

Bioslični lijekovi kao terapijska alternativa referentnom biološkom lijeku trastuzumabu

Modrić, Željka

Professional thesis / Završni specijalistički

2024

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:367169>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Željka Modrić

Bioslični lijekovi kao terapijska alternativa referentnom biološkom lijeku trastuzumabu

Specijalistički rad

Zagreb, 2023. godina

Poslijediplomski specijalistički studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Gordana Maravić Vlahoviček

Specijalistički rad obranjen je dana 23.11.2023.

na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. dr. sc. Marjana Dürriegl, znanstvena suradnica
2. izv. prof. dr. sc. Gordana Maravić Vlahoviček
3. prof. dr. sc. Anita Hafner

Rad ima 93 lista.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad izrađen je u Zavodu za biokemiju i molekularnu biologiju Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Gordane Maravić Vlahoviček.

Svojoj mentorici najljepše zahvaljujem na strpljenju i potpori pri pisanju ovoga rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji na podršci i razumijevanju ali i motivaciji tijekom pisanja ovoga rada.

SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA:

Cilj ovog specijalističkog rada je dati pregled trenutno dostupnih i registriranih trastuzumabu biosličnih lijekova u Europskoj uniji, uz poseban osvrt na zamjenjivost, moguće uštede i dostupnost pacijentima.

Hipoteze istraživanja su:

1. Trastuzumabu bioslični lijekovi omogućuju uštede javnozdravstvenom sustavu;
2. Trastuzumabu bioslični lijekovi i njihova manja nabavna cijena omogućuju veću dostupnost terapije pacijentima;
3. Trastuzumabu bioslični lijekovi mogu se smatrati međusobno zamjenjivima na temelju dosadašnjih pred- i postmarketinških istraživanja i praćenja ovih lijekova u pogledu kvalitete, imunogenosti, učinkovitosti i sigurnosti.

MATERIJAL I METODE

Pri pripremi ovog specijalističkog rada korišteni su elektronički izvori znanstvenih, stručnih i preglednih radova koji su obuhvaćali informacije o biološkim i biosličnim lijekovima koji se koriste za liječenje HER 2 pozitivnog karcinoma, a obuhvaćaju bibliografske baze podataka (*PubMed*) i baze podataka s cjelovitim tekstom (*Science Direct*). Također, konzultiran je i registar kliničkih istraživanja za bolji uvid u trenutne aktivnosti po pitanju planiranih i dovršenih kliničkih studija. Za prikupljanje podataka vezanih uz odobrenja biosličnih lijekova

korištene su: baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED), baza Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) te Američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA). Pravni dokumenti (uredbe, direktive, zakoni, pravilnici) preuzeti su s mrežnih stranica Narodnih novina i Europske komisije.

REZULTATI

Rad daje pregled biosličnih lijekova referentnom biološkom lijeku trastuzumabu koji se koriste u terapiji HER 2 pozitivnog karcinoma.

Do kraja 2022. godine u Europskoj Uniji (EU) šest je biosličnih lijekova referentnog lijeka trastuzumaba dobilo odobrenje za puštanje u promet.

U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) odobrenje za puštanje u promet zaključno s 2022. godinom dobilo je pet biosličnih lijekova referentnom biološkom lijeku trastuzumabu.

U svijetu postoji više biosličnih lijekova referentnom biološkom lijeku trastuzumabu, odobrenih od lokalnih nacionalnih regulatornih tijela prema lokalnim i regionalnim smjernicama. Neki od njih traže svoj put na tržišta EU, europskog gospodarskog prostora i američka tržišta, a niža ponuđena cijena proizvoda ih ovdje čini uvelike konkurentnima te je vidljiv trend povećane primjene biosličnih lijekova u usporedbi na referentni lijek.

ZAKLJUČAK

Biološki lijek trastuzumab koji su 1998. godine odobrile FDA i EMA, unio je revoluciju u pristupu i uspješnosti liječenja HER 2 pozitivnog karcinoma dojke. Nakon njega je uslijedio razvoj i posljedična registracija više bioloških lijekova, monoklonskih protutijela, koji ciljaju ovaj tip raka, no zbog patentne zaštite, zaštite podataka i marketinške zaštite na snazi njihovi bioslični lijekovi se tek očekuju kroz nekoliko sljedećih godina, tako da još nema ni registriranih kliničkih istraživanja koja bi uključivala ove molekule.

Također, primjena trastuzumaba proširena je i na neke druge karcinome koji pokazuju povećanu ekspresiju HER 2, uključujući i karcinom želuca i karcinom gastroezofagealnog spoja.

S druge strane, obzirom na istek perioda zaštite podataka, do kraja 2022. se na tržištu SAD i EU pojavilo pet odnosno šest biosličnih trastuzumaba, od kojih se očekuje proboj na tržišta te time smanjivanje cijene terapije trastuzumabom u zdravstvu.

SUMMARY

OBJECTIVES

The objective of this work is to give a current overview of both available and registered biosimilar medicinal products of the reference biopharmaceutical trastuzumab with a short commentary on interchangeability, on possible savings and on higher availability to the patients in the world and in Croatia.

Hypothesis of the research are:

1. Trastuzumab biosimilars provide savings to public health care system
2. Trastuzumab biosimilars and their lower costs provide higher therapy availability to the patients
3. Trastuzumab biosimilars can be considered as interchangeable based on pre- and postmarketing research until now and monitoring these medicines in relation to the quality, immunogenicity, efficacy and safety.

MATERIAL AND METHODS

Electronic sources of scientific, professional and review papers that presented information on biologics and biosimilars applied for treatment of HER 2 positive cancer, were reviewed and consulted in preparation of this work. Sources used in provision of aforementioned articles and papers included bibliographical database (PubMed) and the database with full text (Science Direct). Also, clinical research database was consulted in order to better understand

current activities, taking into account both planned and completed clinical studies. Croatian Agency for Medicinal Products, European Medicines Agency and Food and Drug Administration databases were used to collect data on marketing authorization registrations of biosimilars. Legal documents (regulations, directives, laws and ordinances) were adopted from websites of Official Gazette and the European Commission.

RESULTS

Presented work gives an overview of biosimilars of referent biopharmaceutical trastuzumab used in therapy of HER 2 positive cancers.

By the end of year 2022 total of six biosimilars of reference trastuzumab have been granted marketing authorizations in European Union.

In United States of America (USA, US) in 2022 total of five biosimilars of referent biopharmaceutical trastuzumab have been granted marketing authorizations.

There are more trastuzumab biosimilars in the world, approved by local national regulatory authorities, according to local and regional guidelines. Some of these are looking for market share in European Union, European economic area and the United States area, and their lower starting price is making them highly competitive in the market share, establishing and further strengthening a trend of higher use of biosimilars in comparison to the referent biopharmaceutical.

CONCLUSION

Biopharmaceutical trastuzumab, approved by FDA and EMA in 1998, started a revolution in approach and effectiveness of treating HER 2 positive breast cancer. Development and subsequent registration of several other monoclonal antibodies targeting this type of cancer followed the registration of trastuzumab, however due to patent, data and marketing exclusivity periods their biosimilars are expected in the coming years. Therefore there are no registered clinical researches that would include these molecules at the moment.

Also, trastuzumab use was extended to some other types of cancers showing HER 2 overexpression, including gastric cancer and gastro oesophageal junction cancer.

On the other hand, due to expiry of data exclusivity period, 5 and 6 trastuzumab biosimilars were registered in the US and EU, respectively, with expectation of increasing their market share and subsequent reduction the price of trastuzumab therapy in healthcare.

SADRŽAJ

1.	UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1.	HER 2 tip karcinoma	2
1.1.1.	HER 2 pozitivan karcinom dojke	7
1.1.2.	HER 2 pozitivan tip karcinoma želuca i jednjaka	9
1.1.3.	HER 2 pozitivan karcinom jajnika	11
1.1.4.	HER 2 pozitivan karcinom endometrija	12
1.1.5.	HER 2 i karcinom pluća	13
1.2.	Biološki i bioslični lijek	14
1.2.1.	Biološki lijek	14
1.2.2.	Bioslični lijek	15
3.	MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	18
3.1.	Monoklonska protutijela kao biološki lijek.....	19
3.2.	Trastuzumab/Herceptin®	21
3.3.	Mehanizmi djelovanja trastuzumaba	22
3.4.	Bioslični lijekovi referentnom biološkom lijeku trastuzumabu	29
3.5.	Zamjenjivosti biosličnog i biološkog lijeka trastuzumaba	35
3.6.	Utjecaj primjene biosličnog lijeka na uštede u zdravstvenom sustavu.....	39
3.7.	Pristup kod zemalja članica Europske Unije	43
3.8.	Bioslični trastuzumab u Republici Hrvatskoj	45
4.	RASPRAVA.....	51
5.	ZAKLJUČAK.....	58
6.	LITERATURA.....	61
7.	POPIS SKRAĆENICA.....	81
8.	ŽIVOTOPIS.....	82

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. HER 2 tip karcinoma

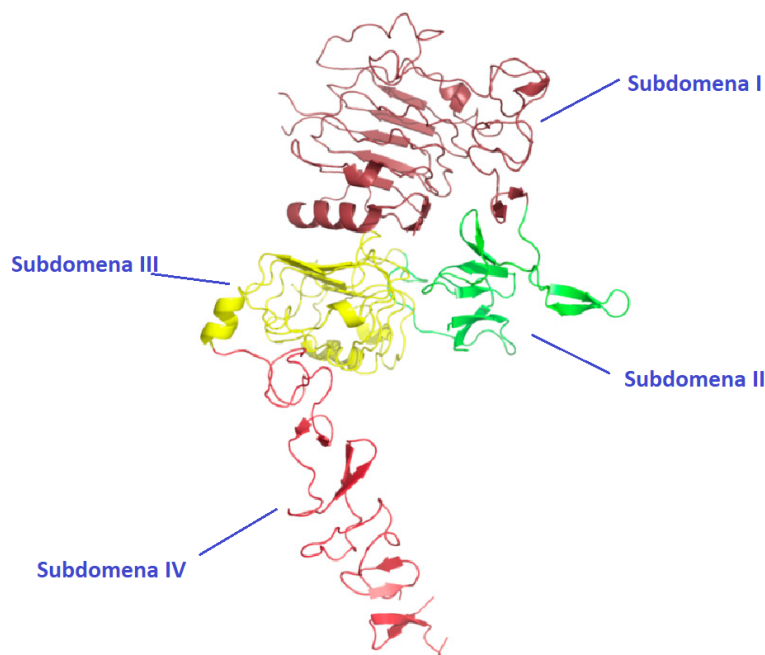
Receptor humanog epidermalnog faktor rasta 2 (engl. *Human Epidermal Growth Factor Receptor*, HER 2) je jedan od članova porodice humanih receptora epidermalnog faktora rasta. Porodicu humanih receptora epidermalnih faktora rasta čine četiri člana odnosno receptora: receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) poznat i kao HER 1, zatim HER 2, HER 3 i HER 4.

Receptori iz ove porodice su kinazni receptori, odnosno u svojoj strukturi sadrže enzim tirozin-kinazu, važnu signalnu molekulu u stanicama koja sudjeluje u nizu biokemijskih procesa vezanih uz proces regulacije rasta stanica, njihovu diferencijaciju i apoptozu.

Za aktivaciju enzima potrebna je fosforilacija do koje dolazi dimerizacijom receptora.

Dimerizacija može biti u obliku heterodimerizacije, gdje dolazi do dimerizacije između HER 2 receptora s nekim drugim receptorom, te u obliku homodimerizacije gdje dolazi do dimerizacije između dva HER 2 receptora. Kod obje ove pojave enzimi tirozin-kinaze kataliziraju fosforilaciju, pri čemu je donor fosfata ATP. Dimerizacijom inducirana fosforilacija tirozinskih ostataka, odnosno unutarstanične domene receptora, pokreće različite puteve signalizacije koji potiču stanični rast, proliferaciju i diferencijaciju (1).

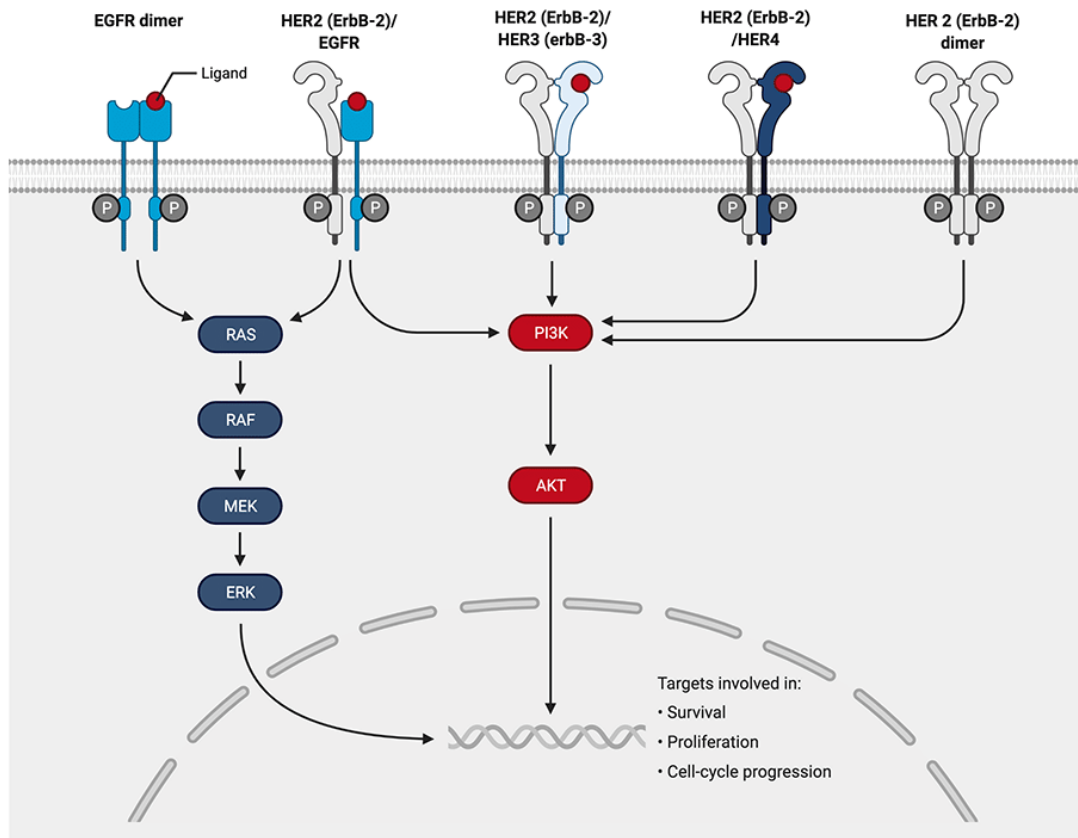
Iako je kod svih navedenih HER receptora primijećena uloga u tumorigenezi, EGFR i HER 2 smatraju se najpotentnijima u ovom procesu (2). HER 2 je specifičan u odnosu na ostale navedene receptore jer nije poznat njegov direktni ligand, odnosno smatra se da ne tvori ligandom inducirane homodimere (3) obzirom da mu konformacija, koja sliči ligand-aktiviranom stanju, dopušta dimerizaciju i u odsustvu liganda (4). Struktura ove specifične izvanstanične domene HER 2 receptora sastoji se od četiri subdomene koje su u različitim obojanjima prikazane na Slici 1.



Slika 1. Prikaz strukture HER 2 receptora i njegovih subdomena odgovornih za njegovo svojstvo mogućnosti dimerizacije i bez prisustva liganada (preuzeto i prilagođeno iz 4)

No, osim stvaranja homodimera, HER 2 ima sposobnost aktivacije i stvaranjem heterodimera. U pravilu heterodimerizacija se u ovom slučaju odnosi na dimerizaciju s nekim od navedenih članova porodice HER, no primijećena je aktivacija dimerizacijom i s drugim tirozin-kinaznim receptorima, primjerice s inzulinom sličnim faktorom rasta 1 (5).

Slika 2. prikazuje moguće dimerizacije HER 2 receptora s drugim članovima porodice HER receptora i samim sobom te posljedično aktiviranje različitih signalnih puteva u stanici.



Slika 2. Prikaz moguće dimerizacije HER 2 receptora (preuzeto iz 6)

Prognostički i dijagnostički značaj HER 2 receptora kao tumorskog biomarkera je ekstenzivno istraživano na HER 2 pozitivnom karcinomu dojke, uzimajući u obzir rezultate u više od osamdeset objavljenih studija i od više od 25.000 pacijenata (7), iako povećana ekspresija HER 2 receptora nije ograničena na ovaj karcinom niti isključivo njegov pokazatelj.

