

# Analiza sigurnosnog profila TNF- $\alpha$ inhibitora na temelju zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave u 2018. i 2019. godini

Lucija Kanižaj<sup>1</sup>, Nikica Mirošević Skvrce<sup>2</sup>, Maja Ortner Hadžiabdić<sup>3</sup>, Željana Margan Koletić<sup>2</sup>, Siniša Tomić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pliva Hrvatska d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000, Zagreb

<sup>2</sup>Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED),  
Ksaverska cesta 4, 10000 Zagreb

<sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Centar za primijenjenu farmaciju, Ulica kneza Domagoja 2,  
10000 Zagreb

## Uvod

Faktor nekroze tumora- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- $\alpha$ ) je topljiva proupalna signalna molekula imunskog sustava, prvi put izolirana i karakterizirana 1984. godine kao proteinski polimer od 17 kDa. Sastavljen je od tri nekovalentno povezana polipeptida. Ime je dobio po prvoj zabilježenoj funkciji – nekrozi tumorskih stanica (1).

Mehanizmi koje TNF- $\alpha$  u organizmu potiče su uglavnom proupalni, ali neophodni za obranu organizma od infekcija i nekih vrsta tumora. Njegovo djelovanje je strogo kontrolirano opsežnom povratnom spregom kao i funkcije ostalih signalnih molekula imunskog sustava. De novo sintezu i izlučivanje TNF- $\alpha$  direktno potiču strane molekule poput lipopolisaharida (LPS-a), molekula s virusa, parazita ili bakterija, endotoksini ili druge signalne molekule imunskog sustava poput interleukina (IL1), interferona (INF  $\gamma$ ), transformirajućeg čimbenika rasta (TGF  $\beta$ ) te autokrino sam TNF- $\alpha$ . Uz poticanje lučenja protuupalnih molekula TNF- $\alpha$  potiče i lučenje protuupalnih molekula poput interleukina-10, kortikosteroida i prostaglandina koji negativnom povratnom spregom inhibiraju upalu, potiču obnovu otečenih stanica i smiruju upaljeno područje (2).

Široko gledano TNF- $\alpha$  ima utjecaj na proliferaciju, diferencijaciju i apoptozu imunskih i ne-imunskih stanica u organizmu. Važan je za akutni odgovor organizma kod infekcija, uključen u homeostazu i jedan je od glavnih imunoregulatorajućih molekula u organizmu. Njegovo pravilno funkcioniranje je neophodno za zdrav rad imunološkog sustava i obranu organizma od patogena (3).

Osim fizioloških funkcija, TNF- $\alpha$  je jedan od glavnih patogenih upalnih čimbenika u imunosno posredovanim bolestima poput upalnih bolesti crijeva (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis), te u psorijazi, anksioznom spondilitisu,

**Tablica 1. TNF- $\alpha$  inhibitori** odobreni u  
Europskoj Uniji do 2020. godine  
(podaci preuzeti <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>)

Aktivna tvar	Lijek	Godina odobrenja
Infliksimumab	Remicade	1999.
	Inflectra	2013.
	Remsima	2013.
	Flixabi	2016.
	Zessly	2018.
Etanercept	Enbrel	2000.
	Benepali	2016.
	Erelzi	2017.
	Lifmior	2017.
	Nepexato	2020.
Adalimumab	Humira	2003.
	Trudexa	2003.
	Imraldi	2017.
	Amgevita	2017.
	Cyltezo	2017.
	Solymbic	2017.
	Hyrimoz	2018.
	Hefiya	2018.
	Hulio	2018.
	Idacio	2019.
Certolizumab	Amsparity	2020.
	Yuflyma	2021.
Golimumab	Cimzia	2008.
Golimumab	Simponi	2009.

reumatoidnom i psorijatičnom artritisu i sl. (4). Neke bolesti imaju autoimunu pozadinu poput reumatoidnog artritisa za kojeg je karakteristično stvaranje auto-protutijela na proteine sinovijalne membrane zglobova, što dovodi do upale (5), kod drugih, poput upalnih bolesti crijeva, patogeni mehanizam nije poznat. Pretpostavlja se da je uzrok bolesti skup čimbenika poput genetske predispozicije, poremećaja mikrobioma crijeva, poremećaja u imunskom odgovoru te okolnim čimbenicima (6). Ono što je svim ovim bolestima zajedničko je dokazana važna uloga proupalnog citokina TNF- $\alpha$  u patogenezi bolesti.

