

Biološka terapija

Boban, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:462555>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Boban

Biološka terapija

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Boban

Biološka terapija

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ pod vodstvom prof.dr.sc. Ivete Merčep i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS KRATICA

CD (eng. cluster of differentiation) – diferencijacijska skupina antigena

DNA (eng. *deoxyribonucleic acid*) – deoksiribonukleinska kiselina

EGFR – receptor faktora epidermalnog rasta

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

EU – Europska unija

G-CSF (eng. *granulocyte-colony stimulating factor*) – faktor koji stimulira koloniju granulocita

GM-CSF (eng. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – faktor koji stimulira koloniju granulocita i makrofaga

HER-2 (eng. *human epidermal growth factor receptor*) – receptor humanog epidermalnog faktora rasta

IL – interleukin

INF – interferon

KVS – kardiovaskularni sustav

RNA (eng. *ribonucleic acid*) – ribonukleinska kiselina

SŽS – središnji živčani sustav

USD (eng. *United States dollar*) – Američki dolar

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1.	UVOD	1
2.	BIOLOŠKI LIJEKOVI	2
2.1.	PROIZVODNJA I DISTRIBUCIJA BIOLOŠKIH LIJEKOVA	2
2.2.	USPOREDBA KEMIJSKIH I BIOLOŠKIH LIJEKOVA	4
3.	BIOLOŠKI SLIČNI LIJEKOVI	7
4.	PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE	12
4.1.	PRIMJENA U ONKOLOGIJI	13
4.2.	PRIMJENA U REUMATOLOGIJI	15
4.3.	PRIMJENA U GASTROENTEROLOGIJI	17
5.	NUSPOJAVE BIOLOŠKE TERAPIJE	19
6.	ZAKLJUČAK	24
7.	ZAHVALE	25
8.	LITERATURA	26
9.	ŽIVOTOPIS	30

SAŽETAK

Biološka terapija, Katarina Boban

Biološka terapija je najsuvremenija dostupna terapija. Djelatna tvar se proizvodi ili izlučuje iz biološkog organizma. Biološki lijekovi su proteini poput hormona, enzima, monoklonskih protutijela, imunološki lijekovi kao što su serumi, cjepiva i alergeni, derivati krvi i lijekove za gensku i staničnu terapiju. Proizvodnja je mnogo kompleksnija od proizvodnje kemijskih lijekova te je potrebno kontrolirati kako bi se jamčila kvaliteta, sigurnost i djelotvornost. Osim toga, to su velike, složene, heterogene molekule, nestabilnije i osjetljive na vanjske uvjete, s većim imunogenim potencijalom od kemijskih lijekova. Prije više od deset godina započela je proizvodnja biološki sličnih lijekova. Biosimilarari su kopije referentnih lijekova, no za razliku od generičkih lijekova, nemaju identične molekule. Proizvodnja i licenciranje biosimilarara strogo je kontrolirano te mogu biti odobreni za upotrebu tek nakon što istekne razdoblje isključivosti podataka referentnog biološkog lijeka. Biološkom terapijom se liječe, odgađaju ili se mijenja tijekom različitih bolesti i stanja. Primjenjuju se za liječenje različitih vrsta tumora, reumatskih bolesti, upalnih bolesti crijeva i mnogih drugih. Širom uporabom otkriva se i sve veći broj nuspojava. Nuspojave izazvane kemijskim lijekovima obično su povezane s njihovim farmakološkim učinkom, dok su nuspojave izazvane biološkim sredstvima često povezane s njihovim ciljem i posljedicama biološkog djelovanja. Na temelju tih razlika predložena je nova klasifikacija nuspojava bioloških sredstava u kojoj je opisano pet vrsta nuspojava koje se označavaju grčkim slovima (α , β , γ , δ i ϵ).

KLJUČNE RIJEČI: biološka terapija, biološki lijekovi, biosimilarari, nuspojave

SUMMARY

Biological therapy, Katarina Boban

Biological therapy is the most modern therapy available. The active substance is produced or excreted from the biological organism. Biological drugs include proteins such as hormones, enzymes, monoclonal antibodies, immunologic drugs such as serum, vaccines and allergens, blood derivatives, and genetic and cell therapy drugs. Biological drug production is much more complex than chemical drug production and strict control of production process is necessary to ensure quality, safety and effectiveness. Furthermore, that are large, complex, heterogeneous molecules, unstable and sensitive to environmental conditions, with a greater immunogenic potential than chemical drugs. More than ten years ago, the production of biologically similar drugs has started. Biosimilars are copies of original drugs, but unlike those generic drugs they have different molecules. Production and licensing of biosimilars is strictly regulated and can be approved for production only after a period of exclusive data on original biological drug has expired. Biological therapy is used to cure, delay or change the course of many different diseases and conditions. It is used in treating tumors, rheumatological diseases, inflammatory bowel disease and many others. With increased use many new side effects are being discovered continuously. While side effects of chemical drugs are mostly related to their pharmacological effects, biological drugs exhibit side effects related mostly to their biological activity. Based on those differences, a new classification of biological agents side effects has been proposed which describes five types of side effects represented by greek alphabet letters (α , β , γ , δ and ϵ).

KEYWORDS: biological therapy, biological drugs, biosimilars, side effects

1. UVOD

Kraj 19. stoljeća i početak 20. stoljeća obilježen je značajnim otkrićima u biologiji i kemiji koja su doprinijela napretku medicine i farmacije te bila znanstvena osnova za razvoj novih lijekova i izlječenje do tada neizlječivih bolesti. Fokus farmaceutske industrije do druge polovice 20. stoljeća bio je na proizvodnji lijekova kemijskom sintezom. No primjena klasičnih kemijskih lijekova nije bila djelotvorna u liječenju određenih bolesti. Nova istraživanja i bolje razumijevanje funkcioniranja organizma te otkrivanje molekula koje su važne za regulaciju metaboličkih i biokemijskih procesa bili su osnova za otkrivanje lijekova s ciljnim djelovanjem.

Po prvi puta 1922. Banting i Best uspješno su izliječili dijabetes inzulinom dobivenim iz pankreasa životinja te ukazali na značaj bioloških lijekova. Za ovo otkriće su dobili Nobelovu nagradu 1923. godine.

Prije otkrića tehnologije rekombinantne DNA proteini su bili uglavnom životinjskog podrijetla poput goveđeg i svinjskog inzulina. Stvaranje protutijela uslijed izlaganja proteinima životinjskog podrijetla bilo je neizbježno. Razvoj tehnologije rekombinantne DNA omogućio je proizvodnju dovoljne količine kvalitetnijih kopija ljudskih bjelančevina na koju su pacijenti bili imunološki tolerantni. To je bio temelj novih terapijskih mogućnosti biološke terapije u liječenju teških bolesti (1-4).

Godine 1982. rekombinantni humani inzulin, za čiju je proizvodnju korištena bakterija *E. coli*, prvi je odobren biološki lijek (5).

Od tada do danas proizvedeni su brojni biološki lijekovi koji se koriste u liječenju ozbiljnih bolesti. Odobrenjem bioloških lijekova već su milijuni pacijenata širom svijeta imali koristi. Ovi lijekovi pružili su mogućnost liječenja ili sprječavanja mnogih teških i rijetkih bolesti poput tumora, autoimunih bolesti, kroničnih reumatskih bolesti, srčanog i moždanog udara, dijabetesa i multiple skleroze.

