

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristian Dominik Rudež

**Usporedba propisivanja biosličnih inzulina u
Republici Hrvatskoj s trendovima farmakoterapije u
drugim zemljama Europske unije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za Internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Roberta Likića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Abecedni popis korištenih kratica

ADA – Američko društvo za dijabetes (od engl. *American Diabetes Association*)

BDP – bruto domaći proizvod

DDD – od definirana dnevna doza (od engl. *defined daily dose*)

DPP4 – dipeptidil peptidaza 4

EMA – Europska agencija za lijekove (od engl. *European Medicines Agency*)

GLP-1 – od engl. *glucagon-like peptide 1*

HbA_{1c} – glikirani hemoglobin

IFG – narušena glukoza natašte (od engl. *impaired fasting glucose*)

IGT – narušena tolerancija glukoze (od engl. *impaired glucose tolerance*)

IU – međunarodna jedinica (od engl. *international unit*)

NPH – neutralni protein Hagedorn (od engl. *neutral protein Hagedorn*)

OGTT – oralni test tolerancije na glukozu (od engl. *oral glucose tolerance test*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (od engl. *World Health Organization*)

Sadržaj

1: Uvod.....	1
1.1 Diabetes mellitus.....	1
1.2 Komplikacije dijabetesa.....	4
1.3 Epidemiologija dijabetesa	5
1.4 Dijabetes kao ekonomski teret	5
1.5 Skrb i liječenje pacijenata s dijabetesom.....	7
1.6 Inzulin i inzulinski pripravci	8
1.6.1 Brzodjelujući analozi inzulina.....	9
1.6.2 Dugodjelujući analozi inzulina.....	10
1.7 Biosimilar.....	11
2: Hipoteza	15
3: Ciljevi rada	15
4: Materijali i metode	16
5: Rezultati	17
6: Rasprava.....	20
7: Zaključak	22
8: Zahvale	23
9: Literatura	24
10: Životopis.....	29

Sažetak

Usporedba propisivanja biosličnih inzulina u Republici Hrvatskoj s trendovima farmakoterapije u drugim zemljama Europske unije

Autor: Kristian Dominik Rudež

Dijabetes je jedna od vodećih kroničnih nezaraznih bolesti u svijetu od koje boluje više od 425 milijuna ljudi, od čega ih je u Hrvatskoj preko 400 000. Kao takav predstavlja ne samo zdravstveni, nego i veliki ekonomski problem. Godišnje je u svijetu dijabetes odgovoran za trošak od 1,3 bilijuna američkih dolara, gotovo 2% ukupnog svjetskog BDP-a. Većina oboljelih je ili na terapiji inzulinom, ili će ga početi uzimati kasnije u tijeku bolesti, a cijene inzulinskih pripravaka rastu iz godine u godinu. Posljednjih godina na tržištu su se pojavili biosimilarini inzulini, koji predstavljaju veliki potencijal za uštedu. U ovom radu uspoređeni su trendovi primjene biosimilarinog inzulina u Hrvatskoj s trendovima propisivanja u ostatku Europske unije. Izračunata je potrošnja svih inzulina u Hrvatskoj za 2018. izražena u DDD-u te su podaci o potrošnji inzulinskih biosimilarina uspoređeni s podacima o potrošnji u ostalim europskim zemljama, dobivenim iz izvještaja tvrtke IQVIA. U rezultatima je vidljivo da je po udjelu propisanih biosimilarinog inzulina Hrvatska na razini prosjeka za Europsku uniju. Međutim, gledajući udio propisanih biosimilarina u odnosu na referentni lijek, Hrvatska je među vodećim zemljama u Europi, zaostajući samo za Slovačkom i Poljskom. S trenutnim razinama primjene biosličnog inzulina u Hrvatskoj postoji mnogo prostora za dodatnu uštedu. Dodatna ispitivanja po pitanju sigurnosti zamjene referentnih lijekova biosimilarima mogla bi biti presudna u povećanju njihova propisivanja i ostvarivanju značajnih ušteda.

Ključne riječi: dijabetes, inzulin, biosimilarini, bioslični lijekovi, usporedba, Hrvatska, Europska unija

Summary

Comparison of prescribing insulin biosimilars in the Republic of Croatia with pharmacotherapy trends in other European Union countries

Author: Kristian Dominik Rudez

Diabetes, one of the world's leading chronic noncommunicable diseases, affects more than 425 million people worldwide, over 400,000 of which are in Croatia. As such, diabetes represents not only a serious health issue, but a giant economic problem as well. Each year, diabetes related costs amount to upwards of 1.3 trillion USD, almost 2% of global GDP. Most patients' therapies either include or will include insulin at some point in the future and prices of insulin preparations continue rising. Few years ago, biosimilar insulins have appeared on the market, offering great money saving potential. In this paper, biosimilar insulin usage in Croatia is compared with pharmacotherapy trends in other European Union countries. Total usage of all insulin preparations in Croatia for 2018 has been calculated and expressed in DDD. This data was then compared with information on biosimilar insulin usages in other European countries, which were obtained from IQVIA's report. The results show that biosimilar market share in Croatia's total insulin market is on par with their market share in the EU. However, when comparing the biosimilar insulin market shares in their referenced product markets, Croatia ranks as one of Europe's leading countries, trailing only behind Slovakia and Poland. With current levels of biosimilar insulin prescribing in Croatia, there is still much room for additional savings. To achieve that, further studies are needed regarding safety of interchangeability between biosimilar insulins and their original counterparts.

Keywords: diabetes, insulin, biosimilars, biosimilar drugs, comparison, Croatia, European Union

1: Uvod

1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, poznatiji kao šećerna bolest ili samo dijabetes, jedna je od vodećih kroničnih nezaraznih bolesti u svijetu. To je stanje povećane razine glukoze u krvi zbog nemogućnosti samostalnog stvaranja hormona inzulina, ili zbog njegove neučinkovite primjene (1). Prema uzrocima nastanka, dijabetesi se mogu klasificirati u četiri velike skupine – dijabetes tipa 1, dijabetes tipa 2, gestacijski dijabetes te posebna skupina specifičnih oblika dijabetesa (2,3).

Za dijagnozu dijabetesa potrebno je potvrditi barem jedan od sljedećih kriterija:

- a) Razina glukoze u krvi (GUK) natašte $\geq 7,0$ mmol/L
- b) GUK dva sata nakon oralnog testa tolerancije na glukozu (OGTT-a) sa 75 g glukoze $\geq 11,1$ mmol/L
- c) Nasumičan nalaz GUK-a iznad 11,1 mmol/L ili razina glikiranog hemoglobina (HbA_{1c}) $\geq 6,5$ % (3)

Stanje povišene razine glukoze u krvi, ali nedovoljno visoke da bi zadovoljilo dijagnostičke kriterije za dijabetes, naziva se intermedijarna hiperglikemija ili predijabetes. Prema kriterijima Američkog društva za dijabetes (ADA), dijagnoza predijabetesa se postavlja kada je GUK dva sata nakon OGTT-a sa 75 g glukoze između 7,8 i 11,0 mmol/L, ili kada je razina glukoze u krvi natašte 5,6 - 6,9 mmol/L. Uz navedena stanja narušene tolerancije glukoze (IGT) i narušene razine glukoze natašte (IFG), ADA u svoje dijagnostičke kriterije uvrštava i povišene razine HbA_{1c} , a dovoljno je da samo jedan od navedenih bude zadovoljen za postavljanje dijagnoze predijabetesa. Ljudi s predijabetesom pod velikim su rizikom za razvoj dijabetesa tipa

2. U čak 70% dijagnosticiranih s predijabetesom kasnije u životu dolazi do napredovanja bolesti u dijabetes tipa 2, od čega se u nešto manje od trećine to dogodi unutar 3 – 5 godina (4).