Do danas je razvijeno i odobreno pet TNF- $\alpha$  inhibitora (tablica 1.), tri monoklonska protutijela, jedan fuzijski protein i jedan Fab fragment monoklalnog protutijela koji veže antigen. Infliksimumab je prvi razvijeni TNF- $\alpha$  inhibitor registriran 1999. godine (7). Razvijen je kao kimerno monoklonsko protutijelo sa sačuvanom Fab regijom mišjeg protutijela. Adalimumab i golimumab su humanizirana IgG1 monoklonska protutijela, sadrže većinom iste sekvence kao i endogene humane molekule, ali i neke različite sekvence koje su posljedica

razlika u glikozilaciji stanica što može uzrokovati imunološku reakciju na ove proteine. Certolizumab je kovalentno vezan Fab fragment monoklalnog protutijela, odgovoran za vezanje antigena, na polietilenglikol. Ne sadrži Fc regiju protutijela kao adalimumab i golimumab pa zato ne potiče aktivaciju kompleksa, citotoksičnost posredovanu stanicama ili apoptozu. Etanercept je fuzijski protein koji neutralizira učinke citokina TNF- $\alpha$  i TNF- $\beta$ . Građen je od izvanstaničnog dijela TNF- $\alpha$ 2 molekule spojenim na dimer Fc regije humanog IgG1 (8). Za prve registrirane TNF- $\alpha$  inhibitore proizvedeni su i odobreni i brojni bioslični lijekovi. To su bioterapijski proizvodi slične kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti kao prije registriran referentni bioterapijski proizvod (4).

Iako su učinkovitost TNF- $\alpha$  inhibitora i primarni sigurnosni profil utvrđeni brojnim kliničkim istraživanjima, javljaju se pitanja njihove dugoročne sigurnosti. Njihov glavni mehanizam djelovanja je inhibicija proupalnog citokina TNF- $\alpha$  što smanjuje obrambene mehanizme organizma te se tako povećava rizik od raznih infekcija. Smanjena obrana organizma može dovesti i do reaktivacije latentnog oblika tuberkuloze i hepatitisa C. Neka istraživanja upućuju na moguću povezanost inhibicije TNF- $\alpha$  i razvoja maligniteta, imunogenosti i moguć gubitak terapijskog odgovora, reakcije na mjestu primjene, autoimune reakcije, zatajenje srca, demijelinizacije ili kožne reakcije. Iako se većina nuspojava uzrokovana TNF- $\alpha$  inhibitorima smatra ozbiljnima one se ne smiju promatrati izolirano već u odnosu na pozitivne učinke lijeka na kontrolu bolesti i na nuspojave imunosupresivnih lijekova koji su prva linija liječenja i uglavnom imaju sličan, ako ne i ozbiljniji profil nuspojava (4).

## Metode

U ovom radu analizirane su sumnje na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora adalimumaba, infliksimaba, golimumaba i etanercepta koje su prijavljene HALMED-u (Agencija za lijekove i medicinske proizvode) u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine. Analizirani su prikupljeni podaci koji nisu sadržavali osobne podatke pacijenata. Za obradu podataka korištene su deskriptivne statističke metode.

Glavni računalni program koji se koristio u ovom radu bio je Microsoft Excel (dio programskog paketa Microsoft Office 2007., Microsoft Corporation One Microsoft Way Redmond, WA, SAD).

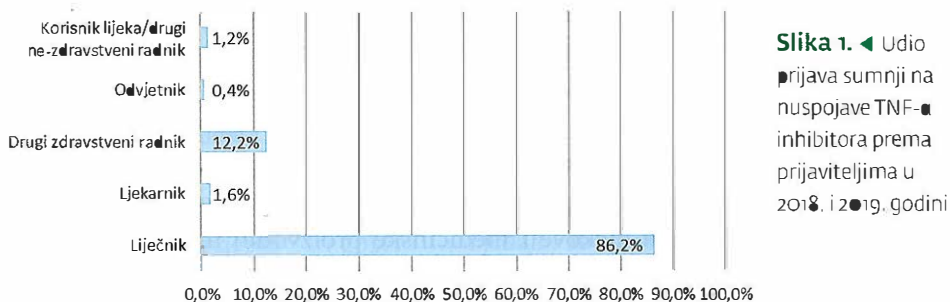
Prijave sumnji na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora analizirane su u odnosu na ukupan broj zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave u zadanom razdoblju, zatim prema vrsti prijavitelja nuspojave, prema dobi i spolu pacijenta, suspektnom lijeku, najčešćim lijekovima u istodobnoj primjeni, ozbiljnosti reakcije,

pripadnosti nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA), prema najčešće prijavljenim nuspojavama te prema najozbiljnijim nuspojavama.