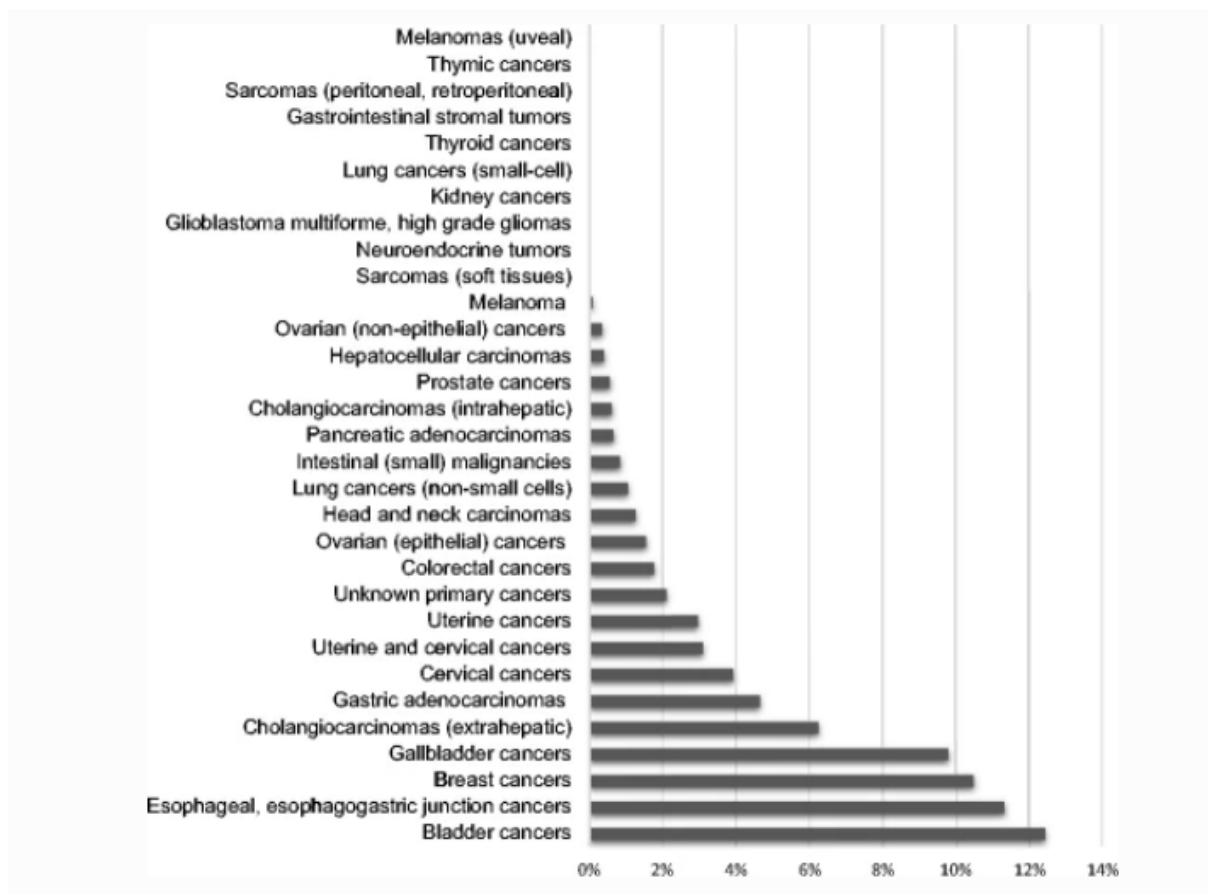
Pritom je bitno napomenuti da su navedena istraživanja uključivala i ženske i muške pacijente oboljele od karcinoma dojke.

Terapija korištenjem monoklonskih protutijela djeluje s dva različita cilja:

1. Utjecaj na inhibiciju signala koji potiču stanični rast, proliferaciju i diferencijaciju koje proizvodi ovaj receptor (8) i
2. Obilježavanje receptora u cilju njegova uništenja
 - a) posredno, fagocitozom od strane prirodnih stanica ubojica (engl. *natural killers* (NK) *cells*) pritom stvarajući fenomen zvan stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC) (8)

odnosno
 - b) neposredno, inducirajući apoptozu stanice (9).

Danas se uvelike radi na proširenju indikacija i dostupnih terapija i na druge karcinome koji pokazuju HER 2 pozitivan status, obzirom da je prekomjerna ekspresija HER 2 potvrđena u nekoliko vrsta karcinoma, predominantno onima koji potječu od epitelnih stanica (10). U ove karcinome spadaju i karcinom želuca, karcinom gastroezofagealnog spoja, karcinom nemalih stanica pluća, karcinomi jajnika, debelog crijeva i gušterače. Udio pojačane ekspresije HER 2 receptora u pojedinim karcinoma istražili su Yan i suradnici iz uzoraka analiziranih i klasificiranih prema ekspresiji receptora ispitanomj imunohistokemijskom (engl. *immunohistochemistry*, IHC) metodom (11), a njihove vrijednosti su prikazane na Slici 3.



Slika 3. Udio pojačane ekspresije HER 2 receptora u pojedinim karcinoma, izražena kao HER 2 pozitivan status. Prikazani rezultati uključuju 37.992 pacijenta odnosno uzorka analiziranih IHC tehnikom, gdje je IHC 3+ status smatran kao HER 2 pozitivan uzorak (preuzeto iz 11)

1.1.1. HER 2 pozitivan karcinom dojke

Unatoč sve ranijem otkrivanju i velikim tehnološkim, dijagnostičkim i terapijskim postignućima u području moderne medicine, karcinom dojke je i dalje jedan od najčešćih zloćudnih tumora. Procijenjena pojavnost u Europi u 2020. godini mu je tek nešto ispod 30% svih novih karcinoma u žena (12).

Postoji nekoliko klasifikacija karcinoma dojke, koje se koriste kako bi se što detaljnije opisala bolest i postavila dijagnoza, odnosno izabrala što pogodnija i prilagođenija terapija za pacijenta. Tako se karcinom opisuje ovisno o njegovim karakteristikama, primjerice mjestu nastanka, invazivnosti, ekspresiji proteina i gena.

Također, postojeće klasifikacije se neprestano usavršavaju i doraduju, pa je tako, primjerice, od 2019. godine dostupno novo, peto izdanje Klasifikacije tumora dojke Svjetske zdravstvene organizacije, koje obuhvaća sve dosadašnje spoznaje i povezane studije, a cilj joj je standardizirati internacionalni dijagnostički pristup (13). Jedna od češće korištenih klasifikacija je ona koja se temelji na ekspresiji određenih proteina te posljedične osjetljivosti na određene hormone, a primjer takve klasifikacije i osjetljivosti je ona vezana uz osjetljivost na spolne hormone, estrogen i progesteron, te na hormone rasta. Definira ju broj (ekspresija) i funkcionalnost receptora na membranama stanica raka. Ova podjela se pokazala iznimno dijagnostički značajnom jer određuje daljnji tijek bolesti te upućuje na odgovarajući terapijski protokol.

Otpriblike 15-20% karcinoma dojke pokazuje prekomjernu osjetljivost na humani epidermalni hormon rasta uzrokovanu prekomjernom ekspresijom i amplifikacijom broja receptora na površini stanice (14, 15). Iz toga razloga je ona od iznimnog je dijagnostičkog značaja te je

status HER 2 onkoproteina u stanici identificiran kao jedan od ključnih biomarkera karcinoma dojke.

Neka novija istraživanja sugeriraju dodatnu vrijednost identifikacije statusa ostalih receptora porodice HER na temelju njihove strukturne i funkcijske homologije u cilju bolje dijagnostičke slike, a samim time i terapije odnosno smanjenja smrtnosti, no to je potrebno dodatno istražiti (16, 17). Stoga se i dalje u dijagnostičke svrhe primarno procjenjuje HER 2 status kod pacijenta, koji može biti pozitivan ili negativan.

Osim dijagnostičkog značaja HER 2 statusa karcinoma, potvrđen je i iznimni prognostički značaj, kako i na stopu preživljenja tako i na stopu recidiva karcinoma (18, 19).

Pozitivan HER 2 status je povezan s lošijim ishodom liječenja odnosno prognozom preživljavanja (20). Naime, HER 2 pozitivan karcinom dojke je uslijed prekomjerne amplifikacije agresivniji, odnosno brže raste i brže se širi po tijelu. Također pokazuje povećanu sklonost metastaziranju na mozak, pluća i jetru (21, 22).

1.1.2. HER 2 pozitivan tip karcinoma želuca i jednjaka

Prekomjerna HER 2 ekspresija pronađena je i kod karcinoma želuca, još jednog karcinoma s niskom stopom izlječenja i preživljavanja te općenitom lošom prognozom po pacijenta.

Učestalost prekomjerne ekspresije EGFR doseže i do preko 40% kod uzoraka pacijenata s karcinomom želuca (23) pri čemu je HER 2 prekomjerno eksprimiran kod 10-25% pacijenata s karcinomom želuca (24), uz srednju vrijednost od 17.9% (25).

Učinak trastuzumaba na karcinom želuca koji pokazuje prekomjernu ekspresiju HER 2 istraživan je u sklopu kliničke studije ToGA (od engl. *Trastuzumab for Gastric Cancer*) (26). Rezultati su potvrdili da se trastuzumab može smatrati novim kliničkim standardom kod uznapređovalog HER 2 pozitivnog karcinoma želuca i gastroezofagealnog spoja, a isto je potvrđeno i podacima iz kliničke prakse (27). Na temelju podataka iz kliničke studije ToGA EMA je 2010. godine odobrila primjenu trastuzumaba Herceptina za liječenje HER 2 pozitivnog metastatskog adenokarcinoma želuca ili gastroezofagealnog spoja u kombinaciji s citostaticima kapecitabinom ili 5-fluorouracilom i cisplatinom.

Daljnja istraživanja su pokazala da je učestalost HER 2 pozitivnog karcinoma jednjaka u intervalu od 9-64% (28). Pritom je prekomjerna ekspresija HER 2 potvrđena i kod Barrettovog jednjaka (engl. *Barrett's Esophagus*, BE) i karcinoma jednjaka (engl. *Esophageal Cancer*, EC) s nešto većom incidencijom kod karcinoma skvamoznih stanica u usporedbi s adenokarcinomom (30).

Metaanaliza koju su proveli Nagaraja i Eslick (31) potvrđuju ulogu HER 2 statusa i u patogenezi karcinoma želuca i jednjaka, a pojedine studije slučaja (engl. *case-study*) pozivaju na

provođenje studije veće skale u cilju procjenjivanja učinka i primjene trastuzumaba u HER 2 pozitivnih karcinoma jednjaka (32).

1.1.3. HER 2 pozitivan karcinom jajnika

Učestalost prekomjerne ekspresije HER 2 kod karcinoma jajnika utvrđena je kod 20-30% pacijenata i također je povezana s lošijom stopom preživljavanja (33) te se smatra dobrim prognostičkim faktorom bolesti (34). Iz toga razloga se ovaj karcinom smatra dobrim kandidatom za monoterapiju trastuzumabom te je provedeno više istraživanja kojima bi se potvrdila ova terapijska mogućnost. Dobiveni rezultati su bili različiti, nisu upućivali na jednoznačni zaključak (35, 36) sugerirajući da su potrebna dodatna i dorađena istraživanja. Bitno je napomenuti da se prilikom istraživanja pokazalo da trastuzumab senzitivizira stanice karcinoma jajnika te ih time čini osjetljivijim na neke druge terapijske mogućnosti (36, 37).

1.1.4. HER 2 pozitivan karcinom endometrija

HER 2 pozitivni tipovi karcinoma endometrija uključuju neke od manje učestalih, ali najagresivnijih karcinoma endometrija, koji pokazuju visoku stopu recidiva i visoku stopu mortaliteta (38).

U spomenute agresivne karcinome endometrija spada endometrijalni serozni karcinom koji, iako predstavlja oko 10% svih karcinoma endometrija, doseže visoku stopu od čak 40% smrtnosti. Kod ovog karcinoma nalazimo prekomjernu ekspresiju HER 2 do 30% (39) što ga čini dobrim kandidatom za buduće kliničke studije terapije trastuzumabom (40). Dosad provedena studija faze II pokazala je obećavajuće rezultate kod primjene kod tumora u poodmaklom stadiju, produžujući vrijeme bez progresije karcinoma za gotovo devet mjeseci, a kod recidiva za više od tri mjeseca (41). Ovo otkriće je prepoznato od strane američke Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (engl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) i rezultiralo je preporukom dodavanja trastuzumaba u kliničke protokole za liječenje endometrijalnog seroznog karcinoma (42). Daljnje studije, koje bi potencijalno dodatno poduprle ovu preporuku, se očekuju.

1.1.5. HER 2 i karcinom pluća

Veća incidencija prekomjerne ekspresije HER 2 nađena je i kod karcinoma pluća nemalih stanica (43), kod kojeg je pronađena u 20% pacijenata (44).

Obzirom da karcinom pluća nemalih stanica čini oko 85% ukupnih karcinoma pluća (45), a karcinom pluća je među vodećim karcinomima i vodećim uzrocima smrtnosti u svijetu, ovo se područje intenzivno istražuje. Također, pojedina istraživanja pokazuju i da su mutacije kinazne domene HER 2 receptora karakteristične za stanice karcinoma pluća nemalih stanica, nađene kod nepušača čak u većem udjelu nego kod pušača (46).

Obećavajući rezultati primjene anti-HER 2 terapije, među kojom je primijenjen i trastuzumab, su predstavljeni u istraživanju koje su proveli Mazieres i suradnici (47), no autori pozivaju na daljnja istraživanja u cilju pojašnjenja dobivenih rezultata. Slični zaključci su predstavljeni u istraživanju koje su proveli de Langen i suradnici gdje se pokazala pozitivna koleracija između razine ekspresije HER 2 i broja kopija HER 2 gena te odgovora na kombiniranu trastuzumab-paklitakselterapiju, iako upravo ta kombinacija nije dopustila konkretnije zaključke o utjecaju pojedinog lijeka na dobivene rezultate (48).

1.2. Biološki i bioslični lijek

1.2.1. Biološki lijek

Biološki lijek je lijek čija je djelatna tvar biološka tvar. Biološka tvar jest tvar koja se proizvodi ili izlučuje iz biološkog izvora. Za karakterizaciju i utvrđivanje kakvoće biološke tvari potrebna su fizičko-kemijska i biološka ispitivanja zajedno s podacima o postupku proizvodnje i njegove kontrole (49).

Prema trenutno važećim europskim smjernicama biološkim lijekovima se smatraju:

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

Obzirom na strukturu, biološki lijekovi mogu biti:

- proteini,
- peptidi,
- protutijela i
- nukleinske kiseline.

1.2.2. Bioslični lijek

Bioslični lijek je biološki lijek za koji je dokazana sličnost u pogledu kakvoće, biološke aktivnosti, sigurnosti primjene i djelotvornosti s odobrenim izvornim biološkim lijekom (49).

Obzirom da se biološki lijekovi dobivaju složenim biotehnološkim postupcima i sastoje se od djelatnih tvari s vrlo složenim strukturama, nije moguće izbjeći varijabilnost biološkog sustava i proizvesti biološki lijek koji ima potpuno identičnu strukturu djelatne tvari kao referentni biološki lijek. Čak i manje promjene operativnih parametara proizvodnje biološkog lijeka, primjerice pH ili temperatura, druga stanična linija itd. dovode do razlika u lijeku tj. molekuli u odnosu na originalni lijek (50).

Kao i kod postupka odobravanja generičkog kemijskog lijeka, smatra se da bi bilo neetično i neekonomično ponavljati neklinička i klinička ispitivanja kojima je bila dokazana djelotvornost i sigurnost primjene referentnog biološkog lijeka, posebice po isteku perioda zaštite podataka (engl. *data exclusivity*) originalnog biološkog lijeka. Potrebno je bilo uspostaviti skraćeni princip razvoja i odobravanja biosličnog lijeka. No skraćeni generički pristup odobravanja nekliničkog i kliničkog dijela dokumentacije o lijeku, temeljen na dokazu bioekvivalentnosti s izvornim lijekom, ovdje nije dovoljan zbog kompleksnije strukture djelatne tvari biološkog lijeka, ali i složenosti proizvodnog postupka, čiji je utjecaj na biološku djelatnu tvar mnogo veći nego što je to slučaj kod malih kemijskih molekula ("Proces je proizvod"). Zaključeno je da će regulatorni pristup odobravanja biosličnih lijekova tražiti opsežna ispitivanja koja dokazuju da je biosličan lijek vrlo sličan izvornom biološkom lijeku u kakvoći, sigurnosti primjene i djelotvornosti. Stoga će se po opsegu potrebnih ispitivanja (a time i potrebne dokumentacije) nalaziti negdje između skraćene generičke i potpune dokumentacije za referentni lijek (51).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je dati pregled trenutno dostupnih i registriranih trastuzumabu biosličnih lijekova u Europskoj uniji, uz poseban osvrt na zamjenjivost, moguće uštede i dostupnost pacijentima.

Hipoteze istraživanja su:

1. Trastuzumabu bioslični lijekovi omogućuju uštede javnozdravstvenom sustavu;
2. Trastuzumabu bioslični lijekovi i njihova manja nabavna cijena omogućuju veću dostupnost terapije pacijentima;
3. Trastuzumabu bioslični lijekovi mogu se smatrati međusobno zamjenjivima na temelju dosadašnjih pred- i postmarketinških istraživanja i praćenja ovih lijekova u pogledu kvalitete, imunogenosti, učinkovitosti i sigurnosti.

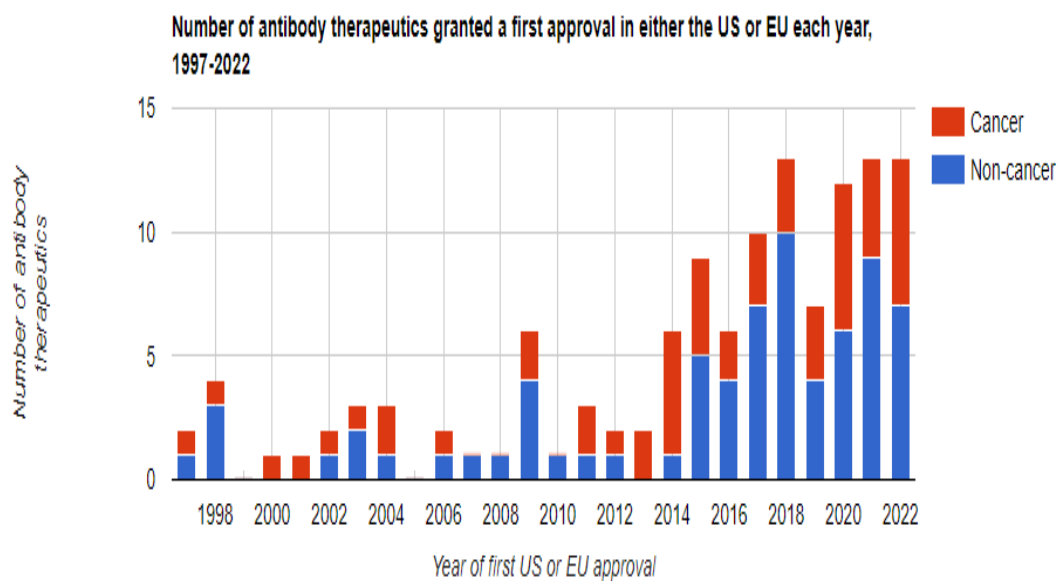
3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

3.1. Monoklonska protutijela kao biološki lijek

Monoklonska protutijela svoju terapijsku aktivnost temelje na specifičnosti vezanja na točno određene epitope antigena. Spadaju u porodicu imunoglobulina (Ig), a svoju primjenu danas često nalaze u području onkologije.