U **dijabetesu tipa 1** zbog autoimune reakcije organizma dolazi do napada T limfocita na beta stanice gušterače koje proizvode inzulin te ih tako oštećuju ili u potpunosti unište. To u konačnosti dovodi do obustave proizvodnje inzulina, rezultirajući tako njegovim apsolutnim manjkom. Iako se može razviti u bilo koje doba, dijabetes tipa 1 najčešće se javlja u djece i među mladima. Najčešći simptomi ovog dijabetesa uključuju pojačanu žeđ i suhoću usta, učestala mokrenja, osjećaj umora i manjka energije, stalnu glad te gubitak težine. Incidencija dijabetesa tipa 1 je u stalnom porastu, a vjeruje se da su uzroci tomu i genetski i okolišni (3,5).

Dijabetes tipa 2 najčešći je tip dijabetesa. Na njega otpada 90% svih dijagnosticiranih slučajeva šećerne bolesti. Postoje brojni uzroci ovog tipa dijabetesa, svaki od kojih dovodi do porasta inzulinske rezistencije. Inzulinska rezistencija je pojava da stanice ne reagiraju adekvatno na inzulin te im je za pohranu glukoze potrebna povećana razina inzulina u krvi. U početku se, zahvaljujući hiperinzulinemiji uzrokovanoj povećanom produkcijom inzulina u beta stanicama gušterače, uspješno održava euglikemija, no postupno dolazi do zamora beta stanica zbog nemogućnosti zadovoljavanja stalno rastućih potreba za inzulinom. To dovodi do postupnog propadanja beta stanica, narušene tolerancije glukoze, te posljedično do nastupa dijabetesa tipa 2. Dijabetes tipa 2 u većini slučajeva javlja se u odrasloj ili starijoj životnoj dobi, iako je u zadnje vrijeme sve češća pojava među djecom i adolescentima. Taj porast incidencije među mlađom populacijom pripisuje se njihovom manjku tjelesne aktivnosti, lošoj prehrani te, posljedično, povećanoj debljini. Simptomi dijabetesa tipa 2 uključuju stalnu žeđ i suhoću usta, učestalo i prekomjerno mokrenje,

stalan osjećaj umora, manjak energije, trnce u rukama i stopalima, učestale kožne infekcije, sporo cijeleće rane te probleme s vidom. Iako se točni uzroci nastanka dijabetesa tipa 2 ne znaju, uočena je snažna povezanost s prekomjernom tjelesnom težinom, sa starijom životnom dobi, ali i s genetskom predispozicijom. Među faktore rizika na koje se može utjecati se ubrajaju nezdrava prehrana, prekomjerna tjelesna težina, tjelesna neaktivnost i pušenje (3,5). Sličnosti i razlike između dijabetesa tipa 1 i dijabetesa tipa 2 vidljive su u Tablici 1.

Tablica 1. Usporedba glavnih karakteristika dijabetesa tipa 1 i dijabetesa tipa 2. Preuzeto i prilagođeno iz (5,6).

	Dijabetes tipa 1	Dijabetes tipa 2
<i>Dob pri pojavi bolesti</i>	< 40 godina (najčešće prije puberteta)	> 50 godina
<i>Uzrok bolesti</i>	Autoimuno uništavanje beta stanica gušterače	Inzulinska rezistencija/ disfunkcija beta stanica
<i>Trajanje simptoma</i>	Tjednima	Mjesecima do godinama
<i>Tjelesna težina</i>	Normalna ili smanjena	Prekomjerna
<i>Ketonurija</i>	Da	Ne
<i>Brza smrt bez liječenja inzulinom</i>	Da	Ne
<i>Autoantitijela</i>	Pozitivna u 80–90%	Ne
<i>Prisutne dijabetičke komplikacije pri dijagnozi</i>	Ne	25%
<i>Obiteljska povijest bolesti</i>	Rijetko	Često
<i>Druge autoimune bolesti</i>	Često	Rijetko

Gestacijski dijabetes naziv je za stanje hiperglikemije koje se prvi put javlja u trudnoći, a obično do njega dolazi u drugom ili trećem trimestru. Nastaje zbog inzulinske rezistencije izazvane hormonima koje luči posteljica. Pod povećanim rizikom za razvoj gestacijskog dijabetesa su žene starije životne dobi, prekomjerne tjelesne težine te one s obiteljskom povijesti dijabetesa. Iako je ova vrsta dijabetesa prolazna i stanje hiperglikemije prestaje prestankom trudnoće, te su žene pod povećanim rizikom za nastanak dijabetesa tipa 2 unutar pet do deset godina nakon poroda. Isto tako, djeca rođena iz takvih trudnoća također su povećanim rizikom za razvoj dijabetesa tipa 2 tijekom života (3).

U druge, **specifične oblike dijabetesa** ubrajaju se svi dijabetesi uzrokovani genetskim bolestima, dijabetesi nastali u sklopu bolesti egzokrinog pankreasa, dijabetesi uzrokovani drugim endokrinopatijama, dijabetesi uzrokovani lijekovima te dijabetesi uzrokovani infekcijama (2).

1.2 Komplikacije dijabetesa

Do komplikacija u dijabetesu dolazi kada se pacijenti ne kontroliraju i nemaju adekvatno reguliran GUK. Kod takvog zanemarivanja bolesti, prisutna hiperglikemija kroz vrijeme može uzrokovati probleme s vidom, zatajivanje bubrega, infekcije stopala, ishemije ekstremiteta, ketoacidozu, hiperosmolarnu koma ili infarkt miokarda. Nepravilno uzimanje terapije može uzrokovati i epizode hipoglikemije. Osim što navedene komplikacije ozbiljno narušavaju kvalitetu života, zanemarivanje terapije dugoročno u konačnici uvijek rezultira smrću. Na zbrinjavanje komplikacija bolesti otpada velik dio troškova dijabetesa općenito, stoga bi se kroz adekvatnu skrb i odgodu njihovog nastanka mogla ostvariti značajna ušteda u zdravstvenim sustavima diljem svijeta (3).

1.3 Epidemiologija dijabetesa

Prema posljednjim podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO-a), procjenjuje se da trenutno od dijabetesa u svijetu boluje više od 420 milijuna ljudi, odnosno 8,8 % ukupne svjetske populacije (1). U Hrvatskoj je na kraju 2018. bilo registrirano 303 992 oboljelih, uz procjenu da je stvaran broj oboljelih oko 400 000, što znači da oko 10% hrvatske populacije boluje od dijabetesa (7,8). Gledajući podjelu Svjetske banke država svijeta prema njihovim prihodima, Hrvatska spada u skupinu zemalja s visokim prihodima. U toj skupini zemalja, 87 – 91 % svih ljudi koji boluju od dijabetesa boluje od dijabetesa tipa 2, 7 – 12 % ih boluje od dijabetesa tipa 1, a ostalih 1 – 3 % boluje od ostalih vrsta dijabetesa. Detaljni podatci o prevalenciji pojedinih tipova dijabetesa u slabo i srednje razvijenim zemljama ne postoje (1,9). Broj oboljelih od dijabetesa u stalnom je porastu. Procjenjuje se da će do 2045. godine u svijetu od dijabetesa bolovati više od 628 milijuna ljudi, odnosno 9,9 % svjetske populacije u dobi između 20 i 79 godina. U Europi se u tom razdoblju očekuje porast prevalencije s 8,8 %, koliko sad iznosi, na 10,2% (3).