## Rezultati i rasprava

HALMED je u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. zaprimio ukupno 246 prijava sumnji na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora što iznosi 2,77 % u ukupnom broju prijava. Veći broj prijava zaprimljen je 2019. godine što ukazuje na blagi porast od 1,6 % u odnosu na prethodnu godinu (9).

Prijavitelji nuspojava su bili većinom zdravstveni djelatnici od kojih su najviše nuspojava prijavili liječnici (slika 1.). Do 2019. godine svi TNF- $\alpha$  inhibitori su se izdavali isključivo u bolnicama što objašnjava izrazito velik udio zaprimljenih prijava od strane liječnika – 86,2 % u odnosu na 54,2 % koliko je zaprimljeno prijava od strane liječnika na sve lijekove u 2019. godini. Od ljeta 2019. je odobreno izdavanje TNF- $\alpha$  inhibitora sa supkutanom primjenom u javnim ljekarnama pa očekujemo porast u broju prijava sumnji na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora od strane ljekarnika, jer će oni preuzeti dio uloge informiranja pacijenata o rizicima i prijave nuspojava. Stoga je važna edukacija ljekarnika o sigurnosnom profilu TNF- $\alpha$  inhibitora i mjerama minimizacije rizika (10).



Slika 1. ◀ Udio prijava sumnji na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora prema prijaviteljima u 2018. i 2019. godini

Najveći broj prijava sumnji na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora odnosio se na dobne skupine od 45 do 64 godine (39 %) i 18 do 44 godine (35,4 %), dok je od ukupnog broja prijava 60,6 % bilo za pacijente ženskog spola, a 39 % za pacijente muškog spola.

Reumatoidni artritis je jedna od rijetkih autoimunih bolesti koja se javlja u srednjoj i kasnijoj životnoj dobi (13), dok se upalne bolesti crijeva javljaju u ranoj dobi s vrhuncem pojavnosti između 20. i 30. godine života. (14). Pojavnosti

imunološki posredovanih bolesti u srednjoj dobi između 18. i 64. godine objašnjava i najveći broj prijava nuspojave upravo ovih dobnih skupina.

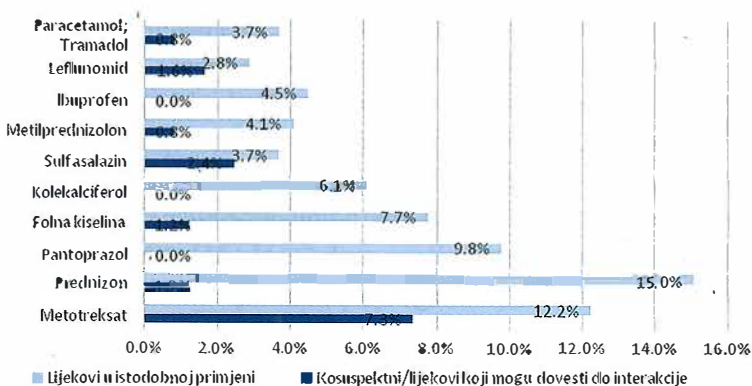
Imunološki posredovane bolesti su općenito učestalije kod žena nego kod muškaraca. Znatne razlike između spolova primijećene su kod upalnih bolesti zglobova kao što je reumatoidni artritis gdje je preko 70 % oboljelih ženskog spola (11), dok su kod upalnih bolesti crijeva znatno manje razlike između spolova. Crohnova bolest je ili jednako zastupljena u oba spola ili je neznatno više zastupljena kod žena, dok je kod ulceroznog kolitisa malo veća učestalost kod muškaraca (12).