Pojačan fokus na proizvodnju i primjenu monoklonskih protutijela započinje nakon 70-ih godina 20. stoljeća, kada Kohler i Milstein razvijaju i predstavljaju hibridoma tehniku proizvodnje monoklonskih protutijela (52) kombiniranjem stanica mijeloma i stanica plazme. Pri tomu su stanice mijeloma, kao stanice karcinoma, one koje se beskonačno dijele, ali ne mogu proizvesti protutijela, a stanice plazme one stanice koje mogu proizvoditi protutijela, ali su kratkog životnog vijeka. Kombinacija je rezultirala stanicama koje pokazuju visoke stope rasta, a ujedno mogu proizvoditi veće količine protutijela te se proizvodnja monoklonskih protutijela smatra jednim od dosad najznačajnijih biotehnoloških postupaka i postignuća, što je i potvrđeno dodjelom Nobelove nagrade 1984. godine.

Prvo monoklonsko protutijelo, muromonab, registrirano je pri FDA 1986. godine, a razvitkom biotehnoloških postupaka i staničnih linija 90-ih godina 20. stoljeća dolazi i do razvoja drugih monoklonskih protutijela različitih karakteristika, u svrhu primjene kod različitih indikacija. Slika 4. prikazuje uzlazni trend u broju registriranih protutijela na području SAD i EU u periodu od 1998. godine do 2022. godine. Trend je vidljiv i kod protutijela indiciranih za liječenje karcinoma i kod onih indiciranih za druge bolesti. Danas u SAD brojimo preko sto i dvadeset, a u EU preko sto i deset odobrenih monoklonskih protutijela (53).



Slika 4. Broj registriranih protutijela u EU i SAD u razdoblju od registracije prvog protutijela kao biološkog lijeka do 2022. godine (preuzeto iz 53)

Više od pet stotina i pedeset kliničkih studija na terapijskim protutijelima je bilo prijavljeno 2019. godini (54). Kao posljedica pandemije bolesti uzrokovane novim koronavirusom (engl. *Coronavirus Disease 2019, COVID, COVID-19*), fokus se djelomično prebacio na anti-COVID istraživanja. No i dalje je broj protutijela kandidata ostalih terapijskih područja u kliničkim studijama u kasnim fazama ostao velik u 2022. godini, brojeći oko sto i četrdeset (55). Pritom je u 2022. godini odobreno devetnaest monoklonskih protutijela na području EU, SAD i Kine, a do kraja 2023. godine očekuje se odobrenje još oko dvadeset i tri. Ovi podaci ukazuju i na to da broj odobrenja raste s godinama, kao posljedica sve većeg fonda znanja i jasnijih regulatornih smjernica vezanih uz kvalitetu i sigurnost bioloških lijekova.

3.2. Trastuzumab/Herceptin[®]

Trastuzumab je bio prvi biološki lijek, monoklonsko protutijelo, odobren za terapiju HER 2 pozitivnog karcinoma dojke. FDA je trastuzumabu, pod zaštićenim imenom Herceptin[®], izdala odobrenje za stavljanje lijeka u promet 1998. godine a EMA 2000. godine.

Zbog svojeg značaja na razini globalnog zdravstva, trastuzumab je 2019. uvršten na Osnovnu listu lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (56), kao lijek kojemu bi pacijenti trebali imati pristup u svakom trenutku i u dovoljnim količinama za propisanu terapiju odnosno adekvatan terapijski učinak.

Priča o trastuzumabu započinje u 80-im godinama 20. stoljeća, otkrivanjem onkogeno *neu* u stanicama neuroblastoma i glioblastoma štakora te utvrđivanjem njegove homologije s EFGR (HER 1) receptorom, zbog čega i dobiva ime HER 2 (57).

Slamon i suradnici 1987. godine ukazuju da HER 2 gen pokazuje povećanu ekspresiju kod 30% testiranih uzoraka karcinoma dojke (58).

1992. godine Carter i suradnici uspješno humaniziraju otprije izolirano mišje monoklonsko protutijelo koje je pokazivalo visoku specifičnost prema HER 2 (59). Time navedeno monoklonsko protutijelo postaje odgovarajući kandidat za kliničke studije. One su pokazale značajan napredak u odnosu na konvencionalnu terapiju, koja se u to vrijeme temeljila na kemoterapiji kao jedinom obliku terapije (60).

Potom je trastuzumab odobren u Europi i SAD-u i time je učinak trastuzumaba postao vidljiv i mjerljiv. Trastuzumab je nedvojbeno davao superiorne rezultate u usporedbi s tada dostupnim

alternativnim terapijama i terapijskim mogućnostima liječenja karcinoma dojke, no mehanizmi aktivnosti su i dalje bili nejasni. Rezultat je pokušaj razjašnjavanja kroz velik broj istraživanja, a ove aktivnosti traju još i danas, jer se svi mehanizmi djelovanja trastuzumaba nisu u potpunosti potvrdili niti razjasnili (61-73). Razlog tomu se nalazi i u činjenici da se nerijetko pokazuju oprečni rezultati koji upućuju na to da postoji bar jedan čimbenik koji nam još nije poznat. Iako mehanizmi nisu još u potpunosti razjašnjeni, rezultati aktivnosti su svakako od velikog značaja, i iz terapijskog ali i iz istraživačkog aspekta.

3.3. Mehanizmi djelovanja trastuzumaba

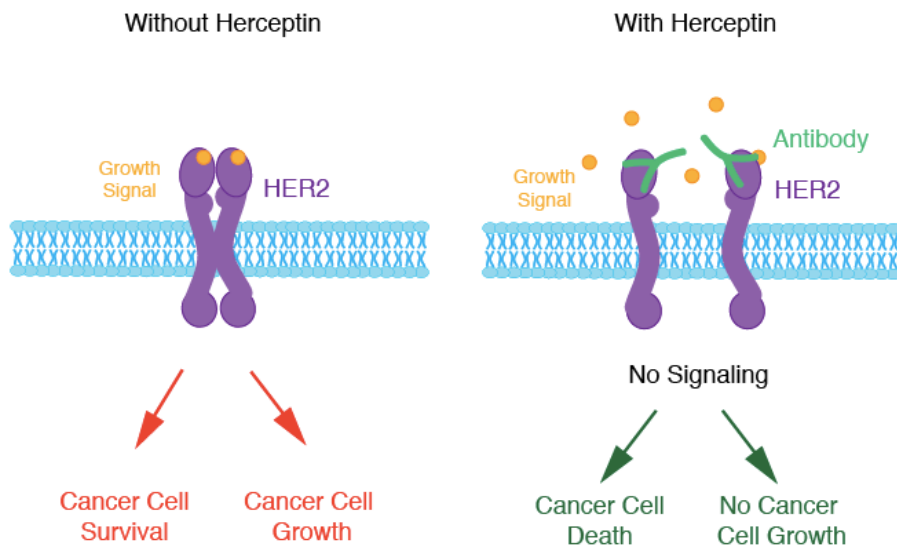
Mehanizmi protutumorskog djelovanja trastuzumaba usprkos ekstenzivnom istraživanju nisu još u potpunosti poznati. Poznato je da započinju aktivacijom odnosno homodimerizacijom ili heterodimerizacijom HER receptora, koja je može biti ovisna ili neovisna o ligandima, s nekim drugim tirozin-kinaznim receptorom.

Pretpostavljeni mehanizmi djelovanja trastuzumaba su sljedeći:

1. Utjecaj na HER 2 homo- i heterodimerizaciju neovisnu od liganada

Aktivacija signalnog puta HER 2 receptora započinje aktivacijom samog receptora dimerizacijom. Trastuzumab svoj protutumorski učinak ostvaruje vezanjem za izvanstaničnu domenu HER 2 receptora, čime sprječava njegovu dimerizaciju i time onemogućava posljedičnu signalnu kaskadu.

Pritom se smatra da trastuzumab blokira homodimerizaciju i heterodimerizaciju neovisnu o ligandima (74), posljedično fosforilaciju unutarstanične domene i samim time proliferaciju stanica odnosno rast karcinoma, kao što je i prikazano na Slici 5. (75).



Slika 5. *Vežanje trastuzumaba za HER 2 receptor (preuzeto iz 74)*

No, pokušaji da se dokaže ovaj mehanizam aktivnosti su ipak ukazali na potrebu za dodatnim istraživanjima. Naime, dobiveni rezultati su često bili kontradiktorni, što su potvrdili Maadi i suradnici (61). Važno je pritom naglasiti da se pokazalo da se status fosforilacije HER 2 u području tirozin-kinazne domene, odnosno tirozina na položaju 1248, može smatrati potencijalnim biomarkerom rezistencije na trastuzumab (62).

2. Utjecaj na HER 2 fosforilaciju

Dimerizacijom HER 2 dolazi do unakrsne fosforilacije tirozinskih ostataka receptora u unutarstaničnoj domeni, otvaraju se vezujuće proteinske domene i pokreće se signalna

kaskada. Pregledom više različitih istraživanja Maadi i suradnici su zaključili da trastuzumab inducira HER 2 fosforilaciju, a ujedno inhibira fosforilaciju HER 3 receptora.

Burguin i suradnici su proučavali fosforilaciju HER 2 na tirozinu na položaju 877, kao markera HER 2 aktivacije, i utjecaj trastuzumaba u slučaju kad je potvrđena prekomjerna fosforilacija tirozina na položaju 877 (pHER^{2Y877}), ali HER 2 status, procijenjen uobičajenim tehnikama (imunohistokemijskom (IHC) metodom i fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH)) je procijenjen kao negativan (63). Tim istraživanjem su pokazali da postoji mogućnost i da je HER 2 fosforiliran, ali ne i prekomjerno eksprimiran te da trastuzumab u tom slučaju pokazuje rezultate smanjenja proliferacije stanica usporedive s HER 2 pozitivnim statusom.

3. Utjecaj na degradaciju stanice i endocitozu

Ovaj učinak smatra se prisutnim temeljem smanjene detekcije HER 2 nakon liječenja trastuzumabom (64). Obzirom da je receptorski posredovana endocitoza kod HER 2 potencijalno vezana uz rezistenciju i stečenu rezistenciju na trastuzumab, ciljano spajanje (engl. *HER 2 crosslinking*) u stanicama karcinoma dojke koje uzrokuje endocitozu čini važno područje istraživanja budućih strategija terapije (65).

4. Zaustavljanje staničnog ciklusa

Istraživanja su pokazala da trastuzumab zaustavlja ciklus stanica karcinoma dojke u G0/G1 fazi. Ovaj učinak povezan je sa svojstvom trastuzumaba da inhibira fosforilaciju serin-treonin kinaze AKT koja posreduje fosforilaciji proteina p27^{KIP1}, odgovornog za poticanje prijelaza iz faze G1 u

S fazu staničnog ciklusa. Time se povećava ekspresija p27^{KIP1} ali i njegova nuklearna lokalizacija u stanicama karcinoma dojke (66).

5. Indukcija stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima

Stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima je pojava privlačenja imunskih stanica do tumorskih tkiva u svrhu njihove eliminacije izom. Pritom se protutijelo veže za stanicu antigen te je na taj način "označava" za eliminaciju NK stanicama. Obzirom da je trastuzumab protutijelo, uspješnost monoterapije trastuzumabom se uglavnom veže uz ovaj mehanizam djelovanja (67).

6. Inhibicija angiogeneze tumora

Angiogeneza tumora je proces stvaranja novih krvnih žila karakterističnih za invazivne i agresivne tumore. U pravilu je nalazimo kod tumora koji su dosegli veličinu od 1-2 mm u promjeru, obzirom da im se tada povećavaju potrebe za resursima i postojeći sustav krvnih žila okolnog tkiva više ne podržava njihove potrebe. Novonastala mreža krvnih žila je potencijalni put premještanja stanica na udaljena mjesta, odnosno metastaziranje. Trastuzumab je pokazao svojstvo inhibicije angiogeneze eksperimentalnog tumora dojke u miševa uspoređujući njegov rast, djelujući na fizičke karakteristike krvnih žila kao što su veličina, volumen i provodljivost te produžujući period preživljavanja životinja (68).

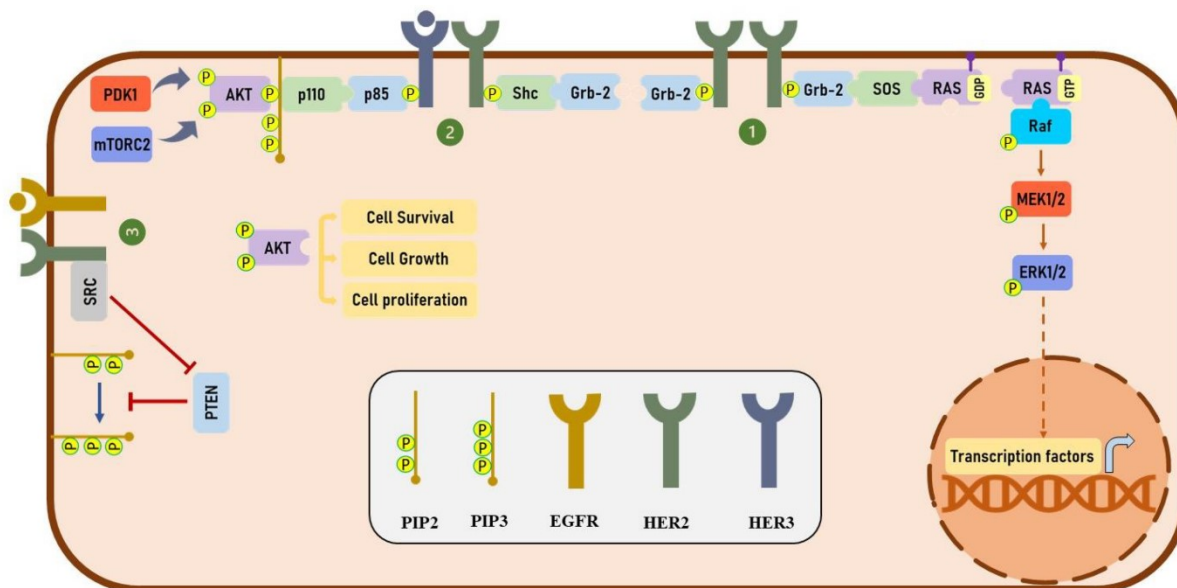
7. Utjecaj na signalni put MAPK

Signalni put mitogenom-aktivirane proteinske kinaze (engl. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) je kaskadna reakcija koja ima važnu ulogu u staničnim procesima: staničnoj proliferaciji, diferencijaciji i apoptozi. Iako su istraživanja pokazala da trastuzumab na ovaj signalni put utječe i inhibitorno i aktivacijski (69), nedvojbeno je da na njega svakako utječe uzrokujući promjene u regulaciji. Detaljnija istraživanja su potrebna kako bi se razjasnili dosadašnji oprečni podaci i potencijalno identificirao čimbenik koji je odgovoran za dosadašnje neusklađene rezultate. Ovaj signalni put je na Slici 6. prikazan pod brojem 1, a započinje homodimerizacijom HER 2.

8. Utjecaj na signalni put PI3K/AKT

Ovaj signalni put je visoko aktivan kod stanica različitih vrsta karcinoma, a veže se uz HER 3 receptor, pa ključnu ulogu u aktivaciji ovoga puta imaju HER 2- HER 3 heterodimeri, za koje je već spomenuto da imaju povećan onkološki potencijal.

Shematski je prikaz na Slici 6. pod brojem 2 prikazuje aktivaciju PI3K/AKT signalnog puta, a trastuzumab inhibira PI3K/AKT signalni put inhibicijom fosforilacije HER 3 ili aktivacijom homologa fosfataze i tenzina (engl. *phosphatase and tensin homolog*, PTEN), djelujući tako na signalni put prikazan na Slici 6. pod brojem 3. Kratkotrajno liječenje trastuzumabom pokazalo je inducirajući učinak na aktivnost PTEN-fosfataze povećanjem lokalizacije ovoga proteina na staničnoj membrani (61).



Slika 6. Prikaz nizvodnog HER 2 signalnog puta koji uključuje:

1) aktivaciju MAPK signalnog puta: prilikom homodimerizacije HER 2 receptora dolazi do fosforilacije HER 2 koja otvara vezno mjesto za Grb-2 protein. Grb-2 protein se veže na SOS koji aktivira RAS koji zatim fosforilira Raf koji fosforilira MEK koji fosforilira ERK koji time može ući u jezgru i inducirati transkripciju.

2) aktivaciju PI3K signalnog puta koji započinje vezanjem specifičnog liganda (heregulin, HRG) za HER koji inducira formiranje heterodimera HER 2- HER 3. Posljedična fosforilacija tirozinkinazne domene HER 3 otvara vezno mjesto za p85 podjedinicu PI3K. Kompleks PI3K punom aktivacijom proizvodi PIP3 za kojeg se veže AKT koji je dodatno fosforiliran s PDK1 i TORC2, a time se pojačava njegova katalitička aktivnost u stanici i staničnim procesima.

3) inhibiciju PTEN aktivnosti koja započinje vezanjem SRC na HER 2 receptor čime se on fosforilira, odnosno defosforilira PIP3 i time inhibira vezanje AKT na PIP3.

(preuzeto i prilagođeno iz 61)

9. Utjecaj na razgradnju HER 2 receptora

Proučavanjem ovog učinka bavili su se Klapper i suradnici, uočavajući razgradnju HER 2 receptora ubikvitinacijom pomoću ubikvitin ligaze c-Cbl kao posljedice vezanja trastuzumaba na taj receptor (70).