1.4 Dijabetes kao ekonomski teret

Dijabetes u svijetu ne predstavlja samo ozbiljnu zdravstvenu, nego i ekonomsku prijetnju. Zajedno s brojem oboljelih raste i financijski teret koji dijabetes predstavlja za zdravstvene sustave (10). Prema istraživanju objavljenom u časopisu *The Lancet Diabetes & Endocrinology* o troškovima uzrokovanim dijabetesom u svijetu, na dijabetes je 2015. potrošeno 1,3 bilijuna američkih dolara, odnosno 1,8% svjetskog BDP-a (11). Od toga je dvije trećine (857 milijardi dolara) bilo u direktnim medicinskim troškovima, a ostatak su bili izračunati indirektni troškovi, kao npr. narušena produktivnost, izbjivanje s posla, ali i smrtnost uzrokovana posljedicama dijabetesa

(12). U razdoblju od 2007. do 2015. izravni troškovi uzrokovani dijabetesom narasli su s 246 na 673 milijarde dolara. Ovaj nagli rast troškova najviše se pripisuje porastu broja oboljelih. Ostali uzroci porasta troškova su opsežna i skupa istraživanja, razvoj novih tehnologija i lijekova te poskupljenje već postojećih inzulinskih pripravaka (10,13).

U Americi se u 2007. na dijabetes potrošilo 174 milijardi dolara. Deset godina kasnije, u 2017., taj je trošak narastao za 88% te je iznosio 327 milijardi dolara (14,15). Detaljniji podatci o troškovima uzrokovanim dijabetesom u Americi u tom razdoblju prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Direktni i indirektni troškovi u Americi uzrokovani dijabetesom za godine 2007., 2012. i 2017.; svi su troškovi izraženi u američkim dolarima (14–16).

GODINA	Direktni troškovi	Indirektni troškovi	UKUPNO
2007.	116 milijardi	58 milijardi	174 milijarde
2012.	176 milijardi	69 milijardi	245 milijardi
2017.	237 milijardi	90 milijardi	327 milijardi

Gledajući podatke iz Tablice 2, može se pretpostaviti da će cijene dijabetesa nastaviti rasti. Procjenjuje se da će do 2030. u svijetu godišnji svjetski troškovi na dijabetes narasti na 2,2 bilijuna američkih dolara, ili 1,9% ukupnog svjetskog BDP-a (12).

Iako je zemlja u kojoj se na dijabetes troši najviše novca po bolesniku Amerika, zemlje srednjeg dohotka u prosjeku troše veći udio svojeg BDP-a u odnosu na zemlje visokog dohotka (11). Nastave li cijene lijekova rasti, sve veći broj oboljelih mogao bi izgubiti pristup terapiji. Prosječna cijena inzulina u Americi triput je porasla u periodu između 2002. i 2013. (13). Čak 25% Amerikanaca oboljelih od dijabetesa koji su na terapiji inzulinom izjavilo da ne uzima redovito terapiju jer si je zbog visokih cijena inzulina ne

može priuštiti (17). Gubitkom pristupa terapiji, takvi su bolesnici pod velikim rizikom za nastanak komplikacija dijabetesa koje mogu rezultirati i smrću pacijenata. Medicinski troškovi oboljelih od dijabetesa 130 % su veći u odnosu na očekivane troškove istih ljudi da nemaju dijabetes (15).

Prevalencija dijabetesa je u porastu, posebno u siromašnijim zemljama i zemljama u razvoju, gdje terapijske opcije nisu svima dostupne (3). Ako ne dođe do promjene trendova, izvjesno je da si sve više ljudi neće moći priuštiti terapiju. Zbog toga je potrebno pronaći troškovno najučinkovitije rješenje za suočiti se s dijabetesom, a to je prevencija. Potrebno je educirati stanovništvo, posebice onaj dio populacije pod povećanim rizikom za razvoj dijabetesa, i pokušati ih osvijestiti o važnosti zdravih životnih navika, s ciljem smanjenja i prevencije razvoja bolesti (10).

1.5 Skrb i liječenje pacijenata s dijabetesom

Postoje mnoge mjere kojima se oboljelima od dijabetesa može unaprijediti zdravlje te značajno odgoditi nastanak komplikacija, istovremeno ostvarujući velike uštede u zdravstvu. Iako je dijabetes kronična progresivna bolest, ljudi uz adekvatnu skrb s njime mogu imati dug i kvalitetan život. Ta skrb ne uključuje samo kontrolu glikemije, nego i kontrolu tlaka i kolesterola, pravilnu prehranu, fizičku aktivnost te pravilno uzimanje terapije. Za kvalitetnu skrb pacijenata s dijabetesom potrebno je imati dobro organiziranu primarnu zdravstvenu zaštitu te redovite sistematske preglede, na kojima će se kontrolirati metabolički parametri te po potrebi prilagođavati terapija. Ovaj sustav redovitih kontrola vrlo je značajan radi izbjegavanja mogućih komplikacija. Zdravstveni sustavi mnogih siromašnijih država teško se mogu nositi s ogromnim troškovima koje komplikacije dijabetesa sa sobom nose, stoga je potrebno educirati oboljele o važnosti i načinima vođenja brige o sebi (3).

Ljudi s dijabetesom tipa 1 ne mogu živjeti bez stalnog unosa inzulina, u suprotnom bi vrlo brzo došlo do razvoja dijabetičke ketoacidoze, hitnog stanja koje, neliječeno, rezultira smrću. Terapija dijabetesa 2 započinje davanjem oralnih antidijabetika te najčešće ne zahtjeva početnu terapiju inzulinom. Ti lijekovi uključuju metformin, derivate sulfonilureje, GLP-1 analoge, DPP4 inhibitore i mnoge druge. Djeluju tako što pojačavaju odgovor organizma na unesenu hranu te smanjuju razine glukoze u krvi nakon obroka (3). Budući da oralni antidijabetici nisu tema ovog rada, поближе će se opisati samo inzulin te trenutno dostupni oblici inzulina na tržištu.

1.6 Inzulin i inzulinski pripravci

Inzulin je proteinski hormon koji se koristi u liječenju visokih razina glukoze u krvi. Obično se daje supkutano, no postoje oblici koji se daju u venu ili mišić (18). Otkako su ga 1922. na Sveučilištu u Torontu pod vodstvom Johna Macleoda otkrili Frederick Banting i Charles Best, za što su Banting i Macleod godinu dana kasnije nagrađeni Nobelovom nagradom, inzulin je pružio priliku za normalan život milijunima ljudi oboljelima od dijabetesa (19). Prvi inzulinski pripravci sadržavali su mnogo nečistoća te su se zbog međusobno razlikovali u djelotvornosti. S napretkom tehnologije počeo se proizvoditi kvalitetniji i čistiji inzulin, dobiven iz svinjskih i goveđih izvora. U 1930-ima je razvijen protamin-cink inzulin, prvi dugodjelujući pripravak inzulina, koji se s primjenjivao jednom dnevno, bez dodatka običnog inzulina. Pedesetih godina prošlog stoljeća na tržištu su se pojavili neutralni protein Hagedorn (NPH) i cink-inzulin (Lente). U narednim godinama je prepoznata potreba za boljom i potpunijom regulacijom inzulina te je započeto korištenje miješane doze NPH i običnog inzulina dvaput dnevno. Taj se režim i danas koristi (20).

Početak osamdesetih za upotrebu je odobren rekombinantni humani inzulin te je ubrzo većina farmaceutskih kompanija svoje inzuline životinjskog porijekla zamijenila sintetskim, rekombinantnim humanim inzulinom (21). Nakon što su dvije studije u devedesetima potvrdile važnost kontroliranja šećera u odgodi ili prevenciji komplikacija dijabetesa, porastao je interes za pronalaskom novih inzulinskih pripravaka s povoljnijim farmakodinamičkim i farmakokinetičkim osobinama (22,23). Naime, do tada poznati inzulini su zbog svojih ograničenih farmakodinamičkih i farmakokinetičkih svojstava često znali rezultirati epizodama hipoglikemije. Javila se potreba za pripravcima koji bi realnije imitirali fiziološke razine lučenja inzulina, kako bazalnog, tako i onog nakon obroka. Tako su razvijeni analozi inzulina, inzulinske molekule s malim izmjenama u svojim aminokiselinskim lancima („*dizajnerski inzulin*“) koje im omogućuju bolja svojstva za jednostavniju kontrolu i regulaciju glikemije (20). Analoge inzulina djelimo na brzodjelujuće i dugodjelujuće (20,21).

1.6.1 Brzodjelujući analozi inzulina

Brzodjelujući analozi inzulina brže se apsorbiraju i disociraju nakon injekcije od običnog inzulina, te na taj način bolje oponašaju fiziološko izlučivanje inzulina za vrijeme obroka (prandijalni inzulin). Brzodjelujući analozi bolje kontroliraju postprandijalne razine glukoze u krvi u odnosu na humani inzulin te smanjuju šansu za nastanak posprandijalne hipoglikemije. U ovu skupinu analoga inzulina ubrajaju se inzulin lispro, inzulin aspart te inzulin glulizin (21).

- *Inzulin lispro* – Razvijen u 1996., inzulin lispro prvi je brzodjelujući inzulin koji se pojavio na tržištu. Zbog smanjene odgode početka djelovanja u odnosu na običan inzulin, ranije dolazi do vrhunca njegova djelovanja te ukupno kraće djeluje, omogućavajući tako bolju kontrolu GUK-a za vrijeme i nakon obroka. Međutim, ako unutar 15 minuta od primjene inzulina lisproa pacijent ne

konzumira obrok, može doći do razvoja hipoglikemije. Isto može nastupiti ukoliko obrok ne sadrži dovoljno ugljikohidrata(21).

- *Inzulin aspart* – Odobren 2000., aspart počinje djelovati 15 minuta nakon primjene, a vrhunac postiže nakon 45-90 minuta. Ukupno vrijeme djelovanja mu je 3-5 sati.
- *Inzulin glulizin* – Poput lisproa i asparta, glulizin je brzodjelujući analog inzulina, koji se obično uzima zajedno s inzulinama duljeg djelovanja. Kod primjene glulizina treba se paziti da se ne miješa s drugim pripravcima inzulina, osim s NPH inzulinom. Također, posebnost glulizina u odnosu na druge kratkodjelujuće inzuline je ta da se ne mora primijeniti prije obroka, nego ima fleksibilno vrijeme primjene te se može uzeti u periodu od 15 minuta prije do 20 minuta nakon započinjanja obroka.

1.6.2 Dugodjelujući analozi inzulina

Dugodjelujući analozi za svoju svrhu imaju oponašati bazalne razine inzulina u krvi. Zbog svoje heksamerske strukture, djelovanje ovih inzulina je produljeno, što znači da je jedna primjena dugodjelujućeg inzulina dovoljna za održavanje bazalnih razina inzulina u krvi tijekom cijelog dana. Kod započinjanja terapije inzulinom u dijabetičara tipa 2, gotovo svi je započinju uzimajući samo dugodjelujući, bazalni inzulin, ili kombinaciju bazalnog inzulina i metformina ili drugog oralnog antidijabetika. U skupinu dugodjelujućih analoga inzulina ubrajaju se inzulin glargin, inzulin degludek te inzulin detemir (21).

- *Inzulin glargin* – Inzulin glargin dolazi u obliku kisele otopine iz koje se, nakon aplikacije, u tijelu stvaraju agregati inzulinskih heksamera. Ovi heksameri zatim polako disociraju u monomere, oslobađajući tako 24-26 sati inzulin u krv. Ovo oslobađanje inzulina stabilnog je tijeka te, za razliku od NPH inzulina, nema

izražen vrhunac djelovanja, izbjegavajući tako moguće epizode hipoglikemije. Pri primjeni se ne smije miješati s drugim inzulinskim pripravcima te se ne savjetuje davanje djeci mlađoj od šest godina.

- *Inzulin detemir* – Ovaj inzulinski analog brzo nakon primjene disocira u krv, gdje se veže za albumin. Disocijacija inzulina od albumina je relativno spora, što omogućava produljeno djelovanje u trajanju od oko šest sati u manjim dozama do 24 sata u najvećoj dozi. Međutim, u odnosu na glargin koji se uzima jednom dnevno, pacijenti na detemiru češće zahtijevaju terapiju dvaput dnevno kako bi postigli adekvatnu razinu šećera u krvi.
- *Inzulin degludek* – Najmlađi među inzulinskim analogima, degludek ima najdulje vrijeme djelovanja. Počinje djelovati 30-90 minuta nakon primjene, a zahvaljujući formaciji multi-heksamera u potkožnom tkivu, služi kao depo iz kojeg se inzulin otpušta i do 42 sata nakon unosa. Zbog tog dugotrajnog djelovanja degludeka, za adekvatnu kontrolu glikemije dovoljno ga je primijeniti triput tjedno.

1.7 Biosimilarari

Inzulin spada u skupinu bioloških lijekova. Biološki lijekovi su lijekovi čija se djelatna tvar proizvodi ili izlučuje iz biološkog izvora. Zbog svog specifičnog načina proizvodnje, molekule bioloških lijekova strukturom su mnogo složenije od molekula djelatnih tvari kemijskog porijekla (24). Najveća mana bioloških lijekova njihova je visoka cijena, zbog čega je njihova dostupnost ograničena na relativno mali broj pacijenata.

Biosimilarari ili bioslični lijekovi su biološki lijekovi koji su po kakvoći, biološkoj aktivnosti, sigurnosti primjene i djelotvornosti slični s ranije odobrenim izvornim biološkim lijekom

(24). Odnos između biosimilara i izvornog biološkog lijeka usporediv je s odnosom između originatora i generika. Razlika je u tome što su molekule djelatne tvari u genericima kopije djelatne tvari prisutne u originatoru, dok molekule djelatne tvari u biosimilarima svojom strukturom ne odgovaraju u potpunosti onima u originalnom biološkom lijeku, nego su samo vrlo slične. I biosimilari i generici su lijekovi rađeni prema izvornom lijeku kojem je patent istekao, što znači da ih mogu proizvoditi i prodavati i druge kompanije, obično po povoljnijoj cijeni. Generici se tako prodaju po 20-90% nižoj cijeni od njihovih originatora, zbog čega je njihova upotreba posljednjih godina značajno porasla, ostvarujući pritom velike uštede (25).

I biosimilari predstavljaju velik potencijal za uštedu, ne samo zbog jeftinije cijene, nego i jer bi svojom pojavom na tržištu mogli natjerati proizvođače originalnih bioloških lijekova da spuste svoje cijene. Procjenjuje se da bi se korištenjem biosimilara u pet vodećih država Europske unije (Francuska, Njemačka, Italija, Španjolska, Ujedinjeno Kraljevstvo) u periodu od 2016. do 2020. moglo uštediti više od 10 milijardi eura (26).

Usprkos tome, tržišni udjeli biosimilara u odnosu na biološke lijekove u mnogim su zemljama vrlo mali (27). Moguć razlog toga je što se većina biosimilara vrlo mlado, tj. na tržištu su se pojavili unutar posljednjih nekoliko godina te se nisu još stigli probiti pored svojih referentnih bioloških lijekova. Uz to, brojni su stručnjaci u početku bili oprezni po pitanju njihove primjene zbog potencijalne povećane imunogenosti molekula te mogućnosti smanjenog učinka u odnosu na referentni biološki lijek (28). Izvor ovih sumnji je činjenica da se za odobrenje biosimilara ne moraju provoditi sva ispitivanja koja je bilo potrebno provesti prilikom odobravanja referentnog biološkog lijeka, budući da mu je klinička korist već dokazana. Umjesto toga, od proizvođača biosimilara se zahtjeva da analizom kemijsko-fizikalnih i bioloških svojstava, opsežnim nekliničkim *in vitro* ispitivanjima, nekliničkim *in vivo* ispitivanjima na ljudima te kliničkim

istraživanjem samo za glavnu indikaciju dokaže da je biosimilar po kakvoći, sigurnosti primjene i djelotvornosti vrlo sličan referentnom biološkom lijeku (24). Mogućnost ekstrapolacije podataka za dobivanje informacija o ostalim indikacijama za primjenu biosimilara jedan je od glavnih povoda za raspravu o sigurnosti njihove primjene (29). Zbog svega navedenog, Europska agencija za lijekove (European Medicines Agency, EMA) u proteklom je desetljeću donijela opsežan niz mjera i regulativa kroz koje svaki biosimilar mora proći kako bi bio odobren. Iako i dalje postoje oni koji sumnjaju u njihovu kvalitetu, sve do sada provedene studije pokazale se da su biosimilari u potpunosti sigurni za upotrebu. Trenutno je predmet brojnih istraživanja pitanje međuzamjenjivosti između biosimilara i referentnih bioloških lijekova. Iako rezultati do sada provedenih istraživanja pokazuju ne ukazuju ni na kakve opasnosti u takvim zamjenama, za konačan je odgovor provesti još mnoga takva ispitivanja (28–31).

Pojava biosimilara i rast njihove popularnosti posljednjih su godina značajno utjecali na smanjenje cijena bioloških lijekova, učinivši tako ovu vrstu terapije dostupnijom većem broju ljudi. Zbog visokih cijena bioloških lijekova, u nekim europskim zemljama s nižim BDP-om prije dolaska biosimilara neki biološki lijekovi uopće nisu bili dostupni (27). Biosimilari su se na europskom tržištu po prvi puta pojavili 2006., kada je EMA odobrila biosimilar hormona rasta, somatropin Omnitrop (30,31). Do prosinca 2018., odobreno je čak 58 biosimilara od 16 različitih referentnih bioloških lijekova. U međuvremenu je za četiri biosimilara odobrenje povučeno, tako da je preostalo njih 54, među kojima su i biosimilari inzulina glargina te biosimilari inzulina lisproa (32).

U Hrvatskoj su u 2018. jedini dostupni biosimilari inzulina bili biosimilari glargina Abasaglar i Semglee, dok su u Europi u 2017. (zadnji period za koji su dostupni detaljni podatci) bili dostupni biosimilar glargina Abasaglar te biosimilar inzulina lisproa, Insulin

lispro Sanofi (27,32). U Tablici 3 vidljivi su u Europi odobreni biosimilari inzulina, zaključno s prosincom 2018.

Tablica 3. Biosimilari inzulina koje je EMA odobrila do prosinca 2018., preuzeto i prilagođeno s (32).

Naziv lijeka	Djelatna tvar	Datum odobrenja	Proizvođač/ Ime tvrtke
<i>Abasaglar</i>	inzulin glargin	9. rujna 2014.	Eli Lilly/ Boehringer Ingelheim
<i>Insulin lispro Sanofi</i>	inzulin lispro	19. srpnja 2017.	Sanofi-Aventis
<i>Lusduna*</i>	inzulin glargin	4. siječnja 2017.	Merck (MSD)
<i>Semglee</i>	inzulin glargin	28. ožujka 2018.	Mylan

* Merck je u listopadu 2018. obustavio proizvodnju Lusdune zbog problema oko cijene i troškova proizvodnje (33).

Iako je za većinu biosimilara u prvoj godini njihove pojave na tržištu uočen značajan pad cijene njima referentnih bioloških lijekova (u slučaju filgrastima uočeno je pojeftinjenje od čak 39%), cijena referentnog glargina Lantusa pala je tek 6%. Također, inzulini su jedini biološki lijek čija prosječna cijena svih dostupnih pripravaka na tržištu nije pala u godini kada se pojavio prvi biosimilar, nego je čak porasla za, i to za 2%. Ovaj smanjeni utjecaj pojave biosimilara inzulina na cijenu inzulina općenito pripisuje se vrlo kompetitivnom tržištu među proizvođačima inzulina, zbog čega je potreba za prebacivanjem na biosimilare inzulina manje izražena u odnosu na neke druge, skuplje biološke lijekove. Također, za razliku od većine ostalih bioloških lijekova koji se primjenjuju u bolnicama, inzulin većinom propisuju liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Dok su bolnice vođene velikim mogućnostima za uštedu prelaskom na biosimilare, puno je teže promovirati značaj biosimilara među velikim brojem liječnika koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (27).

U ovom se radu uspoređuje korištenje biosimilara inzulina u Hrvatskoj s trendovima propisivanja u ostalim zemljama Europske unije.

2: Hipoteza

Budući da su se biosimilar inzulina tek nedavno pojavili na tržištu, a da je većina liječnika i pacijenata zadovoljna već postojećim inzulinskim terapijama, za probijanje biosimilar na tako zasićenom tržištu potrebna je jaka promidžba od strane farmaceutskih kompanija. Zbog svog malog broja stanovnika i ograničene platne moći u usporedbi s drugim, zapadnijim europskim zemljama, Republika Hrvatska farmaceutskim tvrtkama ne predstavlja odveć atraktivno tržište za takvu promidžbu. Stoga je pretpostavka ovog rada da se u Republici Hrvatskoj propisuje manje biosimilar inzulina nego u drugim zemljama Europske unije.

3: Ciljevi rada

Cilj ovog rada bio je izračunati potrošnju različitih inzulinskih pripravaka u Republici Hrvatskoj te usporediti potrošnju biosimilar inzulina u Hrvatskoj s trendovima propisivanja biosličnog inzulina u drugim zemljama Europske unije.

4: Materijali i metode

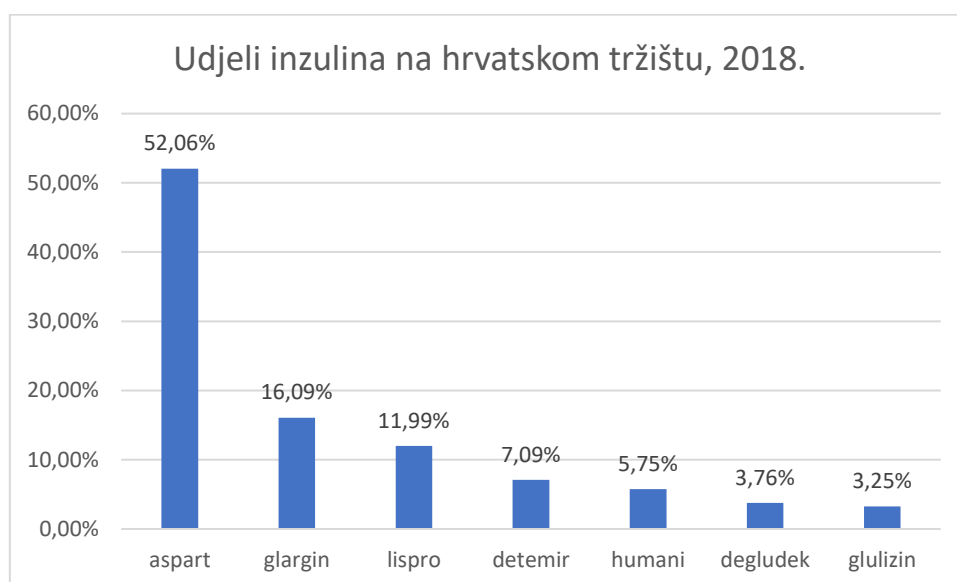
Podatci o tržištu inzulina u Hrvatskoj za 2018. dobiveni su od hrvatskog ogranka tvrtke IQVIA. Iz navedenih podataka za svaki je inzulin izračunata ukupna potrošnja izražena u DDD (Definirana dnevna doza ili engl. *Defined daily dose*) prema sljedećoj formuli:

$$Ukupna\ potrošnja\ (DDD) = \frac{Broj\ prodanih\ kutija \times Broj\ jedinica\ inzulina\ po\ kutiji}{DDD\ za\ inzulini}$$

Prema definiciji WHO-a (Svjetske zdravstvene organizacije), DDD je pretpostavljena prosječna dnevna doza održavanja nekog lijeka u terapiji glavne indikacije za taj lijek u odraslih (34). DDD za inzulini iznosi 40 IU (35). Izračunata je ukupna potrošnja inzulina te udjeli različitih inzulina u Hrvatskoj. Zatim je izračunat udio biosimilara inzulina u Hrvatskoj u odnosu na sve inzuline. Ovaj je rezultat uspoređen s najnovijim dostupnim podacima o korištenju biosimilara inzulina u drugim zemljama Europske unije, dobivenima iz izvještaja tvrtke IQVIA o utjecaju biosimilara na tržište lijekova u Europi u 2017. (27). Osim za zemlje Europske unije, u izvještaju su dostupni podatci i za Norvešku i Švicarsku, stoga su i oni uključeni u usporedbu, iako te države nisu članice EU. Uz udio biosimilara inzulina u odnosu na sve inzuline na tržištu, izračunat je i udio biosimilara inzulina u odnosu na njima referentne inzulinske analoge. Za Hrvatsku je tako izračunat udio Abasaglara i Semgleeja, biosimilara glargina, u odnosu na ukupnu potrošnju glargina, te je uspoređen s udjelima svih inzulinskih biosimilara u odnosu na njima referentne inzuline u ostalim europskim zemljama.

5: Rezultati

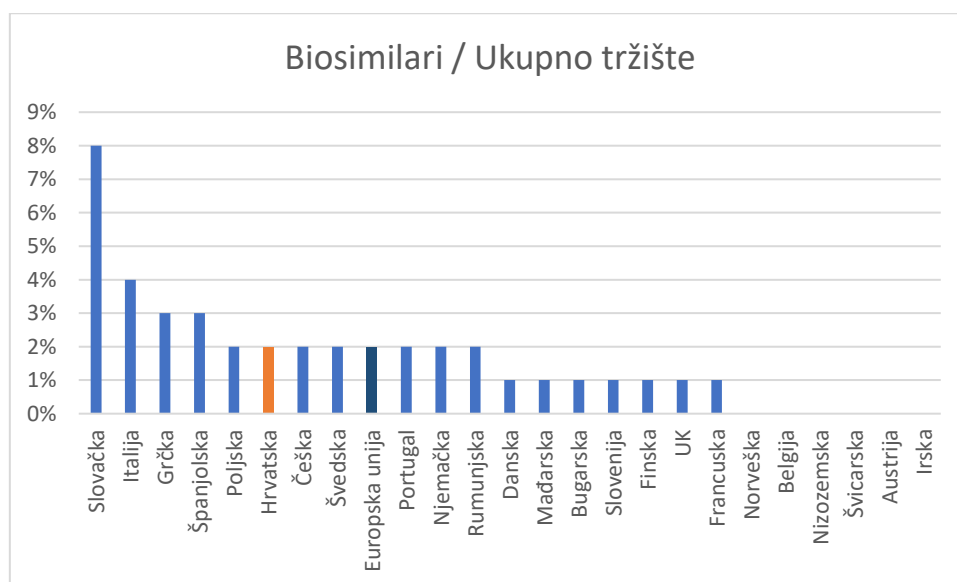
Iz tržišnih podataka o inzulinskim pripravcima u Hrvatskoj u 2018. izračunata je ukupna godišnja potrošnja inzulina koja iznosi 26 744 165 DDD. Iz toga su zatim izračunati udjeli različitih vrsta inzulina na tržištu u Hrvatskoj, vidljivi na Slici 1. Navedeni tržišni podatci dobiveni su od hrvatskog ogranka tvrtke IQVIA te nisu javno dostupni, stoga se ne navode detaljni brojevi.



Slika 1. Grafički prikaz udjela različitih vrsta inzulina na hrvatskom tržištu u 2018. (izvor: IQVIA).

Nakon toga je izračunat udio biosimilara inzulina u odnosu na ukupno tržište inzulina u Hrvatskoj. Jedini dostupni biosimilari inzulina u Hrvatskoj u 2018. bili su biosimilari glargina Abasaglar i Semglee. Njihova je potrošnja iznosila 521 737,5 DDD-a, od čega je Abasaglar odgovoran za većinu te potrošnje (99,3%). Zajedno su zaslužni za 1,95% ukupne potrošnje inzulina u Hrvatskoj.

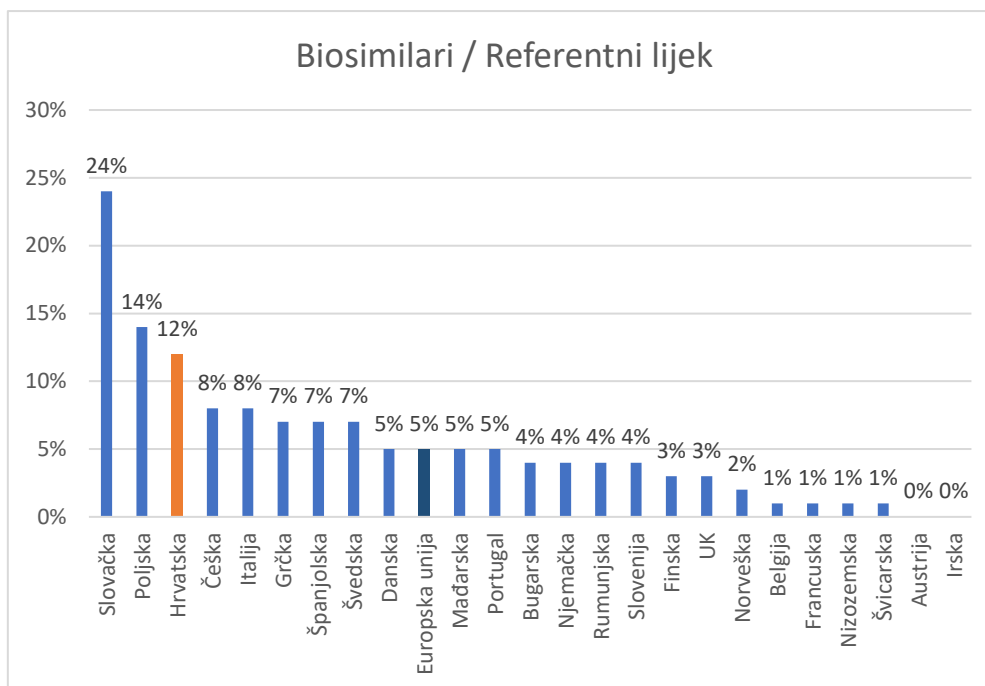
Kada se taj postotak uspoređi s ostalim europskim zemljama (Slika 2), vidljivo je da je prema udjelu biosimilara u odnosu na ukupno tržište inzulina Hrvatska u razini prosjeka Europske unije, koji iznosi 2%.



Slika 2. Grafički prikaz udjela biosimilarara inzulina na tržištu po zemljama u odnosu na ukupno tržište inzulina. Podatci za Hrvatsku su iz 2018., a za ostale zemlje iz 2017. Prilagođeno i preuzeto iz (27).

Osim toga, izračunat je i udio biosimilarara inzulina u odnosu na njima referentni inzulin. Budući da su jedini dostupni biosimilarari inzulina u Hrvatskoj bili biosimilarari glargina, izračunat je njihov udio u odnosu na ukupnu potrošnju inzulina glargina.

U Hrvatskoj je u 2018. potrošeno 521 737,5 DDD biosimilarara glargina, što čini 12,13% ukupne potrošnje glargina za tu godinu, koja je iznosila 4 302 690 DDD. Nakon usporedbe s ostalim europskim zemljama (Slika 3), vidljivo je da je među uspoređivanim zemljama prema udjelu biosimilarara u odnosu na referentni lijek Hrvatska treća, iza Slovačke i Poljske.



Slika 3. Grafički prikaz udjela biosimilara inzulina na tržištu po zemljama u odnosu na ukupno tržište inzulina. Podatci za Hrvatsku su iz 2018., a za ostale zemlje iz 2017. Prilagođeno i preuzeto iz (27).

Bitno je napomenuti da je u nekim državama, uz Abasaglar, na tržištu u proučavanom periodu bio dostupan još jedan biosimilar inzulina, Insulin lispro Sanofi. Kao što mu i samo ime govori, riječ je o biosimilaru inzulina lisproa, a rađen je prema Eli Lillyjevom Humalogu.

6: Rasprava

Suprotno pretpostavci da su trendovi propisivanja biosimilarara inzulina u Hrvatskoj lošiji od onih u ostatku Europe, rezultati ovog rada pokazali su da je Hrvatska po udjelu propisivanih biosimilarara inzulina u odnosu na referentni inzulinski analog među vodećim europskim zemljama. Kao što je vidljivo na Slici 3, Hrvatska je s 12% propisivanih biosimilarara u odnosu na referentni lijek u tome treća među uspoređivanim državama, zaostajući pritom tek za Slovačkom (24%) i Poljskom (14%). Na četvrtom su mjestu s 8% Češka i Italija. S izuzetkom Italije, zajedničko ovim zemljama je da su po BDP-u po glavi stanovnika ispod europskog prosjeka (36).

Iz grafičkog prikaza udjela biosimilarara u odnosu na ukupno tržište inzulina (Slika 2), vidljiv je nešto drugačiji poredak vodećih država. Iako je Slovačka s 8% i ovdje na prvom mjestu, Hrvatska je s tek 2% na razini prosjeka Europske unije. Objašnjenje razlika u poretku između tih dviju grafova je u tome da su u svakoj državi udjeli različitih vrsta inzulina na tržištu drugačiji. Tako je npr. Hrvatska, usprkos relativno visokom udjelu biosimilarara u odnosu na referentni lijek (glargin), zbog malog udjela glargina na ukupnom tržištu tek na razini europskog prosjeka po primjeni biosimilarara inzulina.

Obično u uvođenju i zastupljenosti novih lijekova i terapija prednjače najrazvijenije bogate zemlje, stoga je malo iznenađujuće da je 2017. u Norveškoj, Belgiji, Švicarskoj i Nizozemskoj potrošnja biosimilarara inzulina u odnosu na ukupno tržište inzulina u tim zemljama iznosila gotovo nula posto. S obzirom na to da, kao ni drugi bioslični lijekovi, biosimilarari inzulina ne predstavljaju nova terapijska rješenja, nego im je jedina prednost u odnosu na referentne inzuline ušteda, očito u navedenim zemljama ne postoji potrebu za njihovim propisivanjem. Usporede li se trendovi propisivanja ostalih biosimilarara u četiri navedene zemlje, može se pretpostaviti da je razlog

nezastupljenosti biosimilarara inzulina u Nizozemskoj i Norveškoj nedovoljna razlika u cijeni u odnosu na referentni inzulin, dok je u Belgiji i Švicarskoj zastupljenost biosimilarara vrlo mala, neovisno o kojem se lijeku radi. S druge strane, mnoge zemlje s nižim BDP-om po glavi stanovnika nemaju mogućnost takvog izbora (37). Kako je navedeno IQVIA-jinom izvještaju, „u nekim je zemljama zabilježena vrlo mala upotreba referentnog proizvoda prije izlaska biosimilarara, što znači da im je pojava biosimilarara na tržištu omogućila pristup biološkim lijekovima“ (27,37).

Usprkos takvom pozitivnom utjecaju biosimilarara na cijene ostalih bioloških lijekova, u godinu dana od pojave biosimilarara inzulina na tržištu, prosječna cijena inzulinskih pripravaka nije pala, nego je narasla za 2%. Iako bi se zbog ovog poskupljenja moglo zaključiti da je izostao učinak na cijenu bioloških lijekova prisutan kod ostalih biosimilarara, bitno je spomenuti da su cijene inzulinskih analoga posljednjih godina bile u velikom porastu. U Americi je tako cijena inzulina u periodu od 2002. do 2013. trostruko porasla (13). Zanimljivo je da se u Hrvatskoj cijena referentnog glargina Lantusa nije mijenjala (9,77 kn/DDD), usprkos izlascima jeftinijih Abasaglara (8,30 kn/DDD) i Semgleeja (7,47 kn/DDD) (32).

Također, inzulin je terapija kronične bolesti te ga kao takvog dijabetičari trebaju uzimati do kraja života. Mnogi pacijenti već imaju ustaljen režim uzimanja inzulina kojim dobro reguliraju svoj GUK i nemaju razloga za promjenu terapije. Iako većina regulatornih agencija i znanstvenih društava ukazuju na to da se biosimilarari mogu propisivati pacijentima koji tek započinju terapiju, ili onima koji boluju od kronične bolesti koji uspješno kontroliraju biološkim lijekovima, i dalje ne postoje točno definirane smjernice vezane uz međuzamjenjivost bioloških lijekova na razini Europe. Umjesto toga, EMA svojim državama članicama prepušta da svaka za sebe odredi propise i definira mogućnosti takvih zamjena (29).

7: Zaključak

Suprotno pretpostavljenoj hipotezi, u Republici Hrvatskoj upotreba biosimilarara inzulina ni po čemu ne zaostaje za europskim trendovima. Dapače, uz Slovačku i Poljsku, Hrvatska je prema upotrebi biosimilarara inzulina u odnosu na referentni proizvod na čelu Europe. Međutim, gledajući udio propisanih biosimilarara u odnosu na ukupno tržište inzulina, Hrvatska s 2% u razini prosjeka Europske unije. S tako niskim razinama korištenja inzulinskih biosimilarara, očito je da postoji mnogo prostora za dodatne uštede u tome području, kako u Hrvatskoj, tako i u Europi. Iako su razlike u cijeni između biosimilarara inzulina i njima referentnih analoga manje od onih između drugih biosimilarara i njihovih referentnih lijekova, njihova je pojava već omogućila pristup terapiji većem broju ljudi kojima je terapija prije bila nedostupna, pogotovo u siromašnijim zemljama. Broj ljudi s dijabetesom iz godine u godinu raste, a s njim rastu i troškovi vezani uz njega. Najbolji i troškovno najučinkovitiji pristup za borbu protiv dijabetesa i dalje je prevencija. U slučaju potrebe za inzulinskom terapijom, bioslični oblici inzulina predstavljaju velik potencijal za uštedu. Potrebna su dodatna istraživanja te donošenje službenih smjernica na europskoj razini po pitanju mogućnosti zamjene referentnog inzulina biosimilarima kako bi se značajno povećalo njihovo korištenje.