TNF- $\alpha$  inhibitori na koje su zaprimljene sumnje na nuspojave u 2018. i 2019. godini su adalimumab (31,7 %), infliksimab (31,7 %), etanercept (18,7 %) i golimumab (18,7 %), dok za certolizumab pegol nije bila zaprimljena niti jedna nuspojava u analiziranom razdoblju. Broj prijavljenih nuspojave za određeni TNF- $\alpha$  inhibitor možemo obrazložiti usporedbom s potrošnjom lijekova koju iskazujemo kao omjer definirane dnevne doze na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan). Infliksimab je prvi TNF- $\alpha$  inhibitor odobren s najvećom potrošnjom u 2019. godini od 0,30 DDD/1000/dan, dok adalimumab u 2019. ima potrošnju od 0,20 DDD/1000/dan što objašnjava zašto je prijavljen veći broj sumnji na nuspojave ovih lijekova u odnosu na golimumab s potrošnjom od 0,08 DDD/1000/dan i etanercept s potrošnjom od 0,06 DDD/1000/dan u 2019. (15).

Objašnjenje veće potrošnje adalimumaba i infliksimaba u odnosu na golimumab i etanercept može biti veći broj terapijskih indikacija odobrenih za te lijekove u Hrvatskoj. Svi analizirani TNF- $\alpha$  inhibitori indicirani su za liječenje upalnih bolesti zglobova kao što su reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, te juvenilni idiopatski artritis, dok su za upalne bolesti crijeva poput ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (od kojih boluje svaka treća osoba na 1000 stanovnika) registrirani samo adalimumab i infliksimab. Zato etanercept koji je odobren nekoliko godina prije adalimumaba ima manji broj prijavljenih nuspojave, te općenito manju potrošnju tijekom godina (16).

Lijekovi u najčešćoj istodobnoj primjeni s TNF- $\alpha$  inhibitorima imaju imunosupresivan ili analgetski učinak (slika 2.). Imunosupresivni lijekovi kao metotreksat, leflunomid i sulfasalizin su prva linija liječenja kod upalnih bolesti zglobova (17). Primjenjuju se na početku uz glukokortikosteroide sa sistemskim učinkom kao što su prednizon i metilprednizolon koji su indicirani i kod akutnih upalnih bolesti crijeva, te se u nekim slučajevima koriste i za dugotrajnu terapiju u malim dozama (18). Ovakve kombinirane terapije su razlog prijavljivanja lijekova u istodobnoj primjeni kao suspektih ili lijekova koji su stupili u interakciju.





**Slika 2.** ◀ Udio prijava sumnji na nuspojava TNF- $\alpha$  inhibitora zaprimljenih u 2018. i 2019. godini prema istodobno primjenjenim i kosuspektnim/lijekovima koji su mogli dovesti do interakcije

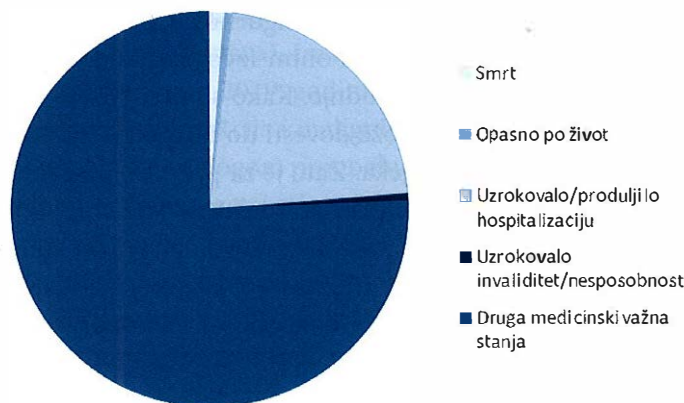
Kombinacije TNF- $\alpha$  inhibitora i drugih lijekova s imunosupresivnim učinkom mogu dovesti do značajnih neželjenih reakcija kao što su jake infekcije opasne po život, smanjena funkcija koštane srži, time i manji broj krvnih stanica, što također može dovesti do čestih i jakih infekcija, krvarenja ili anemija (19). Budući da su te kombinacije neophodne za postizanje remisije bolesti potrebno je postepeno uvođenje lijekova u terapiju i praćenje tijeka bolesti.

Među lijekovima prijavljenim uz TNF- $\alpha$  inhibitore bili su također analgetici poput ibuprofena, paracetamola i tramadola. Ovi lijekovi su indicirani za simptomatsko liječenje akutnih tegoba upalnih bolesti koje zahvaćaju kosti i zglobove što objašnjava njihovu čestu primjenu uz TNF- $\alpha$  inhibitore (20).