10. Inhibicija proteolitičke razgradnje HER 2 receptora

Proteolitička razgradnja HER 2 receptora (engl. *HER 2 shedding*), rezultira krnjim ili na drugi način izmijenjenim oblikom HER 2 receptora koji se nalaze slobodni u plazmi. Od krnjih receptora najistraživaniji je receptor od 95 kDa, nazvan p95 ili p95^{HER2}. Klinička istraživanja pokazuju nezanemarivu ulogu tih krnjih receptora u liječenju i općoj prognozi HER 2 pozitivnog karcinoma, uključujući i stopu rezistencije na liječenje trastuzumabom i pertuzumabom, što se pripisuje njegovoj sposobnosti autofosforilacije i posljedične trajne aktivacije HER 2 signalnog puta, a i mogućnosti da fosforilira ostale receptore HER porodice (71, 72). Trastuzumab pokazuje sposobnost inhibiranja proteolitičkog cijepanja HER 2 receptora i time smanjuje koncentraciju krnjih receptora u plazmi (73). Obzirom da je jedan od istraženih mehanizama rezistencije na trastuzumab stvaranje krnjeg HER 2 receptora p95, smanjivanjem njegove koncentracije trastuzumab ujedno smanjuje rezistenciju na monoklonska protutijela koja ciljaju HER 2 receptore, uključujući i rezistenciju na samoga sebe (71)

Obzirom da djeluje neposredno na stanice raka, trastuzumab se može koristiti kao ciljane terapija, no u pravilu se primjenjuje terapija trastuzumaba u kombinaciji s drugim lijekovima sa značajnije uspješnijim ishodima. Pritom se trastuzumab kombinira najčešće sa citostaticima, u obliku (neo)adjuvantne terapije, kojom se smanjuje rizik od recidiva i mikrometastaza, obzirom da se djeluje na preostale tumorske stanice koje se ne mogu detektirati raspoloživim metodama. Ovaj protokol je danas prva linija obrane kod karcinoma dojke (76-78).

3.4. Bioslični lijekovi referentnom biološkom lijeku trastuzumabu

Biološki lijek zaštićenog imena Herceptin[®], je prvi trastuzumab odobren u Europi i SAD-u. Herceptin[®] je zaštićeno trgovačko ime trastuzumaba američkog proizvođača Genentech, dio Roche grupacije.

Kao posljedica različitih zahtjeva u području patentne zaštite i marketinške zaštite između SAD, EU i ostatka svijeta, prvi bioslični lijekovi se na svjetskom tržištu pojavljuju u kliničkoj praksi već od 2016. godine (79).

Među njima je istaknut Herticad[®], proizvođača Biocad porijeklom iz Ruske Federacije, odobren od strane Ministarstva zdravlja Ruske Federacije 2015. godine, s početkom kliničke primjene u 2016. godini (80), te AryoTrust[®] iranskog proizvođača AryoGen Pharmed, lokalno odobren u Iranu 2016. godine, iako su dostupni podaci nepotpuni zbog aktualne geopolitičke situacije (81).

U međuvremenu Herticad[®] je 2017. godine odobren za stavljanje u promet i na području Federacije Bosne i Hercegovine.

Aryotrust[®] je nedavno zaključio fazu III kliničkog ispitivanja koja je pokazala neinferiornost učinka u odnosu na referentni lijek Herceptin[®] i usporedivost u sigurnosti primjene (82). Također, njegova je farmakokinetička bioekvivalencija s referentnim lijekom potvrđena u farmakokinetičkoj studiji na zdravim dobrovoljcima (83).

Kao posljedica drugačije patentne politike i inicijative države da potiče lokalne proizvođače, u Indiji je prvi bioslični trastuzumab odobren čak 2013. godine (84). Radi se o biosličnom lijeku CanMab/Hertraz[®], koji je proizveden zajedničkim snagama Biocona i Mylana.

U Južnoj Koreji je 2014. godine odobrenje za stavljanje lijeka u promet dobio je lijek Herzuma[®] lokalnog proizvođača Celltrion (85).

Razvoj i istraživanje monoklonskih protutijela je u fokusu i u Kini. Kao posljedica pojačane potrebe za terapijom monoklonskim protutijelima, manje cijene biosličnih lijekova na tržištu a time njihove veće dostupnosti, Kina aktivno radi na izdavanju nacionalnih inicijativa i smjernica kojima je cilj pojasniti zahtjeve za razvoj i evaluaciju biosličnih lijekova te industrijalizaciju i modernizaciju tehnologija lokalne biofarmaceutске industrije (86).

Prvi bioslični lijek trastuzumab odobren je u EU krajem 2017. godine pod komercijalnim imenom Ontruzant[®], južnokorejskog proizvođača Samsung Bioepis.

Paralelno s odobrenjem Ontruzanta[®] u EU, u SAD-u odobrenje za stavljanje u promet dobiva prvi tamošnji bioslični lijek, Ogivri[®]. Ogivri[®] je produkt suradnje dvaju indijskih proizvođača - bivšeg Mylana, sadašnjeg Viatrisa, i Biocon Biologics.

Tablica 1. prikazuje bioslične lijekove referentnog biološkog lijeka trastuzumaba registrirane u EU i SAD do kraja 2022. godine te uključuje i njihova trgovačka imena, radna imena korištena prilikom kliničkih istraživanja, proizvođača i vrijeme izdavanja odobrenja za stavljanje u promet na području EU i SAD-a.

Tablica 1. Bioslični lijekovi referentnog biološkog lijeka trastuzumaba registrirani u Europskoj Uniji i Sjedinjenim Američkim Državama do 2022. godine

Trgovačko ime/ Zaštićeno ime lijeka	Ime uključeno u kliničke studije	Farmaceutska tvrtka	Datum odobrenja za stavljanje u promet	
			EMA	FDA
Ontruzant®	SB3	Samsung Bioepis	Studenj 2017.	Siječanj 2019.
Ogivri®	MYL-14010	Mylan GmbH (Viatris Inc.) i Biocon Biologics	Prosinac 2018.	Prosinac 2017 .
Herzuma®	CT-P6	Celltrion	Veljača 2018.	Prosinac 2018.
Kanjinti®	ABP 980	Allergan (AbbVie) i Amgen.	Svibanj 2018.	Lipanj 2019.
Trazimera®	PF-05280014	Pfizer	Srpanj 2018.	Ožujak 2019.
Zercepac®	HLX02	Accord Healthcare (Intas Pharmaceuticals)	Srpanj 2020.	/

Svi bioslični trastuzumabi na tržištu odobreni su u obliku praška za koncentrat za otopinu za infuziju za intravensku primjenu, čijom se rekonstitucijom dobiva određeni volumen otopine za jednokratnu primjenu koja sadrži približno 21 mg/ml trastuzumaba (87-92). Proizvod na EU i američkom tržištu kod većine proizvođača dolazi u dvije doze: 150 mg i 420 mg, a dozu od 60 mg praška registrirao je Accord Healthcare za svoj lijek Zercepac®.

Dozu od 420 mg praška u SAD je registrirana za višekratnu primjenu (93), dok je na tržištu EU ona registrirana za jednokratnu primjenu (87-92).

Kvalitativni sastav Herceptina i njemu biosličnih lijekova prikazan je u Tablici 2. Većina proizvođača biosličnih lijekova koristili su u svojim formulacijama iste pomoćne tvari koje nalazimo i kod referentnog lijeka, no lijekovi Ogirvi® i Trazimera® imaju nešto izmijenjen sastav u odnosu na referentni lijek. Ogirvi® je u svojoj formulaciji zamijenio disaharid trehalozu, često korištenu zbog svojih krioprotektivnih i stabilizacijskih svojstava, te stabilizator polisorbat 20 sa sorbitolom i makrogolom uz dodatak kloridne kiseline i natrijevog hidroksida za prilagodbu pH vrijednosti otopine. Trazimera® u svojoj formulaciji zamjenjuje polisorbat 20 saharozom.

Tablica 2. Usporedba kvalitativnog sastava referentnog lijeka i registriranih biosličnih trastuzumaba

	Herceptin®	Ontruzant®	Ogivri®	Herzuma®	Kanjinti®	Trazimera®	Zercepac®
Trastuzumab	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
L-histidinklorid hidrat	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
L-histidin	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
α,α-trehaloza dihidrat	✓	✓	x	✓	✓	x	✓
Polisorbat 20 (E 423)	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓
Sorbitol (E420)	x	x	✓	x	x	x	x
Makrogol 3350	x	x	✓	x	x	x	x
Kloridna kiselina*	x	x	✓	x	x	x	x
Natrijev hidroksid*	x	x	✓	x	x	x	x
Saharoza	x	x	x	x	x	✓	x

*za prilagodbu pH

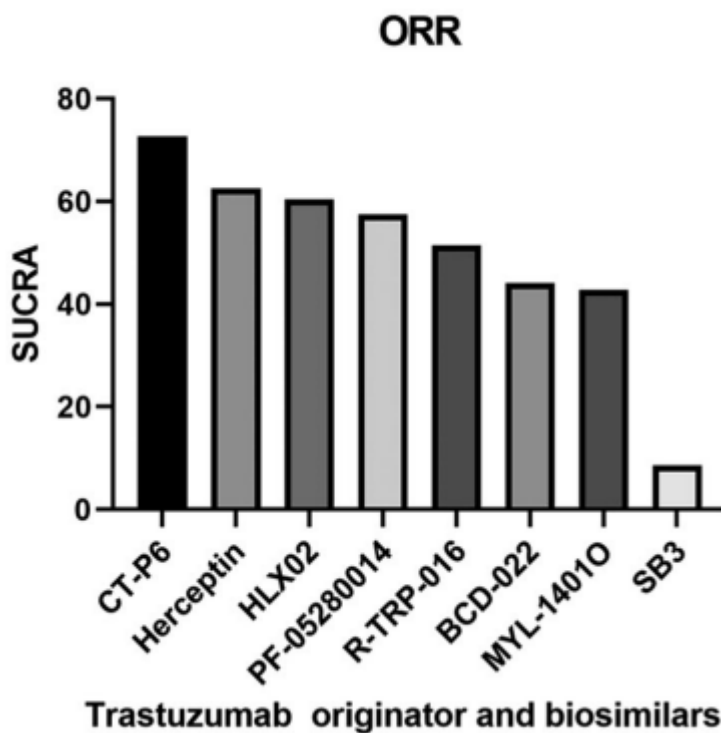
Od navedenih lijekova jedino lijek Zercepac® kompanije Accord Healthcare nije registriran na oba tržišta već samo u EU. Ipak većina proizvođača je svoj lijek registrirala na oba navedena tržišta pa je u postupku dokazivanja biosličnosti s referentnim trastuzumabom koristila i referentni lijek s tržišta EU i s tržišta SAD-a. Pritom je u usporednim *in vitro* i *in vivo* istraživanjima bio primarno korišten referentni trastuzumab s područja EU kod lijekova Ontruzant®, Ogivri®, Trazimera® i Zercepac®. Suportivni podaci usporedbe s referentnim trastuzumabom s tržišta SAD priloženi su za sve navedene lijekove osim lijeka Zercepac® koji

kao suportivnu dokumentaciju koristi usporedbu s Herceptinom® proizvedenim u SAD, ali namijenjenim za kinesko tržište. Osim s tržišta SAD-a, za Ontruzant® je priložena suportivna dokumentacija usporedbe s Herceptinom® porijeklom s korejskog tržišta. U slučaju lijeka Herzuma® klinička istraživanja su provedena na referentnom lijeku podrijetlom s tržišta SAD, a za registraciju na području EU pripremljena je studija premošćivanja (engl. *bridging*) s europskim referentnim trastuzumabom. Detaljnije o studijama biosličnosti se može naći u Javnim izvješćima o ocjeni dokumentacije o lijeku na stranicama EMA-e (86-91) te ekvivalentnim izvješćima FDA-a (94-97).

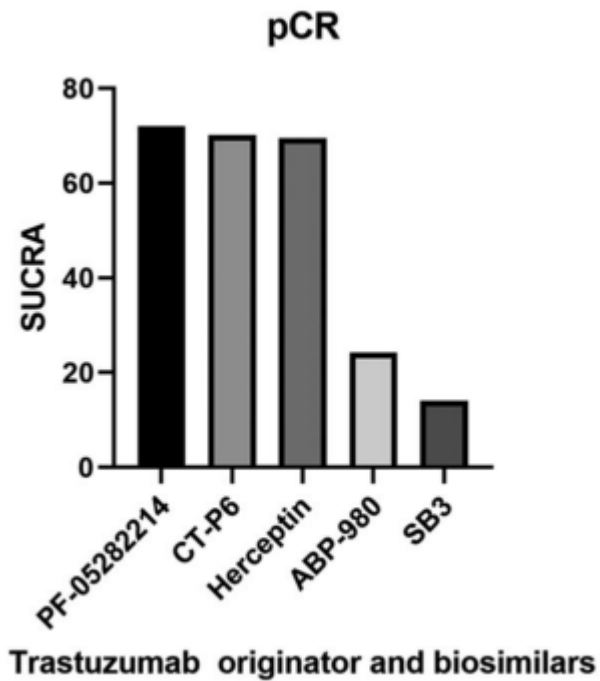
3.5. Zamjenjivosti biosličnog i biološkog lijeka trastuzumaba

Kada govorimo o biosličnim lijekovima ne možemo izostaviti pitanje sličnosti odnosno zamjenjivosti biosličnog i izvornog biološkog lijeka.

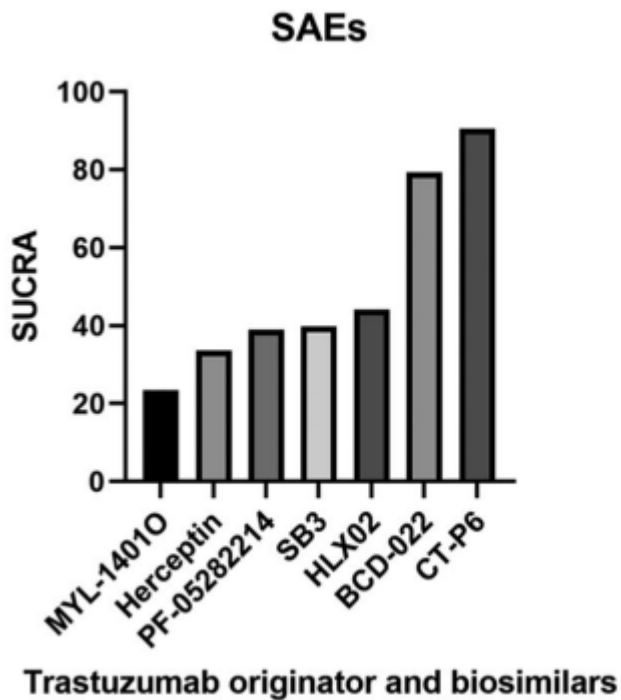
Analiza koju su proveli Liu i suradnici daje uvid u stopu efikasnosti biosličnih i referentnog trastuzumaba te uspoređuje pojavu ozbiljnih nuspojava između referentnog lijeka i njemu biosličnih lijekova (98). Rezultati koje su autori dobili su sažeti u grafičkim prikazima na Slikama 7.-9.:



Slika 7. Stopa odgovora na terapiju (ORR) referentnog trastuzumaba Herceptina i njemu biosličnih lijekova (preuzeto iz 98)



Slika 8. Stopa potpunog patološkog odgovora (pCR) referentnog trastuzumaba Herceptina i njemu biosličnih lijekova (preuzeto iz 98)



Slika 9. Stopa neželjenih događaja referentnog trastuzumaba Herceptina i njemu biosličnih lijekova (preuzeto iz 98)

Iz navedenog autori izvode zaključke da samo jedan od procijenjenih biosličnih lijekova (SB3, Ontruzant[®], Samsung Bioepis) pokazuje statističku razliku u stopi odgovora na terapiju kao i stopi potpunog patološkog odgovora. Pri tome se dva bioslična lijeka izdvajaju po rezultatima potpunog patološkog odgovora, no jedan od njih (CT-P6, Herzuma[®], Celltriona) pokazuje i nešto višu stopu neželjenih događaja, sugerirajući da bi sljedeći po učinku bioslični lijek (PF-05280014, Trazimera[®], Pfizer) bio u konačnici bolji izbor za pacijenta.

Faza III kliničkog istraživanja Herzume[®] (99) nije dala ovako značajne razlike u vidu sigurnosti u usporedbi s referentnim lijekom što bi svakako trebalo uzeti u obzir kod procjene rizika zamjenjivosti. Također, usporedba korištenja referentnog trastuzumaba i biosličnog trastuzumaba Herzume[®] u kombinaciji s pertuzumabom nije pokazala značajne razlike u sigurnosnom profilu (100). Pri tomu su u fokusu bile ozbiljne reakcije povezane s primjenom infuzije, proljevom ili kardiotoksičnosti. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem su bili u skladu s već dostupnim podacima o povoljnijem sigurnosnom profilu kombinacije trastuzumaba i pertuzumaba (101).

Istraživanja provedena na biosličnom lijeku Herzumi[®] koja su uključivala podatke iz kliničke prakse pokazala su slične rezultate dobivene fazom III kliničkog istraživanja između grupe pacijenata u vidu stope potpunog i patološkog odgovora na terapiju, a ujedno i sličnu stopu neželjenih događaja (102). Bitno je napomenuti da su se skupine razlikovale jedino u dobi – bioslični lijek je dobila skupina koju su u prosjeku činili mlađi pacijenti.

Post-marketinško istraživanje, koje je uključivalo do sedam godina praćenja, provedeno na šest biosličnih lijekova u upotrebi u EU pokazuje da nisu identificirani neželjeni događaji koji bi se mogli pripisati isključivo biosličnim lijekovima, sugerirajući da je njihov sigurnosni profil usporediv s onime referentnog lijeka (103). Istraživanje je uključivalo pacijente koji su

promijenili terapiju s referentnog na bioslični lijek i one pacijente koji su započeli terapiju biosličnim lijekom.

3.6. Utjecaj primjene biosličnog lijeka na uštede u zdravstvenom sustavu

Utjecaj na financijsko opterećenje zdravstvenih sustava je jedan od bitnih čimbenika pri poticanju primjene biosličnih lijekova. Biološki lijekovi su u pravilu izrazito skupi, njihovi bioslični lijekovi također, te je nerijetko financijski aspekt limitirajući faktor pri osiguravanju terapijske primjene biološkog lijeka kod pacijenata.