Za prve biološke lijekovi koji su proizvedeni tehnologijom rekombinantne DNA, odobrene u 80-im godinama prošlog stoljeća, istekla su ekskluzivna prava, a za još veći broj bioloških lijekova će isteći u idućem desetljeću. Zbog toga, biološki slični lijekovi, za koje se obično koristi naziv biosimilari, razvijaju se i već ih je nekoliko dostupno na Europskom tržištu. Prvi je odobren 2006. godine (6).

2. BIOLOŠKI LIJEKOVI

Prema Zakonu o lijekovima iz 2013. "*biološki lijek* je lijek čija je djelatna tvar biološka tvar; biološka tvar je tvar koja se proizvodi ili izlučuje iz biološkog izvora i za čiju su karakterizaciju i utvrđivanje kakvoće potrebna fizičko-kemijska i biološka ispitivanja zajedno s podacima o postupku proizvodnje i njegove kontrole."(7).

Biološki lijekovi, često nazivani i biofarmaceutici, uključuju proteine poput hormona (eritropoetin, inzulin, hormon rasta), enzima koji se proizvode prirodno u ljudskom tijelu, monoklonskih protutijela, zatim derivate krvi, imunološke lijekove poput seruma, cjepiva i alergena te proizvode najnaprednije tehnologije, lijekove za gensku i staničnu terapije (6).

2.1. PROIZVODNJA I DISTRIBUCIJA BIOLOŠKIH LIJEKOVA

Biotehnologija za proizvodnju bioloških lijekova koristi žive organizme (životinjske stanice, biljne stanice, viruse, bakterije, kvasce) i suvremenu tehnologiju. Mnogi, no ipak ne svi biološki lijekovi, proizvedeni su uporabom genetski modificiranih organizama. Svaki proizvođač razvija vlastite procese proizvodnje. Proizvodnja uključuje i postupke poput pročišćavanja i fermentacije. Proizvodnja bioloških lijekova vrlo je složen i osjetljiv postupak. Bitno je precizno kontrolirati proizvodnju jer se na taj način dobiju dosljedni rezultati, jamči sigurnost i djelotvornost krajnjeg biološkog proizvoda.

Zakonodavstvo Europske unije zahtijeva poštivanje strogih pravila pri proizvodnji lijekova:

- Europski proizvođači moraju imati dozvolu za proizvodnju te se svi postupci proizvodnje za lijekove moraju provoditi u skladu s dobrom proizvođačkom praksom
- Europska nacionalna regulatorna tijela redovito provjeravaju usklađenost mjesta u kojima se odvija proizvodnja sa zahtjevima dobre proizvođačke prakse

- Ako se neki koraci u proizvodnji odvijaju izvan Europske unije, proizvođači koji nisu iz Europske unije, uvoznici i veleprodajnici također su dužni poštovati pravila te se redovito kontroliraju (6,8).

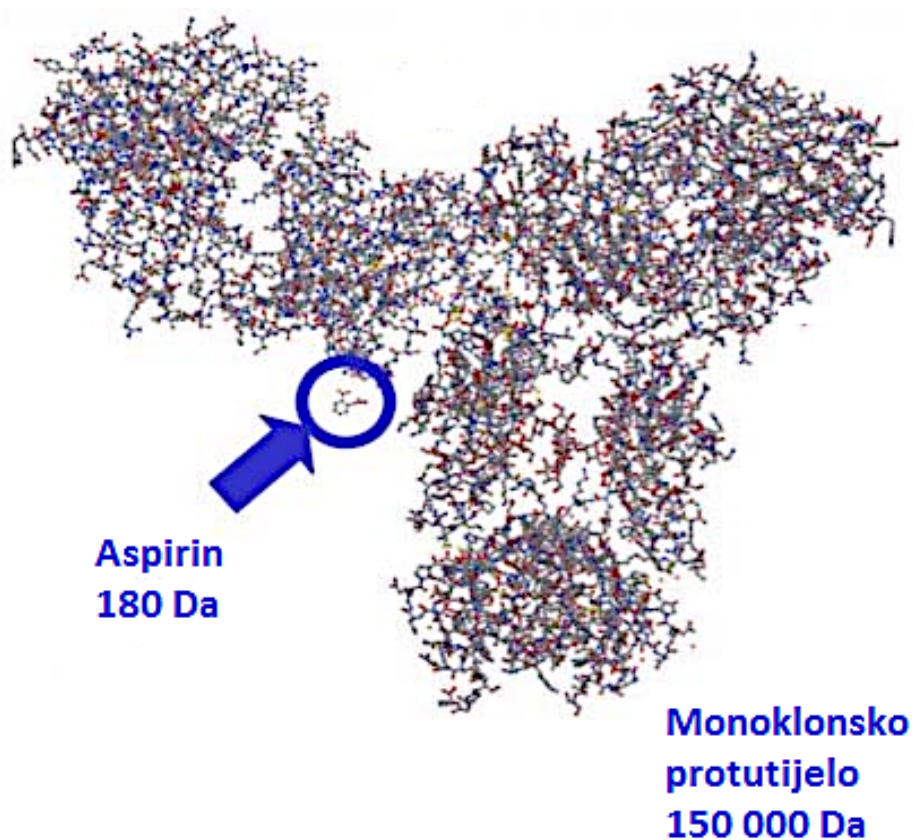
Posljednjih godina tržište lijekova mnogo se promijenilo. Klasični kemijski lijekovi nekad su bili najprodavaniji, no biološki lijekovi danas dominiraju. U Europskoj uniji 2008. godine na listi deset najprodavanijih lijekova bila su tek tri biološka lijeka, dok ih je 2013. godine bilo osam. Posljednjih godina najprodavaniji biološki lijek je Humira (adalimumab), monoklonsko protutijelo (tablica 1).

Tablica 1. Najprodavaniji lijekovi u periodu od 2008. do 2013. u Europskoj uniji (9).

	2008	2009	2010	2012	2013
1	Lipitor (atorvastatin)	Lipitor (atorvastatin)	Seretide (fluticasone/ salmeterol)	Humira (adalimumab)	Humira (adalimumab)
2	Seretide (fluticasone/ salmeterol)	Seretide (fluticasone/ salmeterol)	Lipitor (atorvastatin)	Seretide (fluticasone/ salmeterol)	Seretide (fluticasone/ salmeterol)
3	Plavix (clopidogrel)	Plavix (clopidogrel)	Humira (adalimumab)	Herceptin (trastuzumab)	Enbrel (etanercept)
4	Herceptin (trastuzumab)	Enbrel (etanercept)	Enbrel (etanercept)	Enbrel (etanercept)	Herceptin (trastuzumab)
5	Enbrel (etanercept)	Herceptin (trastuzumab)	Herceptin (trastuzumab)	Lipitor (atorvastatin)	Mabthera (rituximab)
6	Zyprexa (olanzapine)	Humira (adalimumab)	Lovenox (enoxaparin)	Mabthera (rituximab)	Remicade (infiximab)
7	Lovenox (enoxaparin)	Lovenox (enoxaparin)	Mabthera (rituximab)	Lovenox (enoxaparin)	Lovenox (enoxaparin)
8	Glivec (imatinib)	Glivec (imatinib)	Avastin (bevacizumab)	Remicade (infiximab)	Avastin (bevacizumab)
9	Pantozol (pantoprazole)	Zyprexa (olanzapine)	Remicade (infiximab)	Avastin (bevacizumab)	Lucentis (ranibizumab)
10	Symbicort (budesonide/ formoterol)	Mabthera (rituximab)	Glivec (imatinib)	Spiriva (tiotropium)	Lyrica (pregabalin)

2.2. USPOREDBA KEMIJSKIH I BIOLOŠKIH LIJEKOVA

Biološki lijekovi su polipeptidi, proteini, glikoproteini ili nukleinske kiseline. Ipak većina bioloških proizvoda suvremene farmaceutske industrije, koji su već na tržištu ili će tek dobiti odobrenje, na bazi su proteina. Molekule bioloških lijekova su znatno složenije od molekula tradicionalnih kemijskih lijekova (10, 11). Molekula tradicionalnog kemijskog lijeka je od 100 do 1000 puta manja od molekule biološkog lijeka. Na primjer, kemijski lijek, aspirin veličine je 180 daltona. Nasuprot tome, tipičan biološki lijek, monoklonsko protutijelo, veličine je 150 000 daltona (slika 1).