U 2018. i 2019. godini ne-ozbiljne prijave čine 38,2 % ukupno zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora što je znatno manje u odnosu na 55 % koliko čine ne-ozbiljne prijave zaprimljene na sve lijekove u 2019. godini. Zaprimljene su 152 ozbiljne sumnje na nuspojave što čini 61,8 % ukupnog broja zaprimljenih prijava. Od svih zaprimljenih sumnji na nuspojave 66,6 % je ocijenjeno nekim kriterijem ozbiljnosti. Najčešće kriterijem „drugo medicinski važno stanje“ među koje spadaju neke od najčešće prijavljenih nuspojave jer se nalaze na listi ozbiljnih nuspojave (*engl. Important Medical Events list, IME*) – Crohnova bolest, ulcerozni kolitis i reumatoidni artritis (21) (slika 3.). To također objašnjava i činjenicu da je najčešći kriterij ozbiljnosti u prijavama na TNF- $\alpha$  inhibitore „drugo medicinski važno stanje“ (50,4 % od sveukupno 66,6 % ozbiljno ocijenjenih prijava). To ukazuje da su najčešće prijavljene nuspojave na TNF- $\alpha$  inhibitore bile vezane za pogoršanje bolesti, tj. gubitak učinkovitosti TNF- $\alpha$  inhibitora.

Prema klasifikaciji organskih sustava (tablica 2.) nuspojave zaprimljene na TNF- $\alpha$  inhibitore u 2018. i 2019. godini su se najčešće odnosile na opće poremećaje i reakcije na mjestu primjene (45,1 %) od kojih je među najčešće prijavljenim

**Slika 3.** ► Udio prijava nuspojave na TNF- $\alpha$  inhibitore zaprimljenih u 2018. i 2019. godini prema kriteriju ozbiljnosti



**Tablica 2.** ► Udio prijava sumnji na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora zaprimljenih 2018. i 2019. godine prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA-e

Organski sustavi	Udio prijava na TNF- $\alpha$ inhibitore (%)
Srčani poremećaji	4,1
Poremećaji probavnog sustava	23,2
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	45,1
Poremećaji imunološkog sustava	4,5
Infekcije i infestacije	14,2
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	11,8
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	14,6
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	4,1
Poremećaji živčanog sustava	5,3
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	4,9
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	22,0
Ostali sustavi	22,6

reakcijama nedjelotvornost lijeka (32,1 %). Ta nuspojava se obično prijavljuje kao sekundarna nedjelotvornost lijeka, tj. nedjelotvornost koja se javila nakon što je lijek pokazao povoljno djelovanje na tijek bolesti. Gubitak učinkovitosti TNF- $\alpha$  inhibitora ima multifaktorijalnu pozadinu, no najčešći razlog je ipak nastanak protutijela na same lijekove koji mogu djelovati neutralizirajuće i na taj način smanjiti aktivnu koncentraciju lijeka u krvi (22).

Liječnici imaju motivaciju prijavljivanja sekundarne nedjelotvornosti lijeka kao nuspojave kako bi mogli zamijeniti terapiju biosličnim lijekom, drugim TNF- $\alpha$  inhibitorom ili nekim drugim imunosupresivnim lijekom (17, 18).

Iako su prema ispitivanjima sigurnosni profili i djelotvornost primjene biosličnih lijekova usporedivi s onim izvornog biološkog lijeka i dalje postoje razlike u protokolima proizvodnje. Kako su ovo složeni lijekovi mala promjena u proizvodnom procesu može dovesti do nuspojava ili nedjelotvornosti koje se pojavljuju u cijeloj seriji lijeka. Zato je za pravilno praćenje sigurnosnog profila bioloških lijekova potrebno prijaviti i zaštitno ime i broj serije lijeka (23).

Neke od najčešćih nuspojava kao što su ulcerozni kolitis, Crohnova bolest i reumatoidni artritis također možemo objasniti sekundarnom nedjelotvornosti lijeka, jer ove nuspojave označavaju ponovnu aktivnost primarne bolesti tijekom terapije TNF- $\alpha$  inhibitorima (22).

Ostale najčešće prijavljene reakcije kao što su mučnina, osip, pruritus i eritem pripadaju u najčešće prijavljivane nuspojave u 2019. prema „Izvješću o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2019. godini“, pa možemo očekivati veliku učestalost i kod ove skupine lijekova (10).