Utjecaj ovisi i o načinu primjene odnosno uvođenja biosličnog lijeka u zdravstveni sustav, koji ovisi o više čimbenika, uključujući i dostupnost, edukaciju kako pacijenata tako i medicinskog osoblja te općeniti stav prema biosličnim lijekovima.

Neupitno je da su jasne smjernice krovnih organizacija potrebne za bolje razumijevanje zamjenjivosti biološkog i biosličnog lijeka kao i stvaranje povjerenja u bioslične lijekova. Primjer utjecaja nedostatka lokalnih jasnih i primjenjivih smjernica nalazimo u susjednoj Federaciji Bosne i Hercegovine, gdje je unatoč dobroj dostupnosti biosličnih lijekova njihov utrošak minimalan (104).

Europska Unija podržava i potiče upotrebu biosličnih lijekova te njihovu zamjenjivost, ali u konačnici puteve edukacije i primjene, razinu na kojoj će se zamjenjivost odvijati i proces nadzora ostavlja regulirati na nacionalnoj razini zemalja članica (105). Također, proces određivanja maksimalne cijene biosličnog lijeka i dinamika cijena referentnog biološkog i njegovog biosličnog lijeka je definirana na nacionalnoj razini zemalja članica.

Proces uvođenja biosličnog trastuzumaba u populaciju pacijenata predstavljen je na podacima iz Italije, gdje je korišten princip od slučaja do slučaja (engl. *case by case*) zbog povećane

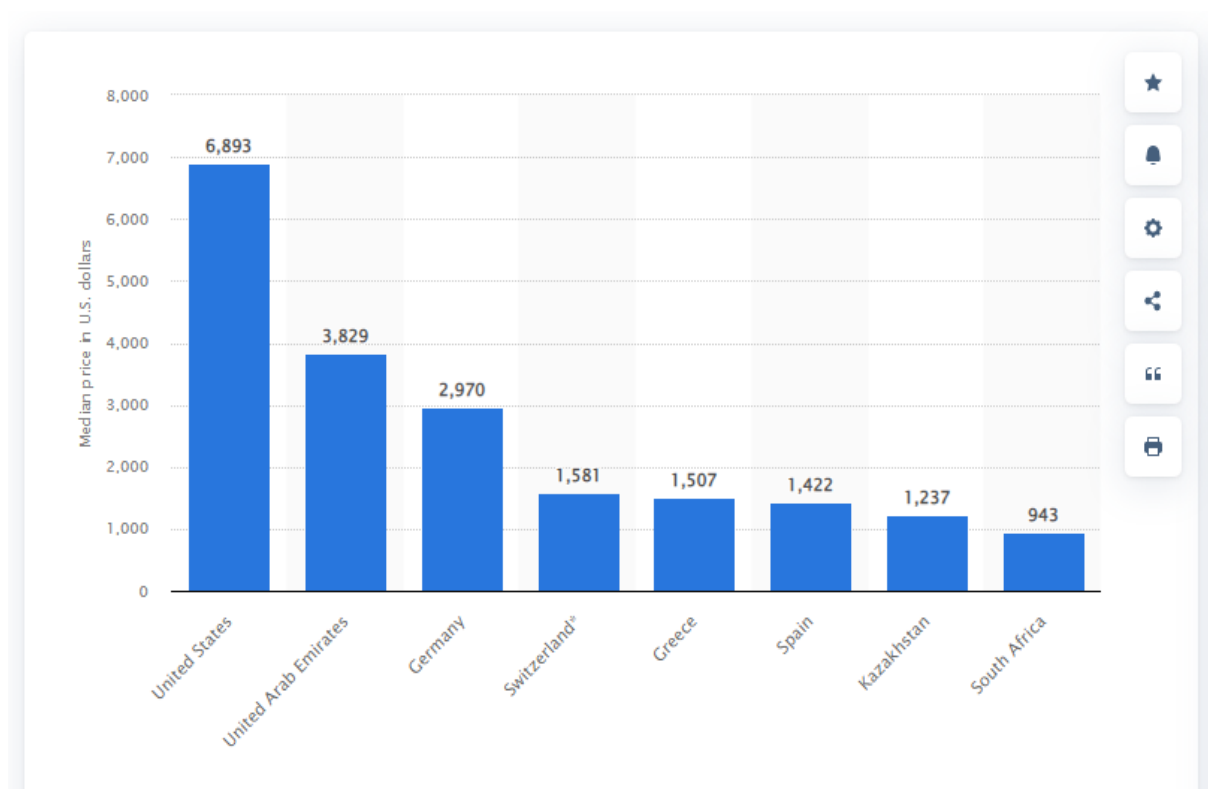
zabrinutosti oko zamjenjivosti referentnog biološkog i biosličnog lijeka kod osjetljive populacije pacijenata oboljelih od karcinoma dojke (106). U dvogodišnjoj procjeni su sudjelovala tri od pet biosličnih lijekova koji su bili odobreni za stavljanje u promet, Kanjinti[®], Herzuma[®] i Ontruzant[®]. Stabilni pacijenti koji su već primali terapiju referentnim lijekom nisu mijenjali terapiju. Bioslični lijek je uveden samo novim pacijentima, te se omjer primjene referentnog i biosličnog lijeka mijenjao zbog novih pacijenata na terapiji. Istraživanjem nisu potvrđene veće razlike u sigurnosnom profilu biosličnih lijekova i njihova referentnog lijeka. Također, procjena uštede u dvogodišnjem periodu je prelazila 800.000€ s tendencijom povećanja kroz vrijeme.

Drugačiji pristup zamjenjivosti referentnog biološkog lijeka i njegova biosličnog lijeka je primijenjen u Bavarskoj, gdje je prijelaz na bioslični lijek primijenjen na tri sveučilišne klinike na svim, i postojećim i novim pacijentima, sveukupno preko dvije stotine pacijenata (107). Terapija referentnim lijekom se nastavljala jedino u slučaju da je pacijent regrutiran u kliničkoj studiji ili kod iznimnih slučajeva (kao primjer se navode nuspojave). Bioslični lijek koji je primijenjen u prijelazu je bio Kanjinti[®]. Postupak zamjene je ocijenjen kao uspješan, uz visoku suradljivost i prihvaćanje samih pacijenata ali i medicinskog osoblja.

Također, istraživanjem provedenim na biosličnom lijeku trastuzumabu Herzumi[®] procijenjeno je da je ušteda korištenja biosličnog lijeka iznosila 1474 € (1582 \$) po pacijentu (102).

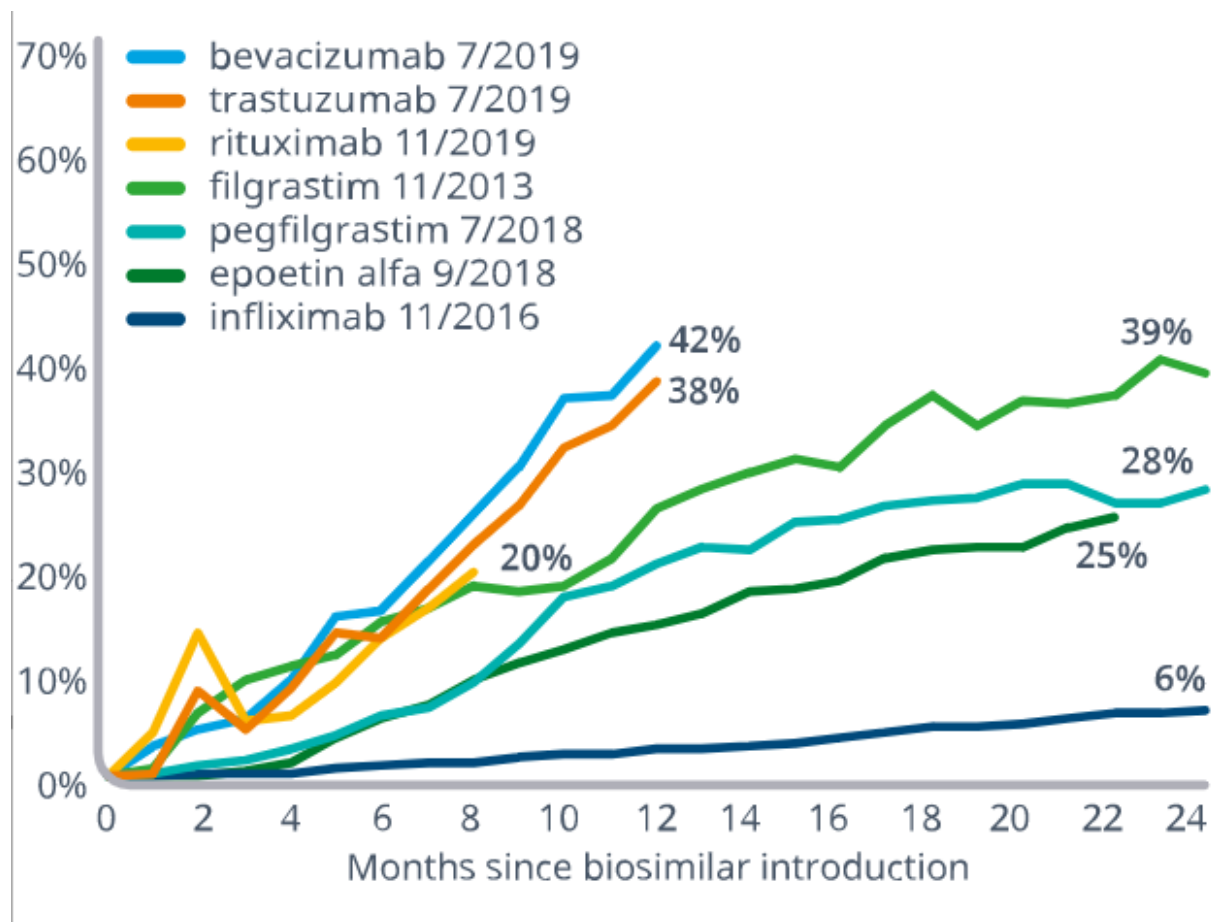
Podatke u korist smanjenja potrošnje korištenjem biosličnog lijeka uz usporediv profil sigurnosti i efikasnosti liječenja daje i istraživanje provedeno na Herticadu[®] u Ruskoj Federaciji. Naime u periodu od ožujka 2016. do prosinca 2017. pokazano je da je primjena Herticada utjecala na smanjenje troškova terapije za 75%, na što je uveliko utjecala 66% niža cijena biosličnog lijeka u odnosu na njegov referentni lijek.

Podaci iz SAD-a također govore u prilog korištenja biosličnih lijekova iako postoji nekoliko različitosti koje utječu na dostupnost biosličnih lijekova u zdravstvenom sustavu. Jedna od njih je i drugačije formiranje cijena za američko tržište koja u konačnici rezultira mnogo višom konačnom cijenom, kao što je vidljivo na Slici 10. (108).



Slika 10. Usporedba medijana cijena referentnog biološkog lijeka trastuzumaba Herceptina u SAD i zemljama svijeta u 2019. godini (preuzeto iz 108)

Na Slici 11. prikazan je rast udjela na američkom tržištu za sedam biosličnih lijekova, od kojih je šest dostupno na tržištu od druge polovice 2018. godine. Bioslični trastuzumab u definiranoj dnevnoj dozi već nakon 12 mjeseci bilježi udio od visokih 38%, a procijenjena ušteda doseže 80 milijardi dolara (109).



Slika 11. Grafički prikaz tržišnog udjela biosličnih lijekova, uključujući i trastuzumab, kroz mjesec nakon pojave na američkom tržištu (preuzeto iz 109)

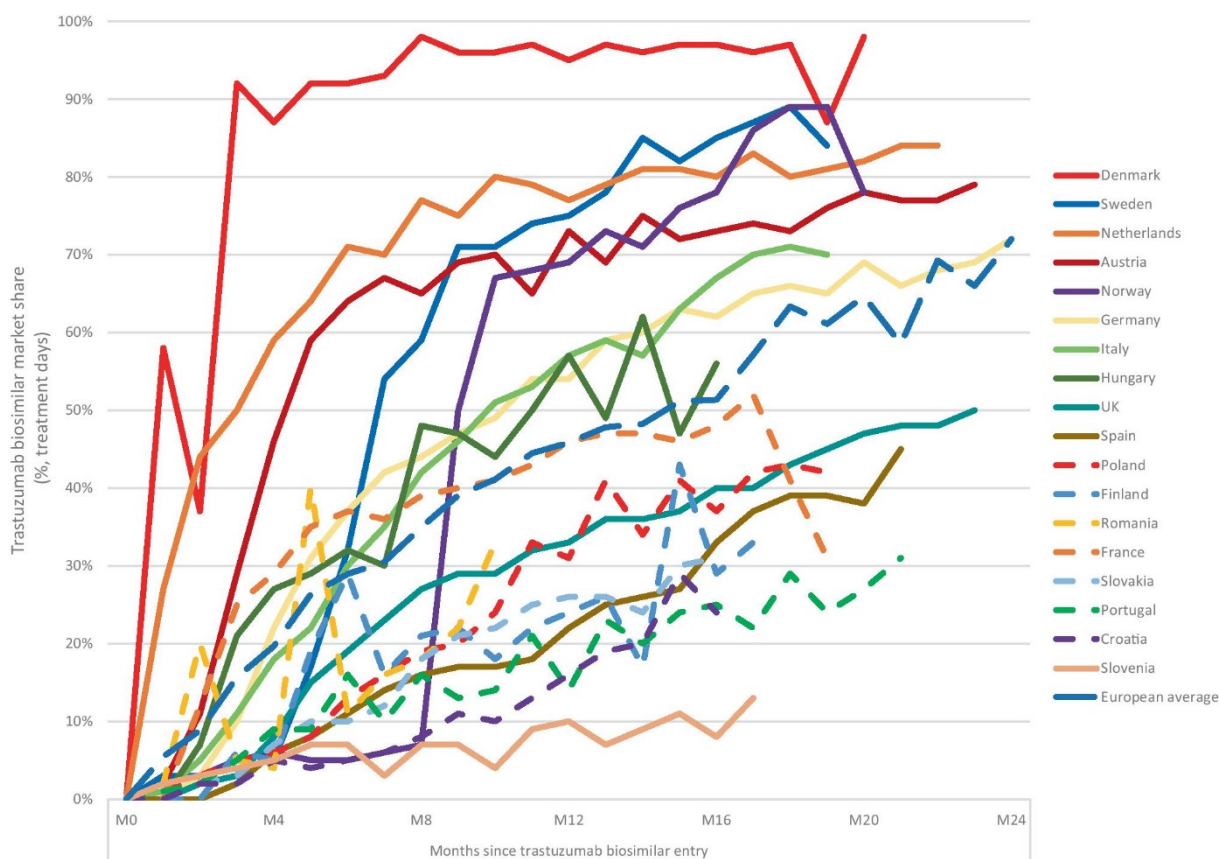
3.7. Pristup kod zemalja članica Europske Unije

Procjenom napravljenom na modelu pet europskih zemalja (engl. *EU-5 countries*), koji je uključivao Ujedinjeno Kraljevstvo, Francusku, Njemačku, Španjolsku i Italiju, procijenjeno je da bi korištenje biosličnih lijekova donijelo uštedu od 172 milijuna eura. Štoviše korištenjem biosličnog lijeka terapija trastuzumabom bi bila dostupnija, i to u 622–3688 pacijenata više nego korištenjem referentnog biološkog lijeka Herceptina (110).

Analize provedene na stvarnim podacima podupiru ove rezultate; primjer je ušteda pokazana u španjolskom zdravstvenom sustavu koja kumulativno u periodu od 2020.-2022. godine iznosi 104.6 milijuna eura za trastuzumab (111).

Momentum u povećanju tržišnog udjela biosličnih lijekova u Europskoj Uniji svakako je pridonio i sustav javne nabave, kako nacionalne tako i regionalne (112).

Usko povezana sa sustavom javne nabave i dostupnosti biosličnih lijekova u zdravstvenom sustavu je edukacija populacije o sigurnosti, efikasnosti i primjeni biosličnih lijekova (113); ovo se odnosi i na medicinsko osoblje koje je zaduženo za propisivanje i primjenu lijeka ili nadzor primjene lijeka kod pacijenata, ali i na populaciju pacijenata koji nisu razvili povjerenje u bioslične, a možda čak ni biološke lijekove. U prilog ovom zaključku govore i podaci da se kod zemalja koje su povijesno pokazale nisku stopu propisivanja bioloških lijekova, tržišni udio biosličnih lijekova nije mnogo promijenio ni nakon što je došlo do korekcije cijene na tržištu. Slika 12. prikazuje udio biosličnog trastuzumaba u zemljama članicama, ali i usporedbu s europskim prosjekom.



Slika 12. Grafički prikaz udjela biosličnog trastuzumaba na tržištu po mjesecima nakon pojave u različitim zemljama članicama Europske Unije (preuzeto iz 113)

Primijećene razlike u propisivanju biosličnog trastuzumaba pripisuju se upravo manjku iskustva, nedovoljnoj edukaciji i posljedično nedostatnom povjerenju u biološke i bioslične lijekove.

3.8. Bioslični trastuzumab u Republici Hrvatskoj

Slično kao i u svijetu, trastuzumab je u Hrvatskoj uvršten na Popis posebno skupih lijekova, dio Osnovne liste lijekova. Lijekove s Popisa posebno skupih lijekova u cijelosti financira Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO), a primjenjuju se u bolničkom liječenju odnosno bolničkom kanalu (114).

Od odobrenja za stavljanje u promet prvog biosličnog trastuzumaba krajem 2017. godine i u Hrvatskoj primjećujemo trend polaganog prijelaza na primjenu biosličnih lijekova u terapiji.

U Tablici 3. prikazan je kvantitativni odnos potrošnje referentnog i biosličnog lijeka kroz interval od odobrenja za stavljanje u promet i same kliničke primjene 2018. godine do 2021. godine.

Podaci su prikazani za farmaceutski oblik prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, koji je prisutan i kod izvornog i biosličnih trastuzumaba.