Slika 1. Usporedba veličine molekule Aspirina i monoklonskog protutijela (12).

Biološki lijekovi obično se proizvode pomoću genetski modificiranih organizama, postupcima rekombinantne DNA tehnologije, dok se tradicionalni lijekovi malih molekula proizvode kemijskom sintezom. Postupak proizvodnje bioloških lijekova mnogo je složeniji te izazovniji (13).

Varijabilnost bioloških lijekova ovisi o vrsti ekspresijskog sustava koji može biti životinjska, biljna stanica ili bakterija, zatim uvjetima rasta, formulaciji, postupcima pročišćivanja te uvjetima u kojima se lijekovi skladište i transportiraju. Posttranslacijske promjene kao što su glikozilacija, fosforilacija, metilacija, sulfatacija, acetilacija i hidroksilacija, mogu znatno utjecati na biološku aktivnost i heterogenost molekule. Teoretski, ove promjene mogu rezultirati s čak više od milijun varijanti lijeka. Strukturne promjene vrlo su značajne, no mogu biti i vrlo suptilne, a trenutno dostupne analitičke metode nisu dostatne kako bi se potpuno karakterizirao završni proizvod. Nasuprot tome, kemijski lijekovi proizvode se dobro kontroliranim kemijskim reakcijama te imaju malu, definiranu i stabilnu strukturu, te ih je moguće uporabom analitičkih metodama u potpunosti karakterizirati. Činjenica da su biološki lijekovi znatno osjetljivi na "vanjske" uvjete dodatno povećava njihovu heterogenost (11).

Biološki lijekovi, zbog svog sastava i veličine molekule, imaju potencijal da ih ljudsko tijelo prepozna kao "napadača" te mogu potaknuti različite neželjene imunološke reakcije. S druge strane, tradicionalni kemijski lijekovi uglavnom su premaleni da bi ih imunološki sustav prepoznao. Potencijal bioloških lijekova da u tijelu izazovu imunosnu reakciju ima svoje prednosti i mane. Pa tako cjepiva iskorištavaju imunogeni potencijal jer izazivaju odgovor imunološkog sustava koji prepoznaje unesenu tvar i "bori" se protiv "napadača". Međutim, imunološki odgovor na neke lijekove smatra se nepoželjnim. Većina imunih odgovora je blaga i nema loše posljedice po pacijenta. Ipak, u pojedinim slučajevima, imunološke reakcije koje nisu poželjne mogu biti uzrok teških i vrlo štetnih nuspojava. Na pojavu neželjenog imunološkog odgovora mogu utjecati različiti čimbenici kao što su stanje organizma pacijenta za vrijeme bolesti, dob, spol, genske osobitosti pacijenta, čimbenici povezani s proizvodnjom lijeka, čimbenici povezani s terapijom kao na primjer popratni lijekovi ili način na koji se lijekovi

primjenjuju (6). Osim toga velika je razlika u cijeni, posebno zato što se biološki lijekovi koriste za liječenje kroničnih bolesti. Dok potrošnja za kemijski lijek iznosi prosječno 1 USD po danu, za biološki lijek je znatno viša i iznosi 22 USD.

Usporedbom tradicionalnih kemijskih lijekova malih molekula s biološkim lijekovima izvjesno je zašto je izuzetno izazovna proizvodnja biološki sličnog lijeka za razliku od proizvodnje generičkog lijeka (13).

Tablica 2. Glavna obilježja kemijskih i bioloških lijekova (13).

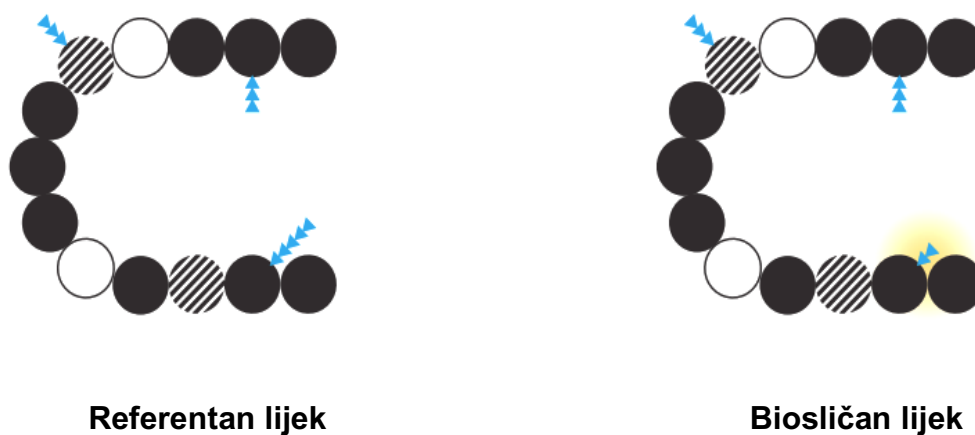
	KEMIJSKI LIJEK	BIOLOŠKI LIJEK
Velčina	Malen Mala molekularna masa	Velik Velika molekularna masa
Struktura molekule	Jednostavna Dobro definirana Ne ovisi o procesu proizvodnje	Kompleksna Heterogena Ovisi o procesu proizvodnje
Modifikacija	Dobro definirana	Mnogo opcija
Proizvodnja	Proizvodi se kemijskom sintezom Poznat kemijski proces Može se izraditi identična kopija	Proizveden u kulturi živih stanica Teško je kontrolirati od početnog materijala do konačnog proizvoda Nemoguće proizvesti identičnu kopiju
Karakterizacija	Jednostavna	Ne može se u potpunosti karakterizirati
Stabilnost	Stabilan	Nestabilan Osjetljiv na vanjske uvjete
Imunogenost	Uglavnom nije imunogen	Imunogen

3. BIOSLIČNI LIJEKOVI

Biološki sličan lijek, obično poznat pod nazivom biosimilar, kopija je originalnog biološkog lijeka čiji je patent istekao (14).

Biosimilarari nisu isto što i generički lijekovi zbog toga što je kemijska struktura generika jednostavnija i identična kao i kod njihovih referentnih lijekova. U suštini biosimilarari i njihovi referentni lijekovi imaju istu djelatnu biološku tvar (6).

Biološki lijekovi su izvedeni iz živih organizama. Sastoje se od velikih i vrlo složenih molekula koje je iznimno teško u potpunosti karakterizirati. Zbog varijabilnosti biološkog sustava i različitih postupka proizvodnje, svaki konačni biološki lijek pokazuje poneke varijabilnosti (mikroheterogenosti), koje se čak mogu pojaviti i među različitim serijama istog lijeka. Zbog razlika koje se ne mogu izbjeći u procesima proizvodnje, biosimilar i njegov referentni lijek, neće biti u potpunosti jednaki. Međutim, za aminokiselinsku sekvencu se očekuje da bude identična, a tek male varijabilnosti molekule, mikroheterogenosti, mogu biti prihvatljive (14). Na primjer, razlike u glikozilaciji (mali plavi trokutići na slici) mogu biti dopuštene (slika 2). Strukturne i funkcionalne značajke potrebno je temeljito usporediti. Zbog mogućnosti utjecaja na kliničku učinkovitost biološki sličnih lijekova, potrebno je sve razlike koje se pronađu objasniti i opravdati (14).