Najozbiljnije nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora s mogućim smrtnim ishodom su srčano zatajenje (2 prijave; 0,81 %), maligne reakcije (10 prijave; 4,1 %), infekcije (35 prijave; 14,2 %) i demijelinizacije (2 prijave; 0,81 %). Srčano zatajenje pripada u srčane poremećaje koji u „Izvješću o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2019. godini“ zauzimaju udio od 2,94 % zaprimljenih sumnji na nuspojave svih lijekova, dok u prijavljenim nuspojavama za TNF- $\alpha$  inhibitore zauzimaju nešto više, 4,1 %. Nuspojave, srčano zatajenje i palpitacije zaprimljene su u dvije prijave, dok su ostale kardiovaskularne nuspojave prijavljene u samo jednoj sumnji na nuspojave.

Veći udio u prijavama sumnji na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora imaju i maligne reakcije i infekcije. Maligniteti su prijavljeni u 4,1 % prijave sumnji na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora dok kod prijave na sve lijekove taj udio iznosi 1,42 %. Među prijavama sumnji na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora zaprimljena je sumnja na razvitak malignog melanoma u dvije prijave (20 % svih malignih reakcija na TNF- $\alpha$  inhibitore), dok je za ostale maligne reakcije – rak štitnjače, rak testisa, kolonorektalni karcinom, fibromatoza, sarkom, rak gušterače, hondrosarkom i rak dojki – zaprimljena po jedna prijava (10 %).

Infekcije su zaprimljene kao nuspojava TNF- $\alpha$  inhibitora u 14,2 % prijave, dok za sve lijekove u 2019. zauzimaju samo 2,86 %. Najčešće prijavljena reakcija među infekcijama je pneumonija (17,1 % od svih zaprimljenih nuspojava TNF- $\alpha$  inhibitora na infekcije). Među ostalim infekcijama zaprimljene su prijave na tuberkulozu (8,6 % svih prijave na infekcije), zbog čega je potrebno testirati se na latentni oblik bolesti prije uvođenja terapije TNF- $\alpha$  inhibitortima, respiratorne infekcije (8,6 %), herpes zoster (5,7 %), gripa (5,7 %) i sepsa (5,7 %).



Jedino poremećaji živčanog sustava, u koje pripada i demijelinizacija (15,4 % sumnji na nuspojave živčanog sustava), imaju manju pojavnost kod TNF- $\alpha$  inhibitora u odnosu na sve lijekove u 2019. godini, 5,3 % prema 11,2 %.

Veću učestalost prijavljenih infekcija i malignih bolesti kod TNF- $\alpha$  inhibitora možemo objasniti fiziološkom ulogom proupalnog TNF- $\alpha$ , dok mehanizam pogoršanja kongestivnog srčanog zatajenja i demijelinizacija uzrokovanih TNF- $\alpha$  inhibitorima nije još poznat. Njegove glavne fiziološke funkcije su sudjelovanje u raznim imunološkim reakcijama tijekom infekcija te poticanje nekroze u malignim stanicama. Poticanje na proliferaciju i diferencijaciju imunskih stanica je neophodno za pravilno funkcioniranje imunološkog sustava, samim time njegovom inhibicijom smanjena je obrana organizma od infekcija i malignih bolesti (24).

**Tablica 3.** ► TNF- $\alpha$  inhibitori i dodatne mjere minimalizacije rizika zajedno s rizikom na koji se odnose (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>)

TNF- $\alpha$ inhibitor	Mjere minimalizacije rizika	Rizik
Infliksimab	Kartica s podsjetnikom za pacijenta	Infekcije; posebno istaknute tuberkuloza (TBC) i hepatitis B Trudnoća – primanje živih cjepiva
Adalimumab	Kartica podsjetnik za odrasle bolesnike	Infekcije (TBC) Poremećaji živčanog sustava (demijelinizacija) Maligniteti Trudnoća – primanje živih cjepiva
Etanercept	Kartica za bolesnika	Infekcije (TBC) Kognitivno zatajenje srca Djeca i adolescenti ispod 62,5 kg tjelesne težine
Golimumab	Kartica s podsjetnikom za bolesnika	Infekcije (TBC) Trudnoća – primanje živih cjepiva
Certolizumab	Kartica s upozorenjima za bolesnika	Infekcije (TBC) i hepatitis B Maligniteti Zatajenje srca