Tablica 3. Prikaz potrošnje referentnog lijeka trastuzumaba i biosličnog lijeka trastuzumaba u obliku praška za koncentrat za otopinu za infuziju u Republici Hrvatskoj

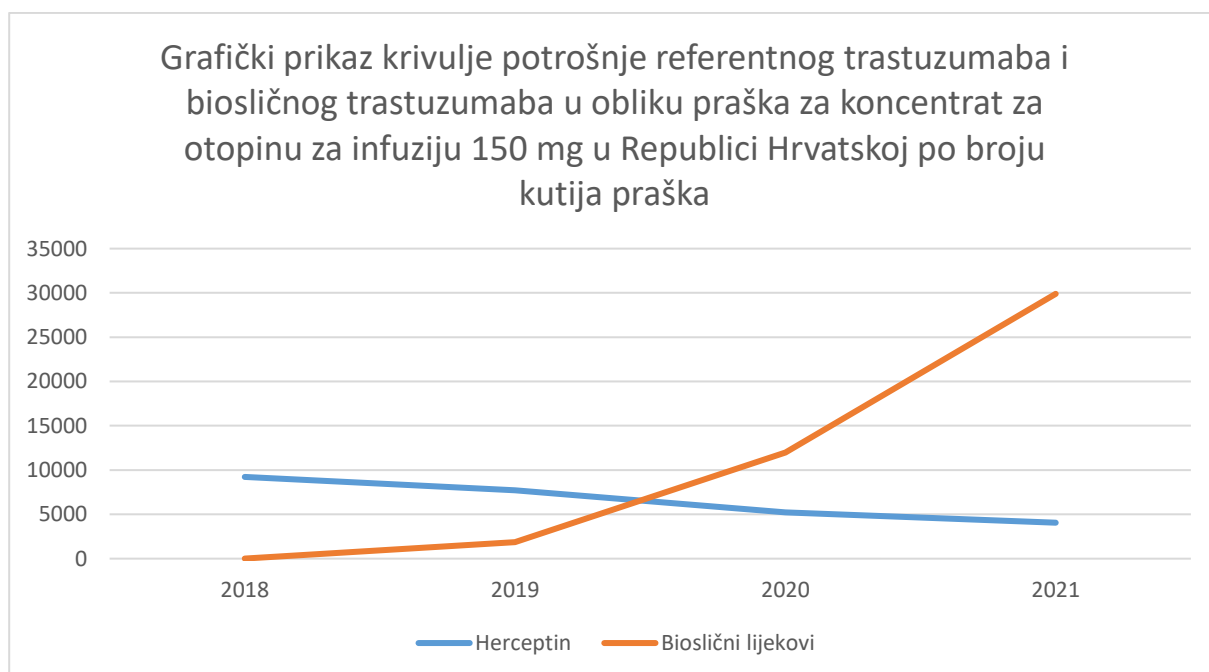
	Referentni trastuzumab-Herceptin®		Bioslični trastuzumabi			
	1×150 mg (prašak za koncentrat za otopinu za infuziju)				1×420 mg (prašak za koncentrat za otopinu za infuziju)	
Godina	Broj kutija	Iznos (kn)	Broj kutija	Iznos (kn)	Broj kutija	Iznos (kn)
2018.	9.225,87	39.334.404,49	9	29.305,23	0	0
2019.	7.717,59	25.173.459	1 861.65	5.987.211	29	268.767
2020.	5.224,73	15.332.415	11.984.68	34.883.362	86	703.313
2021.	4.058,43	11.920.546	29.894.35	86.993.188	63	517.807
Ukupno	26.226,62	91.760.824	43.749.68	127.893.066	178	1.489.887

Bioslični trastuzumab se danas na hrvatskom tržištu može naći u dvije doze, kao prašak za koncentrat za otopinu za infuziju od 150 mg i 420 mg. Oba praška se rekonstituiraju u otopinu približne koncentracije 21 mg/ml i primjenjuju u udarnoj dozi od minimalno 4 mg/kg tjelesne težine ili pak dozi održavanja od minimalno 2 mg/kg tjelesne težine. Bočica farmaceutske doze (jačine) od 150 i 420 mg/ml su na hrvatskom tržištu registrirane kao jednokratne doze, sukladno registraciji pri EMA-i, a njihovom rekonstitucijom se dobiva 7.4 ml odnosno 21 ml otopine za jednokratnu primjenu. Na tržištu još postoji i farmaceutska jačina od 60 mg praška biosličnog trastuzumaba trgovačkog imena Zercepac®. Informacije o farmaceutskim prezentacijama i dozama biosličnih trastuzumaba na tržištu Europske Unije mogu se naći u Tablici 4.

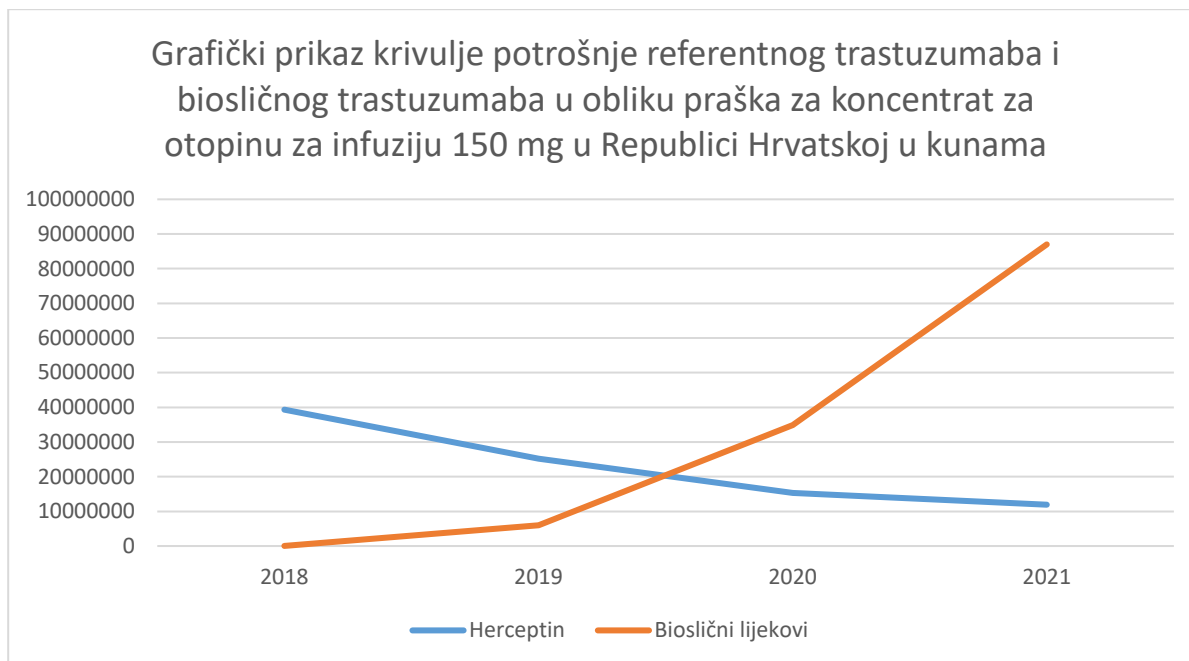
Tablica 4. Farmaceutske prezentacije i doze biosličnih trastuzumaba u obliku praška za koncentrat za otopinu za infuziju odobrenih za stavljanje u promet na području EU

	60 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju	1×150 mg (prašak za koncentrat za otopinu za infuziju)	1×420 mg (prašak za koncentrat za otopinu za infuziju)
Herceptin®	x	✓	x
Herzuma®	x	✓	✓
Kanjinti®	x	✓	✓
Ogivri®	x	✓	✓
Ontruzant	x	✓	✓
Trazimera®	x	✓	✓
Zercepac®	✓	✓	✓

U nastavku se nalaze grafički prikazi (Slika 13. i 14.) omjera potrošnje doze od 150 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju među izvornim i biosličnim lijekovima te usporedba utroška u Republici Hrvatskoj u kunama.



Slika 13. Grafički prikaz krivulje potrošnje referentnog lijeka trastuzumaba i biosličnog lijeka trastuzumaba u obliku praška za koncentrat za otopinu za infuziju 150 mg u Republici Hrvatskoj po broju kutija praška



Slika 14. Grafički prikaz krivulje potrošnje referentnog lijeka trastuzumaba i biosličnog lijeka trastuzumaba u obliku praška za koncentrat za otopinu za infuziju 150 mg u Republici Hrvatskoj u kunama

Iz navedenih podataka, dobivenih od HALMED-a, vidljivo je da Hrvatska slijedi trendove EU, povećavajući potrošnju biosličnih lijekova i njihov udio u terapijskoj primjeni.

Pri tomu se ukupni relativni broj kutija trastuzumaba 150 mg praška za koncentrat za otopinu za injekciju utrošenih za liječenje povećavao kroz godine, s približno 9.235 kutija 2019. godine do približno 33.953 utrošene kutije 2021. godine, čineći time porast od preko 267%. Potrebno je napomenuti da ove kalkulacije nisu u obzir uzele utrošak 420 mg doze praška za koncentrat za otopinu za infuziju. Jednostavnom kalkulacijom, ako u obzir uzmemo primjenu najveće doze održavanja od 6 mg/kg, koja se daje kod metastatskog raka dojke ili želuca, bočica doze od 420 mg sadrži koncentraciju trastuzumaba koja odgovara tjelesnoj težini od 70 kg. Iz toga možemo zaključiti da je broj potrošenih kutija odnosno bočica, obzirom da kutija sadrži jednu bočicu, u ovom slučaju odgovara barem jednoj primijenjenoj dozi održavanja. Čak i ako se pritom u obzir uzme i višak lijeka koji zaostaje u ampulama, porast utroška lijeka je i dalje nedvojbeno

povezan s većim brojem terapije i većim brojem pacijenata kojima je ova terapija bila dostupna (115).

Pritom je bitno napomenuti da je trenutno u Republici Hrvatskoj na snazi sustav određivanja cijene lijeka u skladu sa Zakonom o izmjenama i dopunama Zakona o lijekovima (116), čime je uveden koncept najviše dozvoljene cijene lijeka na veliko. Ona predstavlja najvišu moguću cijenu po kojoj veleprodaje i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet mogu prodavati lijek, te najvišu moguću cijenu koju HZZO može utvrditi za lijek u postupku uvrštavanja na listu lijekova ili usklađivanje cijene kod onih lijekova koji su već uvršteni u postojeće liste lijekova.

Najviša dozvoljena cijena lijeka trastuzumaba 150 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju, 1 bočica s praškom, na veliko za 2022. godinu iznosila je 3.276,29 kn (434,84 EUR) (117). Za usporedbu, cijena istog pakiranja i doze trastuzumaba je 2019. godine iznosila 3.937,39 kn, što bi upućivalo na korekciju cijene od -17%. Podaci o maksimalnim cijenama trastuzumaba u Republici Hrvatskoj u razdoblju od pojave biosličnih lijekova do 2022. godine predstavljeni su u Tablici 5.

Tablica 5. Maksimalna cijena trastuzumaba u Republici Hrvatskoj 2019.-2022. godine

	2019.	2020.	2021.	2022.
Herceptin 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, 1 bočica s praškom	3.937,39 kn	3.370,28 kn	3.322,76 kn	3.276,29 kn
Herzuma 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, 1 bočica s praškom	3.937,39 kn	3.370,28 kn	3.322,76 kn	3.276,29 kn
KANJINTI 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, 1 bočica s praškom	3.937,39 kn	3.370,28 kn	3.322,76 kn	3.276,29 kn
Ogivri 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, jedna bočica s praškom	3.937,39 kn	3.370,28 kn	3.322,76 kn	3.276,29 kn
Trazimera 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, 1 bočica s praškom	3.937,39 kn	3.370,28 kn	3.322,76 kn	3.276,29 kn
Zercepac 150 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju, 1 bočica s praškom	/	3.370,28 kn	3.322,76 kn	3.276,29 kn
Ukupno ušteda % (kumulativno)	/	14%	1.4% (16%)	1.4% (17%)

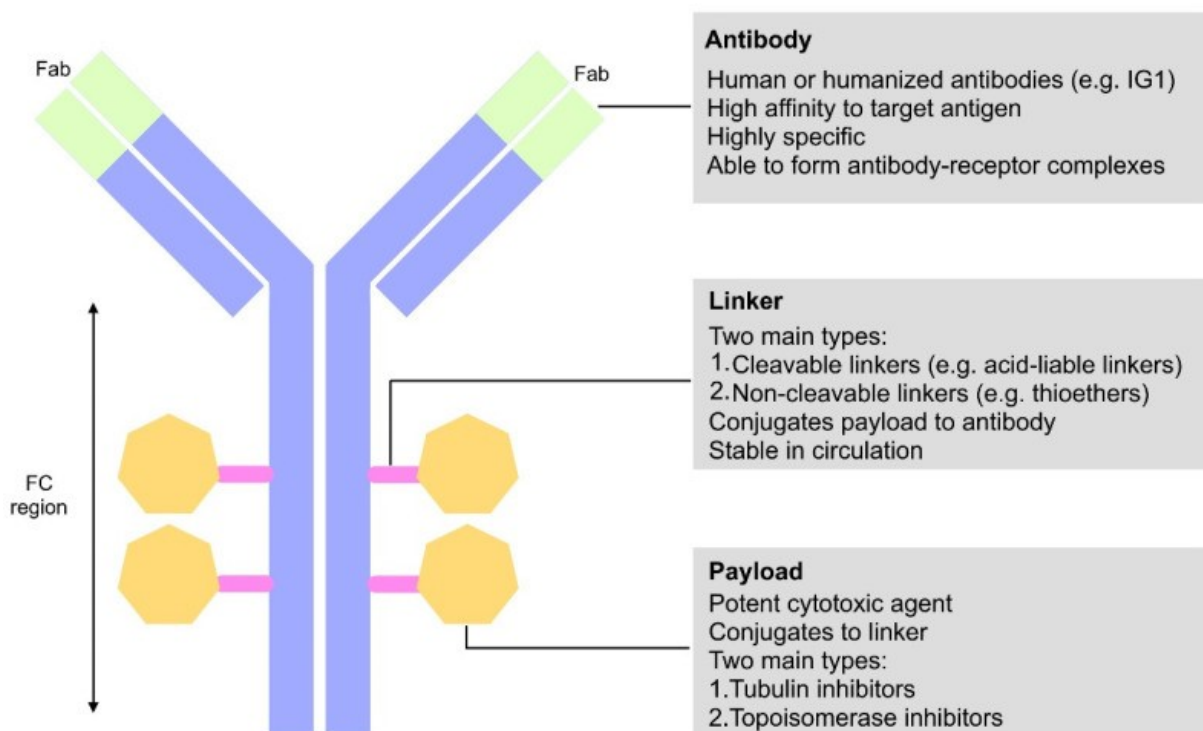
4. RASPRAVA

Nasljeđe trastuzumaba je izuzetno. Ovaj lijek se potpuno opravdano smatra revolucionarnim lijekom u liječenju HER 2 pozitivnog karcinoma dojke, obzirom da se njegovom primjenom postiglo značajno produženje stope preživljavanja i smanjenje recidiva karcinoma dojke. Meta-analiza iz 2021. godine, koja je uključivala podatke više od 13.000 pacijenata, pokazala je da je primjena trastuzumaba kod karcinoma dojke ranog stupnja umanjila mortalitet za 33% u odnosu na terapijski pristup kada se primjenjivala samo kemoterapija (118). Također, ovom meta-studijom pokazan je i značajan utjecaj trastuzumaba na stopu recidiva karcinoma, za koju se procjenjuje da je njegovom primjenom smanjena za više od 30%. Perez i suradnici pokazali su da je dodavanje trastuzumaba kemoterapiji podignulo stopu 10-godišnjeg preživljavanja sa 75% na čak 85% (119). Iz navedenog je očit utjecaj koji trastuzumab ima na jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu, karcinom dojke.

Iako su mehanizmi djelovanja još uvijek djelomično nejasni, prvenstveno zbog svoje kompleksnosti zbog utjecaja na različite signalne puteve, koji su često u međusobno ovisnim odnosima, jasno je da je HER 2 receptor, koji je pojačano eksprimiran na stanicama karcinoma, meta trastuzumaba. Djelovanje na HER 2 receptor trastuzumab pokazuje na nekoliko zasebnih razina: i na razini utišanja signala koje taj receptor provodi, i na razini njegova uništenja te i na razini uništenja same promijenjene stanice.

Važnost trastuzumaba u onkologiji treba razmotriti i u kontekstu vremena kada je ovaj lijek odobren u EU i SAD-u, ali i svijetu, odnosno stupnja razvoja biotehnologije u to vrijeme. Naime, izuzetni utjecaj trastuzumaba na stopu preživljavanja i smanjenje recidiva prilikom primjene kod karcinoma dojke dao je novu ideju i usmjerenje terapijskog pristupa nekima od najtežih tipova karcinoma, i to ne samo onima koji pokazuju prekomjernu ekspresiju HER receptora. Moderni terapijski pristupi su se isprva temeljili na monoklonskim protutijelima

općenito, pokušavajući stvoriti protutijela koja bi po uzoru na trastuzumab blokirala neki dio signalne kaskade razvoja, rasta i širenja tumora. No zatim se istraživanja šire i na kombinacije monoklonskog protutijela i nekog drugog lijeka, nerijetko citostatika, koji u pravilu svojim sinergističkim učinkom pokazuju još povoljniji utjecaj na stopu preživljavanja u odnosu na samo monoklonsko protutijelo (120, 121). Uspješnost kombiniranih terapija bila je pokretač novog pristupa ciljane imunoterapije, u obliku konjugata protutijela i citostatika koji su međusobno vezani poveznicom čija je karakteristika da puca tek nakon ulaska konjugata u ciljnu stanicu, kao što je i pojašnjeno na shematskom prikazu na Slici 15.