Slika 2. Primjer varijabilnosti između biosličnog i referentnog lijeka (8).

Znatno je veća količina podataka koji su potrebni kako bi se biosimilar proizveo i licencirao nego za kemijski sintetizirane generičke lijekove. Da bi se zaključilo da je generički lijek terapijski ekvivalentan uglavnom je dovoljna fizikalno-kemijska identifikacija te dokaz bioekvivalentnosti s originalnim kemijskim lijekom. Nasuprot tome, za proizvodnju biosimilara su potrebne opsežnije usporedbe s referentnim lijekom. Na taj način se osiguravaju slična fizikalna, kemijska, biološka svojstva te djelotvornost i sigurnost lijeka.

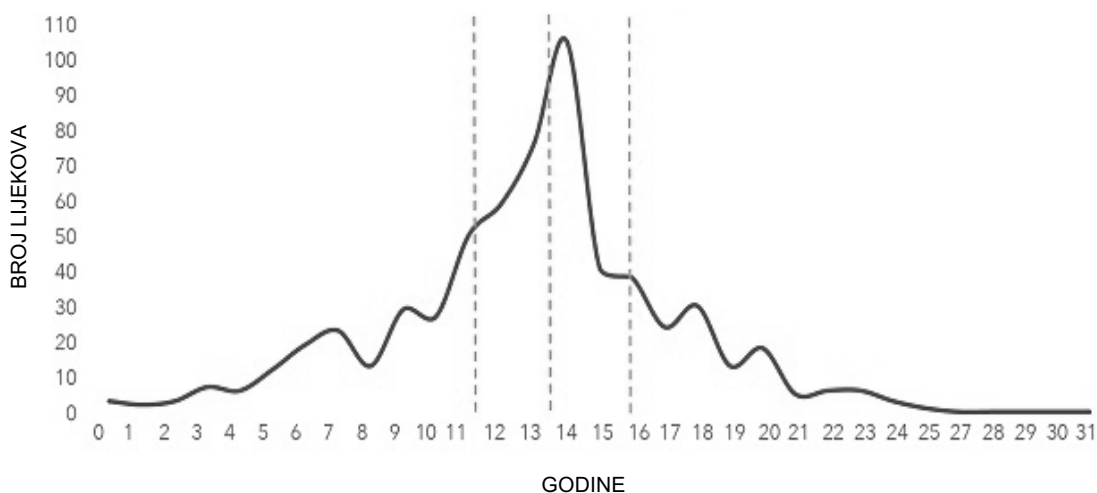
Znanstvena načela na kojima se temelji usporedivost biosimilara jednaka su kao i načela za biološke lijekove kod kojih je došlo do promjena tijekom procesa proizvodnje, ali iskustvo i smjernice za takve lijekove već postoje. No s obzirom da će biosimilar proizvesti neki drugi proizvođač, potrebni podatci kojima će se demonstrirati biosličnost bit će znatno opsežniji od podataka potrebnih za demonstriranje usporedivosti određenog biološkog lijeka prije i nakon što isti proizvođač promijeni proces proizvodnje. Poput generičkih lijekova, doza i način doziranja biosimilara kojima se liječe iste bolesti, trebaju biti jednaki kao što su i za njihov referentni lijek.

Stoga razvoj biosimilara nije usredotočen kako bi se utvrdila terapijska korist sama po sebi (to je učinjeno za referentan lijek), već kako bi se uvjerljivo pokazala znatna sličnost s referentnim proizvodom što je ujedno osnova za oslanjanje na njegovu učinkovitost i sigurnost. Zbog toga, dizajn studije korištene u istraživanjima koja uspoređuje biosličan s referentnim lijekom može se razlikovati od prethodno korištene studije za utvrđivanje koristi referentnog lijeka.

Za biosimilare količina i vrsta potrebnih podataka nije uvijek jednaka i ovisi koliko je aktivna tvar složena, koliko se kvalitetno može karakterizirati, koja je vrsta i koliko su ozbiljni sigurnosni problemi s kojima su se susreli kod referentnog lijeka, te je li moguće primjeniti na biosimilare podatke o imunogenosti, učinkovitosti i sigurnosti referentnog lijeka. Međutim, čitav proces razvoja referentnog lijeka sa znanstvenog stajališta nije nužno ponavljati i za biosimilare, čak se može smatrati da nije ni etično (14).

Postavljanem strogih zahtjeva za odobrenje biosimilara i njihov razvoj Europska unija je započela regulaciju. Desetogodišnje kliničko iskustvo je pokazalo da su biosimilari koje je odobrila Europska agencija za lijekove (EMA) sigurni i učinkoviti te da se mogu

koristiti za sve indikacije za koje je su odobreni i drugi biološki lijekovi. Kako bi se biosimilar mogli odobriti i staviti na tržište EU, EMA prvo mora ocijeniti odgovarajuće zahtjeve. Biosimilar mogu biti odobreni za upotrebu nakon što istekne patent referentnog biološkog lijeka. Patent najčešće istječe nakon nešto više od deset godina i tek nakon tog razdoblja se može odobriti biosimilar (15). Prema podacima IQUIA instituta u razdoblju od 1996. do 2015. godine u prosjeku je prošlo 13,5 godina od pokretanja do isteka patenta biološkog lijeka (16).



Slika 3. Vrijeme od pokretanja bioloških lijekova do isteka patenta u razdoblju od 1996. do 2015. godine (16).

Nakon što se biosimilar pojave na tržištu, farmakovigilancijskim postupcima se kontrolira njihova sigurnost, jednako kao i za bilo koji drugi lijek (15). Proces prikupljanja podataka o sigurnosti i učinkovitosti biosimilara koji su već na tržištu bitan je jer je moguće da nisu prepoznate sve toksičnosti prije nego što se lijek pojavio na tržištu, osobito zbog makromolekularne strukture i potencijalnog izazivanja imunog odgovora(17).

Tablica 3. Vrste bioloških lijekova za koje su odobreni biosimilarari u EU (8,18).

Vrsta lijeka	Biološki lijek za koji je odobren biosimilar
Polisaharidi	
Niskomolekularni heparin	➔ Enoxaparin sodium
Proteini	
Faktori rasta	➔ Epoetin ➔ Filgrastim
Hormoni	➔ Follitropin alfa ➔ Inzulin glargin ➔ Inzulin lispro ➔ Somatropin ➔ Teriparatide
Fuzijski proteini	➔ Etanercept
Monoklonska protutijela	➔ Adalimumab ➔ Bevacizumab ➔ Infliximab ➔ Rituximab ➔ Trastuzumab

Iako biosimilarari u osnovi imaju jednak učinak kao i referenti biološki lijekovi, ne mogu se izravno međusobno zamjenjivati. Izravno je moguće zamijeniti samo generičke lijekove. Zamjena je moguća samo u slučajevima koji su medicinski opravdani, uz preporuke liječnika koji će i pratiti zamjenu biološkog lijeka biosimilarom. No čak i kada pacijenta prati liječnik, ne preporuča se učestalo mijenjati lijekove koji imaju istu biološku djelatnu tvar zbog toga što nema dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti, a postoji i mogućnost razvoja povećanog broja protutijela na lijek (imunogenost lijeka). Osim toga, pri zamjeni lijekova s identičnom biološkom aktivnom tvari, u slučaju odgođene nuspojave teško je zaključiti koji lijek je uzrokovao nuspojavu, a s obzirom da je lijekove moguće različito pripremati i primjenjivati, vjerojatnije je da će doći do pogreške i da će suradljivosti pacijenta biti manja (19).

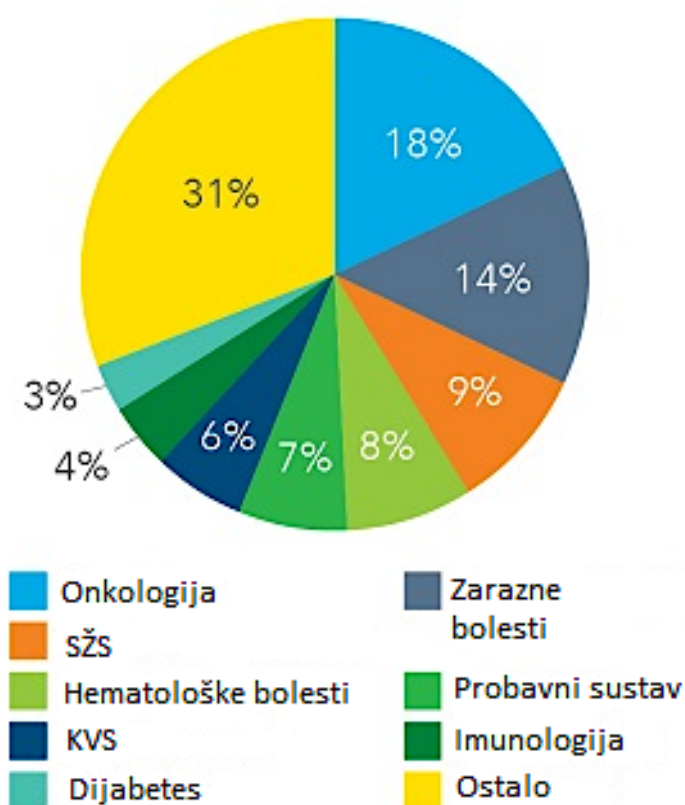
Korištenjem biosimilarara očekuje se smanjenje troškova i olakšan pristup bioterapeuticima. Zbog dugog vremenskog perioda koji je potreban za razvoj biosimilarara i visokih troškova, jednim dijelom i zbog ispunjavanja regulatornih zahtjeva za osiguranje njihove učinkovitosti, kvalitete i sigurnosti, vrlo vjerojatno smanjenje nabavne cijene neće biti tako veliko kao što je za generičke lijekove. Ipak, mogu se očekivati veće uštede kako biosimilarari budu zauzimali veći tržišni udio (14).

Očekuje se da će korištenje biosimilarara rezultirati uštedom između 11,8 i 33,4 milijarde eura u razdoblju od 2007. do 2020. godine. Najveće uštede se očekuju za bioslična monoklonska protutijela od 1,8 do čak 20,4 milijarde eura. Smatra se da će bioslični eritropoetini omogućiti uštedu od 9,4 do 11,2 milijarde eura. Sve većom upotrebom biosimilarara smanjit će se troškovi za zdravstvenu zaštitu (20).

4. PRIMJENA BIOLOŠKE TERAPIJE

Za liječenje velikog broja bolesti i stanja koriste se biološki lijekovi te su trenutno najnaprednija dostupna terapija. Revolucionarizirali su liječenje tumora, promijenili tijek ili odgodili početak bolesti. Promijenili su živote osobama koje boluju od rijetkih bolesti i ponudili nadu onima za čije bolesti i stanja nije postojalo učinkovito liječenje.

Biološki lijekovi se primjenjuju za liječenje različitih vrsta tumora, reumatskih bolesti, upalnih bolesti crijeva, dermatoloških bolesti, bolesti središnjeg živčanog i kardiovaskularnog sustava, endokrinoloških, hematoloških, oftalmoloških i zaraznih bolesti (21).



Slika 4. Udio novih bioloških lijekova proizvedenih za pojedine bolesti u razdoblju od 1996. do 2015. godine (16).

4.1. PRIMJENA U ONKOLOGIJI

Onkološki bolesnici mogu koristiti biološku terapiju za liječenje tumora ili nuspojava povezanih s drugim oblicima liječenja tumora. Pojedine vrste biološke terapije koriste bakterije ili cjepiva kako bi se stimulirao imunološki sustav tijela da djeluje protiv tumorskih stanica. One nisu izravno usmjerene na tumorske stanice. Druge vrste biološke terapije, poput protutijela, izravno su usmjerene na tumorske stanice. Za biološke terapije koje ometaju molekule uključene u progresiju tumora, koristi se i naziv ciljane terapija. Biološkom terapijom aktivnost pojedinih komponenti imunološkog sustava se vraća ili raste, a mogu se i spriječiti imunosupresivni signali koje proizvode tumorske stanice. Mnoge vrste biološke terapije dostupne su samo u kliničkim ispitivanjima (22).

Upravo najveći broj proizvedenih bioloških lijekova primjenjuje se u onkologiji jer se tijekom proteklih 20 godina povećao broj različitih vrsta tumora koje je moguće liječiti biološkom terapijom (16).

Monoklonska protutijela vežu se na specifične antigene koji su eksprimirani na stanicama raka, no takvi antigeni ne postoje ili ih je manji broj na površini normalnih stanica. Ova monoklonska protutijela prekriju površinu stanica raka a zatim potaknu imuni odgovor koji ih uništi. Lijek ovog tipa je rituximab, koji cilja CD20 antigen na stanicama ne-Hodgkinova limfoma i alemtuzumab, koji cilja CD52 antigen na B-stanicama, a koristi se za liječenje kronične limfocitne leukemije.

Druga grupa monoklonalnih protutijela potiče antitumorski imuni odgovor tako što se veže na receptore koji su na površini imunih stanica, zatim inhibiraju signale i tako sprečavaju imunološke stanice da napadnu vlastito tkivo, uključujući i stanice raka. Primjer je ipilimumab, lijek odobren je za liječenje metastatskog melanoma.

Postoji i grupa monoklonalnih protutijela koja ometaju djelovanje proteina koji su neophodni za rast tumora. Na primjer, bevacizumab se veže na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) i tako onemogućuje signalizaciju koja dovodi do

rasta novih krvnih žila. Slično tome, cetuximab i panitumumab vežu su na receptor faktora epidermalnog rasta (EGFR), a trastuzumab cilja receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER-2) (22).

Još jedna grupa monoklonskih protutijela su konjugati lijeka i protutijela. Komponente su protutijelo i tvar koja ubija stanice. Protutijelo se veže na svoj specifični antigen na površini stanice raka, a stanica zatim preuzme tvar koja ju ubija. Primjeri odobrenih konjugata su trastuzumab emtansin, za liječenje HER-2 pozitivnog karcinoma dojke, i radiopeptid 90Y-ibritumomab tiuksetan, koji se veže na CD20 antigen te usmjerava radioizotop itrij-90 na B-stanice ne-Hodgkinova limfoma (22,23).

Citokini su međustanični glasnici koji posreduju i reguliraju imunološke reakcije, upalu i hematopoezu. Dvije vrste citokina, interferoni (INF) i interleukini (IL), koriste se za liječenje onkoloških bolesnika. Dok se hematopoetski čimbenicima rasta koriste za suzbijanje pojedinih nuspojava.

INF-alfa može znatno poboljšati imunološki odgovor na stanice raka aktivirajući prirodne stanice ubojice i dendritičke stanice, osim toga može inhibirati rast stanica karcinoma ili potaknuti njihovu smrt. INF-alfa je odobren za liječenje melanoma, Kaposijevog sarkoma i nekoliko hematoloških tumora.

Također i uloga interleukina je bitna u normalnom imunološkom odgovoru tijela i sposobnosti da odgovori na rak. Istraživači su otkrili više od deset različitih IL-a. IL-2 povećava proliferaciju leukocita, uključujući prirodne stanice ubojice i citotoksične T stanice, time pojačava antitumorsku aktivnost. Olakšava i proizvodnju protutijela pomoću B stanica. Aldesleukin, IL-2, odobren je za liječenje metastatskog raka bubrega i metastatskog melanoma.

Posebna su skupina citokina hematopoetski čimbenici rasta. Budući da kemoterapijski lijekovi ciljaju proliferaciju stanica, djeluje i na matične stanice koštane srži te suprimiraju hematopoezu. Gubitak eritrocita može uzrokovati anemiju, smanjenje trombocita često dovodi do abnormalnog krvarenja, a niži broj leukocita povećava rizik od infekcija. Nekoliko čimbenika rasta koji potiču rast pojedinih populacija krvnih stanica odobren je za kliničku upotrebu.

Eritropoetin stimulira stvaranje eritrocita, a IL-11 potiče proizvodnju trombocita. Faktor koji stimulira koloniju granulocita (G-CSF) i faktor koji stimulira koloniju granulocita i makrofaga (GM-CSF) povećavaju broj leukocita i a taj način smanjuju rizik od infekcija. Liječenje tim čimbenicima omogućuje pacijentima nastavak kemoterapijskog liječenja.

Cjepiva za liječenje raka koriste se kad se rak već razvio, a sadrže antigene koji pojačavaju odgovor imunološkog sustava. Ove vrste cjepiva ispituju se u kliničkim ispitivanjima. Zasad je odobreno cjepivo sipuleucel-T.

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) je oslabljeni oblik žive bakterije tuberkuloze koja kod ljudi ne uzrokuje bolest. Kada se s kateterom izravno unese u mjehur, bakterija stimulira opći imunološki odgovor koji ne djeluje samo protiv bakterije, već i protiv stanica karcinoma mokraćnog mjehura.

Onkolitička terapija virusom i genska terapija eksperimentalni su oblici biološke terapije (22).

4.2. PRIMJENA U REUMATOLOGIJI

Mnoge studije su istaknule značajnu ulogu proinflammatoryh citokina u patogenezi kroničnih upalnih reumatskih bolesti. Kao rezultat toga, posljednjih desetljeća mnogo napora je uloženo u razvitak lijekova koji ciljaju molekule izravno uključene u upalni odgovor. Razvoj bioloških lijekova revolucionarizirao je terapijski pristup kroničnim upalnim reumatskim bolestima, uključujući reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis, sistemski eritematozni lupus, osobito kod pacijenata koji su otporni na standardnu terapiju (24).

Proinflammatoryh citokini, osobito TNF- α i dva interleukina, IL-1 β i IL-6 najvažniji su citokini koji potiču upalu i destrukciju (25).

Citokin TNF- α posreduje upalu u reumatoidnom artritisu. Uočene su povišene razine TNF- α u sinoviji i sinovijalnoj tekućini bolesnika. TNF- α ima središnju

ulogu u poticanju upale i degradaciji koštanog tkiva. Utječe na različite stanice sinovijalne membrane (sinoviociti, hondrociti, osteoklasti, makrofagi) koji mogu proizvesti različite destruktivne enzime, osim toga TNF- α inducira lokalnu upalu i formiranje panusa, što dodatno oštećuje hrskavicu i kost. Uporaba inhibitora TNF- α znatno je poboljšala ishode liječenja. U kliničkoj primjeni dostupno je pet inhibitora TNF- α : adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliximab (26).

Četiri inhibitora TNF- α , adalimumab, etanercept, golimumab i infliximab imaju odobrenje za liječenje bolesnika s psorijatičnim artritismom i ankilozantnim spondilitisom.

Osim toga, za liječenje reumatoidnog artritisa odobren je rekombinantni neglikozilirani oblik agonista receptora IL-1Ra, anakinra. Kad veže IL-1, anakinra sprječava vezanje za IL-1R i posljedične štetne učinke. Zatim tocilizumab, humanizirano monoklonsko protutijelo protiv receptora IL-6R, sprečava stvaranje kompleksa IL-6 / IL-6R. Kostimulacijski signali imaju važnu ulogu u aktivaciji T stanica za postizanje imunološkog odgovora. Abatacept, fuzijski protein, može blokirati T-staničnu kostimulaciju. Koristi se i rituximab, monoklonsko protutijelo koje blokira CD20 molekulu na površini limfocita B.

Belimumab, monoklonsko protutijelo usmjereno na B limfocite, koristi se za liječenje sistemskog eritematoznog lupusa (24).

Tablica 4. Odobrene indikacije dostupnih bioloških lijekova prema EMA (24).

Lijek	Odobrene indikacije			
	RA	PsA	AS	SLE
Abatacept	x			
Adalimumab	x	x	x	
Belimumab				x
Certolizumab	x			
Etanercept	x	x	x	
Golimumab	x	x	x	
Infliximab	x	x	x	
Rituximab	x			
Tocilizumab	x			

RA-reumatoidni artritis, PsA-psorijatični artritis, AS-ankilozantni spondilitis, SLE-sistemski eritematozni lupus

4.3. PRIMJENA U GASTROENTEROLOGIJI

Biološki lijekovi revolucionarizirali su liječenje upalnih bolesti crijeva, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa. Umjesto da se pokušavaju kontrolirati simptomi pacijenata, danas se nastoji postići iscjeljenje sluznice i potpuna remisija, što nije bilo moguće prije pojave bioloških lijekova. Također, pomogli su da se smanji steroidna ovisnost i izbjegne podvrgavanje velikog broja bolesnika operaciji. Najčešće korišteni biologici su inhibitori TNF- α su adalimumab, certolizumab, golimumab i infliximab.

Dostupna su, ali se istražuju i nova sredstava koja djeluju na različite upalne puteve. Jedan od njih je inhibitor tirozinske Janus kinaze (JAK) tofacitinib. Inhibitor interleukina, monoklonsko protutijelo ustekinumab, koji blokira biološku aktivnost IL-12 i IL-23. Odobreno je i monoklonsko protutijelo vedolizumab, koje se veže za integrin $\alpha 4\beta 7$. Ispituje se i lijek mongersen, SMAD7 antisense oligonukleotid.

Dosad su gastroenterolozi koristili biološke lijekove isključivo za upalne bolesti crijeva. No istražuje se mogućnost njihove primjene i za druge imunološke gastrointestinalne bolesti poput celijakije, eozinofilnog gastroenteritisa, eozinofilnog ezofagitisa, autoimune enteropatije i autoimunog hepatitisa (27,28).

Upotreba bioloških lijekova trenutno je ograničena izuzetno visokim troškovima, a i udio koje pokriva javno zdravstveno osiguranje nije jedinstven za svaku zemlju. U nekim zemljama pacijenti moraju platiti biološku terapiju, zbog čega je i rjeđa primjena u tim zemljama. S istekom ekskluzivnih prava za neke biološke lijekove, proizvedeni su biosimilarari koji imaju sličnu učinkovitost, ali niže cijene proizvodnje(28).

5. NUSPOJAVE BIOLOŠKE TERAPIJE

Upotreba bioloških lijekova predstavlja velik izazov za liječnike. Primjer je kako nova terapijska načela, utemeljena na novim spoznajama i suvremenoj tehnologiji, mogu brzo ući u kliničku praksu. Za njihovu upotrebu potrebno je veliko znanje, poznavanje bolesti, funkcije samih spojeva te imunologije. Nuspojave koje mogu izazvati razlikuju se od nuspojava koje susrećemo pri primjeni tradicionalnih kemijskih lijekova.

Dok su nuspojave izazvane kemijskim lijekovima uglavnom povezane s njihovim farmakološkim učinkom, nuspojave izazvane biološkim lijekovima uglavnom su povezane s ciljem djelovanja i popratnim biološkim posljedicama. Posebna klasifikacija nuspojava je predložena zbog tih razlika. Opisano je pet vrsta nuspojava koje se označavaju grčkim slovima (α , β , γ , δ , ϵ), kako bi ih se lakše razlikovalo od nuspojava nastalih djelovanjem kemijskih lijekova (A, B, C, D, E) (29,30).

Tablica 5. Klasifikacija nuspojava izazvanih biološkim sredstvima (30).

TIP NUSPOJAVE

α	Reakcije povezane s citokinima i sindrom oslobađanja citokina
β	Reakcije koje uključuju neposredne i odgođene reakcije preosjetljivosti
γ	Reakcije povezane sa sindromom imuno disbalansa
δ	Križne reakcije koje su povezane s ekspresijom identičnog antigena na različitim tkivima
ϵ	Reakcije nisu imunološke nuspojave

Reakcije tipa α izazvane su visokim razinama citokina. Sindrom oslobađanja citokina koji su liječnici uočili tijekom liječenja IFN ili IL-2 karakterizira povišena temperatura, glavobolja, mialgija, artralgiya, astenija, mučnina, povraćanje i proljev. Također je opisana kožna manifestacije nalik Sweet sindromu (slika 5), koja se pojavila nakon primjene faktora koji stimulira koloniju granulocita. Izraz "citokinska oluja" koristi se kako bi se opisao sindrom multiorganske disfunkcije koji je izazvan generaliziranim upalnim odgovorom. Smatra se da je temeljni mehanizam ovih reakcija oslobađanje velikog broja proupalnih citokina (IL-1 β , TNF- α , IFN- α , INF- β , INF- γ , IL-6 i IL-8) i aktivacija komplementa.



Slika 5. Reakcija tipa α ; Sweet sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatitoza), posljedica primjene filgrastima (G-CSF) (30).

Reakcije tipa β povezane su s imunogenošću bioloških lijekova. Iako su mišja i kimerična protutijela više imunogena, humanizirana i potpuno ljudska protutijela također mogu izazvati imuni odgovor. Razvoj protutijela na biološke lijekove ovisi o imunogenosti proteina (mišji, humani), načinu primjene lijeka (supkutano, intravenozno), načinu liječenja (intermitentno, kontinuirano) i primjeni

imunosupresivnih lijekova u isto vrijeme. Razvoj protutijela rezultira smanjenom terapijskom učinkovitošću i pojavom nuspojave. Može se dogoditi neposredna i odgođena reakcija. U 3-5% bolesnika koji se liječe kimeričnim protutijelima pojavljuju se neposredne reakcije. Često na koži na mjestu iniciranja. Lokalne reakcije obično nisu posredovane IgE protutijelima. Osim toga, tijekom infliximab, natalizumab omalizumab ili rituximab infuzije može se pojaviti akutna sistemska reakcija obilježena visokom temperaturom, urtikarijom i anafilaksijom. Ove reakcije se najčešće pojave za nekoliko minuta i traju od 30 do 60 minuta. No uglavnom su reakcije blage, a mogu se i ublažiti sporijom infuzijom, primjenom antihistaminika, paracetamola ili kortikosteroida. Iako se premedikacija često daje, nema dokaza da može spriječiti reakciju. Patomehanizam infuzijskih reakcija i dalje je nejasan. Odgođene reakcije pojavljuju se više od 6 h nakon primjene lijeka i posredovane su imunoglobulinima. Često se mogu stvoriti IgG protutijela na biološke lijekove, čak u do 68% bolesnika koji su liječeni kimeričnim protutijelom, infliximabom. Međutim ta protutijela nisu povezana sa simptomima, već su najčešće posljedice inaktivacija biološkog lijeka ili slabije djelotvornosti. Formiranje imunokompleksa može izazvati aktivaciju kaskade komplementa što dovodi do pojave vaskulitisa (slika 6) i nefritisa.



Slika 6. Reakcija tipa β ; Kožni vaskulitis koji se pojavio tijekom liječenja Chronove bolesti adalimumabom (30).

Reakcije tipa γ povezane su s imuno disbalansom, a uključuju imunosupresiju i autoimune reakcije. Biološki lijekovi mogu izazvati imunodeficijenciju korisnu za bolest, ali štetna za brzu i odgovarajuću kontrolu tumorskih stanica ili infekcije. Inhibitori TNF- α vrlo su učinkoviti za liječenje reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i Crohnove bolesti, ali mogu uzrokovati teške infekcije kao na primjer herpes zoster, listeriozu ili tuberkulozu. No nije razjašnjeno može li odgođena pojava raka biti povezana s imunodeficijencijom izazvanom biološkim lijekovima. Međutim, mnogi biološki lijekovi dokazali su svoju učinkovitost u liječenju različitih tumora. Dosadašnje studije nisu pokazale povećan rizik od smrti, pojave tumora ili teške infekcije pri primjeni inhibitora TNF- α . No veće i dugotrajnije studije će biti potrebne za potpunu procjenu rizika. Biološki lijekovi također mogu izazvati neravnotežu citokina, zbog čega nastaju autoimune reakcije. Pri liječenju s inhibitorima TNF- α zabilježeni su sindrom nalik lupusu, sistemska skleroza, hepatitis, nefritis, tiroiditis, Guillain-Barré sindrom, alopecija areata, kožne promjene nalik psorijazi, vaskulitis, pa čak i kolitis.



Slika 7. Reakcija tipa γ ; Psorijatična lezija koja se pojavila pri primjeni infliximaba, inhibitora TNF- α (31).

Reakcija tipa δ je ukrižena reakcija koja je povezane s ekspresijom ciljnog antigena i na patološkom i na normalnom tkivu. Inhibitori receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) koriste se za liječenje tumora i izazivaju akneiformne osipe (slika 8).



Slika 8. Reakcija tipa δ ; Akneiformni osip koji se pojavio tijekom liječenja kolorektalnog karcinoma EGFR inhibitorom (32).

Reakcije tipa ϵ su nuspojave bioloških lijekova otkrivene in vivo uporabom. Na primjer neuropsihijatrijske nuspojave povezane s primjenom $\text{INF-}\alpha$ i pogoršanje srčane funkcije pri primjeni inhibitora $\text{TNF-}\alpha$.

Upotreba bioloških lijekova sve je češća i sve se je više novih nuspojava. Ipak toliko su korisni da nuspojave ne bi trebale smanjiti njihovu upotrebu. Liječnici trebaju biti svjesni rizika i samim time oprezniji, a osim toga izuzetno su važne farmakovigilancijske agencije i registri u kojima se prikupljaju podaci (30).

6. ZAKLJUČAK

Prije više od 30 godina započela je proizvodnja bioloških lijekova. Do danas su proizvedeni brojni biološki lijekovi te ih je sve veći broj na tržištu. Zbog složenosti i vrlo zahtjevnih postupaka proizvodnje, za razliku od tradicionalnih kemijskih lijekova, velik su izazov, ali su i sve češće predmet istraživanja. Najnaprednija su dostupna terapija i revolucionalizirali su liječenje teških i rijetkih bolesti. Otkrivanjem novih lijekova i mogućnosti primjene uočava se i sve veći broj nuspojava. Mehanizam nastanka razlikuje se od mehanizma nastanka nuspojava koje se pojavljuju pri primjeni kemijskih lijekova, no to ne treba obeshrabriti liječnike već biti poticaj za stjecanje novih znanja, a novopredložena klasifikacija nuspojava bioloških sredstava samo može dodatno olakšati njihovo razumijevanje. Također je važno kontinuirano prikupljati podatke o rizicima primjene bioloških sredstava kako bi terapija bila što sigurnija. Visoka cijena biološke terapije predstavlja veliki problem, opterećenje je za zdravstvene sustave te svi pacijenti nemaju jednake terapijske mogućnosti, no istekom patenata za biološke lijekove započela je proizvodnja biološki sličnih lijekova. Biosimilarari su kopije bioloških lijekova, ali su sigurni i učinkoviti kao i referentan lijek. Cilj je da zauzmu što veći udio na tržištu kako bi se smanjili troškovi biološke terapije, a time i povećala dostupnost.

7. ZAHVALE

Želim zahvaliti svojoj mentorici, prof.dr.sc. Iveti Šimić, koja mi je bila od iznimne pomoći prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se ostalim članovima povjerenstva na evaluaciji diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima i obitelji na bezuvjetnoj podršci, ljubavi i razumijevanju. Hvala što ste uvijek vjerovali u mene.

8. LITERATURA

1. Rang HP. Drug Discovery and Development-technology in transition. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier. 2006.
2. Pejić M. Proteinski biotehnoški lekovi u zdravstvenom sistemu Srbije. Diplomski rad. Novi sad: Europski univerzitet.
3. "The Discovery of Insulin". *Nobelprize.org*. Pristupano: 04.04.2018. Dostupno na: <http://www.nobelprize.org/educational/medicine/insulin/discovery-insulin.html>.
4. Schellekens H. The Immunogenicity of Therapeutic Proteins. *Discovery Medicine*. 2010; 9(49):560-564.
5. Sanchez-Garcia L, Martín L, Mangués R, Ferrer-Miralles N, Vázquez E, Villaverde A. Recombinant pharmaceuticals from microbial cells: a 2015 update. *Microbial Cell Factories*. 2016;15:33.
doi: 10.1186/s12934-016-0437-3
6. European Commission, Enterprise and Industry Directorate-General. Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. 2013.
7. Zakon o lijekovima. Narodne novine, broj: 76/2013. Pristupano: 05.04.2018. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html.
8. European Medicines Agency. Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals. 2017. Pristupano: 04.11.2017. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf.
9. GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. Pristupano: 09.04.2018. Dostupno na: <http://gabionline.net/Reports/Biologicals-dominate-Europe-s-best-sellers>.
10. Walsh G. Pharmaceutical Biotechnology: Concepts and Applications. Chichester: John Wiley & Sons Ltd. 2007;2:13.

11. Declerck PJ. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *GaBI J* 2012;1(1):13-16. doi: 10.5639/gabij.2012.0101.005
12. Masse J. Are cancer Immunotherapy and small molecules compatible? Pristupano: 14.04.2018.
Dostupno na: <http://www.galchimia.com/gl/are-cancer-immunotherapy-and-small-molecules-compatible/>.
13. GaBI Online - Small molecule versus biological drugs. Pristupano: 15.04.2018. Dostupno na: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Small-molecule-versus-biological-drugs>.
14. Weise M, Bielsky MC, De Smet K i sur. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012;120(26);5111-5117. doi: 10.1182/blood-2012-04-425744.
15. European Medicines Agency. Biosimilar medicines. Pristupano: 20.04.2018.
Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda
16. Lifetime trends in biopharmaceutical innovation - Recent evidence and implications. Pristupano: 20.04.2018. Dostupno na: <https://www.iqvia.com/en/institute/reports/lifetime-trends-in-biopharmaceutical-innovation-recent-evidence-and-implications>.
17. Karampola MI, Emmanouilides CE. Pharmacovigilance for Biosimilars. *Journal of Pharmacovigilance*. 2016;4:196. doi:10.4172/2329-6887.1000196.
18. European Medicines Agency. European public assessment reports. Pristupano: 20.04.2018. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?mid=WC0b01ac058001d124&searchType=name&taxonomyPath=&genericsKeywordSearch=Submit&searchGenericType=biosimilars&keyword=Enter+keywords&alreadyLoaded=true&curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&status=Authorised&treeNumber=&searchTab=searchByAuthType&pageNo=2.

19. Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED. Biološki i bioslični lijekovi. Pristupano: 20.04.2018. Dostupno na:
<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bioloski-i-bioslicni-lijekovi/>.
20. GaBI Online - Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. Pristupano: 21.04.2018. Dostupno na:
<http://gabi-journal.net/saving-money-in-the-european-healthcare-systems-with-biosimilars.html>.
21. Ogbru O, Biologics (Biologic Drug Class). Pristupano: 22.04.2018. Dostupno na:
[https://www.medicinenet.com/biologics_biologic_drug_class/article.htm#what_is_a_biologic_drug_\(biologics\)?](https://www.medicinenet.com/biologics_biologic_drug_class/article.htm#what_is_a_biologic_drug_(biologics)?)
22. National cancer institute. Biological therapies for Cancer. Pristupano: 27.04.2018. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/bio-therapies-fact-sheet#g5>.
23. Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, Huwyler J. Nanomedicine in Cancer Therapy: Challenges, Opportunities, and Clinical Applications, Journal of Controlled Release. 2015;200:138–157.
24. Conti F, Ceccarelli F, Massaro L i sur. Biological therapies in rheumatic diseases. La Clinica terapeutica 2013;164 (5):e413-428. doi: 10.7417/CT.2013.1622.
25. Magyari L, Varszegi D, Kovesdi E i sur. Interleukins and interleukin receptors in rheumatoid arthritis: research, diagnostics and clinical implications. World Journal of Orthopedics. 2014;5(4):516-536.
26. Ma X, Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. Biomedical Reports. 2013;1:177–184. doi: 10.3892/br.2012.42.
27. The Growing Role of Biologics in Gastroenterology. Pristupano: 04.04.2018. Dostupno na: <https://www.beckersasc.com/gastroenterology-and-endoscopy/the-growing-role-of-biologics-in-gastroenterology.html>.

28. Chan HC, Ng SC. Emerging biologics in inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology*. 2017;52:141–150. doi: 10.1007/s00535-016-1283-0.
29. Pichler WJ. Adverse side effects to biological agents. *Allergy*. 2006 Aug;61(8):912-920. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01058.x.
30. Aubin F, Carbonnel F, Wendling D. The complexity of adverse side effects to biological agents. *Journal of Crohns & Colitis*. 2013;7:257–262.
doi: 10.1016/j.crohns.2012.06.024.
31. Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *Journal of Crohns & Colitis*. 2013 Nov;7(10):769-779.
doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.009.
32. Urban C, Anadakt MJ. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2013 Sep;4(3):319-327. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.033

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 28.11.1993. u Splitu. Osnovnu školu „Spinut“ završila sam 2008. godine i proglašena sam učenicom generacije, a zatim sam upisala prirodoslovno-matematičku III. gimnaziju gdje sam maturirala 2012. godine s odličnim uspjehom. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Kao demonstratorica na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu sudjelovala sam u edukaciji mlađih kolega.

Za vrijeme studija bila sam članica Studentske sekcije za dermatovenerologiju i studentskog udruženja CroMSIC.

Položila sam tečaj osnovnog održavanja života uz korištenje automatskih vanjskih defibrilatora (eng. *Basic live support*, BLS) *European resuscitation councila* (ERC) i tečaj neposrednog održavanja života (eng. *Immediate live support* , ILS) ERC-a.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.

E-mail: kboban8@gmail.com