Visok udio ovih ozbiljnih nuspojava kod TNF- $\alpha$  inhibitora zahtijeva pažljivo praćenje terapije. Njihova prevencija i pravovremena reakcija na nuspojave je neophodna za održavanje kvalitete života pacijenata i pružanje najbolje zdravstvene skrbi. U tu svrhu liječnik i ljekarnik koji izdaje supkutani lijek treba

pacijenta informirati o odgovarajućim mjerama minimizacije rizika posebice vezano za reakcije koje su opisane u kartici koju pacijent dobije uz lijek – prvi znakovi ozbiljnih nuspojava, podaci o pretragama na tuberkulozu, broj serije izdanog lijeka, kontakt liječnika i sl. (25). U tablici 3. su navedeni TNF- $\alpha$  inhibitori dodatne mjere minimalizacije rizika i na koje ozbiljne nuspojave se rizik odnosi.

## Zaključak

Od ukupno zaprimljenih 8871 prijave u promatranom razdoblju 2,77 % zauzimaju prijave sumnji na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora koje su u porastu za 1,6 % u odnosu na prethodnu godinu. Najčešći prijavitelji nuspojava su bili liječnici zbog načina izdavanja i primjene ovih lijekova, dok su prijavljene nuspojave bile većinom za osobe ženskog spola i dobne skupine od 18 do 64 godine.

Najviše prijava je zaprimljeno za infliksimab i adalimumab dok su lijekovi u istodobnoj primjeni s TNF- $\alpha$  inhibitorima najčešće pripadali skupini imunosupresiva ili analgetika. Metotreksat je najčešći koruspektni/interakcija lijek prijavljen uz TNF- $\alpha$  inhibitor, dok je prednizon najčešće prijavljivan konkomitantni lijek.

Većina prijavljenih nuspojava ispunjava neki kriterij ozbiljnosti. Zaprimljeno je najviše prijava na nuspojave koje pripadaju Općim poremećajima i reakcijama na mjestu prema MedDRA-i primjene od kojih je nedjelotvornost lijeka najčešće prijavljivana reakcija. Najozbiljnije nuspojave uključuju maligne reakcije, kongestivno zatajenje srca, demijelinizacijske reakcije i infekcije od kojih su najučestalije infekcije.

Rezultati analize ukazuju na povećanje broja prijava sumnji na nuspojave TNF- $\alpha$  inhibitora, na velik udio ozbiljnih nuspojava te mogućnost pojave sekundarne nedjelotvornosti analiziranih lijekova. Za pravilno praćenje sigurnosnog profila bioloških lijekova potrebni su podaci o zaštitnom imenu i broju serije lijeka. Dodatna edukacija zdravstvenih radnika, posebno ljekarnika nakon odobrenja izdavanja TNF- $\alpha$  inhibitora sa supkutanom primjenom u javnim ljekarnama, te upoznavanje pacijenata s mjerama minimizacije rizika potrebna je kako bi se lakše prevenirale, otkrile i liječile moguće nuspojave.

7-8  
2022

## Analysis of the safety profile of TNF- $\alpha$ inhibitors based on received reports of suspected side effects in 2018 and 2019

L. Kanižaj, N. Mirošević Skvrce, M. Ortner Hadžiabdić,  
Ž. Margan Koletić, S. Tomić

**Abstract** The aim of this study was to analyze the adverse drug reactions of TNF- $\alpha$  inhibitors reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia in the period from 1 January 2018 to 31 December 2019, and to raise awareness of the safety profile of these drugs and risk minimization measures, especially additional measures. Reports of suspected adverse reactions were analyzed according to: reporter qualification, age and sex of the patient, suspected drug, concomitant drugs, seriousness of reaction, System Organ Class using the Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MedDRA). Total of 246 ADR (*Adverse drug reaction*) reports were analyzed. Majority of patients belonged to the age group 45–64 years (39.4 %) and were female (60.6 %). ADRs were in most cases reported by physicians (86.2 %). The most frequent suspected active substances were infliximab and adalimumab, while concomitant substances the most often belonged to the group of immunosuppressants and analgesics. Of all received ADR reports, 61% were serious. Majority of ADRs belonged to System Organ Class “General disorders and administration site conditions” and the most commonly reported preferred term was “drug ineffectiveness”. The obtained results can improve prevention, detection and treatment of possible adverse reactions.

1. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*, 2012; 119(3): 651–665.
2. Holbrook J, Lara-Reyna S, Jarosz-Griffiths H, McDermott MF. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Research*, 2019; 8: 111.
3. Kollias G, Kontoyiannis D. Role of TNF/TNFR in autoimmunity: Specific TNF receptor blockade may be advantageous to anti-TNF treatments. *Cytokine and Growth Factor Rev* 2002; 13(4–5): 315–321.
4. Kirkham B. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: An overview of adverse effects. *UpToDate*, 2020.
5. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 2016; 388(10055): 2023–2038.
6. Shapiro JM, Subedi S, LeLeiko NS. Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr in Rev*, 2016; 37(8): 337–347.
7. Remicade, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade>, datum pristupa 6.11.2020.

8. Lázár Molnár E, Delgado JC. Immunogenicity Assessment of Tumor Necrosis Factor Antagonists in the Clinical Laboratory. *Clin Chem*, 2016; 62(9): 1186–1198.
9. Izvješće o nuspojavama u 2018. godini, 2019., [https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/Izvjescje-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2018.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjescje-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2018.pdf), datum pristupa 12.9.2020.
10. Izvješće o nuspojavama u 2019. godini, 2020., <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjescja-o-nuspojavama/Izvjescje-o-nuspojagama-u-2019/>, datum pristupa 12.9.2020.
11. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthr and Rheum*, 2010; 62(6): 1576–1582.
12. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenter and Hepat*, 2017; 15(6): 857–863.
13. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Asklng J. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: A Nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthr Care and Research*, 2013; 65(6): 870–878.
14. Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Feagan B, Panaccione R, Glasgow KW, Fernandes A, Ghosh S. Inflammatory Bowel Disease: A Canadian Burden of Illness Review. *Canad J Gastroenter*, 2012; 26(11): 811–817.
15. Ukupna potrošnja lijekova u 2019. godini, [https://halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/Tablica\\_16-Ukupna\\_potrosnja\\_lijekova\\_u\\_2019\\_godini.pdf](https://halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Tablica_16-Ukupna_potrosnja_lijekova_u_2019_godini.pdf), datum pristupa 23.9.2020.
16. Učestalost Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, <https://hucuk.hr/netipicni-simp-tomi-crohnove-bolesti/>, datum pristupa 18.9.2020.
17. Novak S, Zekić T, Ravlić-Gulan J. *Liječenje reumatoidnog artritisa Treat of rheum arthr* 2012; 48 (4): 414–421.
18. Smjernice za liječenje upalnih bolesti crijeva, [https://hucuk.hr/brosura/ECCO-EFCCA-smjernice\\_za\\_oboljele\\_od\\_Crohnove\\_bolesti.pdf](https://hucuk.hr/brosura/ECCO-EFCCA-smjernice_za_oboljele_od_Crohnove_bolesti.pdf), datum pristupa 18.9.2020.
19. Interakcije prijavljenih lijekova provjerene na Drugs.com, [https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug\\_list=1440-0,2130-0,1936-0,1607-0,1336-0,102-0,3128-0,1031-0,1129-0,11-2744,2221-0,1590-0](https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1440-0,2130-0,1936-0,1607-0,1336-0,102-0,3128-0,1031-0,1129-0,11-2744,2221-0,1590-0), datum pristupa 18.9.2020.
20. Analgetici u simptomatskoj terapiji reumatoidnog artritisa, [https://www.cochrane.org/hr/CD008952/MUSKEL\\_lijecenje-boli-u-pacijenata-koji-boluju-od-reumatoidnog-artritisa-ujedno-pate-od-srcano-zilnih-ili](https://www.cochrane.org/hr/CD008952/MUSKEL_lijecenje-boli-u-pacijenata-koji-boluju-od-reumatoidnog-artritisa-ujedno-pate-od-srcano-zilnih-ili), datum pristupa 18.9.2020.
21. Lista ozbiljnih nuspojava, 2020., <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojave/>, datum pristupa 1.9.2020.
22. Owczarczyk-Saczonek A, Owczarek W, Osmola-Mańkowska A, Adamski Z, Placek W, Rakowska A. Secondary failure of TNF- $\alpha$  inhibitors in clinical practice. *Dermat The*, 2019; 32(1): 12760.
23. Koletić ŽM. *Biološki i bioslični lijekovi – pregled regulatornih smjernica o zamjeni jivosti i analiza sumnji na nuspojave*, 2019.
24. Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists: Side effects and their management. *Ind J Dermat, Venere and Lepro*, 2013; 79 (1).
25. Mjere minimizacije rizika, <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>, datum pristupa 20.11.2020.

Primljeno 4. prosinca 2021.