Slika 15. Konjugat protutijela i citostatika (preuzeto iz 121)

Dva konjugata trastuzumaba registrirani su na području EU i SAD-a do danas, pri čemu je drugi konjugat dobio odobrenje za stavljanje u promet u 2021. odnosno 2022. godini, potvrđujući interes za ovo područje terapijskih mogućnosti. Konjugati otvaraju dodatne mogućnosti prilagođenije, primjenjivije i uspješnije terapije. Kombinacijom sa citostatikom može se preciznije djelovati na ciljane stanice, a poveznica (engl. *linker*), koja puca nakon ulaska u stanicu, pridonosi boljem sigurnosnom profilu lijeka. Time se dolazi do potencijalno superiornijeg oblika terapije u odnosu na monoterapiju trastuzumabom ili na terapiju u kombinaciji s drugim lijekovima. Popis registriranih konjugata zaključno s 2022. godinom (122) i relevantni detalji ovih lijekova navedeni su u Tablici 6.

Tablica 6. Pregled konjugata trastuzumaba registriranih na području EU i SAD-a do kraja 2022. godine

Djelatna tvar	Sinonimi	Naziv lijeka/ zaštićeno ime	Proizvođač	Datum odobrenja	
				EMA	FDA
Trastuzumab emtansin	ado-trastuzumab emtansine, T-DM1	Kadcyla	Genentech i Roche	Veljača 2013.	Svibanj 2019.
Trastuzumab deruxtecan	fam-trastuzumab deruxtecan-nxk, DS-8201a, T-DXd	Enhertu	AstraZeneca/ Daiichi Sankyo	Siječanj 2021.	Svibanj 2022.

Svejedno, za razvoj konjugata, kao i za potrebna klinička istraživanja i registraciju za odobrenje za stavljanje u promet, potrebno je vrijeme koje pacijenti s pozitivnom HER 2 karcinomima nemaju, stoga je primjena trastuzumaba i dalje vrlo aktualna i bitna u liječenju, a primjena biosličnih trastuzumaba pokazuje mjerljiv utjecaj na sve veću dostupnost terapije.

Osim u terapiji HER 2 pozitivnog karcinoma dojke, trastuzumab se pokazao uspješan, ili barem mjerljivog učinka, i kod terapije drugih karcinoma koji pokazuju prekomjernu ekspresiju HER 2

receptora na svojim stanicama, uključujući primjenu kao monoterapija u neoadjuvantnom ili u adjuvantnom okruženju. Utjecaj je pokazao i kod ranih i kod uznapredovalih stadija karcinogeneze odnosno kod metastatskog oblika, te je za oba i indiciran u SAD-u i EU kod karcinoma dojke. Činjenica da u karcinome na koje je trastuzumab pokazao učinak spadaju neki od vodećih uzročnika smrti u svijetu - karcinom pluća i gastrointestinalnog trakta, pokazuje i dokazuje veliki terapijski potencijal trastuzumaba pa su ova područja u statusu intenzivnih istraživanja.

Podaci u Tablici 3 upućuju na povećanje korištenja biosličnog trastuzumaba u odnosu na korištenje originalnog biološkog lijeka Herceptina u Republici Hrvatskoj u periodu od 2019.-2022. godine, kada su bioslični lijekovi postali dostupni za primjenu.

Iz predstavljenih podataka je vidljivo da je povećanje korištenja biosličnih trastuzumaba apsolutno, odnosno da nije obrnuto recipročno smanjenju korištenja originalnog lijeka, što upućuje na to da se lijek administrira većem broju pacijenata u usporedbi s periodom s početka ove analize.

Potrebno je napomenuti da je izvorni lijek Herceptin dostupan i u subkutanoj izvedbi, u dozi od 600 mg otopine za injekciju u bočici, koja se daje pacijentu u cijelosti neovisno o tjelesnoj težini bolesnika i za koju nije potrebna udarna doza (122). Iako postoje podaci da se subkutanom primjenom u plazmi postiže koncentracija na donjoj granici intervala učinkovitosti u usporedbi s intravenskom primjenom, ovaj oblik nudi mnoge prednosti. Kao primjere prednosti možemo navesti fleksibilnost rasporeda primjene obzirom na kratko vrijeme potrebno za administraciju injekcije u usporedbi s infuzijom, zatim mogućnost samoprimjene kao i dodatne uštede (123). Obzirom da je subkutani oblik pod patentnom

zaštitom, tek isticanjem patenata, oko 2030. godine, može se očekivati da će se na tržištu pojaviti veći broj biosličnih lijekova i u ovom obliku primjene.

Kada govorimo o biosličnim lijekovima nije moguće ne osvrnuti se na problematiku zamjenjivosti referentnog biološkog lijeka s njegovim biosličnim lijekovima.

Biološki lijekovi su iznimno velike molekule koje proizvode biološki organizmi i time je učestalost različitosti od molekule do molekule, serije do serije, lijeka do lijeka izuzetna. Potvrđeno je to i na primjeru trastuzumaba kada je originalni lijek uspoređivan s četiri bioslična lijeka na tržištu te su nađene varijacije u veličini, naboju i glikozilaciji proteina monoklonskog protutijela, no usprkos tomu pokazana je generalna sličnost strukture odnosno funkcionalnosti za svaki istraživani bioslični lijek (124).

U Europskoj Uniji postoji nekoliko pristupa zamjenjivosti, a one su određene nacionalnim regulativama zemalja članica. Pritom većina zemalja članica ne dopušta izravnu zamjenjivost, no mnoge potiču zamjenjivost pod nadzorom liječnika.

Kako inicijalni zakonski okvir datira iz 2005. godine, pristupi zamjenjivosti i preporuke se mijenjaju kako podaci postaju dostupniji u realnom vremenu. Preporuke se službeno izdaju u obliku smjernica Europske agencije za lijekove i ti se dokumenti redovito zanojavaju, pa tako je od 2005. godine izdano dvanaest smjernica vezanih uz biološke i bioslične lijekove, od kojih je većina barem jednom zanojvena.

Ipak, nedostaje krovni propis koji bi dao konkretnije smjernice prvenstveno liječnicima, a posljedično i pacijentima te javnosti, za propisivanje i zamjenjivost biosličnih lijekova. Isto je identificirala i Europska agencija za lijekove te je u rujnu 2022. godine izdala izjavu kojom je potvrdila da su bioslični lijekovi koji su odobreni na području Europske Unije međusobno zamjenjivi, kao i zamjenjivi sa svojim referentnim biološkim lijekom (125). Izjava je rezultat

iskustva koje je EMA stekla kroz kliničku praksu kao i znanja koje je stečeno kroz višegodišnje evaluacije i praćenje kvalitete i sigurnosti biosličnih lijekova obzirom da je 2006. godine na području EU je odobreno 86 biosličnih lijekova.

Osim čvrstog stava i važnosti edukacije po pitanju biosličnih lijekova, važan utjecaj na uštede putem zamjenjivosti čini i javna nabava kojom se ova klasa lijekova uključuje u bolnički sustav. Sustav javne nabave je također reguliran na nacionalnoj razini, a kroz njega je i definirana cijena biosličnih lijekova. U mnogim državama članicama EU ona je izražena kao najviša dopuštena cijena koju bioslični lijek može tražiti u odnosu na referentni lijek, a u praksi cijene biosličnih lijekova dosežu i do 40% manju cijenu u odnosu na referentni lijek (125).

Sustav javne nabave još je jedan put brzog prodora biosličnih lijekova u zdravstveni sustav, posebice kroz nacionalne sustave lista lijekova i bolničke kanale, iako nije jedini kao ni presudni u čimbenik u povećanju tržišnog udjela biosličnih lijekova odnosno njihovoj primjeni u kliničkoj praksi. Ovdje dolazimo i do važnosti edukacije o biološkim i biosličnim lijekovima, koja bi se trebala podići na višu razinu, prvenstveno kod medicinskog osoblja koje raspolaže ovim resursima, ali i kod opće populacije (126).

S time na umu može se izraziti nada da će trastuzumab biti vremenom sve dostupniji pacijentima diljem svijeta, jer se procjenjuje da ga u razdoblju od 2005.-2015. godine nije primilo čak do 59.5% pacijenata s dijagnozom HER 2 pozitivnog karcinoma dojke (127).

5. ZAKLJUČAK

Isticanjem zaštite podataka, marketinške ekskluzivnosti i patentnih zaštita na tržištu se počinju pojavljivati bioslični lijekovi koji donose određene prednosti u odnosu na izvorni biološki lijek. Prvenstveno se radi o financijskom aspektu, obzirom da se biološki lijekovi koriste kod terapija kompleksnih i teških stanja i bolesti, kao što je i karcinom. Ovisno o lokalnim i regionalnim smjernicama, bioslični lijekovi bi po propisima trebali biti jeftiniji ili barem jednake cijene kao izvorni lijek. Proizvođači biosličnih lijekova također ciljaju ponuditi proizvod manje nabavne cijene nego što je to izvorni proizvod, kako bi plasirali lijek na tržište i bili konkurentni. U tomu im uvelike i pomaže manji obujam kliničkih studija i studije ekvivalencije koje trebaju provesti kako bi registrirali lijek. Pojedine zemlje uvjetuju i snižavanje cijene izvornog lijeka nakon što bioslični lijekovi postanu dostupni na tržištu, druge organiziraju javne nabave na nacionalnoj ili regionalnoj razini kako bi terapija bila dostupnija pacijentima. Treba uzeti u obzir i da veći broj biosličnih lijekova na tržištu i njihova veća potrošnja utječu i na cijenu proizvodnje samog lijeka i cijenu njegovih sirovina i proizvodnog procesa, tako da se opravdano može očekivati daljnje smanjenje cijene u budućnosti u skladu s osnovnim ekonomskim zakonitostima.

Dosadašnji podaci pokazuju da se prisustvom biosličnih lijekova značajno smanjuju troškovi zdravstvenog sustava čime je terapija dostupnija pacijentima. Trastuzumab ovdje nije iznimka, što je potvrđeno mnoštvom studija u cijelome svijetu, neovisno o proizvođaču ili načinu uvođenja u sustav zdravstvene zaštite. Neke od tih studija, provedene u posljednje vrijeme, predstavljene su u ovome radu (106, 107, 109-113). Podaci HALMED-a, prikazani u ovome radu, pokazuju da Republika Hrvatska prati Europske trendove po pitanju uvođenja biosličnog trastuzumaba u sustav liječenja karcinoma dojke i želuca, kao zasad registriranih indikacija ovog lijeka.

Ipak, potrebno je dodatno raditi na edukaciji medicinskog osoblja i time sagraditi povjerenje i u biološke, a time i bioslične lijekove. Usporedno potrebno je i pacijente informirati i educirati o mogućnostima korištenja biosličnog lijeka kao terapijske alternative izvornom lijeku.

6. LITERATURA

1. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001;127–137.
2. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer.* 2001 Sep;37 Suppl 4:S3-8.
3. Lonardo F, Di Marco E, King CR, Pierce JH, Segatto O, Aaronson SA, Di Fiore PP. The normal erbB-2 product is an atypical receptor-like tyrosine kinase with constitutive activity in the absence of ligand. *New Biol.* 1990;2:992–1003.
4. Marchini C, Pietrella L, Kalogris C, Garulli C, Gabrielli F, Quaglino E, Iezzi M, Pupa SM, Tagliabue E, Amici A. HER2-Driven Carcinogenesis: New Mouse Models for Novel Immunotherapies. *Oncogene and Cancer - From Bench to Clinic.* InTech; 2013.
5. Jin Q, Esteva FJ. Cross-talk between the ErbB/HER family and the type I insulin-like growth factor receptor signaling pathway in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2008 Dec;13(4):485-98.
6. Rockland Immunochemicals, Inc.: HER2 Signaling Antibodies. Available from: <https://www.rockland.com/resources/her2-signaling-antibodies/>. Accessed December 12, 2022.
7. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, Symmans WF, Pusztai L, Bloom KJ. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist.* 2003;8(4):307-25.
8. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH: Trastuzumab. *Oncologist.* 2011;16(6):800-10.
9. Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance. *Breast Cancer Res.* 2006;8(6):215.

10. Sharma R, Kameswaran M, Pandey U, Dash A. Dose-dependent cell cycle arrest and apoptosis in HER2 breast cancer cells by¹⁷⁷Lu-CHX-A"-DTPA-Trastuzumab. *J Cancer Res Ther.* 2020 Oct-Dec;16(6):1426-1434.
11. Yan M, Schwaederle M, Arguello D, Millis SZ, Gatalica Z, Kurzrock R. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev.* 2015 Mar;34(1):157-64.
12. European Commission (EC): Breast cancer burden in EU-27 Available from: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast_cancer_factsheet-Dec_2020.pdf. Accessed February 02, 2023.
13. Wysocka J. New WHO classification of breast tumours – as published in 2019. *Nowotwory Journal of Oncology* 2020; 70: 250–252.
14. Exman P, Tolaney SM. HER2-positive metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2021 Jan;19(1):40-50.
15. Vega Cano KS, Marmolejo Castañeda DH, Escrivá-de-Romaní S, Saura C. Systemic Therapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Current and Future Trends. *Cancers.* 2023; 15(1):51.
16. Sassen A, Rochon J, Wild P, Hartmann A, Hofstaedter F, Schwarz S, Brockhoff G. Cytogenetic analysis of HER1/EGFR, HER2, HER3 and HER4 in 278 breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2008;10(1):R2.
17. Chen S, Qiu Y, Guo P, Pu T, Feng Y, Bu H. FGFR1 and HER1 or HER2 co-amplification in breast cancer indicate poor prognosis. *Oncol Lett.* 2018 Jun;15(6):8206-8214.

18. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177-82.
19. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 1:S23-8.
20. Tovey SM, Brown S, Doughty JC, Mallon EA, Cooke TG, Edwards J. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumours. *Br J Cancer*. 2009 Mar 10;100(5):680-3.
21. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, Abdulkarim B. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 20;24(36):5658-63.
22. Kallioniemi OP, Holli K, Visakorpi T, Koivula T, Helin HH, Isola JJ. Association of c-erbB-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer*. 1991 Nov 11;49(5):650-5.
23. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Imperatore V, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Ferraraccio F. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J Surg*. 2007 Jul;31(7):1458-68.
24. Gunturu KS, Woo Y, Beaubier N, Remotti HE, Saif MW. Gastric cancer and trastuzumab: first biologic therapy in gastric cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2013 Mar;5(2):143-51.

25. Abrahao-Machado LF, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. *World J Gastroenterol*. 2016 May 21;22(19):4619-25.
26. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
27. Kim TH, Cho HD, Choi YW, Lee HW, Kang SY, Jeong GS, Choi JH, Ahn MS, Sheen SS. Trastuzumab-based palliative chemotherapy for HER2-positive gastric cancer: a single-center real-world data. *BMC Cancer*. 2021;21:325.
28. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC, Chong JL, López-Sánchez RI, Price T, Gladkov O, Stoss O, Hill J, Ng V, Lehle M, Thomas M, Kiermaier A, Rüschoff J. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2015 Jul;18(3):476-84.
29. Chan DS, Twine CP, Lewis WG. Systematic review and meta-analysis of the influence of HER2 expression and amplification in operable oesophageal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2012 Oct;16(10):1821-9.
30. Gowryshankar A, Nagaraja V, Eslick GD. HER2 status in Barrett's esophagus & esophageal cancer: a meta analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2014 Feb;5(1):25-35.
31. Nagaraja V, Eslick GD. HER2 expression in gastric and oesophageal cancer: a meta-analytic review. *J Gastrointest Oncol*. 2015 Apr;6(2):143-54.

32. Han L, Pan C, Ni Q, Yu T. Case Report: Herceptin as a Potentially Valuable Adjuvant Therapy for a Patient With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol.* 2021 Feb 1;10:600459.
33. Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, Kerns B, Olt G, Kinney R, Soper JT, Dodge R, Clarke-Pearson DL, Marks P, et al. Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 1990 Jul 1;50(13):4087-91.
34. Luo H, Xu X, Ye M, Sheng B, Zhu X. The prognostic value of HER2 in ovarian cancer: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2018 Jan 30;13(1):e0191972.
35. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, Boothby RA, Horowitz IR. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):283-90.
36. Wilken JA, Webster KT, Maihle NJ. Trastuzumab Sensitizes Ovarian Cancer Cells to EGFR-targeted Therapeutics. *J Ovarian Res.* 2010 Mar 27;3:7.
37. Thouvenin L, Charrier M, Clement S, Christinat Y, Tille JC, Frigeri M, Homicsko K, Michielin O, Bodmer A, Chappuis PO, McKee TA, Tsantoulis P. Ovarian cancer with high-level focal ERBB2 amplification responds to trastuzumab and pertuzumab. *Gynecol Oncol Rep.* 2021 May 19;37:100787.
38. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, D'Amico R, Fyles A, Baron MH, Jürgenliemk-Schulz IM, Kitchener HC, Nijman HW, Wilson G, Brooks S, Gribaudo S, Provencher D, Hanzen C, Kruitwagen RF, Smit VTHBM, Singh N, Do V, Lissoni A, Nout RA, Feeney A, Verhoeven-Adema KW, Putter H,

Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1273-1285.

39. Buza N. HER2 Testing in Endometrial Serous Carcinoma: Time for Standardized Pathology Practice to Meet the Clinical Demand. *Arch Pathol Lab Med*. 2021 Jun 1;145(6):687-691.

40. ClinicalTrials.gov. National Cancer Institute (NCI) (US). Identifier NCT05256225, A Phase II/III Study of Paclitaxel/Carboplatin Alone or Combined With Either Trastuzumab and Hyaluronidase-oysk (HERCEPTIN HYLECTA) or Pertuzumab, Trastuzumab, and Hyaluronidase-zzxf (PHESGO) in HER2 Positive, Stage I-IV Endometrial Serous Carcinoma or Carcinosarcoma. 2022 Feb 25. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05256225> . Accessed March 25, 2023.

41. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, Chambers SK, Secord AA, Havrilesky L, O'Malley DM, Backes F, Nevadunsky N, Edraki B, Pikaart D, Lowery W, ElSahwi KS, Celano P, Bellone S, Azodi M, Litkouhi B, Ratner E, Silasi DA, Schwartz PE, Santin AD. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2044-2051.

42. National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasms. Version 4.2019. Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#site. Accessed October 6, 2019.

43. Bunn PA Jr, Helfrich B, Soriano AF, Franklin WA, Varella-Garcia M, Hirsch FR, Baron A, Zeng C, Chan DC. Expression of Her-2/neu in human lung cancer cell lines by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and its relationship to in vitro cytotoxicity by trastuzumab and chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res*. 2001 Oct;7(10):3239-50.