8: Zahvale

Zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Robertu Likiću na strpljenju, vođenju i savjetima pri pisanju ovog diplomskog rada. Zahvaljujem i mami Noveli, tati Igoru, sestri Loreni, svim ostalim članovima obitelji, djevojci Luciji i svim svojim prijateljima koji su uvijek bili tu za mene tijekom studija i tijekom izrade ovog rada. Sve smo uspjehe zajedno smo slavili, u svim teškim trenucima na njih sam mogao računati. Siguran sam da bez njihove stalne i neiscrpne podrške ne bih uspio postići ni djelić onog što jesam.

9: Literatura

1. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 01. siječnja 2011.;34(Supplement 1):S62–9.
3. International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS: Eighth edition 2017. 2017.
4. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 09. prosinca 2019.;5(1):5.
5. Pearson ER, McCrimmon RJ. Diabetes mellitus. U: Ralston MD, FRCP, FMedSci, FRSE, FFPM(Hon) SH, Penman BSc(Hons), MD, FRCPE ID, Strachan BSc(Hons), MD, FRCPE MWJ, Hobson LLM, PhD, MRCP(UK), FRCPATH RP, urednici. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. Twenty-Third. Elsevier Ltd.; 2018. str. 719–62.
6. Longmore M, Wilkinson IB, Baldwin A, Wallin E. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. 9. izd. 2014.
7. Poljačanin T, Vusio D ŠM. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab - izvješće za 2018. 2019.
8. World Health Organization. Diabetes country profiles - Croatia, 2016. 2016.
9. WDI - The World by Income and Region [Internet].
Dostupno na: <http://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/the-world-by-income-and-region.html>
10. Zhang P, Gregg E. Global economic burden of diabetes and its implications.

- Lancet Diabetes Endocrinol. lipnja 2017.;5(6):404–5.
11. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, i ostali. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. Lancet Diabetes Endocrinol. lipanj 2017.;5(6):423–30.
 12. Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, i ostali. Global economic burden of diabetes in adults: Projections from 2015 to 2030. Diabetes Care. 01. svibnja 2018.;41(5):963–70.
 13. Hua X, Carvalho N, Tew M, Huang ES, Herman WH, Clarke P. Expenditures and Prices of Antihyperglycemic Medications in the United States: 2002-2013. JAMA. 05. travnja 2016.;315(13):1400.
 14. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2007. Diabetes Care. 01. ožujka 2008.;31(3):596–615.
 15. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. Diabetes Care. svibanj 2018.;41(5):917–28.
 16. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. Diabetes Care. 01. travnja 2013.;36(4):1033–46.
 17. Herkert D, Vijayakumar P, Luo J, Schwartz JI, Rabin TL, DeFilippo E, i ostali. Cost-Related Insulin Underuse Among Patients With Diabetes. JAMA Intern Med. 01. siječanj 2019.;179(1):112.
 18. Insulin, Human - Monograph for Professionals - Drugs.com [Internet]. Dostupno na: <https://www.drugs.com/monograph/insulin-human.html>
 19. Frederick Banting, Charles Best, James Collip, and John Macleod | Science

- History Institute [Internet]. Dostupno na:
<https://www.sciencehistory.org/historical-profile/frederick-banting-charles-best-james-collip-and-john-macleod>
20. Hirsch IB. Insulin Analogues. *N Engl J Med*. 13. siječnja 2005.;352(2):174–83.
 21. Sanlioglu AD, Altunbas HA, Balci MK, Griffith TS, Sanlioglu S. Clinical utility of insulin and insulin analogs. *Islets*. 27. ožujka 2013.;5(2):67–78.
 22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 30. rujna 1993.;329(14):977–86.
 23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 12. rujna 1998.;352(9131):837–53.
 24. Biološki i bioslični lijekovi - Informacije o lijekovima | Lijekovi .: HALMED [Internet]. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bioloski-i-bioslicni-lijekovi/>
 25. Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013.;14:1.
 26. IQVIA. Advancing Biosimilar Sustainability in Europe: A Multi-Stakeholder Assessment.

27. IQVIA. The Impact of Biosimilar Competition in Europe. 2018 ruj.
28. McKinnon R, Ward M. Editorial: Safety considerations of biosimilars. Aust Prescr. 05. prosinca 2016.;39(6):188–9.
29. Ingrasciotta Y, Cutroneo PM, Marcianò I, Giezen T, Atzeni F, Trifirò G. Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction. Drug Saf. 23. studenog 2018.;41(11):1013–22.
30. Schiestl M, Zabransky M, Sörgel F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. Drug Des Devel Ther. svibanj 2017.;Volume 11:1509–15.
31. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals.
32. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje » Arhiva liste lijekova [Internet]. Dostupno na: <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/arhiva-liste-lijekova/>
33. Merck drops Lantus biosimilar, blames pricing and production cost concerns - BioProcess International [Internet]. Dostupno na: <https://bioprocessintl.com/bioprocess-insider/global-markets/merck-drops-lantus-biosimilar-blames-pricing-and-production-cost-concerns/>
34. WHOCC - Definition and general considerations [Internet]. Dostupno na: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
35. WHOCC - ATC/DDD Index for Insulins and analogues for injection [Internet]. Dostupno na: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10AE&showdescription=no

36. GDP per capita (current US\$) | Data [Internet]. Dostupno na:
<https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>

37. Gotham D, Barber MJ, Hill A. Production costs and potential prices for biosimilars of human insulin and insulin analogues. *BMJ Glob Heal.* 25. rujna 2018.;3(5):e000850.

10: Životopis

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Kristian Dominik Rudež

Datum i mjesto rođenja: 23. prosinca 1994., Zagreb

Adresa: Ulica kralja Zvonimira 24, 10 000 Zagreb, RH

OBRAZOVANJE

2013.-2019.	Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
2009.-2013.	V. gimnazija, Zagreb
2001.-2009.	Osnovna škola „Silvije Strahimir Kranjčević“, Zagreb

OSTALE AKTIVNOSTI I NAGRADE

- Dobitnik Posebne Dekanove nagrade za organizaciju međunarodnog studentskog kongresa *Croatian Student Summit (CROSS)* za ak. god. 2016./2017.
- Dobitnik Posebne Rektorove nagrade za organizaciju međunarodnog studentskog kongresa *CROSS 15: Transplantation Medicine* za ak. god. 2018./2019.
- Predsjednik Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u ak. god. 2017./2018. i ak. god. 2018./2019.; zamjenik predsjednika Studentskog zbora u ak. god. 2016./2017.; član Studentskog zbora od ak. god. 2015./2016.
- Član Dekanskog kolegija u ak. god. 2017./2018. i ak. god. 2018./2019.
- Član Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta od ak. god. 2015./2016. do danas; zamjenik člana Fakultetskog vijeća u ak. god. 2014./2015.

- Član Vijeća biomedicinskog područja Sveučilišta u Zagrebu u ak. god. 2017./2018. te ak. god. 2018./2019.
- Demonstrator na Katedri za kirurgiju u ak. god. 2018./2019.
- Studentski knjižničar u Središnjoj medicinskoj knjižnici od ak. god. 2016./2017. do ak. god. 2018./2019.
- Sudionik provedbe istraživanja „Europska inicijativa praćenja debljine u djece, Hrvatska 2018./2019. (CroCOSI)“ u periodu od 18. veljače do 12. travnja 2019.
- Aktivni sudionik s oralnom prezentacijom (tema: „Potential of Blockchain technology for medical education“) na kongresu „Educating Scientists and Healthcare Professionals for 21st Century Pharmacology“, satelitskom simpoziju održanom 30. lipnja 2018. u Kyotu u sklopu Svjetskog farmakološkog kongresa 2018.