijavljenih nuspojava na djelatnu tvar eritropoetin u promatranom razdoblju prikazano je u tablici br. 4.

Tablica 4. Pet najčešćih nuspojava na eritropoetin (1.7.2013. - 31.12.2018.)

Nuspojava (MedDRA PT termin)	Broj
Srčani arrest	2
Srčano zatajenje	2
Iznenadna smrt	2
Akutni infarkt miokarda	1
Anemija	1

Prilikom primjene lijekova za stimulaciju eritropoeze, uključujući eritropoetin, zapažena je povećana incidencija trombotskih vaskularnih događaja, uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju, trombozu retinalne vene i infarkt miokarda, kao i one sa smrtnim ishodom (39).

U šest prijava nije naznačena indikacija primjene lijeka, dok je u ostalih četrnaest naznačena anemija ili renalna anemija. U 16 od 20 prijava lijek je bio primijenjen kod odraslih, odnosno starijih osoba što je očekivano s obzirom na indikaciju za primjenu lijeka.

U jednoj prijavi iz 2016. godine prijavljena je rezistencija na biosličan lijek, a u prijavi iz 2018. godine stvaranje protutijela na lijek i niske razine hemoglobina na izvorni biološki lijek. Ishod reakcija nije naznačen u navedenim prijavama. Pregled pojedinačnih nuspojava u prijavama ne ukazuje na grupiranje pojedinačne nuspojave ili potencijalne razlike u prijavama između različitih lijekova.

U 4 od 20 prijava (20%) prijavitelj je naznačio seriju primijenjenog biološkog lijeka, iako je u 19 prijava zdravstveni radnik naznačen kao prijavitelj.

Etanercept

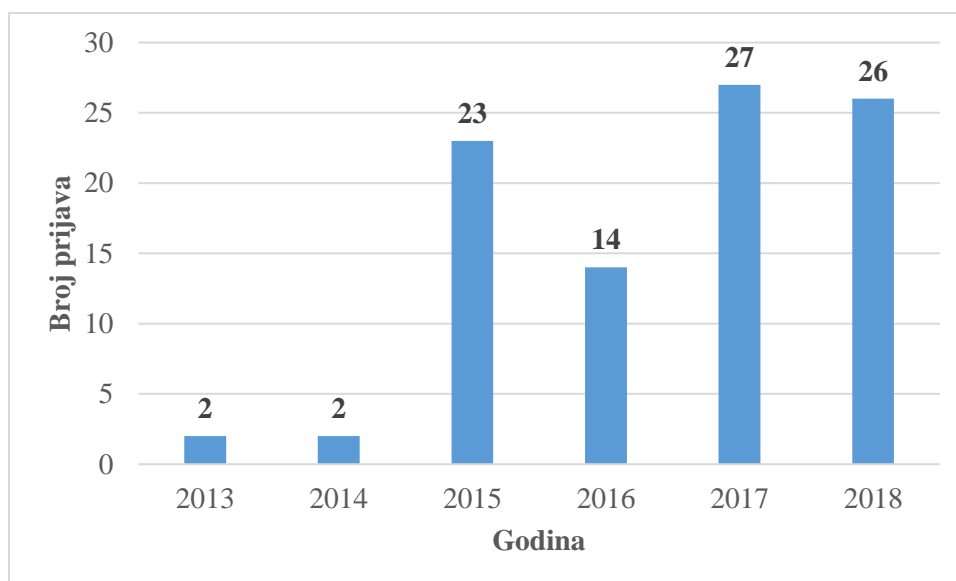
Etanercept je fuzijski protein koji se sastoji od Fc fragmenta i p75 receptor humanog čimbenika nekroze tumora (TNF). Proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK iz stanica jajnika kineskog

hrčka (CHO). Etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za receptore TNF-a na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i sprječava stanični odgovor posredovan njime. Indiciran je za liječenje:

- reumatoidnog artritisa, sam ili u kombinaciji s metotreksatom, u odraslih
- poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece i adolescenata od navršene 2 godine u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose
- psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose
- artritisa povezanog s entezitisom u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose
- aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u slučaju prethodnog neodgovarajućeg odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.
- odraslih osoba s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom koje nisu pokazale adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju
- odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sustavnu terapiju
- kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije odgovarajuće kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili bolesnici ne podnose (40).

Zaključno s 22. kolovozom 2019. godine centraliziranim postupkom odobrena su 4 biološka lijeka s djelatnom tvari etanercept (Benepali, Enbrel, Erelzi, Limfior), od kojih se 2 nalaze u prometu na tržištu Republike Hrvatske (Benepali, Enbrel) (17).

U razdoblju od 1. srpnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine na djelatnu tvar etanercept prijavljene su 94 prijave sumnji na nuspojave s ukupno 221 nuspojavom (slika 3).



Slika 3. Pregled prijava na djelatnu tvar etanercept po godinama

Od 94 prijave, 8 se odnosi na biosličan lijek, 83 na izvorni biološki lijek, dok je u 3 prijave samo navedena djelatna tvar bez navođenja zaštićenog naziva lijeka. Pet prijava od 94 su prijavljene od strane nezdravstvenog djelatnika odnosno korisnika lijeka.

Četrdeset i četiri prijave su ocijenjene kao ozbiljne, od kojih jedna ima naznačen smrtni ishod. Prijava sa smrtnim ishodom sadrži samo osnovne podatke i nuspojavu vaskularne neoplazme, stoga ju nije moguće detaljnije ocijeniti. Prema dostupnim informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže etanercept, poznata je mogućnost razvoja zloćudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome). Stoga je potreban oprez ako se razmatra liječenje antagonistima TNF-a u bolesnika koji u anamnezi imaju zloćudne bolesti ili nastavak liječenja u bolesnika koji su razvili zloćudnu bolest (40).

U 61% prijava nuspojave su nastupile kod osoba ženskog spola. 86 prijava sumnji na nuspojave koje sadrže podatak o dobi bolesnika kod kojeg je nastupila nuspojava upućuju kako su sve nuspojave nastupile u odraslih i starijih osoba. U prijavama indikacije za primjenu etanercepta su reumatoidni artritis (37,5%), ankilozantni spondiloartritis (22%), nepoznato (22%) i psorijaza (18%). Pet najčešće prijavljenih nuspojava na djelatnu tvar etanercept u promatranom razdoblju prikazano je u tablici br. 5.

Tablica 5. Pet najčešćih nuspojava na etanercept (1.7.2013. - 31.12.2018.)

Nuspojava (MedDRA PT termin)	Broj
Nedjelotvornost lijeka	27
Pruritus	9
Reumatoidni artritis	6
Artralgija	5
Psorijaza	5

Iz navedenih najčešće prijavljenih nuspojava vidljivo je kako se u određenom broju prijava indikacije lijeka neispravno navode kao nuspojava lijeka (psorijaza, reumatoidni artritis). Pruritus se smatra očekivanom, dok se artralgija smatra neočekivanom nuspojavom etanercepta prema trenutno odobrenim informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže etanercept (40). U dvadeset i sedam prijava zabilježena je nedjelotvornost lijeka. U jednoj prijavi uz nedjelotvornost prijavljena je i rezistencija na lijek, dok je u drugoj prijavi uz nedjelotvornost prijavljena i primjena lijeka u neodobrenoj indikaciji, perifernom spondiloartritisu. U navedenim prijavama, tri se odnose na bioslični lijek, a 24 na izvorni biološki lijek, dok su indikacije za primjenu bile sljedeće: reumatoidni artritis u dvanaest prijava, juvenilni idiopatski artritis u dvije, aksijalni spondiloartritis u šest, psorijatični artritis u dvije, dok u pet prijava nije naznačena indikacija za primjenu etanercepta.

U samo 3 prijave od njih 94 (3,2%) navedena je serija primijenjenog lijeka, iako je 89 prijava sumnji na nuspojave prijavljeno od strane zdravstvenog radnika.

Filgrastim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim

Filgrastim je rekombinantni metionilirani humani čimbenik stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF) proizveden u *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNK. Ljudski G-CSF je glikoprotein koji regulira proizvodnju i oslobađanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Filgrastim uzrokuje izrazito povećanje broja neutrofila u perifernoj krvi u roku od 24 sata, uz manje povećanje broja

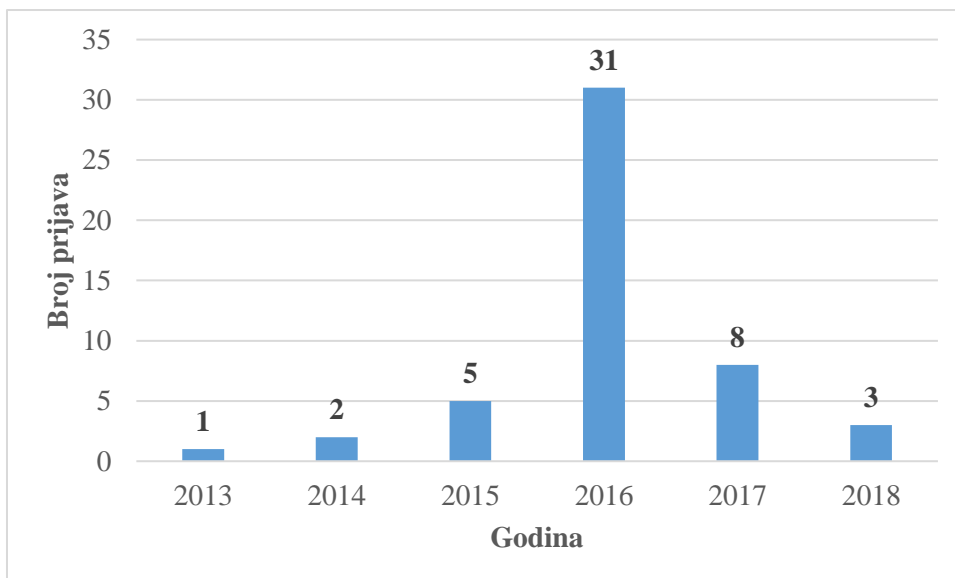
monocita. Nakon prekida liječenja filgrastimom, broj cirkulirajućih neutrofila smanjuje se za 50% u roku od 1 - 2 dana, a na normalne vrijednosti u roku od 1 - 7 dana.

Indiciran je za:

- skraćanje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u bolesnika koji se liječe utvrđenom citotoksičnom kemoterapijom zbog zloćudne bolesti (uz iznimku kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma) i skraćanje trajanja neutropenije u bolesnika koji primaju mijeloablativnu terapiju prije presađivanja koštane srži u kojih se smatra da postoji povećani rizik od produljenog trajanja teške neutropenije
- mobilizaciju progenitorskih stanica iz periferne krvi
- povećanje broja neutrofila i smanjenje incidencije i trajanja događaja povezanih s infekcijom u bolesnika, djece ili odraslih s teškom kongenitalnom, cikličkom ili idiopatskom neutropenijom uz apsolutni broj neutrofila (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ i teškim ili ponavljajućim infekcijama u anamnezi
- liječenje perzistentne neutropenije (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom kako bi se smanjio rizik od bakterijske infekcije kad druge opcije za liječenje neutropenije nisu prikladne (41).

Zaključno s 22. kolovozom 2019. godine centraliziranim postupkom odobreno je 7 bioloških lijekova s djelatnom tvari filgrastim (Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio), a 5 se nalaze u prometu na tržištu Republike Hrvatske (Accofil, Grastofil, Nivestim, Tevagrastim, Zarzio) (17).

U razdoblju od 1. srpnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine na djelatnu tvar filgrastim prijavljeno je 50 prijava sumnji na nuspojavu s ukupno 120 nuspojava (slika 4).



Slika 4. Pregled prijava na djelatnu tvar filgrastim po godinama

Od pedeset prijava sumnji na nuspojave, njih četrdeset i sedam je prijavljeno na biosličan lijek, a tri na djelatnu tvar bez navođenja zaštićenog imena lijeka.

Šesnaest prijava su ocijenjene kao ozbiljne, te je u njih 4 naznačeno životno ugrožavajuće stanje. U navedenim životno ugrožavajućim prijavama prijavljene su nuspojave febrilne neutropenije, pancitopenije, neutropenije, infekcije urinarnog trakta, bolova u kostima i nedjelotvornosti lijeka. U navedenim prijavama lijek nije bio učinkovit odnosno nije došlo do skraćivanja vremena trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije. Prema dostupnim informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže filgrastim navedene nuspojave se smatraju neočekivanimi (41). Tijekom liječenja filgrastim mogu nastupiti sljedeće ozbiljne nuspojave: anafilaktička reakcija, intersticijska bolest pluća, sindrom akutnog respiratornog distresa, sindrom povećane propusnosti kapilara, splenomegalija, prijelaz u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom kod bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, reakcije presatka protiv primatelja (GvHD) kod bolesnika koji primaju alogenu transplantaciju koštane srži ili transplantaciju progenitorskih stanica iz periferne krvi te kriza srpastih stanica kod bolesnika s bolesti srpastih stanica. U zabilježenim prijavama nije prijavljena niti jedna od navedenih ozbiljnih nuspojava.

U 94% prijava nuspojave su nastupile kod osoba ženskog spola, a u 84% prijava su nuspojave su zabilježene kod odraslih bolesnika u dobi od 18 do 64 godina. Pet najčešće prijavljenih nuspojava na djelatnu tvar filgrastim u promatranom razdoblju prikazano je u tablici br. 6.

Tablica 6. Pet najčešćih nuspojava na filgrastim (1.7.2013. - 31.12.2018.)

Nuspojava (MedDRA PT termin)	Broj
Mialgija	9
Nedjelotvornost lijeka	8
Artralgija	7
Febrilna neutropenija	7
Bol u leđima	6

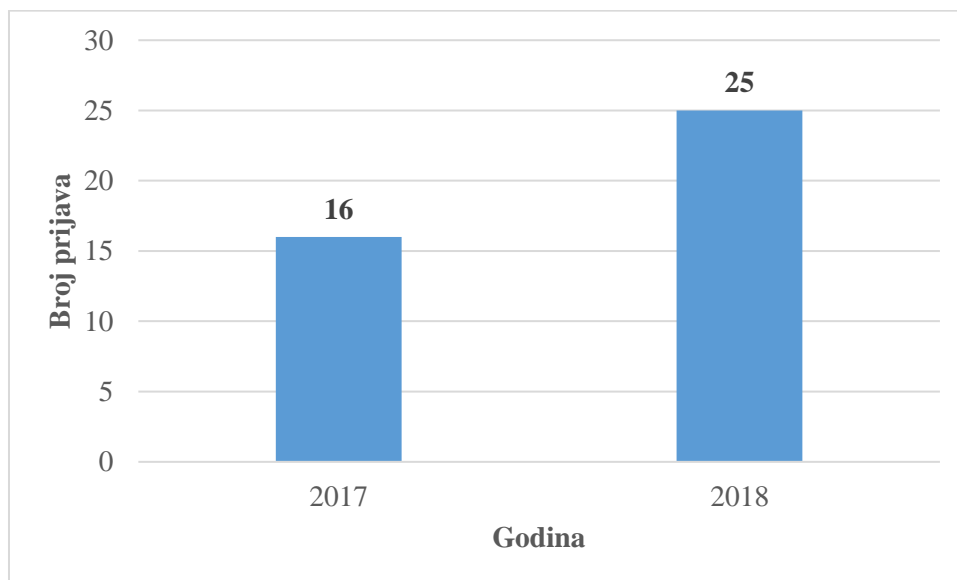
Prema trenutno odobrenim informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže filgrastim, mialgija, artralgija i bol u leđima predstavljaju očekivane nuspojave (41). U osam prijava sumnji na nuspojave prijavljena je nedjelotvornost lijeka, pri čemu se sedam prijava se odnose na biosličan lijek, dok je u jednoj prijavi navedena samo djelatna tvar bez zaštićenog imena lijeka. Sedam od osam prijava u kojima je prijavljena nedjelotvornost lijeka označene su kao ozbiljne.

U samo 9 od zaprimljenih 50 prijava (18%) navedena je serija primijenjenog lijeka, iako su sve prijave prijavljene od strane zdravstvenih radnika (liječnika, ljekarnika i drugo zdravstvenog osoblja).

Osim bioloških lijekova koji sadrže filgrastim na tržištu EU dostupni su i pegfilgrastim (Fulphila, Neulasta, Pelgraz, Pelmeg, Udenyca, Ziextenzo) i lipegfilgrastim (Lonquex). Pegfilgrastim je proizveden u stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNK i zatim konjugiran s polietilenglikolom (PEG), dok lipegfilgrastim sadrži metoksipolietilenglikol (PEG) povezan preko ugljikohidratne poveznice. Navedeni lijekovi predstavljaju tzv. pegilirane filgrastime koji zahvaljujući smanjenom bubrežnom klirensu imaju produljeno djelovanje naspram nepegiliranog filgrastima. U

Republici Hrvatskoj dostupni su bioslični lijekovi Pelgraz i Ziextenzo koji sadrže pegfilgrastim te izvorni biološki lijek Lonquex koji sadrži lipegfilgrastim (17).

U razdoblju od 1. srpnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine na djelatnu tvar pegfilgrastim prijavljena je 41 prijava sumnji na nuspojave s ukupno 58 nuspojava (slika 5).



Slika 5. Pregled prijava na djelatnu tvar pegfilgrastim po godinama

29 prijava sumnji na nuspojave se odnosi na izvorni biološki lijek, dok je u njih 12 navedena samo djelatna tvar bez zaštićenog imena lijeka. U samo jednom slučaju prijavljena je nedjelotvornost lijeka i to na izvorni biološki lijek, dok je u jednom slučaju prijavljena primjena lijeka izvan uvjeta odobrenja, i to u liječenju limfoma. U 41.5% prijava nije poznat podatak o spolu bolesnika, dok je u čak 78% prijava nije poznat podatak o dobi bolesnika kod kojeg je nastupila nuspojava.

Pet najčešće prijavljenih nuspojava na djelatnu tvar pegfilgrastim u promatranom razdoblju prikazano je u tablici br. 7.

Tablica 7. Pet najčešćih nuspojava na pegfilgrastim (1.7.2013. - 31.12.2018.)

Nuspojava (MedDRA PT termin)	Broj
Febrilna neutropenija	19
Neutropenija	13
Leukopenija	2
Trombocitopenija	2
Povišenje bijelih krvnih stanica	2

U samo 2 prijave sumnje na nuspojavu od 41 zabilježene (4,9%) prijavljena je serija primijenjenog lijeka.

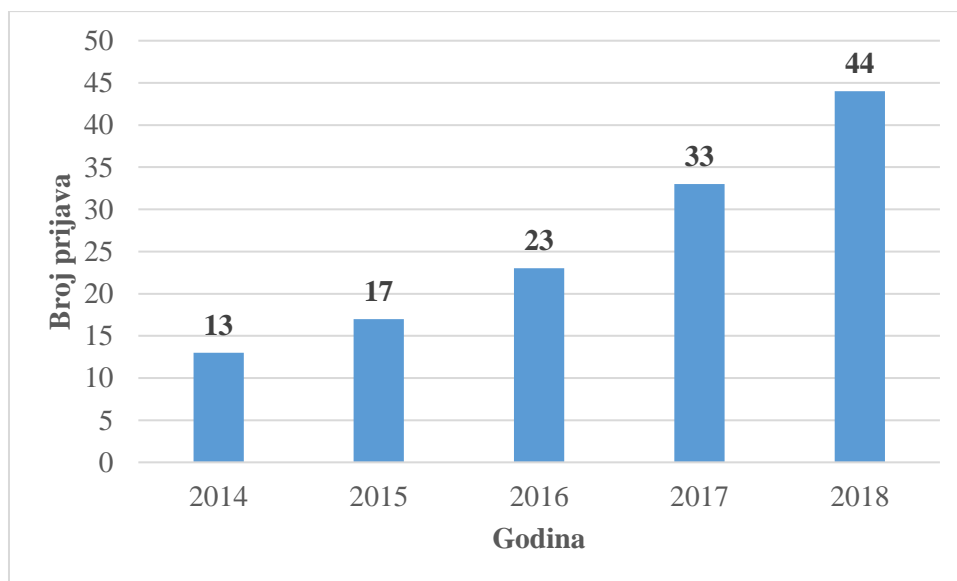
Na lipegfilgrastim zabilježene su 2 prijave sumnji na nuspojave (jedna iz 2016. i jedna iz 2018. godine) s ukupno s dvije ozbiljne nuspojave - jedna nuspojava febrilne neutropenije kod petogodišnjeg djeteta i jedna nuspojava leukocitoze kod odrasle osobe. Oba slučaja su prijavljena kod osoba ženskog spola te je u prijavama navedena serija korištenog lijeka.

Infliksimab

Infliksimab je kimerično humano-mišje monoklonsko protutijelo IgG1 proizvedeno na mišjim hibridomskim stanicama tehnologijom rekombinantne DNK. Indiciran je za liječenje reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, psorijaze i psorijatičnog artritisa u odraslih te Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa u odraslih i djece. Infliksimab se s velikim afinitetom veže za receptore faktora nekroze tumora alfa (TNF α). Povišene koncentracije TNF α pronađene su u zglobovima bolesnika s reumatoidnim artritisom i povezane su s aktivnošću bolesti. Infliksimab smanjuje razine interleukina-6 i C-reaktivnog proteina (CRP) u bolesnika s reumatoidnim artritisom, dok u bolesnika s psorijazom smanjuje upalu i normalizira diferencijaciju keratinocita (42).

Zaključno s 22. kolovozom 2019. godine centraliziranim postupkom odobreno je 5 bioloških lijekova s djelatnom tvari infliksimab (Inflectra, Flixabi, Remicade, Remsima i Zessly) i svi se nalaze u prometu na tržištu Republike Hrvatske (17).

U razdoblju od 1. srpnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine na djelatnu tvar infliksimab prijavljene su 130 prijave sumnji na nuspojave s ukupno 398 nuspojava (slika 6).



Slika 6. Pregled prijava na djelatnu tvar infliksimab po godinama

Od 130 prijava sumnji na nuspojave, 58 je prijavljeno na izvorni biološki lijek, 63 na bioslični lijek, a 9 na djelatnu tvar bez navođenja zaštićenog imena lijeka. Sto dvadeset i devet prijava je prijavljeno od strane zdravstvenog djelatnika, a jedna od strane korisnika lijeka.

Sedamdeset i jedna prijava sumnji na nuspojave je ocijenjena kao ozbiljna, među kojima je u četiri prijave naznačeno kako je nastupilo životno ugrožavajuće stanje, a u jednoj prijavi je naznačen smrtni ishod. U navedenim prijavama u kojima je nastupilo životno ugrožavajuće stanje, prijavljene su nuspojave preosjetljivosti, eritema, gušenja, mučnine, vrtoglavice, tahikardije, povišenog krvnog tlaka, stafilokokne sepse, akutnog zatajenja bubrega, hiperkalijemije, apcesa vrata i mišića, hepatotoksičnosti, pokušaja samoubojstva, reakcije povezane s infuzijom, erozija kosti, abdominalne boli, oteknuća oka, pireksije. Primjena infliksimaba je povezana s akutnim reakcijama vezanima uz infuziju, uključujući anafilaktički šok te reakcije kasne preosjetljivosti. Ograničeni podaci ukazuju na

povećanje rizika od kasne preosjetljivosti što je dulje razdoblje u kojemu se infliksimab ne primjenjuje. Također, bolesnicima se prije infuzije može dati antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol i na raspolaganju je potrebno imati opremu za hitne intervencije i umjetnu ventilaciju. Nuspojava hepatotoksičnosti se smatra očekivanom uz primjenu infliksimaba, dok se nuspojava akutnog zatajenja bubrega smatra neočekivanom (42).

U prijavi sa smrtnim ishodom prijavljene su nuspojave hidrocefalusa, spine bifide, dilatacije cerebralnog ventrikula, Arnold-Chiari malformacije i inducirano gubitka trudnoće. Navedene nuspojave nisu očekivane uz primjenu infliksimaba prema trenutno odobrenim informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže infliksimab (42).

U 60% prijava nuspojave su bile prijavljene kod osoba ženskog spola, dok je najveći broj prijava, njih 58, nastupio kod starijih osoba u dobi od 65 do 73 godine. Osim odobrenih indikacija, u prijavama infliksimab je bio primjenjivan i za rak dojke (N=1), pedijatrijski dermatomiozitis (N=1), piodermu gangrenosum (N=1) i Sapho sindrom (N=1), dok je u 7 prijava navedeno kako je lijek primjenjivan za nepoznatu indikaciju. Pet najčešće prijavljenih nuspojave na djelatnu tvar infliksimab u promatranom razdoblju prikazano je u tablici br. 8.

Tablica 8. Pet najčešćih nuspojave na infliksimab (1.7.2013. - 31.12.2018.)

Nuspojava (MedDRA PT termin)	Broj
Nedjelotvornost lijeka	23
Eritem	16
Reakcija povezana s infuzijom	10
Urtikarija	10
Preosjetljivost	9

U 23 prijave sumnji na nuspojave prijavljena je nedjelotvornost lijeka od čega se 8 prijava odnosi na izvorni biološki lijek, 13 na bioslični lijek, a u 2 prijave je navedena djelatna tvar bez navođenja

zaštićenog imena lijeka. U dvije prijave naznačen je nepotpun terapijski učinak lijeka te primjena izvan uvjeta odobrenja. U jednoj prijavi infliksimab je bio primjenjivan ciklički svakih osam tjedana u dozi od 3 mg/kg, a u drugoj za liječenje Sapho sindroma.

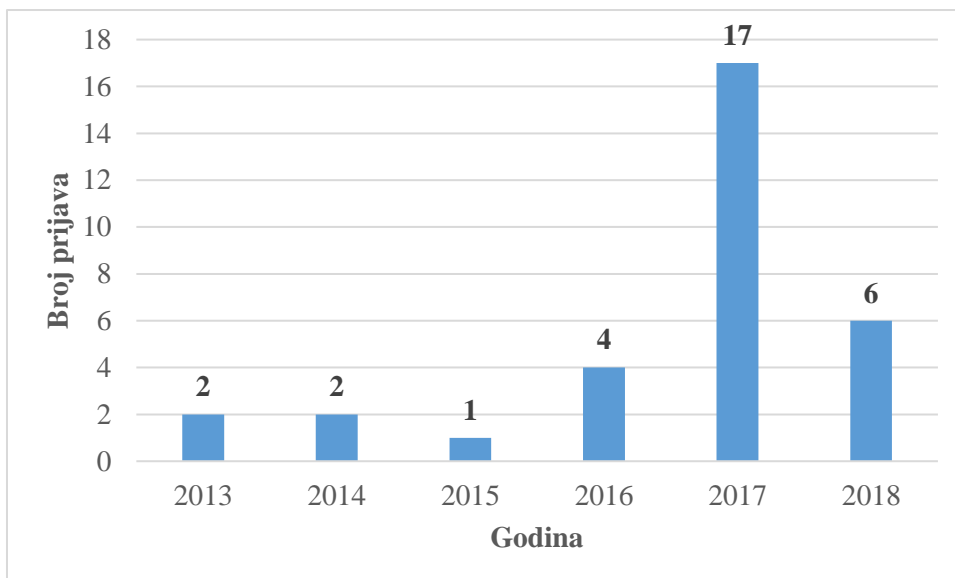
Samo u 17 od ukupno 130 prijava (4,9%) je navedena serija primijenjenog lijeka iako je 99% prijava zaprimljeno od strane zdravstvenih radnika.

Insulin glargin

Inzulin glargin proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK na bakteriji *Escherichia coli*. Indiciran je za liječenje šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 ili više godina i predstavlja inzulinski analog s produljenim djelovanjem (43).

Zaključno s 22. kolovozom 2019. godine centraliziranim postupkom odobrena su 4 biološka lijeka s djelatnom tvari inzulin glargin i svi se nalaze u prometu na tržištu Republike Hrvatske (Abasaglar, Lantus, Semglee, Touejo). Dodatno, odobren je i lijek koji sadrži inzulin glargin u kombinaciji s liksisenatidom (Suliqua) koji je indiciran u kombinaciji s metforminom za liječenje odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 radi poboljšanja kontrole glikemije, kada ona nije postignuta samo metforminom ili metforminom u kombinaciji s drugim antidijabeticima (17).

U razdoblju od 1. srpnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine na djelatnu tvar inzulin glargin prijavljeno je 32 prijave sumnji na nuspojavu s ukupno 70 nuspojava (slika 7).



Slika 7. Pregled prijava na djelatnu tvar inzulin glargin po godinama

Od 32 prijave, 4 se odnosi na biosličan lijek, 20 na izvorni biološki lijek, dok je u 8 prijava samo navedena djelatna tvar bez navođenja zaštićenog naziva lijeka. Četiri prijave od 32 su prijavljene od strane nezdravstvenog djelatnika odnosno korisnika lijeka.

Četiri prijave su ocijenjene kao ozbiljne i nije prijavljena niti jedna sa smrtnim ishodom. U navedenim prijavama su prijavljene sljedeće nuspojave: dijabetička ketoacidoza, hipoglikemijska koma, hipoglikemija, angina pectoris, hipertenzija, propušteno uzimanje lijeka. Hipoglikemija je očekivana nuspojava primjene inzulina čiji nastup ovisi o profilu djelovanja inzulina, a najčešće nastupa kad je doza inzulina previsoka u odnosu na potrebu za inzulinom. U određenim okolnostima može uznapredovati do teške hipoglikemije i mogućeg gubitka svijesti stoga bolesnici trebaju biti upoznati s upozoravajućim znacima i simptomima na hipoglikemiju. Dvije od četiri ozbiljne prijave su prijavljene iz postmarketinške neintervencijske studije.

U 56% prijava nuspojave su nastupile kod osoba ženskog spola, dok su sve nuspojave zabilježene u odraslih i starijih osoba.

Pet najčešće prijavljenih nuspojava na djelatnu tvar inzulin glargin u promatranom razdoblju prikazano je u tablici br. 9.

Tablica 9. Pet najčešćih nuspojava na inzulin glargin (1.7.2013. - 31.12.2018.)

Nuspojava (MedDRA PT termin)	Broj
Hipoglikemija	16
Fluktucija glukoze u krvi	3
Povišena glukoza u krvi	3
Propuštena doza lijeka	3
Pruritus	3

Najčešće prijavljene nuspojave su očekivane uz primjenu inzulinske terapije, uključujući inzulin glargin. Pregled prijava ukazuje kako se inzulin glargin koristi za liječenje dijabetesa tipa I i II, dok u 5 prijava nije naznačena indikacija za primjenu lijeka.

U 2 prijave na izvorni biološki lijek kao nuspojava navedena je nedjelotvornost lijeka, iako je u jednoj prijavi naznačeno kako se lijek koristio u skladu s neodobrenim režimom doziranja, točnije dvaput dnevno iako je odobreni način uzimanja jednom dnevno (43). Također, prijavljene su i dvije prijave neadekvatne kontrole dijabetesa.

U samo 1 od 32 prijave (3,1%) je navedena serija primijenjenog lijeka iako je 28 prijava prijavljeno od strane zdravstvenog radnika.

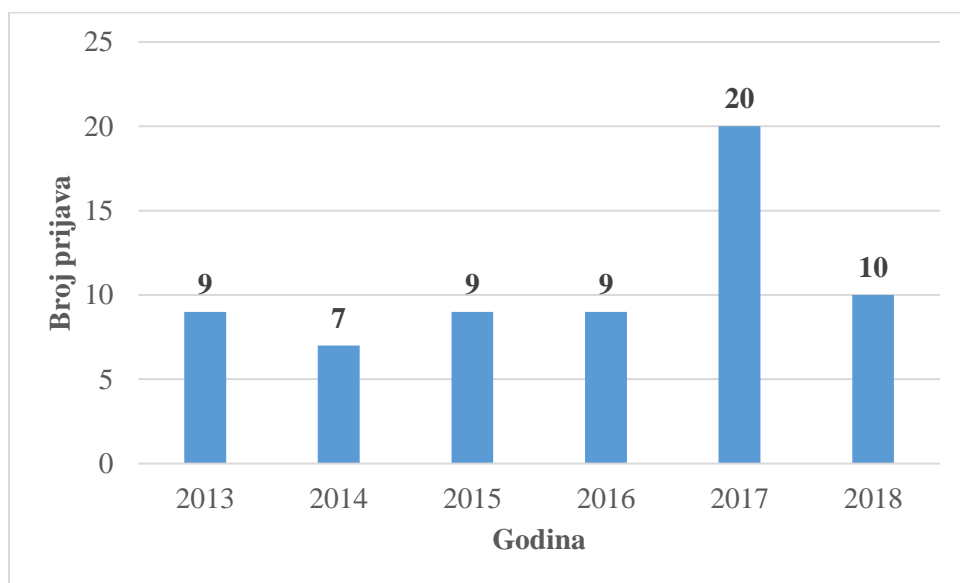
Rituksimab

Rituksimab je kimerno mišje/ljudsko monoklonsko antitijelo proizvedeno genetičkim inženjerstvom, koje predstavlja glikozilirani imunoglobulin s konstantnim regijama ljudskog IgG1 i varijabilnim nizovima mišjih lakih i teških lanaca. Veže se isključivo za transmembranski antigen CD20, neglikozilirani fosfoprotein smješten na pre-B i zrelih B-limfocitima. Fab domena rituksimaba veže se na CD20 na B-limfocitima, a Fc domena može pokrenuti funkcije imunog efektor na posredovanje lize B-stanica. CD20 je izražen u više od 95% svih B-staničnih ne-Hodgkinovih limfoma, ali ne i u hematopoetskim matičnim stanicama, pro-B stanicama, normalnim plazma stanicama ili u drugom normalnom tkivu. Nakon vezanja antitijela ovaj se antigen ne internalizira i ne odvaja od stanične površine. Budući da ne cirkulira plazmom kao slobodni antigen, CD20 se ne natječe za vezanje

antitijela. Vežanje rituksimaba na CD20 na B-limfocitima može inducirati staničnu smrt putem apoptoze. Rituksimab je indiciran za liječenje ne-Hodgkinovog limfoma (NHL) i kronične limfocitne leukemije (KLL) u kombinaciji s kemoterapijom, reumatoidnog artritisa te u kombinaciji s glukokortikoidima indiciran je za poticanje remisije u odraslih bolesnika s teškom aktivnom granulomatozom s poliangiitizom (Wegenerova granulomatoza) (GPA) i mikroskopskim poliangiitizom (MPA) (44).

Zaključno s 22. kolovozom 2019. godine centraliziranim postupkom odobreno je 7 bioloških lijekova s djelatnom tvari rituksimab (Blitzima, MabThera, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo, Truxima), a 3 se nalaze u prometu na tržištu Republike Hrvatske (Mabthera, Rixathon, Truxima) (17).

U razdoblju od 1. srpnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine na djelatnu tvar rituksimab prijavljeno su 64 prijave sumnji na nuspojave s ukupno 159 nuspojava (slika 8).



Slika 8. Pregled prijave na djelatnu tvar rituksimab po godinama

Od ukupnog broja prijave, 37 je prijavljeno na izvorni biološki lijek, a njih 27 djelatnu tvar bez navođenja zaštićenog imena lijeka. 62 prijave su prijavljene od strane zdravstvenog djelatnika, a 2 od strane korisnika lijeka.

42 prijave sumnji na nuspojave su ocijenjene kao ozbiljne. U 3 prijave u kojima je naznačeno kako je nastupilo životno ugrožavajuće stanje prijavljene su nuspojave trombocitopenije, pancitopenije,

pneumonitisa i sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula. U 7 prijava naznačeno je kako je nastupio smrtni ishod pri čemu su prijavljene nuspojave pancitopenije, izostanka učinka lijeka, cerebrovaskularnog događaja, plućne sepse, neuspjeha liječenja, anemije i kronične limfocitne leukemije. Odobrene informacije o lijeku upozoravaju na mogućnost razvoja ozbiljnih infekcija, uključujući one sa smrtnim ishodom, tijekom primjene rituksimaba te na potrebu redovite kontrole kompletne krvne slike, uključujući broj neutrofila i trombocita. Također, navodi se kako su uz primjenu rituksimaba prijavljeni cerebrovaskularni događaji, posebice kod bolesnika s kardiovaskularnim čimbenicima rizika (44). U promatranom razdoblju nije prijavljena niti jedna nuspojava progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML).

U podjednakom broju prijava nuspojave su bile prijavljene kod osoba ženskog i muškog spola, dok je najveći broj prijava, njih 25, nastupio kod odraslih osoba dobi od 45 do 64 godina. Osim odobrenih indikacija, u prijavama rituksimab je bio primjenjivan i za liječenje sljedećih neodobrenih indikacija: antifosfolipidni sindrom (N=1), profilaksa protiv odbacivanja srčanog presatka (N=1), miastenija gravis (N=1), trombocitopenija (1), sistemski lupus eritematosus (SLE) (1) i nefrotski sindrom (N=1), dok je u 7 prijava navedeno kako je lijek primjenjivan za nepoznatu indikaciju. U 5 prijava u kojima je rituksimab primjenjivan izvan uvjeta odobrenja (tzv. *off-label* primjena), izuzev prijave gdje bio je primjenjivan za SLE, naznačena je i nedjelotvornost lijeka. Važno je napomenuti kako trenutno odobrene informacije o lijeku navode kako je nakon primjene rituksimaba u liječenju autoimunih bolesti kao što su SLE i vaskulitis zabilježena pojava progresivne multifokalne leukoencefalopatije sa smrtnim ishodom (44). Nedjelotvornost lijeka prijavljena je i u još 5 prijava u kojima je rituksimab bio primjenjivan za liječenje reumatoidnog artritisa (2 prijave), kroničnu limfocitnu leukemiju (2) i za nepoznatu indikaciju (1 prijava). U 10 prethodno spomenutih prijava u kojima je naznačena nedjelotvornost lijeka, 3 su se odnosile na izvorni biološki lijek, a u 7 prijava je navedena djelatna tvar bez navođenja zaštićenog imena lijeka.

Pet najčešće prijavljenih nuspojava na djelatnu tvar rituksimab u promatranom razdoblju prikazano je u tablici br. 10.

Tablica 10. Pet najčešćih nuspojava na rituksimab (1.7.2013. - 31.12.2018.)

Nuspojava (MedDRA PT termin)	Broj
Nevoljno drhtanje	7
Pireksija	6
Febrilna neutropenija	5
Trombocitopenija	5
Povraćanje	5

Najčešće prijavljene nuspojave se smatraju očekivanima uz primjenu rituksimaba te osim zasebnih nuspojava mogu predstavljati i simptome infekcija ili reakcija povezanih s infuzijom rituksimaba uslijed otpuštanja citokina i/ili drugih kemijskih medijatora (45).

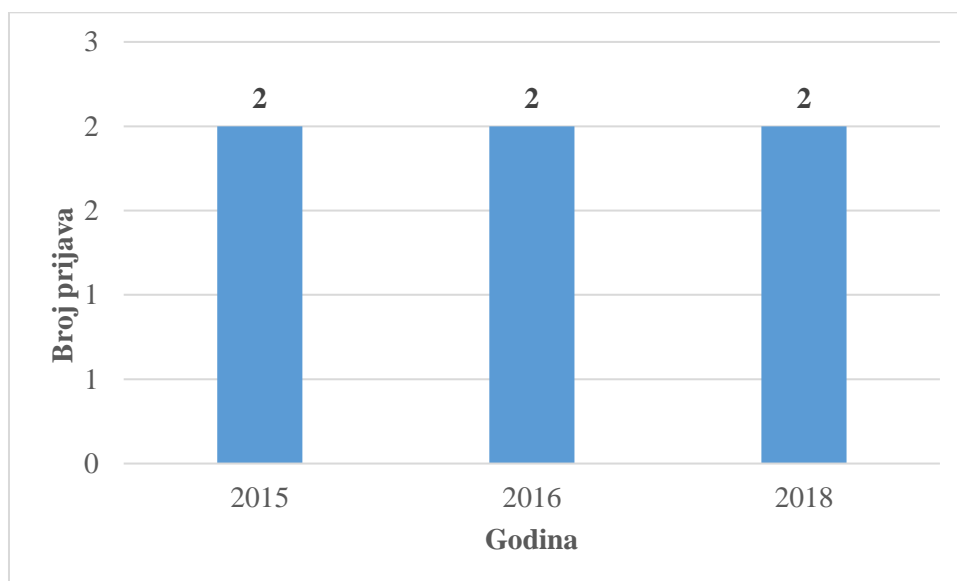
U 7 od 64 (11%) zaprimljene prijave je navedena serija primijenjenog lijeka, iako su gotovo sve prijave, njih 97%, zaprimljene od strane zdravstvenih radnika.

Somatropin

Somatropin je indiciran za primjenu u djece kod poremećaja rasta povezanog s različitim uzrocima, poput deficita hormona rasta, kronične bubrežne insuficijencije ili Turnerovog sindroma, te za primjenu u odraslih, neovisno je li izražen deficit hormona rasta nastupio već u djetinjstvu ili tek u odrasloj dobi uslijed patoloških promjena hipotalamusa ili hipofize. Liječenje somatropinom može provesti samo liječnik specijalist s iskustvom dijagnosticiranja i liječenja navedenih stanja (46).

Zaključno s 22. kolovozom 2019. godine centraliziranim postupkom odobrena su 2 biološka lijeka s djelatnom tvari somatropin (NutropinAq i Omnitrope), a 1 se nalazi u prometu na tržištu Republike Hrvatske (Omnitrope) (17). Važno je napomenuti kako su lijekovi koji sadrže djelatnu tvar somatropin odobreni i tzv. nacionalnim postupcima davanja odobrenja, no budući da je Omnitrope bio prvi biosličan lijek odobren u EU, odlučeno analizirati dostupne prijave na somatropin.

U razdoblju od 1. srpnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine na djelatnu tvar somatropin prijavljeno je 6 prijava sumnji na nuspojave s ukupno 10 nuspojava (slika 9).



Slika 9. Pregled prijava na djelatnu tvar somatropin po godinama

Pet prijava sumnji na nuspojave je prijavljeno na izvorni biološki lijek, a samo 1 na biosličan lijek.

Dvije prijave su prijavljene od strane zdravstvenog djelatnika, a 4 od strane korisnika lijeka.

Nijedna od zabilježenih prijava sumnji na nuspojave nije ocijenjena kao ozbiljna. U 33% prijava nuspojave su bile prijavljene kod osoba ženskog spola, dok u 50% prijava, nedostaje podatak o dobi bolesnika kod kojeg je nastupila nuspojava. Osim odobrenih indikacija, u 1 prijavi naznačena je primjena izvan uvjeta odobrenja radi smanjenog imunološkog odgovora i za poticanje cijeljenja te da je riječ o krivotvorenom lijeku., a u 4 prijave nije naznačena indikacija lijeka. Pregled prijave u kojoj je prijavljen podatak o krivotvorenom lijeku ukazuje kako je nakon analize nositelja odobrenja utvrđeno da uistinu somatropin koji je primio bolesnik nije pakiran od strane proizvođačkog mjesta nositelja odobrenja.

Budući da su nuspojave su prijavljene samo jednom, nije moguće prikazati najčešće prijavljene nuspojave na somatropin u promatranom razdoblju, već su prikazane sve zabilježene (tablica 11).

Tablica 11. Popis svih prijavljenih nuspojava na somatropin (1.7.2013. - 31.12.2018.)

Nuspojava (MedDRA PT termin)	Broj
Artralgija	1
Edem kapaka	1
Nervozno osjećanje	1
Glavobolja	1
Povišene vrijednosti faktora rasta nalik inzulinu	1
Krvarenje na mjestu primjene injekcije	1
Mišićni spazmi	1
Primjena izvan uvjeta odobrenja	1
Predoziranje	1
Krivotvoreni lijek	1

Nuspojava artralgije se smatra očekivanom uz primjenu somatropina, dok se nuspojava glavobolje i edema kapaka smatraju neočekivanim nuspojavama. Nuspojava edema kapka može upućivati na razvoj alergijske reakcije na lijek iako do sad nije zabilježena na djelatnu tvar, iako je zabilježen razvoj facijalnog edema i angioedema uz primjenu somatropina (47).

U zabilježenim prijavama nije prijavljena nedjelotvornost lijeka. Serija primijenjenog lijeka je naznačena u 3 od 6 zabilježenih prijava (50%), pri čemu su 2 prijave bile od strane zdravstvenog radnika, a jedan od strane korisnika lijeka. Navedeno upućuje kako je korisnik lijeka bio obavješten o potrebi praćenja serije primijenjenog lijeka.

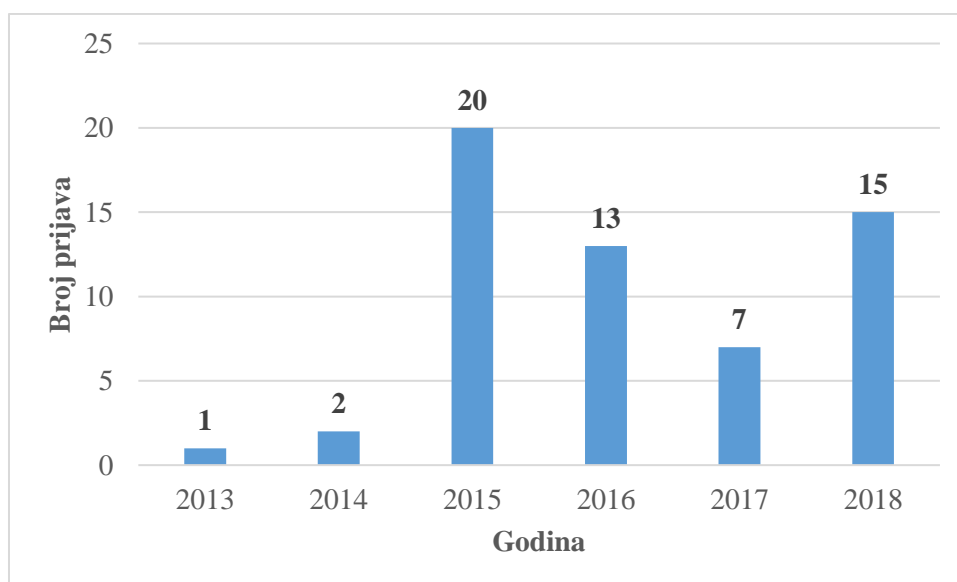
Trastuzumab

Trastuzumab je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke, liječenju odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke te u kombinaciji s kapecitabinom ili 5-fluorouracilom i cisplatinom za liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim

adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja, koji nisu prethodno primali kemoterapiju za metastatsku bolest (48).

Zaključno s 22. kolovozom 2019. godine centraliziranim postupkom odobreno je 7 bioloških lijekova s djelatnom tvari trastuzumab (Herceptin, Herzuma, Kadcyła, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera), a 5 se nalaze u prometu na tržištu Republike Hrvatske (Herceptin, Herzuma, Kadcyła, Kanjinti, Trazimera) (17).

U razdoblju od 1. srpnja 2013. godine do 31. prosinca 2018. godine na djelatnu tvar trastuzumab prijavljeno je 58 prijavi sumnji na nuspojave s ukupno 124 nuspojave (slika 10).



Slika 10. Pregled prijavi na djelatnu tvar trastuzumab po godinama

Od ukupnog broja prijavi, 55 je prijavljeno na izvorni biološki lijek, a njih 3 djelatnu tvar bez navođenja zaštićenog imena lijeka. Sve prijave su prijavljene od strane zdravstvenog radnika.

Dvadeset i osam prijavi sumnji na nuspojave je ocijenjeno kao ozbiljno, pri čemu je u 3 prijave naznačeno životno ugrožavajuće stanje, a u 1 prijavi smrtni ishod. U 3 prijave u kojima je naznačeno životno ugrožavajuće stanje prijavljene su nuspojave kongestivne kardiomiopatije, srčanog zatajenja i dermatitisa, i sve prijave su se odnosile na izvorni biološki lijek. Kod bolesnika koji uzimaju trastuzumab postoji povećan rizik od razvoja kongestivnog zatajenja srca ili asimptomatske disfunkcije srca, uključujući one sa smrtnim ishodom. Prilikom liječenja bolesnika s povećanim

srčanim rizikom, npr. hipertenzija, dokumentirana bolest koronarnih arterija, kongestivno zatajenje srca, ejijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) <55%, starija dob, potrebno je pratiti funkciju srca i po potrebi re-evaluirati terapiju trastuzumabom (48). Na temu važnosti pridržavanja smjernica za praćenje srčane funkcije tijekom i nakon liječenja trastuzumabom, 2017. godine upućeno je i pismo zdravstvenim radnicima (49). U prijavi sa smrtnim ishodom prijavljene su nuspojave patološke frakture kuka i embolije te se navedena prijava također odnosila na izvorni biološki lijek. Pregled prijave ukazuje kako nije poznat točan uzrok smrti već se pretpostavlja kako je riječ o nastanku embolije, pri čemu je nuspojava frakture kuka označena kako nepovezana s primjenom lijeka od strane prijavitelja, međutim u samoj prijavi nedostaju anamnestički podaci kako bi se utvrdila potencijalna povezanost.

U samo jednoj prijavi sumnje na nuspojavu nije naznačen spol korisnika lijeka, iako je za pretpostaviti kako se u ovoj prijavi, kao i u ostalih 57, radilo o osobama ženskog spola. Najveći broj prijava, njih 26, nastupio kod odraslih osoba dobi od 45 do 65 godina. Osim odobrenih indikacija, u 7 prijava nije navedena indikacija za koju je lijek bio primjenjivan. Pet najčešće prijavljenih nuspojava na djelatnu tvar trastuzumab u promatranom razdoblju prikazano je u tablici br. 11.

Tablica 11. Pet najčešćih nuspojava na trastuzumab (1.7.2013. - 31.12.2018.)

Nuspojava (MedDRA PT termin)	Broj
Zimica	9
Periferni edem	5
Citotoksična kardiomiopatija	4
Pireksija	4
Osjećaj pečenja	3

Najčešće prijavljene nuspojave se smatraju očekivanima uz primjenu trastuzumaba, pri čemu osjećaj pečenja iako nije specifično naveden kao nuspojava u odobrenim informacijama o lijeku može biti

jedna od mogućih reakcija na infuziju koje se javljaju vrlo često (48). U jednoj prijavi sumnji na nuspojave prijavljena je nedjelotvornost lijeka na izvorni biološki lijek, međutim naznačen je oporavak kao ishod nuspojave nedjelotvornosti.

U tek 15 od 58 zabilježenih prijava (26%) je navedena serija primijenjenog lijeka, iako su sve prijave zaprimljene od strane zdravstvenih radnika.

5. Rasprava

Provedena analiza preporuka o zamjenjivosti nacionalnih regulatornih tijela za lijekove EU otkrila je ujednačen stav zemalja kako je donošenje odluke o zamjeni, odnosno prelasku na liječenje biosličnim lijekom isključivo odgovornost liječnika zaduženog za liječenje određenog bolesnika. Nacionalna regulatorna tijela svoje preporuke temelje na dostupnim podacima iz provedenih studija čiji se broj u zadnjih nekoliko godina značajno povećao što je i potvrdila provedena pretraga literature.

Pretraga literature je identificirala rezultate kliničkih i opservacijskih studija koje su ispitivale ishode zamjene izvornog biološkog lijeka biosličnim (50–53). Neovisno o dizajnu ispitivanja, opaženi su usporedivi sigurnosni profili i djelotvornost biosličnih lijekova s onima izvornih bioloških lijekova. Navedeni podaci su vrlo značajni jer pokazuju što se može očekivati kad se promijeni liječenje te predstavljaju značajan alat kako bi se adresirala na zabrinutost određenih kliničara, stručnih društava ili pacijentskih udruga zbog primjene biosličnih lijekova u liječenju bolesnika. Primjer tomu je i promjena stava Europske udruge za Crohnov kolitis (engl. *European Crohn's Colitis Organisation*, ECCO) koja u svojoj ažuriranoj preporuci iz 2016. godine temeljem sustavnog pregleda dostupnih podataka zaključuje kako se bioslični lijekovi odobreni u EU smatraju jednako djelotvornima kao i izvorni biološki lijekovi ako se primjenjuju u skladu s informacijama o lijeku te kako je zamjena izvornog biološkog lijeka biosličnim prihvatljiva u liječenju upalnih bolesti crijeva (53).

Primjena biosličnih lijekova je povezana sa smanjenjem troškova liječenja, što posljedično omogućava liječenje većeg broja bolesnika, odnosno oslobađa financijska sredstva koja se mogu uložiti u druge zdravstvene sektore (54). Dodatno, propisivanje sve većeg broja biosličnih lijekova potencijalno dovodi do smanjenja cijene izvornih bioloških lijekova, što posebice može biti značajno u onkologiji gdje su visoki troškovi liječenja (55). Međutim, kako bi se ostvarile uštede potrebno je osigurati propisivanje i primjenu biosličnih lijekova u praksi., uključujući provođenje zamjene terapije.

Zdravstveni radnici imaju ključnu ulogu u osiguravanju uspjeha terapije i nastanka nocebo učinka, budući da će bolesnici se njima obratiti za savjet i informacije o primjeni biosličnih lijekova. Ankete zdravstvenih radnika provedene u Belgiji (56), Ujedinjenom Kraljevstvu (57), Irskoj (58), SAD-u (59)

i Francuskoj (60) pokazuju različitu razinu znanja o biološkim lijekovima, uključujući bioslične lijekove, o postupku odobravanja i njihovoj zamjenjivosti. Utvrđene su razlike u znanju između bolničkih liječnika specijalista i liječnika specijalista obiteljske medicine, kao i između bolničkih ljekarnika i onih iz javnih ljekarni (58). Među liječnicima specijalistima uočena je razlika u znanju između reumatologa, gastroenterologa i dermatologa (61). Opaženi rezultati su potencijalno posljedica manjka praktičnog iskustva određenih zdravstvenih radnika, npr. javni ljekarnici naspram bolničkih ili adekvatnih podataka iz studija (zastupljeniji podaci iz reumatologije i gastroenterologije) te ukazuju kako je potrebno provesti edukaciju zdravstvenih radnika. Pretraga portala HRČAK (62) nije ukazala na postojanje slične ankete provedene u RH.

Bioslični lijekovi u EU imaju jednako međunarodno nezaštićeno ime (INN) kao i njihov referentni, izvorni biološki lijek iako nisu generički ekvivalenti, stoga je važno da se prilikom prijave sumnje na nuspojavu navodi zaštićeno ime biološkog lijeka kako bi se omogućila diferencijacija među biološkim lijekovima s istom djelatnom tvari i identifikacija za pojedini lijek specifičnih karakteristika koje mogu rezultirati u klinički značajnim razlikama. Utvrđivanje primijenjene serije biološkog lijeka omogućava identifikaciju nuspojava specifičnih za određenu seriju što može ukazivati na izmjene proizvodnog procesa.

U zadnjih 5 godina HALMED-u je ukupno prijavljeno 20465 prijavi sumnji na nuspojave (63). Prilikom analize prijavi sumnji na nuspojave prikupljenih putem spontanog prijavljivanja potrebno je imati u vidu glavno ograničenje tzv. neprijavlivanje ili *under-reporting* nuspojava (64). Dostupni podaci ukazuju kako stopa neprijavlivanja u kliničkoj praksi može varirati od 36 do 99% ovisno o tipu nuspojava. S ciljem utvrđivanja poštuju li se farmakovigilancijski zahtjevi za biološke lijekove, provedene su studije na nacionalnim bazama nuspojava (65,66), ali i na europskoj bazi Eudravigilance (67). Analize talijanske baze nuspojava je pokazala kako je u 94,8% prijavi sumnji na nuspojave za biološke lijekove bilo prisutno zaštićeno ime lijeka, dok je podatak o seriji bio prisutan u svega 8,6% prijavi (65). Slična analiza je provedena u Nizozemskoj (66) koja je pokazala kako je u 76% prijavi sumnji na nuspojave bioloških lijekova zaprimljenih iz bolničkih sustava prisutan podatak o zaštićenom imenu lijeka, a u svega 5% podatak o seriji. Studija analize prijavi sumnji na nuspojave na

biološke lijekove u bazama nuspojava EU-a (Eudravigilance) i SAD-a (FAERS) pokazala je kako bolesnici imaju važnu ulogu u osiguranju sljedivosti bioloških lijekova (67). Naime, u 36,3% prijava od strane korisnika lijekova u SAD odnosno u 40,7% prijava u EU bio je naveden podatak o seriji biološkog lijeka. Suprotno njima, u prijavama zabilježenim od strane liječnika tek u 13,3% odnosno 7,0% prijava je bio naveden podatak o seriji biološkog lijeka u FAERS i Eudravigilance bazi (67). Općenito, analiza Eudravigilance baze je pokazala kako 96,2% prijava sadrži podatak o zaštićenom nazivu lijeka, dok svega 21,1% sadrži podatak o seriji biološkog lijeka pod sumnjom da je uzrokovao nuspojavu (67).

Analiza nacionalne baze nuspojava provedene u sklopu ovog rada ukazuje kako podatak o seriji najčešće nedostaje odnosno zabilježen je u svega 10,2% (67/658) prijava sumnji na nuspojave analiziranih u ovom radu. Suprotno podatku o seriji lijeka, podatak o zaštićenom imenu lijeka bio je prisutan u 89,5% (589/658) prijava sumnji na nuspojave analiziranih u ovom radu. Zabilježeni rezultat o navođenju zaštićenog imena lijeka je nešto niži, dok je rezultat o navođenju serije lijeka nešto veći od onih zabilježenih u prethodno navedenim studijama. Međutim, potrebno je uzeti u obzir činjenicu kako u ovom radu nisu pregledane prijave jednakih bioloških lijekova kao u prethodnim analizama te kako je pregledano samo zadnjih pet godina. Putem analize napravljene u sklopu ovog rada nije moguće identificirati uzroke zašto se u malenom postotku prijavljuje serija primijenjenog biološkog lijeka. O potencijalnim uzrocima može se samo nagađati, poput postojanja različitih informatičkih rješenja za bolničke ljekarne i ostatak bolnice koji često nisu povezani, stoga je podatak o seriji lijeka, ako nije odmah unesen u bolesnički karton prilikom primjene lijeka, teško naknadno identificirati. Uspostava sustava osiguranja sljedivosti bioloških lijekova postaje posebice važna slijedom odluke Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) od 16.5.2019. da se određeni biološki lijekovi uklone s popisa skupih lijekova te da se mogu izdavati u javnim ljekarnama, za razliku od dosadašnje prakse izdavanja samo u bolničkim ljekarnama (adalimumab, etanercept) (68).

Pregled zabilježenih nuspojava ne ukazuje na razlike u sigurnosti i djelotvornosti primjene izvornih bioloških i biosličnih lijekova, iako je potrebno uzeti u obzir kako se od ukupnog broja prijava većina odnosi na izvorne biološke lijekove (453), dok je manji broj zabilježen na bioslične lijekove (137) te

kako nije ujednačen broj prijava zabilježenih na izvorni biološki i bioslični lijek određene djelatne tvari (npr. za etanercept 83 prijava na izvorni biološki lijek, a 8 na biosličan; za trastuzumab 55 prijava na izvorni biološki lijek i niti jedna na biosličan). Navedeno je posljedica činjenice da su izvorni biološki lijekovi dulje prisutni na tržištu od biosličnih, radi čega je dostupno više podataka o njihovoj primjeni. Tako je na primjer na djelatnu tvar adalimumab u sklopu ove analize zabilježeno 159 prijava na izvorni biološki lijek, a samo 1 na bioslični lijek, pri čemu je potrebno uzeti u obzir da je prvi oblik izvornog biološkog lijeka prisutan već od 2012. godine na tržištu RH, dok je prvi bioslični lijek stavljen u promet krajem 2018. godine. Također, potrebno je uzeti u obzir veličinu hrvatskog tržišta radi čega nisu nužno dostupni svi odobreni biološki lijekovi čije su djelatne tvari analizirane u ovom radu – od 61 biološkog lijeka odobrenog u EU, njih 38 je dostupno u RH.

Među analiziranim prijavama u 90 prijava je zabilježena nedjelotvornost lijeka, pri čemu se 67 prijava odnosi na izvorni biološki lijek, a 23 na biosličan. Najveći broj pojedinačnih prijava nedjelotvornosti je zabilježen na djelatnu tvar adalimumab. Analizu potencijalnih uzroka nedjelotvornosti nije moguće provesti na temelju zabilježenih prijava sumnji na nuspojave, budući da su u prijavama dostupni ograničeni podaci bez pratećih laboratorijskih podataka, poput informacije o prisutnosti protutijela na lijek i detaljnog opisa opaženih nuspojava.

Za gotove sve analizirane djelatne tvari, izuzev (lipeg)filgrastima i somatropina, postoje dostupne mjere minimizacije rizika u obliku edukacijskih materijala za zdravstvene radnike i/ili bolesnike. Mjere minimizacije rizika su intervencije i aktivnosti koje se provode kako bi se spriječila ili smanjila mogućnost pojave nuspojava povezanih s izloženošću lijeku ili kako bi se u slučaju pojave nuspojava smanjila njihova težina i utjecaj na bolesnika (10). Edukacijski materijali za bolesnike mogu biti dostupni u obliku Kartice za bolesnika dostupne u svakom pakiranju lijeka uz uputu o lijeku, npr. za etanercept i infliksimab ili mogu biti zasebni dokumenti koje im distribuiraju zdravstveni radnici, najčešće liječnici specijalisti koji propisuju lijek, npr. za adalimumab. Pregled najčešće prijavljenih nuspojava na djelatne tvari za lijekove koji imaju mjere minimizacije rizika ne pokazuje povećan broj prijava na rizike spomenute u mjerama, kao što su infekcije, zatajenje srca, maligna oboljenja ili poteškoće sa živčanim sustavom (za adalimumab), infekcije, zatajenje srca (za etanercept), PRCA (za

epoetin), ozbiljne infekcija/sepse, reaktivacije hepatitisa B i probojne infekcije BCG-om u dojenčadi (za infliksimab), infekcije i PML (za rituksimab) te medikacijske pogreške (za inzulin glargin, pegfilgrastim, trastuzumab emtanzin).

6. Zaključak

Rezultati analize pokazuju kako se stav zdravstvenih radnika, stručnih društava, ali i regulatornih tijela za lijekove o zamjeni liječenja izvornim biološkim lijekovima biosličnim lijekovima u posljednjih nekoliko godina promijenio. Promjena stava u korist primjene biosličnih lijekova je posljedica sve većeg broja rezultata iz postmarketinških opservacijskih i kliničkih ispitivanja o zamjeni, koji pokazuju usporedive sigurnosne profile i djelotvornost primjene izvornih bioloških i njihovih biosličnih lijekova. Rezultati navedenih ispitivanja su posebno značajni za primjenu biosličnih lijekova u tzv. ekstrapoliranim indikacijama odnosno indikacijama koje nisu ispitivane u sklopu razvoja biosličnih lijekova. Također, dostupni literaturni podaci jasno pokazuju utjecaj zdravstvenih radnika na uspješnost liječenja biosličnim lijekovima te, u slučaju nepostojanja nacionalne odluke, o njima ovisi u kolikoj mjeri će se bioslični lijekovi propisivati i primjenjivati te hoće li se ostvariti financijske uštede. Analiza prijava sumnji na nuspojave provedena u sklopu ovog specijalističkog rada ne ukazuje na razlike između izvornih bioloških i biosličnih lijekova, no potrebno je imati na umu sva ograničenja ovakve analize.

Spontano prijavljivanje nuspojava predstavlja važan izvor informacija u postupku detekcije signala i važno je za identifikaciju rijetkih nuspojava, međutim procjenjuje se kako se svega 6% nuspojava prijavljuje. Potencijalni faktori koji utječu na (ne)prijavljivanje nuspojava među zdravstvenim radnicima su znanje, nedostatak vremena i motivacije, negativan stav, kao i nedostatak standardiziranih procesa za prijavljivanje nuspojava u informatičkim sistemima u zdravstvu (69). Proces detekcije signala uspješno funkcionira za lijekove s kemijskim djelatnim tvarima, međutim nedostatak važnih podataka u prijavama na biološke lijekove, poput zaštićenog imena lijeka i serije, predstavlja određenu zapreku u detekciji signala za biološke lijekove. Biološki lijekovi se obično propisuju od strane liječnika specijalista u bolnicama, međutim za bolesnike skrbi i cijeli tim zdravstvenih radnika izvan okvira bolničkog liječenja, kao što su liječnici specijalisti obiteljske medicine i farmaceuti u javnim ljekarnama. Analiza prijava sumnji na nuspojave provedena u sklopu ovog specijalističkog rada ukazuje kako se u velikom postotku ispunjava zakonska odnosno farmakovigilancijska odredba navođenja zaštićenog imena biološkog lijeka, no ne i serije. Razlog

tome može biti neznanje zdravstvenih radnika o potrebi navođenja tih podataka prilikom prijave sumnje na nuspojave bioloških lijekova, izuzev inzulina i cjepiva, kao i nedostatak same informacije prilikom prijavljivanja nuspojave, posebice u slučaju odgođenih nuspojava. Kako bi se pokušali ustanoviti potencijalni razlozi za nenavođenje ovih podataka u prijavama potrebno bi bilo provesti ankete među zdravstvenim radnicima (liječnicima, farmaceutima i medicinskim sestrama) slične onima provedenim u drugim zemljama EU. Temeljem rezultata ankete potrebno bi bilo definirati potrebne akcije za povećanje svjesnosti navođenja podatka zaštićenog imena i serije biološkog lijeka u prijavama sumnji na nuspojave. Potencijalno rješenje olakšavanja prijavljivanja nuspojava iz bolničkog sustava bilo bi osiguravanje tehničkih preduvjeta, poput informatičkih rješenja koja će omogućiti unos potrebnih podataka i njihovo povezivanje s kartonima bolesnika, kao i jednostavno prijavljivanje nuspojava, posebice iz bolničkih sistema. U navedenom smjeru HALMED već i započeo aktivnosti te razvio platformu za povezivanje bolničkih informacijskih sustava i nacionalne baze nuspojava (tzv. OPeN sustav). Direktiva o krivotvorenim lijekovima (EU Falsified Medicines Directive 2011/62/EU) i Delegirana uredba EU 2016/161 definira set podataka koji će se obavezno nalaziti u jedinstvenom identifikatoru, tzv. DataMatrix barkodu, koji će se nalazi na vanjskom pakiranju lijeka i skenirati od strane ljekarnika prilikom zaprimanja i izdavanja lijekova. Jedan od obaveznih podataka je i serija lijeka stoga bi se povezivanjem podataka iz ljekarne i bolničkih odjela odnosno bolesničkih kartona moglo doskočiti problemu nedostatka podatka o seriji primijenjenog biološkog lijeka. Dodatno, podaci iz literature ukazuje kako edukacija zdravstvenih radnika ima pozitivan utjecaj na postotak uključenosti podatka o zaštićenom imenu i seriji biološkog lijeka. Rezultati provedene analize jasno pokazuju potrebu organizacije edukacija zdravstvenih radnika, idealno u obliku *online* tečajeva u suradnji s profesionalnim komorama i društvima kako bi se osigurala pokrivenost cijele države. Međutim, potrebno bi bilo educirati i buduće zdravstvene radnike putem odgovarajućih kolegija na studijima medicine, farmacije i sestrinstva. Osim zdravstvenih radnika, potrebno bi bilo provesti i edukacije bolesnika, korisnika lijekova, budući da se određeni biološki lijekovi od lipnja 2019. godine mogu izdavati i u javnim ljekarnama.

7. Literatura

1. RH. Zakon o lijekovima [Internet]. NN 76/13, 90/14 Croatia; 2013. Available from: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html
2. Commission E. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products - A Consensus Information Document. 2013;
3. FDA, 3590-686 HR. FDA Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 [Internet]. US Food and Drug Administration 2009. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm216146.pdf> 31.8.2019
4. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet*. 2019;393(10182):1699–707.
5. Guiotto C, Italia A, Lavagna A, Rigazio C, Cosimato M, Ercole E, et al. Switching from infliximab originator to a first biosimilar is safe and effective. Results of a case-control study with drug levels and antibodies evaluation. *Dig Liver Dis*. 2019;1117–22.
6. Mielke J, Woehling H, Jones B. Longitudinal assessment of the impact of multiple switches between a biosimilar and its reference product on efficacy parameters. *Pharm Stat*. 2018;17(3):231–47.
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products. 2014;(CHMP/437/04 Rev 1). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
8. Fathallah AM, Bankert RB, Balu-Iyer S V. Immunogenicity of subcutaneously administered therapeutic proteins - A mechanistic perspective. *AAPS J*. 2013;15(4):897–900.
9. Finnish Medicines Agency. Interchangeability of biosimilars—position of Finnish Medicines Agency. 2015; Available from: https://www.fimea.fi/documents/542809/838272/29197_Biosimilaarien_vaihtokelpoisuus_EN.pdf
10. European Medicines Agency (EMA). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I - Definitions (Rev 4). 2017;Rev 4:1–33. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf
11. European Parliament, Council. Directive 2010/84/EU of The European Parliament and of The Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use [Internet]. Official Journal of the European Communities 2010 p. 44. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32010L0084:EN:NOT>
12. Ebbers HC, Mantel-Teeuwisse AK, Moors EHM, Schellekens H, Leufkens HG. Today's challenges in pharmacovigilance: What can we learn from epoetins? *Drug Saf*. 2011;34(4):273–87.
13. PubMed [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
14. Blackwell K, Gascon P, Krendyukov A, Gattu S, Li Y, Harbeck N. Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: A phase

- III, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2018;29(1):244–9.
15. Heo YA. GP2017: An Adalimumab Biosimilar. *BioDrugs.* 2018;32(6):635–8.
 16. European Medicines Agency (EMA). Search the website [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/search/search>
 17. HALMED. HALMED Baza lijekova [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova>
 18. HALMED. Biološki i bioslični lijekovi. 2018. Available from: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bioloski-i-bioslicni-lijekovi/>
 19. Health Products Regulatory Authority of Ireland. HPR A Guide to Biosimilars for Healthcare Professionals and Patients. 2015;(AUT-G0141-2). Available from: <https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/guidance-documents/guide-to-biosimilars-for-healthcare-professionals-and-patients-v2.pdf?sfvrsn=18>
 20. von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, Morales S, Santi P, Tomasevic Z, et al. Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(7):987–98. Available from: 10.1016/S1470-2045(18)30241-9
 21. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, Racewicz A, et al. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(6):832–40.
 22. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2304–16.
 23. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: Results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):234–40.
 24. Glinborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1426–31.
 25. Yoo DH, Choe JY, Shim SC, Suh CH. Switching to biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(7):557–71.
 26. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4(2).
 27. Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ, Duijsens L, Houwen C, van der Kuy PHM, et al. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(5):655–61.
 28. Tweehuysen L, Huiskes VJB, van den Bemt BJF, Vriezekolk JE, Teerenstra S, van den Hoogen FHJ, et al. Open-Label, Non-Mandatory Transitioning From Originator Etanercept to Biosimilar SB4: Six-Month Results From a Controlled Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(9):1408–18.

29. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(6):389–405.
30. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs.* 2018;78(4):463–78.
31. Inotai A, Prins CPJ, Csanádi M, Vitezic D, Codreanu C, Kaló Z. Is there a reason for concern or is it just hype?—A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(8):915–26.
32. Martelli L, Peyrin-Biroulet L. Efficacy, Safety and Immunogenicity of Biosimilars in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Curr Med Chem.* 2016;26(2):270–9.
33. Dos Reis C, Teixo R, Mendes F, Cruz RS. Biosimilar medicines - Review. *Int J Risk Saf Med.* 2016;28(1):45–60.
34. Odinet JS, Day CE, Cruz JL, Heindel GA. The Biosimilar Nocebo Effect? A Systematic Review of Double-Blinded Versus Open-Label Studies. *J Manag care Spec Pharm.* 2018;24(10):952–9.
35. European Medicines Agency (EMA). Humira EPAR [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>
36. Srđana Č. Eritropoetin u terapiji specifičnih oblika anemije. *Paediatr Croat.* 2002;46:71–7.
37. Tanaka K. Transfusion and Coagulation Therapy. In: *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application.* Elsevier; 2013. p. 628–42.
38. European Medicines Agency (EMA). Retacrit EPAR [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retacrit-epar-product-information_hr.pdf
39. European Medicines Agency (EMA). Binocrit EPAR [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-product-information_hr.pdf
40. European Medicines Agency (EMA). Enbrel EPAR [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_hr.pdf
41. European Medicines Agency (EMA). Nivestim EPAR [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nivestim-epar-product-information_hr.pdf
42. European Medicines Agency (EMA). Remicade EPAR [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade>
43. European Medicines Agency (EMA). Toujeo EPAR [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_hr.pdf
44. European Medicines Agency (EMA). Mabthera EPAR [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_hr.pdf
45. UpToDate. Rituximab (intravenous) including biosimilars of rituximab: Drug information [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2019 Aug 22]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/rituximab-intravenous-including-biosimilars-of-rituximab->

drug-information?search=rituximab drug
information&source=panel_search_result&selectedTitle=1~146&usage_type=panel&display_r
ank=1#F218812

46. European Medicines Agency (EMA). Omnitrope EPAR [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omnitrope>
47. UpToDate. Recombinant human growth hormone (somatropin): Drug information [Internet]. UpToDate. [cited 2019 Aug 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/recombinant-human-growth-hormone-somatropin-drug-information?search=somatropin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
48. European Medicines Agency (EMA). Herceptin EPAR [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_hr.pdf
49. Pismo zdravstvenim radnicima o važnosti pridržavanja smjernica za praćenje srčane funkcije tijekom i nakon liječenja trastuzumabom (Herceptin) radi smanjenja učestalosti i težine disfunkcije lijeve klijetke i kongestivnog zatajenja srca [Internet]. Vol. 112. 2017 [cited 2019 Aug 22]. Available from: <http://halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHCP-Herceptin.pdf>
50. Pescitelli L, Lazzeri L, Di Cesare A, Tripo L, Ricceri F, Prignano F. Clinical experience with the etanercept biosimilar SB4 in psoriatic patients. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):9–12.
51. Stoppa G, D'Amore C, Conforti A, Traversa G, Venegoni M, Tagliatela M, et al. Comparative Safety of Originator and Biosimilar Epoetin Alfa Drugs: An Observational Prospective Multicenter Study. *BioDrugs*. 2018;32(4):367–75.
52. Guerra Veloz MF, Argüelles-Arias F, Laria LC, Pérez BM, Roldan AB, Amarillo RP, et al. Loss of efficacy and safety of the switch from infliximab original to infliximab biosimilar (CT-P13) in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(46):5288–96.
53. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, et al. ECCO Position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease-an update. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):26–34.
54. Sun D, Andayani TM, Altyar A, Macdonald K, Abraham I. Potential cost savings from chemotherapy-induced febrile neutropenia with biosimilar filgrastim and expanded access to targeted antineoplastic treatment across the european union G5 countries: A simulation study. *Clin Ther*. 2015;37(4):842–57.
55. Santoleri F, Romagnoli A, Costantini A. Use and costs of originator and biosimilar erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of chemotherapy-induced anemia: Real-world evidence from an Italian hospital. *Futur Oncol*. 2019;15(1):3259–65.
56. van Overbeeke E, De Beleyr B, de Hoon J, Westhovens R, Huys I. Perception of Originator Biologics and Biosimilars: A Survey Among Belgian Rheumatoid Arthritis Patients and Rheumatologists. *BioDrugs*. 2017;31(5):447–59.
57. Chapman SR, Fitzpatrick RW, Aladul MI. Knowledge, attitude and practice of healthcare professionals towards infliximab and insulin glargine biosimilars: Result of a UK web-based survey. *BMJ Open*. 2017;7(6).
58. O'Callaghan J, Bermingham M, Leonard M, Hallinan F, Morris JM, Moore U, et al. Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;88:252–61.

59. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther.* 2017;33(12):2160–72.
60. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, et al. Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: Results of a French web-based survey. *MAbs.* 2017;9(2):383–90.
61. Hemmington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, et al. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(5):570–7.
62. HRČAK [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: <https://hrcak.srce.hr/>
63. HALMED. Izvješća o nuspojavama [Internet]. [cited 2019 Aug 22]. Available from: <http://halmed.hr/Farmakovigilancija/Izvjescia-o-nuspojagama/>
64. Hazell L SS. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
65. Cutroneo PM, Isgro V, Russo A, Ientile V, Sottosanti L, Pimpinella G, et al. Safety Profile of Biological Medicines as Compared with Non-Biologicals: An Analysis of the Italian Spontaneous Reporting System Database. *Drug Saf.* 2014;37(11):961–70.
66. Klein K, Scholl JHG, Vermeer NS, Broekmans AW, Van Puijenbroek EP, De Bruin ML, et al. Traceability of Biologics in The Netherlands: An Analysis of Information-Recording Systems in Clinical Practice and Spontaneous ADR Reports. *Drug Saf.* 2016;39(2):185–92.
67. Vermeer NS, Straus SMJM, Mantel-Teeuwisse AK, Domergue F, Egberts TCG, Leufkens HGM, et al. Traceability of biopharmaceuticals in spontaneous reporting systems: A cross-sectional study in the FDA adverse event reporting system (FAERS) and eudravigilance databases. *Drug Saf.* 2013;36(8):617–25.
68. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje Odluka o izmjenama i dopunama odluke o utvrđivanju osnovne liste lijekova hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje [Internet]. NN 51/19. 2019 [cited 2019 Aug 22]. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2019_05_51_986.html
69. O'Callaghan J, Griffin BT, Morris JM, Bermingham M. Knowledge of Adverse Drug Reaction Reporting and the Pharmacovigilance of Biological Medicines: A Survey of Healthcare Professionals in Ireland. *BioDrugs.* 2018;32(3):267–80.