44. Heinmöller P, Gross C, Beyser K, Schmidtgen C, Maass G, Pedrocchi M, Rüschoff J. HER2 status in non-small cell lung cancer: results from patient screening for enrollment to a phase II study of herceptin. *Clin Cancer Res.* 2003 Nov 1;9(14):5238-43.
45. Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, Planchard D. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. *ESMO Open.* 2021 Oct;6(5):100260.
46. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, Majmudar K, Suzuki M, Lee H, Wistuba II, Fong KM, Toyooka S, Shimizu N, Fujisawa T, Minna JD, Gazdar AF. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res.* 2005 Mar 1;65(5):1642-6.
47. Mazières J, Barlesi F, Filleron T, Besse B, Monnet I, Beau-Faller M, Peters S, Dansin E, Früh M, Pless M, Rosell R, Wislez M, Fournel P, Westeel V, Cappuzzo F, Cortot A, Moro-Sibilot D, Milia J, Gautschi O. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann Oncol.* 2016 Feb;27(2):281-6.
48. de Langen AJ, Jebbink M, Hashemi SMS, Kuiper JL, de Bruin-Visser J, Monkhorst K, Thunnissen E, Smit EF. Trastuzumab and paclitaxel in patients with EGFR mutated NSCLC that express HER2 after progression on EGFR TKI treatment. *Br J Cancer.* 2018 Aug;119(5):558-564.
49. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Biološki i bioslični lijekovi. Available from <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bioloski-i-bioslicni-lijekovi/>. Accessed February 06, 2023.

50. Azevedo V, Hassett B, Fonseca JE, Atsumi T, Coindreau J, Jacobs I, Mahgoub E, O'Brien J, Singh E, Vicik S, Fitzpatrick B. Differentiating biosimilarity and comparability in biotherapeutics. *Clin Rheumatol*. 2016;35(11):2877-2886.
51. Minghetti P, Rocco P, Cilurzo F, Vecchio LD, Locatelli F. The regulatory framework of biosimilars in the European Union. *Drug Discov Today*. 2012 Jan;17(1-2):63-70.
52. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975 Aug 7;256(5517):495-7.
53. Antibody Society : Available from [Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US - The Antibody Society](#). Accessed March 13, 2023.
54. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2019. *MAbs*. 2019 Feb/Mar;11(2):219-238.
55. Kaplon H, Crescioli S, Chenoweth A, Visweswaraiah J, Reichert JM. Antibodies to watch in 2023. *MAbs*. 2023 Jan-Dec;15(1):2153410.
56. World Health Organisation (WHO): Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije. Available from <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Accessed September 25, 2021.
57. Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, Seeburg PH, Libermann TA, Schlessinger J, Francke U, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with *neu* oncogene. *Science*. 1985 Dec 6;230(4730):1132-9.
58. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/*neu* oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177-82.

59. Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL, Rowland AM, Kotts C, Carver ME, Shepard HM. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 May 15;89(10):4285-9.
60. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
61. Maadi H, Soheilifar MH, Choi WS, Moshtaghian A, Wang Z. Trastuzumab Mechanism of Action; 20 Years of Research to Unravel a Dilemma. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 15;13(14):3540.
62. Dokmanovic M, Wu WJ. Trastuzumab-induced HER2 phosphorylation: exploring the mechanisms and implications. *Receptors Clin Investig*. 2014;1:e340.
63. Burguin A, Furrer D, Ouellette G, Jacob S, Diorio C, Durocher F. Trastuzumab effects depend on HER2 phosphorylation in HER2-negative breast cancer cell lines. *PLoS One*. 2020 Jun 25;15(6):e0234991.
64. Ben-Kasus T, Schechter B, Lavi S, Sela M. Persistent elimination of ErbB-2/HER2-overexpressing tumors using combinations of monoclonal antibodies: Relevance of receptor endocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(9):3294-3299.
65. Wymant JM, Sayers EJ, Muir D, Jones AT. Strategic Trastuzumab Mediated Crosslinking Driving Concomitant HER2 and HER3 Endocytosis and Degradation in Breast Cancer. *J Cancer*. 2020 Mar 5;11(11):3288-3302.
66. Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA, King W, Seelig S, Arteaga CL. Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27, cyclin D1, and antitumor action. *Cancer Res*. 2002 Jul 15;62(14):4132-41.

67. Li F, Liu S. Focusing on NK cells and ADCC: A promising immunotherapy approach in targeted therapy for HER2-positive breast cancer. *Front Immunol.* 2022 Dec 19;13:1083462.
68. Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, Fukumura D, Jain RK. Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature.* 2002 Mar 21;416(6878):279-80.
69. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, Klos KS, Li P, Monia BP, Nguyen NT, Hortobagyi GN, Hung MC, Yu D. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell.* 2004 Aug;6(2):117-27.
70. Klapper LN, Waterman H, Sela M, Yarden Y. Tumor-inhibitory antibodies to HER-2/ErbB-2 may act by recruiting c-Cbl and enhancing ubiquitination of HER-2. *Cancer Res.* 2000 Jul 1;60(13):3384-8.
71. Ramić, S. (2018) 'Fosforilirani receptor HER-2 kao pokazatelj rezistencije karcinoma dojke na terapiju trastuzumabom', doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska.
72. Tsé C, Gauchez AS, Jacot W, Lamy PJ. HER2 shedding and serum HER2 extracellular domain: biology and clinical utility in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012 Apr;38(2):133-42.
73. Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res.* 2001 Jun 15;61(12):4744-9.
74. European Medicines Agency (EMA): Herceptin Public Assessment Report. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_hr.pdf. Accessed May 15, 2023.

75. Cancer Care Pune: Her 2 Receptor in Breast Cancer Patients. Available from: <https://www.cancercarepune.com/her-2-receptor-in-breast-cancer-patients/>. Accessed December 26, 2021.
76. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
77. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
78. Šeparović R, Ban M, Silovski T, Orešković L, Soldić Ž, Podolsaki P, Pleština S, Gugić D, Petković M, Jakić-Razumović J. Kliničke upute Hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke. *Liječnički vjesnik : glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora*. 2015; 137 (5-6):143-149.
79. Generics and Biosimilars Initiative (GABI): Biosimilars of trastuzumab. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-trastuzumab>. Accessed June 25, 2021.
80. Kolyadina IV, Ganshina I, Zhukova L, Gordeeva O, Bokhian VY, Komov D, Pavlikova O, Vishnevskaya YV, Poddubnaya I. The effectiveness, safety, and economic rationality of neoadjuvant chemotherapy with biosimilar of Trastuzumab in HER2+ breast cancer in Russian clinical practice. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):e12656-e12656.

81. Feldges D (18 February 2016). "Brustkrebspräparat Herceptin im Fokus: Iraner kopieren Roche". Neue Zürcher Zeitung (in German). Available from: <https://web.archive.org/web/20160219092055/http://www.nzz.ch/wirtschaft/kommentare/iraner-kopieren-roche-1.18697650>. Accessed January 15, 2023.
82. Nodehi RS, Kalantari B, Raafat J, Ansarinejad N, Moazed V, Mortazavizadeh SMR, Hosseinzadeh M, Ghaderi B, Jenabian A, Qadyani M, Haghighat S, Allahyari A, Mirzania M, Seghatoleslami M, Payandeh M, Alikhasi A, Kafi H, Shahi F. A randomized, double-blind, phase III, non-inferiority clinical trial comparing the efficacy and safety of TA4415V (a proposed Trastuzumab biosimilar) and Herceptin (Trastuzumab reference product) in HER2-positive early-stage breast Cancer patients. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2022 Jul 28;23(1):57.
83. Farmahini Farahani M, Maghzi P, Jafari Aryan N, Payandemehr B, Soni M, Azhdarzadeh M. A randomized, double-blind, parallel pharmacokinetic study comparing the trastuzumab biosimilar candidate, AryoTrust®, and reference trastuzumab in healthy subjects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Dec;29(12):1443-1450.
84. Medscape: Biosimilar trastuzumab (Hertraz) approved in India. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/815111>. Accessed February 05, 2023.
85. Celltrion: Celltrion's Herzuma (trastuzumab) receives Korea MFDS approval. Available from: <https://www.celltrion.com/en/pr/reportDetail.do?seq=324>. Accessed February 5, 2023.
86. Liu JW, Yang YH, Wu N, Wei JF. Biosimilar monoclonal antibodies in China: A patent review. *Bioengineered*. 2022 Jun;13(6):14503-14518.

87. European Medicines Agency (EMA): Ontruzant Assessment Report. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ontruzant-epar-public-assessment-report_en-0.pdf. Accessed February 07, 2023.

88. European Medicines Agency (EMA): Ogivri Assessment Report. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ogivri-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed February 07, 2023.

89. European Medicines Agency (EMA): Herzuma Assessment Report. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/herzuma-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed February 07, 2023.

90. European Medicines Agency (EMA): Kanjinti Assessment Report. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kanjinti-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed February 07, 2023.

91. European Medicines Agency (EMA): Trazimera Assessment Report. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trazimera-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed February 07, 2023.

92. European Medicines Agency (EMA): Zercepac Assessment Report. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zercepac-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed February 07, 2023.

93. Food and Drug Administration (FDA) Purple Book - Database of Licensed Biological Products: Herceptin. Available from: <https://purplebooksearch.fda.gov/results?query=trastuzumab&title=Herceptin>. Accessed March 03, 2023.

94. Food and Drug Administration (FDA) Ontruzant Summary Report. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761100Orig1s000SumR.pdf.

Accessed March 03, 2023.

95. Food and Drug Administration (FDA) Ogirvi Summary Report. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761074Orig1s000SumR.pdf.

Accessed March 03, 2023.

96. Food and Drug Administration (FDA) Kanjinti Summary Report. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761073Orig1s000SumR.pdf.

Accessed March 03, 2023.

97. Food and Drug Administration (FDA) Trazimera Summary Report. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761081Orig1s000SumR.pdf.

Accessed March 03, 2023.

98. Liu T, Liu D, Jin Y, Dong M. Trastuzumab biosimilars vs trastuzumab originator in the treatment of HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2022 Dec;44(6):809-815.

99. Esteva FJ, Baranau YV, Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, Zhavrid E, Boliukh D, Stroyakovskiy D, Pikiel J, Eniu AE, Li RK, Rusyn AV, Tiangco B, Lee SJ, Lee SY, Yu SY, Stebbing J. Efficacy and safety of CT-P6 versus reference trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: updated results of a randomised phase 3 trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Oct;84(4):839-847.

100. Bernat-Peguera A, Trigueros M, Ferrando-Díez A, Ibáñez C, Bystrup S, Martínez-Cardús A, Margelí M, Martínez-Balibrea E. Efficacy of CT-P6 (trastuzumab biosimilar) versus reference

trastuzumab in combination with pertuzumab in HER2-positive early-stage breast cancer: Preclinical and real-life clinical data. *Breast*. 2022 Apr;62:1-9.

101. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):25-32.

102. Bernat-Peguera A, Trigueros M, Ferrando-Díez A, Ibáñez C, Bystrup S, Martínez-Cardús A, Margelí M, Martínez-Balibrea E. Efficacy of CT-P6 (trastuzumab biosimilar) versus reference trastuzumab in combination with pertuzumab in HER2-positive early-stage breast cancer: Preclinical and real-life clinical data. *Breast*. 2022 Apr;62:1-9.

103. Kurki P, Barry S, Bourges I, Tsantili P, Wolff-Holz E. Safety, Immunogenicity and Interchangeability of Biosimilar Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins: A Regulatory Perspective. *Drugs*. 2021 Nov;81(16):1881-1896.

104. Tubic B, Marković-Peković V, Jungić S, Allocati E, Godman B. Availability and accessibility of monoclonal antibodies in Bosnia and Herzegovina: Findings and implications. *Med Access Point Care*. 2021 Jul 9;5:23992026211027692.

105. Vogler S, Schneider P, Zuba M, Busse R, Panteli D. Policies to Encourage the Use of Biosimilars in European Countries and Their Potential Impact on Pharmaceutical Expenditure. *Front Pharmacol*. 2021 Jun 25;12:625296.

106. Piezzo M, D'Aniello R, Avallone I, Barba B, Cianniello D, Cocco S, D'Avino A, Di Gioia G, Di Lauro V, Fusco G, Piscitelli R, von Arx C, De Laurentiis M, Maiolino P. Uptake of Trastuzumab Biosimilars for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: A Real-World Experience from a Cancer Center. *Pharmaceutics*. 2021 May 10;13(5):684.
107. Hester A, Gaß P, Fasching PA, Krämer AK, Ettl J, Diessner J, Wöckel A, Egger T, Stock K, Redlin J, Andraschko M, Harbeck N, Würstlein R. Trastuzumab Biosimilars in the Therapy of Breast Cancer - "Real World" Experiences from four Bavarian University Breast Centres. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020 Sep;80(9):924-931.
108. Statista: Median price of Herceptin by country 2019 published by Matej Mikulić. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1089181/price-of-herceptin-by-country/>. Accessed December 19, 2022.
109. IQVIA: Biosimilars in the United States 2020–2024, Competition, Savings, and Sustainability published September 29 2020. Available from: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/biosimilars-in-the-united-states-2020-2024>. Accessed June 26, 2021.
110. Jang M, Simoens S, Kwon T. Budget Impact Analysis of the Introduction of Rituximab and Trastuzumab Intravenous Biosimilars to EU-5 Markets. *BioDrugs*. 2021 Jan;35(1):89-101.
111. Generics and Biosimilars Initiative (GABI): Use of biosimilars generates savings in the Spanish health budget of 2021. Available from: <https://gabionline.net/reports/use-of-biosimilars-generates-savings-in-the-spanish-health-budget-of-2021>. Accessed June 27, 2022.
112. IQVIA: Advancing biosimilar sustainability in Europe - a multi-stakeholder assessment 2018. Available from: <https://www.biosimilars-nederland.nl/wp->

[content/uploads/2018/10/okt_2018_IQVIA_Pfizer_Advancing-Biosimilar-Sustainability-in-Europe.pdf](#). Accessed January 17, 2023.

113. Azuz S, Newton M, Bartels D, Poulsen BK. Uptake of biosimilar trastuzumab in Denmark compared with other European countries: a comparative study and discussion of factors influencing implementation and uptake of biosimilars. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Oct;77(10):1495-1501.

114. E-Građani (Vlada Republike Hrvatske): Liste lijekova. Available from: <https://gov.hr/hr/liste-lijekova/622>. Accessed March 23, 2023.

115. Leung JH, Tai YS, Wang SY, Yip Fion HT, Tsung-Chin H, Chan AL. Cost-effectiveness of trastuzumab biosimilar combination therapy and drug wastage as first-line treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast*. 2022 Oct;65:91-97.

116. Zakonom o izmjenama i dopunama Zakona o lijekovima. Narodne novine, broj 100/2018. Available from: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_11_100_1931.html. Accessed January 05, 2023.

117. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Popisi cijena lijekova. Available from: <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Najvisa-dozvoljena-cijena-lijeka-na-veliko/Popis-lijekova-s-odredenom-najvisom-dozvoljenom-cijenom-na-veliko-i-iznimno-visom-od-najvise-dozvoljene-cijene-na-veliko/>. Accessed March 24, 2023.

118. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1139-1150.

119. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, Martino S, Rastogi P, a J, Swain SM, Winer EP, Colon-Otero G, Davidson NE, Mamounas E, Zujewski JA, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 20;32(33):3744-52.
120. Ferraro E, Drago JZ, Modi S. Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):84.
121. Najjar MK, Manore SG, Regua AT, Lo HW. Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Genes (Basel)*. 2022 Nov 8;13(11):2065.
122. European Medicines Agency (EMA): Herceptin Product Information. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_hr.pdf. Accessed March 20, 2023.
123. Triantafyllidi E, Triantafillidis JK. Systematic Review on the Use of Biosimilars of Trastuzumab in HER2+ Breast Cancer. *Biomedicines*. 2022 Aug 21;10(8):2045.
124. Joshi S, Rathore AS. Assessment of Structural and Functional Comparability of Biosimilar Products: Trastuzumab as a Case Study. *BioDrugs*. 2020 Apr;34(2):209-223.
125. European Medicines Agency (EMA): Biosimilar medicines can be interchanged. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>. Accessed December 17, 2022.
126. Vogler S, Schneider P, Zuba M, Busse R, Panteli D. Policies to Encourage the Use of Biosimilars in European Countries and Their Potential Impact on Pharmaceutical Expenditure. *Front Pharmacol*. 2021 Jun 25;12:625296.

127. Blackwell K, Gligorov J, Jacobs I, Twelves C. The Global Need for a Trastuzumab Biosimilar for Patients With HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018 Apr;18(2):95-113.

7. POPIS SKRAĆENICA

HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske

EMA - Europske agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

FDA - Američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

EU – Europska Unija

SAD – Sjedinjene Američke Države

HER - Receptor humanog epidermalnog faktor rasta (engl. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)

EGFR - Receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *Epidermal Growth Factor Receptor*)

ECD - Vanstanična domena receptora odgovorna za vezanje liganda (engl. *extracellular binding domain*)

ATP - Adenozin trifosfat

IHC metoda testiranja - imunohistokemijska (engl. *Immunohistochemistry*) metoda testiranja

BE - Barrettov jednjak (engl. *Barrett's Esophagus*)

EC – karcinom jednjaka (engl. *Esophageal Cancer*)

NCCN - Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (engl. *National Comprehensive Cancer Network*)

Ig – Imunoglobulini

COVID-19 - bolest uzrokovana novim koronavirusom (engl. *Coronavirus Disease 2019*)

MAPK - Signalni put mitogenom-aktivirane proteinske kinaze (engl. *mitogen-activated protein kinase*)

FISH - fluorescentna in situ hibridizacija

PTEN homolog fosfataze i tenzina (engl. *Phosphatase and tensin homolog*)

ORR - Stopa odgovora na terapiju (engl. *Objective response rate*)

pCR - Stopa potpunog patološkog odgovora (engl. *Pathologic complete response*)

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje