

# Imunogenost lijekova koji sadrže monoklonska protutijela

---

Lekić, Eleonora

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:911468>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-21**

Repository / Repozitorij:



[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Diplomski sveučilišni studij  
Istraživanje i razvoj lijekova

Eleonora Lekić

Imunogenost lijekova koji sadrže monoklonska protutijela

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Diplomski sveučilišni studij  
Istraživanje i razvoj lijekova

Eleonora Lekić

Imunogenost lijekova koji sadrže monoklonska protutijela

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: prof.dr.sc. Siniša Tomić

UNIVERSITY OF RIJEKA  
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY  
Graduate programme  
Drug research and development

Eleonora Lekić

Immunogenicity of medicinal products containing monoclonal antibodies

Master's thesis

Rijeka, 2023.

## **Zahvala**

*Ovim putem želim se posebno zahvaliti prof. dr. sc. Siniši Tomiću na pruženoj prilici i uloženom vremenu za ostvarivanje ovog diplomskog rada. Hvala dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce na stručnim savjetima i objašnjenjima koja su mi pomogla da bolje razumijem i oblikujem ovaj diplomski rad. Zahvaljujem Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) na pruženim podacima bez kojih ovaj rad ne bi bio moguć.*

*Srdačna zahvala svim profesorima s Odjela za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci na njihovoj posvećenosti i prenesenom znanju.*

*Želim izraziti duboku zahvalnost svojim roditeljima, jer bez njih ovaj uspjeh ne bi bio ostvariv. Mama i tata, želim vam iskreno zahvaliti za vašu neprocjenjivu potporu, ljubav i uvijek prisutno vjerovanje u mene.*

*Hvala cijeloj mojoj obitelji, a posebno Kristini i Franu, koji su mi bili neizostavna podrška od samih početaka akademskog putovanja, pružajući neprocjenjive smjernice kroz sve životne izazove. Hvala Aleksandru Balažu na konstantnoj potpori, vjerovanju i ohrabrivanju u svim fazama akademskog obrazovanja.*

*Hvala vam!*

Diplomski rad obranjen je dana 12.09.2023.

Pred povjerenstvom:

1. izv. prof. dr. sc. Petra Karanikić, predsjednica povjerenstva
2. doc. dr. sc. Jurica Novak, član
3. prof. dr. sc. Siniša Tomić, član (mentor)

Rad ima 60 stranica, 11 slika, 4 tablice i 42 literaturna navoda

## SAŽETAK

Lijekovi koji sadrže monoklonska protutijela su visoko specifični te se poglavito u proteklih desetak godina, koriste u svrhe dijagnostike i terapije autoimunih bolesti te raka. Primjena monoklonskih protutijela može uzrokovati reakcije preosjetljivosti. Takve reakcije najčešće se očituju na koži i općenito imaju povoljne ishode. Ipak, potrebno je sustavno praćenje reakcija preosjetljivosti kako bi se optimizirao omjer koristi i štetnosti njihove primjene. Bazu podataka o svim nuspojavama, pa tako i reakcijama preosjetljivosti, vodi Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). U ovom diplomskom radu analizirane su prijavljene reakcije preosjetljivosti na lijekove koje sadrže monoklonska protutijela prijavljenih HALMED-u. Prijave nuspojava analizirane su po godini zaprimanja, prijavitelju, ozbiljnosti, kriteriju ozbiljnosti, dobi, spolu, preferiranom pojmu (*eng. Preferred term*) kao i samoj djelatnoj tvari. HALMED je do 15. svibnja 2023. godine zaprimio 3859 prijava nuspojava na monoklonska protutijela, od kojih je 62,3% bilo ozbiljno. 796 prijava iz navedenog razdoblja (20,6% svih prijava) odnosilo se na reakcije preosjetljivosti na monoklonska protutijela. Najčešći prijavitelji reakcija preosjetljivosti bili su liječnici (86,3%). Najviše prijava reakcija preosjetljivosti je zabilježeno kod ženske populacije (49,1%) i kod odraslih pacijenata u dobi od 45 do 64 godina (29,8%). Više od polovice (54,1%) prijavljenih slučajeva reakcija preosjetljivosti nije bio ozbiljan. Najčešće prijavljene nuspojave koje spadaju u reakcije preosjetljivosti bile su osip, eritem i svrbež. Najveći broj reakcija preosjetljivosti prijavljen je za sljedeće djelatne tvari: infliksimab, pembrolizumab i adalimumab. Prema rezultatima ovog diplomskog rada reakcije preosjetljivosti su često prijavljivane nuspojave dok u usporedbi s drugim nuspojavama, manji udio nuspojava je ocijenjen ozbiljnim. Ovi rezultati naglašavaju važnost sveobuhvatnog praćenja i evaluacije reakcija preosjetljivosti na lijekove koji sadrže monoklonska protutijela kako bi se osigurala njihova sigurna i učinkovita uporaba u kliničkoj praksi.

**Ključni pojmovi:** monoklonska protutijela, imunogenost, indikacije, nuspojave, reakcije preosjetljivosti



## **SUMMARY**

Medicinal products containing monoclonal antibodies are highly specific and they have been used mainly for the diagnosis and therapy of autoimmune diseases and cancer for the past ten years. However, the use of monoclonal antibodies can cause hypersensitivity reactions. Typically, these reactions manifest on the skin and generally have favorable outcomes. Nevertheless, systematic monitoring of hypersensitivity reactions is necessary in order to optimize the benefit-harm ratio of their use. The Croatian Agency for Medicines and Medical Products (HALMED) maintains a comprehensive database encompassing all adverse effects, including hypersensitivity reactions. This thesis analyzes cases of reported hypersensitivity reactions to monoclonal antibody-based medications reported to HALMED. Adverse reaction reports were analyzed by year of receipt, reporter, seriousness, seriousness criteria, age and gender of a patient, preferred term, as well as the active substance. By May 15, 2023, HALMED had received 3,859 reports of adverse reactions to monoclonal antibodies, with 62.3% classified as serious. Of these reports, 796 (equivalent to 20.6% of all reports) corresponded to hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. Medical professionals constituted the primary reporters of hypersensitivity reactions, accounting for 86.3% of the reports. Hypersensitivity reactions were more frequently reported among female patients (49.1%) and adults aged 45 to 64 (29.8%). A majority of the documented hypersensitivity cases were categorized as non-serious (54.1%). Commonly reported symptoms included rash, erythema, and pruritus. The active substances most frequently associated with hypersensitivity reactions were infliximab, pembrolizumab, and adalimumab. According to the results of this thesis, hypersensitivity reactions are frequently reported side effects, while compared to other reported side effects, a smaller proportion of reported side effects are assessed as serious. These results highlight the importance of comprehensive monitoring and evaluation of hypersensitivity reactions to

medicinal products containing monoclonal antibodies to ensure their safe and effective utilization in clinical practice.

**Keywords:** monoclonal antibodies, immunogenicity, indications, adverse events, hypersensitivities

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. Monoklonska protutijela .....	1
1.2. Evolucija monoklonskih protutijela kako bi se smanjila imunogenost .....	3
1.3. Mehanizam djelovanja monoklonskih protutijela .....	5
1.4. Indikacije lijekova koji sadrže monoklonska protutijela .....	7
1.4.1. Upalne (imunološke) bolesti .....	8
1.4.2. Onkološke bolesti.....	9
1.4.3. Zarazne bolesti.....	10
1.5. Imunogenost terapijskih monoklonskih protutijela .....	11
1.5.1. Imunološki posredovane nuspojave (preosjetljivost) na odobrena monoklonska protutijela .....	11
<b>2. SVRHA I CILJEVI RADA .....</b>	<b>13</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>14</b>
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>17</b>
4.1. Usporedba svih prijava sumnji na nuspojave sa prijavama sumnji preosjetljivosti monoklonskih protutijela .....	17
4.2. Prijave sumnji na reakcije preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela.....	19
4.2.1. Prijave sumnji na reakcije preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela po godinama zaprimanja .....	20
4.2.2. Prijave sumnji na reakcije preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela s obzirom na dob i spol pacijenta.....	21
4.2.3. Prijave sumnji na reakcije preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela prema prijavitelju .....	22

4.2.4.	Ozbiljnost prijavljenih sumnji na reakcije preosjetljivosti i kriterij ozbiljnosti .....	23
4.2.4.	Najčešće prijavljene nuspojave reakcija preosjetljivosti (PT) na lijekove koji sadrže monoklonska protutijela .....	24
4.3.	Usporedba adalimumaba i infliksimaba prema ozbiljnosti .....	25
4.4.	Prikaz nuspojava i reakcija preosjetljivosti panitumumaba .....	26
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	<b>28</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	<b>34</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>35</b>
<b>8.</b>	<b>DODATNI MATERIJALI</b> .....	<b>40</b>
<b>9.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>61</b>

## 1. UVOD

### 1.1. Monoklonska protutijela

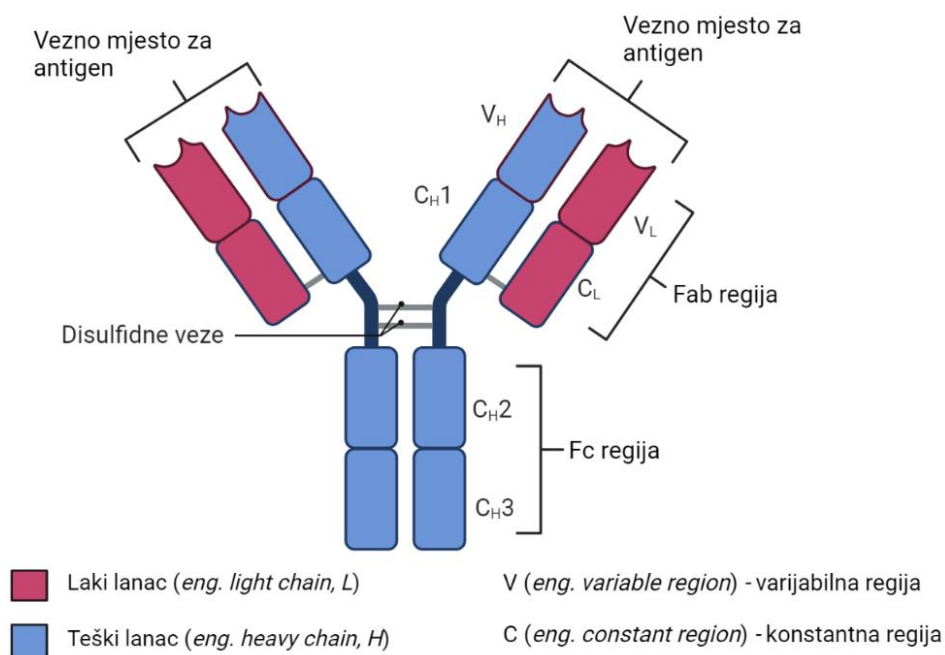
Kada strani antigen stupi u organizam pokreće se niz imunoloških reakcija. Kao dio stečene imunosti, humoralni imunološki odgovor proizvodi protutijela. Protutijela, poznata i kao imunoglobulini (Ig), su specifični glikoproteini koje prirodno proizvode plazma stanice. Ove stanice se stvaraju aktivacijom i diferencijacijom limfocita B, a aktivacija se javlja kao odgovor na antigensku stimulaciju. Protutijelo se veže na antigen, a samo vezanje je posredovano interakcijama aminokiselina u kojima se dio protutijela koji prepoznaje antigen, zvan paratop, visokim afinitetom veže za antigensku determinantu, odnosno epitop <sup>1</sup>. Vezanjem za strani antigen, protutijela potiču brojne stanične i humoralne imunološke reakcije koje pridonose inaktivaciji i uništenju patogena.

Tipični imunološki odgovor uglavnom stvara poliklonska protutijela, što implicira da su generirana od različitih klonova B stanica. Poliklonska protutijela se međusobno razlikuju po funkciji, afinitetu vezanja za antigen i sposobnosti vezanja za različite antigene. Relativno ograničeni životni vijek, smanjena preciznost i reproducibilnost poliklonskih protutijela, doveli su do *in vitro* razvoja monoklonskih protutijela <sup>2</sup>.

Monoklonska protutijela su biološki homogeni pripravci identičnih protutijela ili fragmenata protutijela, proizvedena iz jednog klona B stanica. Svaka molekula monoklonskog protutijela u kulturi ima isto mjesto prepoznavanja antigena, afinitet, biološke interakcije i učinke <sup>2</sup>.

Monoklonska protutijela su građena od dva identična laka i dva identična teška polipeptidna lanca koji tvore oblik slova Y (Slika 1.). Na svakom lancu nalazi se jedna varijabilna i jedna konstantna regija <sup>3</sup>. Jedna varijabilna i jedna konstantna domena čine laki lanac, dok teški lanac sačinjavaju jedna varijabilna i tri ili četiri konstantne domene. U svakoj varijabilnoj domeni nalaze se tri regije koje određuju komplementarnost (*eng. Complementarity-determining regions, CDR*), također poznate kao

hipervarijabilne regije. Disulfidne veze koje se nalaze unutar lanaca povezuju dva teška lanca međusobno, te lake lance sa teškima. Glavne funkcionalne jedinice protutijela čine Fab fragment (*eng. Fragment antigen binding*) i Fc fragment (*eng. Fragment, crystallizable*). Fab fragment sastoji se od varijabilne i konstantne domene lakog lanca, te varijabilne i prve konstantne domene teškog lanca. Fc fragment sastoji se od konstantnih domena teškog lanca te predstavlja ključan dio imunološke aktivnosti monoklonskih protutijela <sup>4</sup>.



**Slika 1.** Osnovna građa protutijela. Izvor: izrada u BioRender-u.

Monoklonska protutijela se mogu podijeliti na pet glavnih klasa ili izotipova: IgG, IgA, IgM, IgD i IgE. Svaki izotip razlikuje se po teškom lancu, ali i funkciji u imunološkom sustavu <sup>3</sup>. Sva trenutno dostupna terapijska monoklonska protutijela su IgG izotipa <sup>5</sup>. Ovisno o broju disulfidnih veza, izotip IgG dijeli se na podtipove. U proizvodnji lijekova koji sadrže monoklonska protutijela najčešće se koristi IgG1 podtip, a zatim IgG2 i IgG4 <sup>5</sup>.

Posljednjih godina, značajan napredak u tehnološkom području omogućio je znatno poboljšanje dizajna i proizvodnje monoklonskih protutijela. Naime, novi pristupi i tehnologije u proizvodnji monoklonskih protutijela

doprinosu stvaranju novih struktura koje posjeduju značajno poboljšane terapijske funkcije u odnosu na tradicionalne imunoglobuline. Predstavnicima ovih novih podvrsta monoklonskih protutijela su bispecifična protutijela te konjugati protutijela i lijeka. Bispecifična protutijela sastoje se od dva imunoglobulinska lanca koja imaju različitu specifičnost te na taj način mogu regrutirati dva različita antigena <sup>2</sup>. Konjugati protutijela i lijeka (*eng. antibody-drug conjugates, ADC*) pokazali su praktičnost u liječenju solidnih tumora svojom učinkovitom isporukom citotoksičnih lijekova na specifične lokacije tumora <sup>6</sup>. Monoklonskim protutijelima postignuta je veća specifičnost i bolji afinitet vezanja za antigen, što je dovelo do razvoja terapija koje su učinkovitije i ciljano djeluju na specifične bolesti.

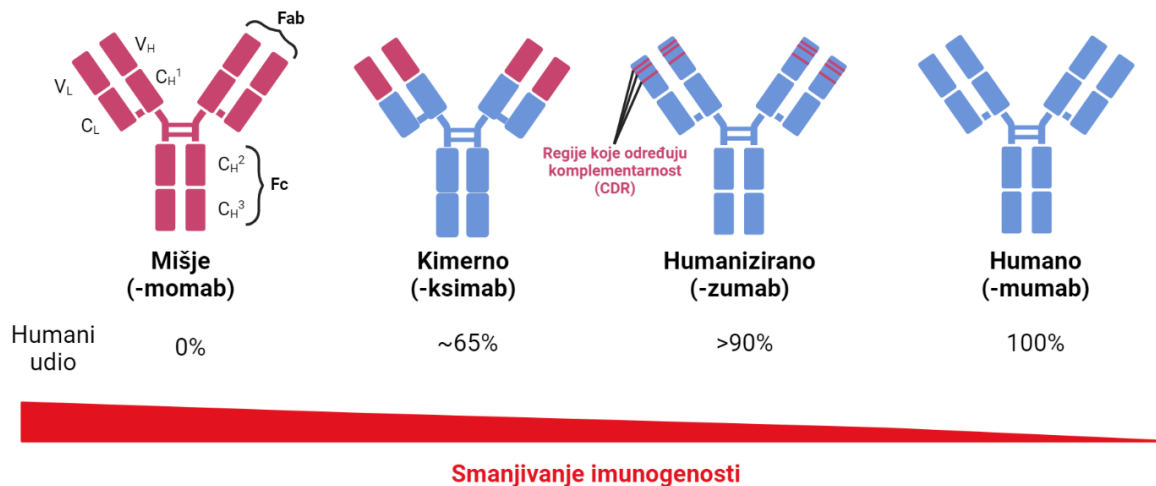
### **1.2. Evolucija monoklonskih protutijela kako bi se smanjila imunogenost**

Razvoj monoklonskih protutijela u terapijske svrhe započeo je 1975. godine kada su Köhler i Milstein razvili tehnologiju hibridoma <sup>7</sup>. Spajanjem B stanica prethodno imuniziranog miša sa stanicama mijeloma (maligne plazma stanice), stvoreni su hibridomi koji luče protutijela specifična za antigen. U hibridomu, limfociti B miša ispunjavaju ulogu proizvodnje protutijela specifičnih za antigen, dok stanice mijeloma omogućuju neograničeno razmnožavanje u kulturi. Otkriće tehnologije hibridoma je dovelo do razvoja muromonaba (sufiks -omab), prvog mišjeg monoklonskog protutijela s primjenom u terapijske svrhe, <sup>8</sup>.

Ljudski imunološki odgovor stvara imunosnu reakciju na mišji sastav protutijela. Imunosna reakcija predstavlja neželjeni odgovor na primljenu terapiju, a sama sposobnost terapije da izazove imunološki odgovor se definira kao imunogenost. Imunogenost monoklonskih protutijela utječe na sigurnost i učinkovitost terapije i na sigurnost pacijenata <sup>5</sup>.

Evolucija monoklonskih protutijela s ciljem smanjenja imunogenosti započela je proizvodnjom kimeričnih terapijskih protutijela (sufiks -ksimab) (Slika 2.)<sup>2</sup>. Kimerična monoklonska protutijela proizvode se putem genskog

inženjeringa, kombiniranjem konstantnih dijelova ljudskih imunoglobulina s varijabilnim (antigen vezujućim) regijama mišjih protutijela<sup>9</sup>. Uvođenje ljudskih sekvenci doprinosi smanjenju imunogenosti, stoga kimerična protutijela sadrže više od 65% ljudskih sekvenci<sup>2</sup>. Primjeri odobrenih kimeričnih protutijela uključuju: rituksimab, cetuksimab, brentuksimab vedotin, infliksimab, dinutuksimab, obiltoksaksimab, isatuksimab i dr.<sup>8,9</sup>.



**Slika 2.** Evolucija monoklonskih protutijela s ciljem smanjenja imunogenosti. Izvor: prilagođeno u BioRender-u prema<sup>9</sup>

Iako je razvoj kimeričnih protutijela smanjio mišji udio za otprilike dvije trećine, rizik od ljudskog imunološkog odgovora protiv mišjih sekvenci nije u potpunosti eliminiran. Povremene teške nuspojave, a osobito potencijalno opasne reakcije preosjetljivosti na mišje sekvence dovele su do razvoja humaniziranih monoklonskih protutijela (sufiks -zumab). Zamjenom mišjih regija koje određuju komplementarnost (CDR) s ljudskim sekvencama, postignut je napredak u smanjenju imunogenosti. Rezultat zamjene su humanizirana protutijela koja sadrže samo ~5-10% mišjih proteina. Primjeri odobrenih humaniziranih protutijela uključuju: alemtuzumab, natalizumab, bevacizumab, trastuzumab i dr.<sup>8,9</sup>.

Unatoč napretku i proizvodnji kimeričnih i humaniziranih protutijela, imunogenost i druge nepoželjne karakteristike još uvijek su bile prisutne. Pokazalo se da čak i male promjene u sekvenci aminokiselina, osobito u



varijabilnoj regiji, mogu poremetiti vezanje i afinitet protutijela, a defekti ili odsutnost posttranslacijske glikozilacije u ekspresiji može značajno utjecati na učinkovitost i farmakokinetička svojstva terapijskih monoklonskih protutijela <sup>9,10</sup>. Transgenični miševi i razvoj tehnologije prikaza faga omogućili su proizvodnju potpuno humanih monoklonskih protutijela (sufiks -umab)<sup>9</sup>. Transgenični miševi su genski modificirani i koriste se za stvaranje humanih protutijela kroz ekspresiju ljudskog repertoara protutijela, dok se tehnologija prikaza faga koristi za selekciju monoklonskih protutijela koja imaju visok afinitet prema odabranom antigenu. Tehnologijom prikaza faga razvijeno je prvo humano monoklonsko protutijelo, adalimumab <sup>8</sup>. Razvoj humanih monoklonskih protutijela omogućio je napredak u imunološkoj terapiji, međutim, imunogenost još uvijek predstavlja problem. Monoklonska protutijela su biološke tvari i kao takve mogu potaknuti brojne neželjene imunološke odgovore. Normalni serumi i serumi pacijenata koji su primali terapiju mogu imati stvorena protutijela na određene lijekove, uključujući i lijekove koji sadrže monoklonska protutijela <sup>8</sup>.

### **1.3. Mehanizam djelovanja monoklonskih protutijela**

Glavno obilježje monoklonskih protutijela je njihov afinitet za ciljani antigen. Hipervarijabilne regije, koje se nalaze unutar svakog Fab fragmenta, određuju mjesto vezanja i afinitet s kojim protutijela vežu ciljne antigene. Vezanje monoklonskih protutijela za ciljani antigen predstavlja najjednostavniji mehanizam njihova djelovanja.

Monoklonska protutijela se mogu vezati za topljivi ligand, stanični receptor ili ligand vezan za stanicu <sup>11</sup>. Ako je ciljani antigen receptor na površini stanice, monoklonska protutijela svojim vezanjem mogu blokirati normalno vezivanje liganda za receptor. Na taj način ometaju funkciju receptora, sprječavajući proliferaciju ili preživljavanje stanica <sup>2</sup>. Cetuksimab i panitutumab usmjereni su protiv receptora epidermalnog faktora rasta (eng. *Epidermal growth factor receptor, EGFR*), a trastuzumab protiv receptora tirozin kinaze erbB-2 (eng. *human epidermal growth factor*

*receptor 2, HER2*). Zahvaljujući visokoj specifičnosti, monoklonska protutijela mogu ciljati specifične mete s minimalnim učinkom na ostale sustave organizma.

Osim direktnog djelovanja, monoklonska protutijela mogu regrutirati druge imunološke stanice koje sudjeluju u uklanjanju ili uništavanju patogena. Regrutiranje efektorskih stanica imunološkog sustava posredovano je Fc fragmentom protutijela koji se veže na Fc receptore imunoloških stanica (limfociti, neutrofil, makrofagi, epitelne i dentritičke stanice) <sup>2</sup>. Glavni mehanizmi aktivacije efektorskih stanica uključuju: citotoksičnost ovisnu o komplementu, staničnu citotoksičnost ovisnu o protutijelima i staničnu fagocitozu ovisnu o protutijelima <sup>12</sup>.

Sustav komplementa čini niz enzima koji tvore kaskadu, pri čemu svaki enzim djeluje kao katalizator za slijedeći. Citotoksičnost ovisna o komplementu (*eng. complement-dependent cytotoxicity, CDC*) je rezultat interakcije stanično vezanih monoklonskih protutijela s proteinima sustava komplementa. CDC aktivacija započinje vezanjem proteina sustava komplementa na Fc domenu. Nakon vezanja protein komplementa prolazi kroz konformacijske promjene te pokreće enzimsku kaskadu koja rezultira stvaranjem membranskog napadajućeg kompleksa (*eng. membrane attack complex, MAC*). Stvoreni MAC umeće se u membranu ciljane stanice te uzrokuje osmotski poremećaj i lizu stanica.

Stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima (*eng. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC*) predstavlja mehanizam u kojem efektorske stanice imunološkog sustava uništavaju ciljane stanice koje su vezane za protutijela. ADCC uključuje aktivaciju prirodnoubilačkih stanica (*eng. natural killer, NK*), monocita ili makrofaga koje prepoznaju Fc fragment protutijela pomoću Fc receptora. Nakon vezanja efektorske stanice otpuštaju citokine i citotoksične granule koje induciraju apoptozu ciljane stanice <sup>12</sup>.

Stanična fagocitoza ovisna o protutijelima (*eng. antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP*) je proces posredovan fagocitnim efektorskim stanicama (neutrofili, monociti, makrofagi, dentritičke stanice i mastociti). Monoklonska protutijela oblažu strane anitgene u procesu opsonizacije i prikazuju niz Fc regija koje fagociti prepoznaju svojim Fc receptorima <sup>3</sup>. Uključivanje Fc receptora izraženih na fagocitnim efektorskim stanicama pokreće signalnu kaskadu koja dovodi do probavljanja opsoniziranih stanica. Nakon potpune probave, formira se fagosom koji se spaja s lizosomima, što dovodi do zakiseljavanja i razgradnje stranih antigena. Primjeri monoklonskih protutijela koji djeluju preko ADCP-a uključuju: rituksimab, obinituzumab i okrelizumab <sup>3,12</sup>.

Ubijanje ciljanih stanica može se poboljšati korištenjem monoklonskih protutijela kao prijenosnika za isporuku toksina ili citotoksičnog lijeka izravno u ciljnu stanicu pomoću konjugata protutijelo-lijek ili protutijelo-toksin <sup>2</sup>. Nakon što se konjugat protutijelo-lijek veže za antigen, tumorska stanica ga podvrgava lizosomskoj razgradnji, pri čemu se oslobađa citotoksični lijek. Ovakva ciljana isporuka lijeka tumorskim stanicama smanjuje njegov utjecaj na normalna tkiva, što rezultira poboljšanim profilom koristi i rizika za pacijente <sup>12</sup>.

Bispecifična protutijela predstavljaju obećavajuću terapiju zbog svoje sposobnosti blokiranja različitih površinskih receptora povezanih s različitim procesima poput upale, proliferacije ili malignosti <sup>13</sup>. Bispecifična protutijela se jednim djelom mogu vezati za ciljani antigen, a svojim drugim djelom za limfocite T. Ovakvim vezanjem stvara se imunološka sinapsa, što dovodi do ubijanja ciljanih stanica ili izravnom staničnom lizom ili oslobađanjem citokina kao rezultat aktivacije limfocita T <sup>12</sup>.

#### **1.4. Indikacije lijekova koji sadrže monoklonska protutijela**

Zbog svog specifičnog ciljanja, monoklonska protutijela postala su važan dio terapije u primjeni protiv raznih bolesti. Muromonab je prvo monoklonsko protutijelo koje je dobilo regulatorno odobrenje za primjenu

u terapijske svrhe. Ovo mišje monoklonsko protutijelo se koristilo kao imunosupresiv u transplantaciji zbog svojeg specifičnog ciljanja na limfocite T. Razvoj kimeričnih i humanih protutijela je doveo do novih terapijskih indikacija. Lijekovi koji se danas koriste u terapiji monoklonskim protutijelima su većinom usmjerena na imunološko-upalna stanja, maligne i zarazne bolesti.

#### **1.4.1. Upalne (imunološke) bolesti**

Monoklonska protutijela su se specifično pokazala korisnima u liječenju autoimunih bolesti. Autoimunost karakterizira djelovanje imunološkog odgovora na vlastite antigene. Jedna od karakteristika autoimunih bolesti je i prekomjerna proizvodnja citokina, medijatora upale <sup>4</sup>. Autoimunost može dovesti do oštećenja tkiva i razvoja upalnih bolesti u koje ubrajamo: reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus, spondiliartropatije, psorijazu, psorijatični artritis i upalne bolesti crijeva poput ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti <sup>14</sup>.

Monoklonska protutijela mogu ciljati nekoliko organa imunološkog sustava, stoga su korisna u smanjivanju pretjeranih imunoloških odgovora kod autoimunih bolesti. Njihovo djelovanje u autoimunim bolestima uključuje blokadu i depleciju T ili B stanica i proupalnih citokina <sup>4</sup>. Faktor nekroze tumora (*eng. tumor necrosis faktor, TNF*) je najčešće ciljani citokin u terapiji autoimunih bolesti. Visoke razine TNF-a može potaknuti upalne procese i imunološki odgovor koji dovodi do oštećenja tkiva. Monoklonska protutijela kao što su adalimumab i infliksimab, blokiraju TNF i tako sprječavaju njegovu aktivaciju. Blokiranje aktivnosti TNF-a rezultira smanjenjem upalnih procesa i oštećenja tkiva. U autoimunim bolestima, TNF može potaknuti proizvodnju interleukina. Interleukini su citokini koji reguliraju staničnu komunikaciju. Poremećaj u njihovoj proizvodnji i djelovanju doprinosi razvoju i održavanju upalnog procesa. Među najvažnijim interleukinima u autoimunim bolestima spadaju: interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) i interleukin-17 (IL-17)<sup>15</sup>. Oni sudjeluju u upalnom odgovoru, reguliraju aktivaciju imunoloških stanica i potiču

produkciju drugih citokina. Blokiranjem ovih upalnih citokina, monoklonska protutijela mogu smanjiti upalni odgovor i simptome bolesti.

#### **1.4.2. Onkološke bolesti**

Razvijena su brojna monoklonska protutijela za liječenje raznih onkoloških bolesti poput melanoma, raka dojke, raznih solidnih tumora, limfoma, leukemija i multiplog mijeloma. Lijekovi koji sadrže monoklonska protutijela koriste se za ciljanje tumorskih antigena i ubijanje malignih stanica.

Receptori faktora rasta (EGFR i HER2) prekomjerno su izraženi u tumorskim stanicama te su stoga primarne mete za terapijska monoklonska protutijela u liječenju raka. Monoklonska protutijela poput cetuksimaba i trastuzumaba koriste se za blokiranje aktivnosti ovih receptora i inhibiranje rasta tumora.

Tumori potiču vaskulogenezu i angiogenezu kako bi osigurali opskrbu hranjivim tvarima i kisikom za svoj rast i širenje. Angiogeneza i vaskulogeneza se mogu inhibirati blokiranjem faktora rasta vaskularnog endotela (*eng. vascular endothelial growth factor, VEGF*). Bevacizumab je inhibitor VEGF-a koji se koristi u liječenju kolorektalnog karcinoma i različitih vrsta tumora u kombinaciji s kemoterapijom <sup>14</sup>.

Monoklonska protutijela se također koriste za selektivnu dostavu radioizotopa do stanica raka <sup>14</sup>.

Blokada kontrolne točke predstavlja pristup koji se koristi u imunoterapiji raka. Kontrolne točke, kao što su protein programirane smrti 1 (*eng. programmed death protein 1, PD-1*) i protein povezan s citotoksičnim limfocitima T (*eng. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*), su inhibicijski receptori koji reguliraju imunološki odgovor <sup>4</sup>. Tumorske stanice koriste ove kontrolne točke kako bi izbjegle napad imunološkog sustava. Razvijena monoklonska protutijela djeluju kao inhibitori ovih kontrolnih točaka, pri čemu dolazi do povećanja imunološkog odgovora na tumorske antigene. Monoklonska protutijela razvijena protiv CTLA-4 i PD-1 odobrena su za razne vrste onkoloških bolesti kao što su: melanom, karcinom

bubrežnih stanica, karcinom jednjaka, rak endometrija, Hodgkinov limfom, urotelni karcinom, rak vrata maternice itd.

### **1.4.3. Zarazne bolesti**

Infuzija seruma imuniziranih životinja ili ljudskih donora bio je prvi terapijski tretman zaraznih bolesti. Lijekovi koji sadrže monoklonska protutijela pružaju prednosti u odnosu na pripravke dobivene iz imunoloških seruma zbog niske varijabilnosti, niskog rizika od prijenosa patogena i smanjenog broja imunoloških nuspojava <sup>4</sup>. Monoklonska protutijela koriste se za prevenciju infekcija, liječenju akutnih infekcija, liječenju kroničnih infekcija i terapiji rezistentnih infekcija u liječenju zaraznih bolesti.

Većina monoklonskih protutijela sprječava ulazak virusa u stanice domaćina. Palivizumab je prvo odobreno monoklonsko protutijelo za profilaksu teških respiratornih bolesti uzrokovanih respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Palivizumab inhibira replikaciju virusa i smanjuje učestalost pojavljivanja teškog oblika bolesti <sup>4</sup>. Ibalizumab je prvo odobreno monoklonsko protutijelo za liječenje virusa humane imunodeficijencije (*eng. Human Immunodeficiency Virus, HIV-1*). Njegovo djelovanje se bazira na blokiranje ulaska virusa u CD4+ T stanice domaćina <sup>16</sup>.

Monoklonska protutijela također mogu ciljati specifične bakterijske antigene i pomoći u neutralizaciji bakterijskih patogena. Bezlotuksumab je usmjeren na toksin *Clostridium difficile B* i kao takav ima cilj spriječiti ponovnu pojavu infekcije kod odraslih s visokim rizikom od ponovljenih napada. Oblitoksaksimab je odobren za liječenje inhalacijskog antraksa i za profilaksu kada alternativne terapije nisu dostupne ili prikladne <sup>17</sup>.

Posebnu važnost pokazuju u liječenju aktivnih bolesti i ciljanoj profilaksi u necijepljenih osoba, koje zahtijevaju brzu zaštitu, poput SARS-Cov-2, virusa ebole ili kod trudnica u područjima zahvaćenima Zika virusom <sup>2</sup>.

Osim navedenih indikacija, razvijena su i monoklonska protutijela protiv drugih bolesti koje uključuju: hemofiliju A, trombotičnu trombocitopeniju,

relapsirajuću multiplu sklerozu, astmu, atopijski dermatitis, migrenu i prevenciju osteoporoze <sup>14</sup>. Rutinska primjena monoklonskih protutijela protiv patogena je ograničena zbog visokih troškova i potrebe za parenteralnom primjenom <sup>18</sup>.

### **1.5. Imunogenost terapijskih monoklonskih protutijela**

Kao biološke tvari, monoklonska protutijela mogu potaknuti specifični imunološki odgovor protiv vlastitih epitopa. Sva terapijska monoklonska protutijela nose određeni rizik od reakcija na mjestu injekcije, reakcija na infuziju, preosjetljivosti i imunogenosti <sup>9</sup>. Imunogenost može smanjiti učinkovitost lijeka, izazvati imunosne i citotoksične reakcije ili razviti protutijela protiv lijekova (*eng. anti-drug antibody, ADA*). Prisutnost ADA može utjecati na djelotvornost lijeka i povećanje rizika od nuspojava. Najčešće nuspojave koje se vežu uz prisutnost ADA su reakcije preosjetljivosti <sup>9,19</sup>.

#### **1.5.1. Imunološki posredovane nuspojave (preosjetljivost) na odobrena monoklonska protutijela**

Reakcije preosjetljivosti su pretjerane ili poremećene imunološke reakcije na antigen koje su odgovorne za oštećenje tkiva i nastanak bolesti. Prema Gell-ovoj i Coombs-ovoj klasifikaciji imunološki posredovanih reakcija, preosjetljivost se može podijeliti na četiri tipa:

- tip I (Rana preosjetljivost - Neposredna/anafilaktička reakcija)
- tip II (Citotoksične reakcije posredovane protutijelima)
- tip III (Preosjetljivost posredovana imunokompleksima)
- tip IV (Kasna preosjetljivost posredovana T-stanicama)

Monoklonska protutijela uzrokuju sve četiri vrste preosjetljivosti <sup>20</sup>.

Rana preosjetljivost tipa I je posredovana IgE protutijelima s neposrednim početkom simptoma unutar 1-2 sata nakon primjene <sup>21</sup>. Simptomi se kreću od blagog svrbeža i upale do potencijalno smrtonosnog ishoda <sup>20</sup>. Primjena određenih monoklonskih protutijela također može rezultirati ozbiljnim

reakcijama tijekom administracije koje pokazuju simptome slične anafilaksiji <sup>9</sup>. Zbog imunogenog potencijala, posebno mišjih i kimeričnih, monoklonska protutijela često nose upozorenja o mogućim neposrednim/anafilaktičkim reakcijama, iako je stvarna učestalost takvih reakcija prilično mala <sup>20</sup>.

Reakcije preosjetljivosti tipa II su citotoksične reakcije posredovane IgG ili IgM protutijelima. Ova protutijela prepoznaju antigen lijeka kao strani, što dovodi do oštećenja stanica. Kod nekih pacijenata koji se podvrgavaju imunoterapiji protiv raka s monoklonskim protutijelima, mogu se pojaviti nuspojave poput trombocitopenije, neutropenije i anemije, ali mehanizmi koji uzrokuju ove nuspojave često ostaju nedovoljno istraženi. <sup>20,21</sup>.

U reakcijama preosjetljivosti tipa III dolazi do formiranja imunokompleksa vezanjem protutijela (IgG ili IgM) i antigena prisutnih u lijeku. Stvoreni imunokompleksi se talože u krvnim žilama, što dovodi do razvoja kožnog vaskulitisa (upala krvnih žila) i serumske bolesti <sup>9</sup>.

Reakcije preosjetljivosti tipa IV su odgođene reakcije posredovane T-stanicama. Reakcije kasne preosjetljivosti mogu se očitovati kroz različite kliničke simptome kao što su osip, kontaktni dermatitis, pneumonitis te razne vrste preosjetljivosti na lijekove <sup>9</sup>.



## **2. SVRHA I CILJEVI RADA**

Svrha ovog diplomskog rada je analiza prijava sumnji na nuspojave preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela prijavljene Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), završno s datumom 15. svibnja 2023. godine. Analiza također uključuje usporedbu svih prijava sumnji na nuspojave sa prijavljenim sumnjama na reakcije preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela.

Ciljevi diplomskog istraživanja:

1. Odrediti udio prijavljenih reakcija preosjetljivosti u ukupnom broju svih prijavljenih nuspojava na monoklonska protutijela te ih usporediti s obzirom na ozbiljnost i djelatnu tvar
2. Analizirati prijave reakcija preosjetljivosti na monoklonska protutijela po godinama zaprimanja
3. Analizirati udio prijava reakcija preosjetljivosti na monoklonska protutijela s obzirom na dob i spol pacijenta
4. Analizirati prijave reakcija preosjetljivosti monoklonskih protutijela prema prijavitelju
5. Analizirati prijave reakcija preosjetljivosti na lijekove koji sadrže monoklonska protutijela s obzirom na vrstu monoklonskog protutijela
6. Analizirati prijave reakcija preosjetljivosti na lijekove koji sadrže monoklonska protutijela prema ozbiljnosti, kriteriju ozbiljnosti i smrtnom ishodu
7. Analizirati najčešće prijavljene reakcije preosjetljivosti na lijekove koji sadrže monoklonska protutijela

### 3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu analizirane su sve prijave nuspojava reakcija preosjetljivosti na odobrene lijekove koji sadrže monoklonska protutijela. Podaci o prijavljenim nuspojavama zaprimljeni su u Odsjeku za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju u sklopu HALMED-a. Analizirani su svi podaci zaprimljeni do 15. svibnja 2023. godine.

#### *Izvor podataka*

HALMED unosi sve zaprimljene prijave sumnji na nuspojave u nacionalnu bazu nuspojava Vigiflow. Prije unošenja u Vigiflow, nuspojave se kodiraju prema medicinskom rječniku za regulatorne aktivnosti (*eng. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*).

Terminologija u MedDRA-i je strukturirana hijerarhijski na pet razina, počevši od općih i prelazeći na specifične pojmove. U najspecifičniju razinu spadaju tzv. „Pojmovi najniže razine“ (*eng. Lowest Level Terms, LLT*) koji uključuju sinonime za isti pojam. Svaki LLT je povezan sa jednim „Preferiranim pojmom“ (*eng. Preferred Term, PT*) koji predstavlja preferirani način opisivanja određenog simptoma, bolesti, dijagnoze, indikacije ili medicinske procedure<sup>22</sup>. Iznad navedenih pojmova se nalaze „Pojmovi visokog stupnja“ (*eng. High Level Terms, HLT*) i „Grupni pojmovi visokog stupnja“ (*eng. High Level Group Terms, HLG*) koji su temeljeni na anatomiji, patologiji, fiziologiji, etiologiji ili funkciji. Najvišu razinu terminologije čini „Sistemska-organska klasa“ (*eng. System Organ Class, SOC*), gdje se pojmovi grupiraju prema etiologiji, mjestu manifestacije ili svrsi<sup>22</sup>.

Standardizirani MedDRA upiti (*eng. Standardised MedDRA Queries, SMQs*) predstavljaju poseban skup MedDRA pojmova, obično na razini preferiranih pojmova (PT) koji se odnose na definirano medicinsko stanje ili područje interesa. SMQ-ovi su pažljivo odabrani, provjereni i unaprijed definirani nakon temeljite evaluacije, istraživanja i analize. SMQ preosjetljivosti uključuje samo skup PT-a koji su povezani s preosjetljivošću ili alergijskim

reakcijama na lijekove. Ovisno o specifičnosti, preferirani pojmovi mogu se pretražiti kroz suženu pretragu (*eng. narrow search*) ili opsežnu pretragu (*eng. broad search*). Sužena pretraga pruža veću specifičnost, dok opsežna pretraga pruža veću osjetljivost. Opsežna pretraga uključuje i uske pojmove i dodatne široke pojmove koji su manje specifični. SMQ-ovi se koriste u farmakovigilancijskim istraživanjima, kliničkim studijama i regulativnim procesima kako bi se bolje razumjeli i pratili sigurnosni profili lijekova.

Nakon kodiranja prema MedDRA-i i unosa u Vigiflow, sve zaprimljene nuspojave se obrađuju i šalju u bazu nuspojava Europske unije (EudraVigilance) i svjetske zdravstvene organizacije (VigiBase). Uppsala Monitoring Centre (UMC) je međunarodni centar za farmakovigilanciju koji u suradnji sa svjetskom zdravstvenom organizacijom (*eng. World Health Organization, WHO*) vodi i održava VigiBase baze podataka. Podaci koji se nalaze u VigiBase bazi se pretražuju i analiziraju putem VigiLyze online alata.

### *Analiza podataka*

Podaci koji su analizirani u ovom radu preuzeti su 15. svibnja 2023. godine iz VigiBase baze podataka uz pomoć VigiLyze alata. Analizirani podaci su bili anonimni i obuhvaćali su samo informacije o dobi i spolu korisnika lijeka. Pretražene su sve prijave sumnji na nuspojave, a detaljno su analizirane one koje u MedDRA-i pripadaju „SMQ: Hypersensitivity“ (Broad search). Za obradu podataka korištena je metoda deskriptivne statistike uz upotrebu Microsoft Excel softvera, koji je dio Microsoft Office 2016 paketa aplikacija. Iz svih zaprimljenih prijava nuspojava, određen je udio reakcija preosjetljivosti kod lijekova koji sadrže monoklonska protutijela. Slučajevi reakcija preosjetljivosti analizirani su po godinama zaprimanja prijava, prema spolu i dobi pacijenta, vrsti prijavitelja, djelatnoj tvari, kriteriju ozbiljnosti i smrtnosti.

Prema stupnju ozbiljnosti, prijavljene sumnje na nuspojave lijekova koji sadrže monoklonska protutijela mogu se kategorizirati kao "ozbiljne" i "ne-ozbiljne" nuspojave. Zakon o lijekovima definira ozbiljne nuspojave kao svaku nuspojavu koja uključuje jedan od slijedećih kriterija:

- smrt osobe
- stanje koje predstavlja opasnost po život
- potreba za hospitalizacijom ili produljenje hospitalizacije
- trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost
- kod novorođenčeta - razvoj prirodene anomalije ili mane od rođenja
- ostala medicinski značajna stanja <sup>23</sup>

Medicinski značajne nuspojave, koje su temeljene na kodiranju nuspojava prema MedDRA-i, svrstane su u kategoriju "Important medical events" (IME) popisa koji redovito objavljuje HALMED na svojoj službenoj internetskoj stranici .

## 4. REZULTATI

### 4.1. Usporedba svih prijava sumnji na nuspojave sa prijavama sumnji preosjetljivosti monoklonskih protutijela

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) je do 15. svibnja 2023. godine zaprimila 3859 prijava nuspojave na monoklonska protutijela, od kojih je 62,3% bilo ozbiljno. Od ukupnog broja, 796 prijava (20,6%) na monoklonska protutijela je sadržavalo PT iz SMQ: Preosjetljivost, od kojih je 45,6% bilo ozbiljno.

U tablici 1. prikazani su podaci o prijavama sumnji na reakcije preosjetljivosti i ukupan broj prijava sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže monoklonska protutijela, pojedinačno po godinama. Svi podaci su izraženi u brojevima i postocima te su ograničeni na područje Republike Hrvatske.

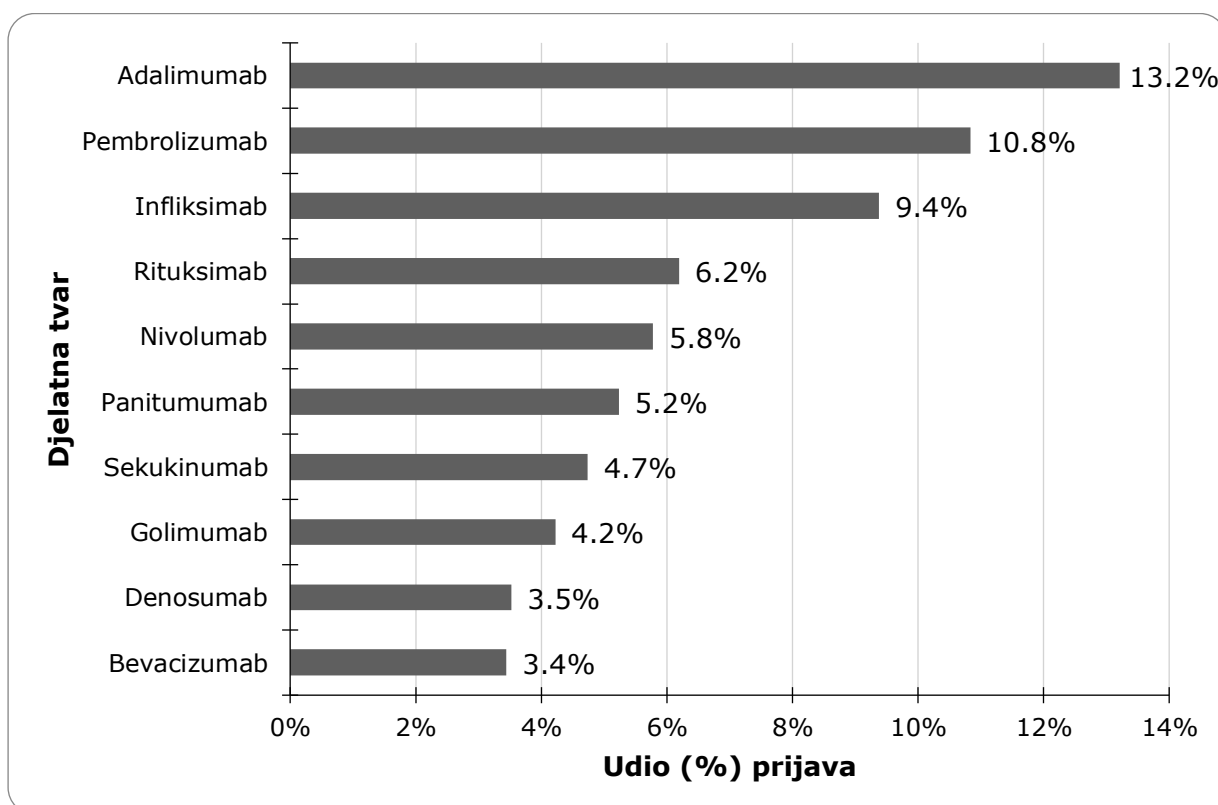
U 796 prijava sumnji na reakcije preosjetljivosti na lijekove koji sadrže monoklonska protutijela do 15. svibnja 2023. godine prijavljeno je ukupno 1090 nuspojave.

**Tablica 1.** Raspodjela broja prijavljenih reakcija preosjetljivosti (SMQ) i ukupnog broja prijavljenih nuspojave monoklonskih protutijela

<b>Godina zaprimanja prijava</b>	<b>Broj prijava SMQ: Preosjetljivost</b>	<b>Ukupan broj prijava</b>	<b>Udio (%) prijava (SMQ: Preosjetljivost) u ukupnom broju</b>
2008.	1	2	50,0
2009.	3	9	33,3
2010.	2	19	10,5
2011.	11	40	27,5
2012.	15	92	16,3
2013.	11	82	13,4
2014.	17	51	33,3

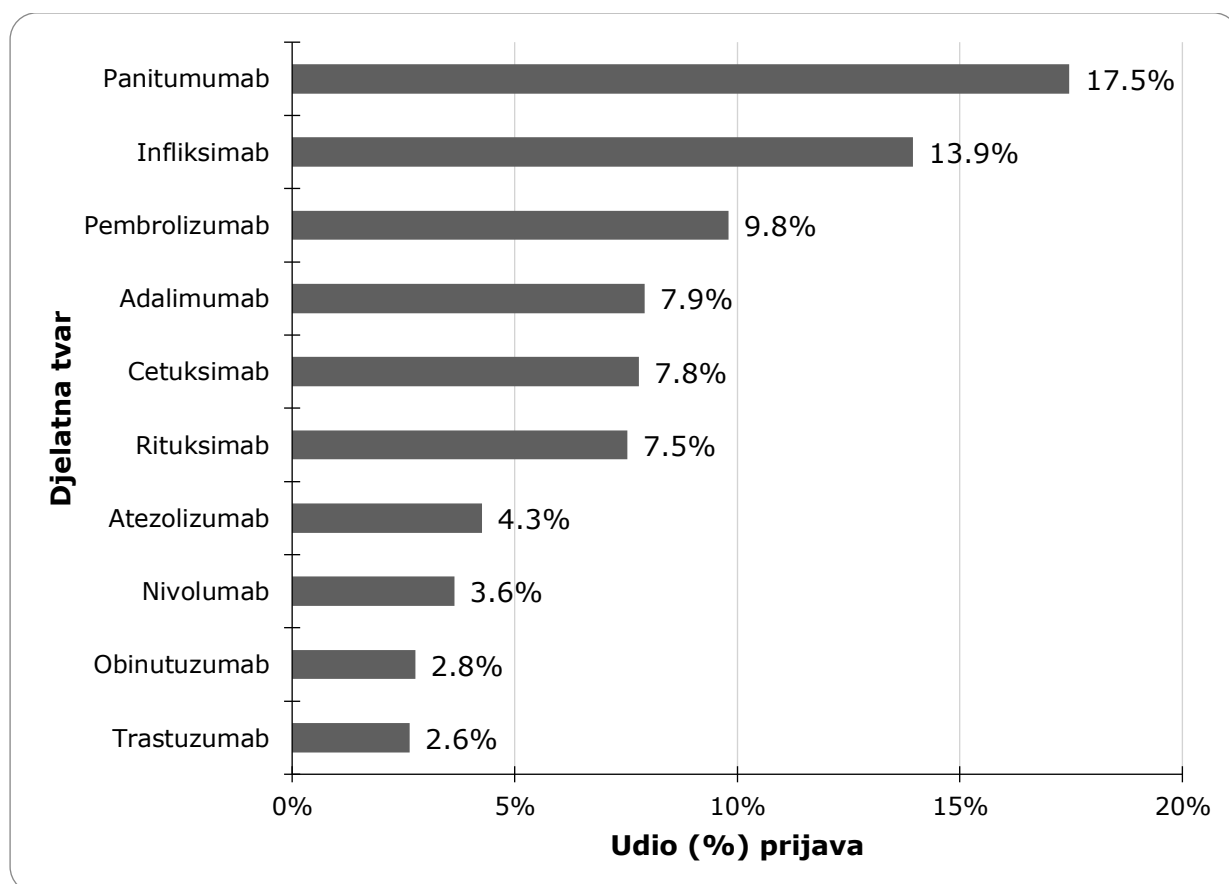
2015.	35	145	24,1
2016.	44	175	25,1
2017.	60	289	20,8
2018.	96	377	25,5
2019.	94	472	19,9
2020.	133	513	25,9
2021.	129	593	21,8
2022.	108	735	14,7
2023.	37	264	14,0
<b>Ukupno</b>	<b>796</b>	<b>3859</b>	<b>20,6</b>

Od ukupno 3859 svih prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže monoklonska protutijela, najviše prijava je zaprimljeno za djelatnu tvar adalimumab ( n= 510, 13,2%). Nakon njega slijede: pembrolizumab (n=418, 10,8%), infliksimab (n=362, 9,4%) te rituksimab (n=239, 6,2%). Graf 1 prikazuje djelatne tvari koje imaju najviše prijavljenih sumnji na nuspojave.



**Graf 1.** Raspodjela prijava sumnji na nuspojave prema djelatnim tvarima

Graf 2. prikazuje najčešće prijavljene djelatne tvari u HALMED-u do 15. svibnja 2023. godine, koje su uzrokovali nuspojave koje pripadaju SMQ: Preosjetljivost. Od ukupno 796 prijavljenih slučajeva reakcija preosjetljivosti, najviše prijava, njih 139 (17,5%), je zaprimljeno za lijekove koji kao djelatnu tvar sadrže monoklonsko protutijelo panitumumab. Zatim slijede lijekovi koji sadrže infliksimab za koje je zaprimljeno 111 prijava (13,9%) i pembrolizumab sa 78 prijava (9,8%). Za adalimumab kao djelatnu tvar je zaprimljeno 63 prijave (7,9%), a usko ga prate cetuksimab sa 62 prijave (7,8%) i rituksimab sa 60 prijava (7,5%) sumnji na reakcije preosjetljivosti.



**Graf 2.** Raspodjela prijava sumnji koji sadrže pojmove koje pripadaju SMQ Preosjetljivost prema djelatnim tvarima.

#### **4.2. Prijave sumnji na reakcije preosjetljivosti (SMQ Preosjetljivost) lijekova koji sadrže monoklonska protutijela**

#### **4.2.1. Prijave sumnji na reakcije preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela po godinama zaprimanja**

Od ukupno 796 prijava sumnji na reakcije preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela, zaprimljenih u HALMED-u od 2008. do 2023. godine, najveći broj prijava je bio u 2020. godini, kad je zaprimljeno 133 (16,7%) prijava sumnji na reakcije preosjetljivosti. U stopu je slijedi 2021. godina, kad je zaprimljeno 129 (16,2%) prijava, zatim 2022. godina sa 108 (13,6%) zaprimljenih prijava. U 2018. godini zaprimljeno je 96 (12,1%) prijava sumnji na reakcije preosjetljivosti, a blizu je slijedi 2019. godina sa 94 (11,8%) zaprimljenih prijava. U tablici 2. su prikazani podaci za ostale godine u razdoblju od 2008. do 2023. godine.

**Tablica 2.** Broj i udio zaprimljenih prijava reakcija preosjetljivosti monoklonskih protutijela prema godini zaprimanja

<b>Godina zaprimanja prijava</b>	<b>SMQ: Preosjetljivost</b>	<b>Udio (%) prijava</b>
2008.	1	0,1
2009.	3	0,4
2010.	2	0,3
2011.	11	1,4
2012.	15	1,9
2013.	11	1,4
2014.	17	2,1
2015.	35	4,4
2016.	44	5,5
2017.	60	7,5
2018.	96	12,1
2019.	94	11,8
2020.	133	16,7
2021.	129	16,2



2022.	108	13,6
2023.	37	4,6
<b>Ukupno</b>	<b>796</b>	<b>100,0</b>

#### **4.2.2. Prijave sumnji na reakcije preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela s obzirom na dob i spol pacijenta**

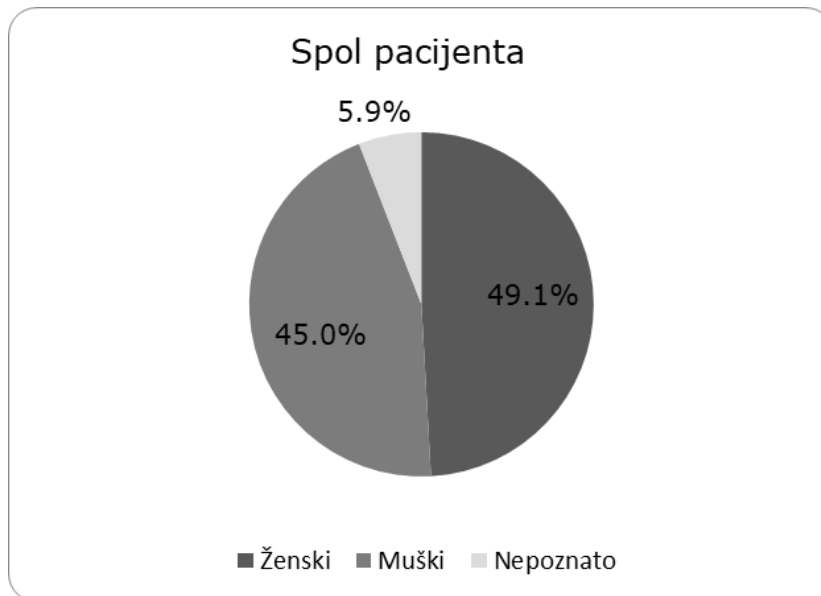
Tablica 3. prikazuje broj i postotni udio prijava sumnji na reakcije preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela prema dobi pacijenta. Najviše prijava sumnji na reakcije preosjetljivosti je zabilježen kod odraslih pacijenata u dobi od 45 do 64 godina (sveukupno 237 prijava, što čini 29,8% ukupnih slučajeva). Zatim slijede prijave reakcija preosjetljivosti gdje je dob pacijenta nepoznata, odnosno gdje taj podatak nije prijavljen (29,3%). Najmanje prijava sumnji na reakcije preosjetljivosti je zaprimljeno kod pedijatrijske populacije u rasponu od dvije do sedamnaest godina (1,4%).

**Tablica 3.** Prijave sumnji na reakcije preosjetljivosti monoklonskih protutijela prema dobi pacijenta

<b>Dob pacijenta</b>	<b>Broj prijava</b>	<b>Udio (%) prijava</b>
2 – 11 godina	9	1,1
12 – 17 godina	2	0,3
18 – 44 godina	153	19,2
45 – 64 godina	237	29,8
65 – 74 godina	110	13,8
≥ 75 godina	52	6,5
Nepoznato	233	29,3
<b>Ukupno</b>	<b>796</b>	<b>100,0</b>

Graf 3. prikazuje udio prijava sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže monoklonska protutijela s obzirom na spol pacijenta. Najviše prijava je zabilježeno kod ženske populacije (n=391, 49,1%), a manji broj prijava je

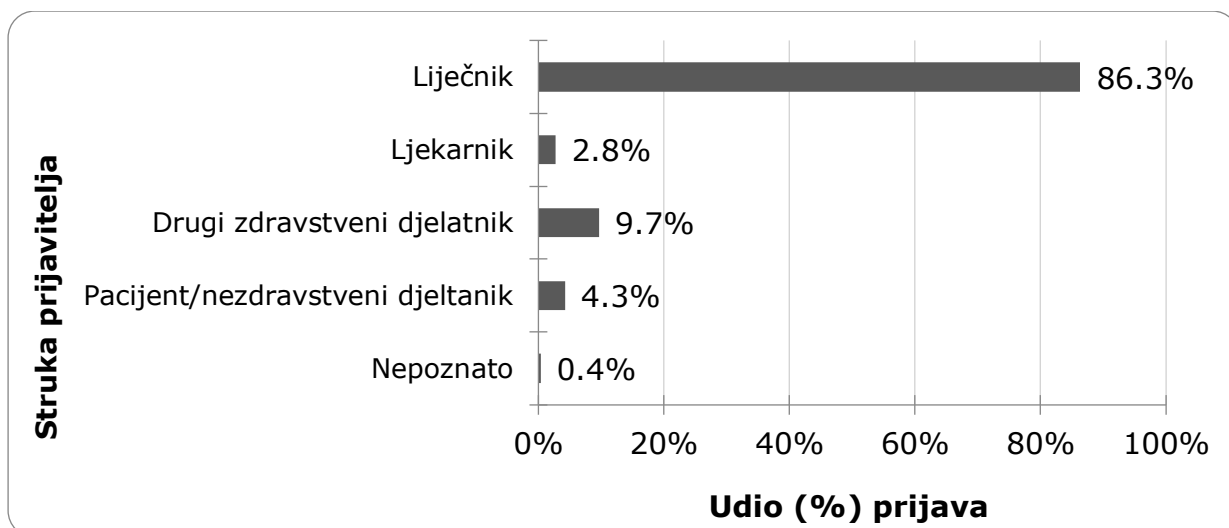
zabilježen kod muške populacije (n=358, 45,0%). Najmanji broj je zabilježen kod prijave koje nisu imale naveden spol, odnosno gdje je spol nepoznat (n=47, 5,9%).



**Graf 3.** Udio prijave sumnji na reakcije preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela prema spolu pacijenta

#### **4.2.3. Prijave sumnji na reakcije preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela prema prijavitelju**

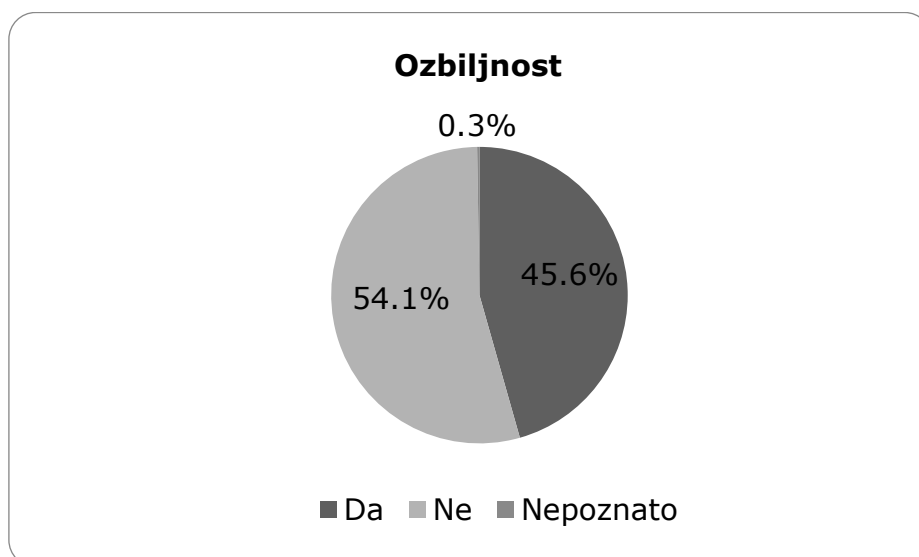
Najčešći prijavitelji reakcija preosjetljivosti su liječnici sa 687 prijava (86,3%). Od strane drugih zdravstvenih radnika zaprimljeno 77 prijava (9,7%), dok je od strane pacijenta ili drugog nezdravstvenog djelatnika je zaprimljeno 34 prijave (4,3%). Ljekarnici su zabilježili samo 22 prijave (2,8%), dok su za 3 prijave (0,4%) prijavitelji ostali nepoznati (Graf 4).



**Graf 4.** Grafički prikaz udjela prijava reakcija preosjetljivosti monoklonskih protutijela prema prijavitelju

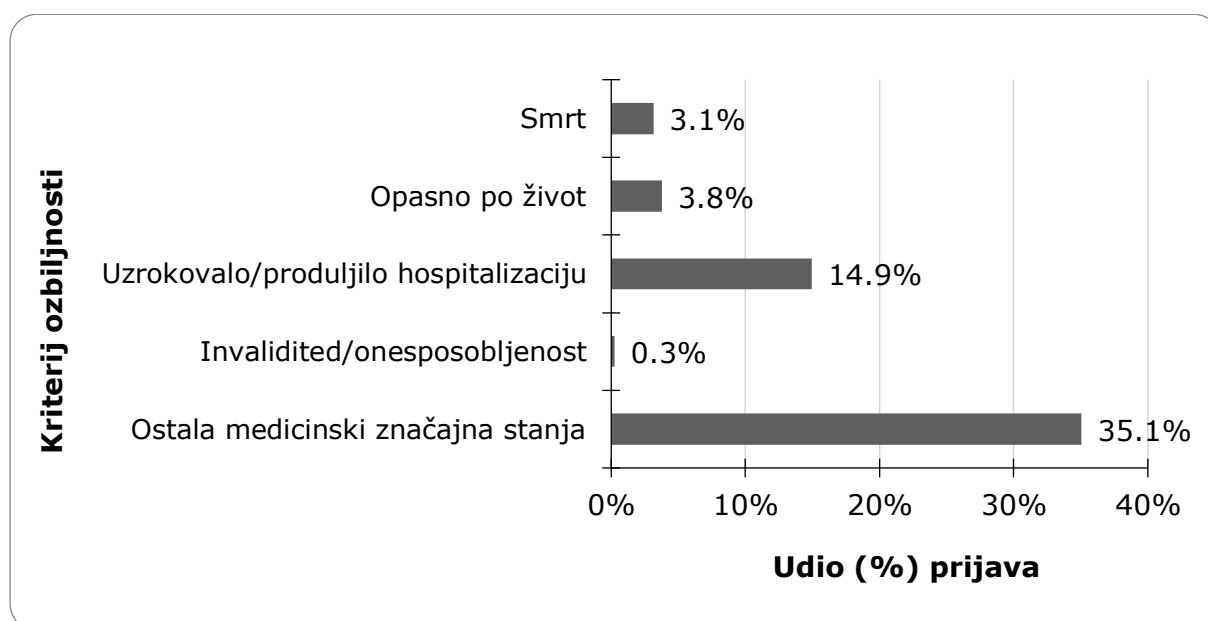
#### 4.2.4. Ozbiljnost prijavljenih sumnji na reakcije preosjetljivosti i kriterij ozbiljnosti

Od ukupno 796 zaprimljenih slučajeva reakcija preosjetljivosti većina prijava nije bila ozbiljna (n=431, 54,1%). Prijavljeno je 363 (45,6%) ozbiljnih nuspojava, dok za 2 prijave (0,3%) nije određena ozbiljnost (nepoznato)(Graf 5).



**Graf 5.** Udio prijavljenih sumnji na reakcije preosjetljivosti monoklonskih protutijela prema ozbiljnosti

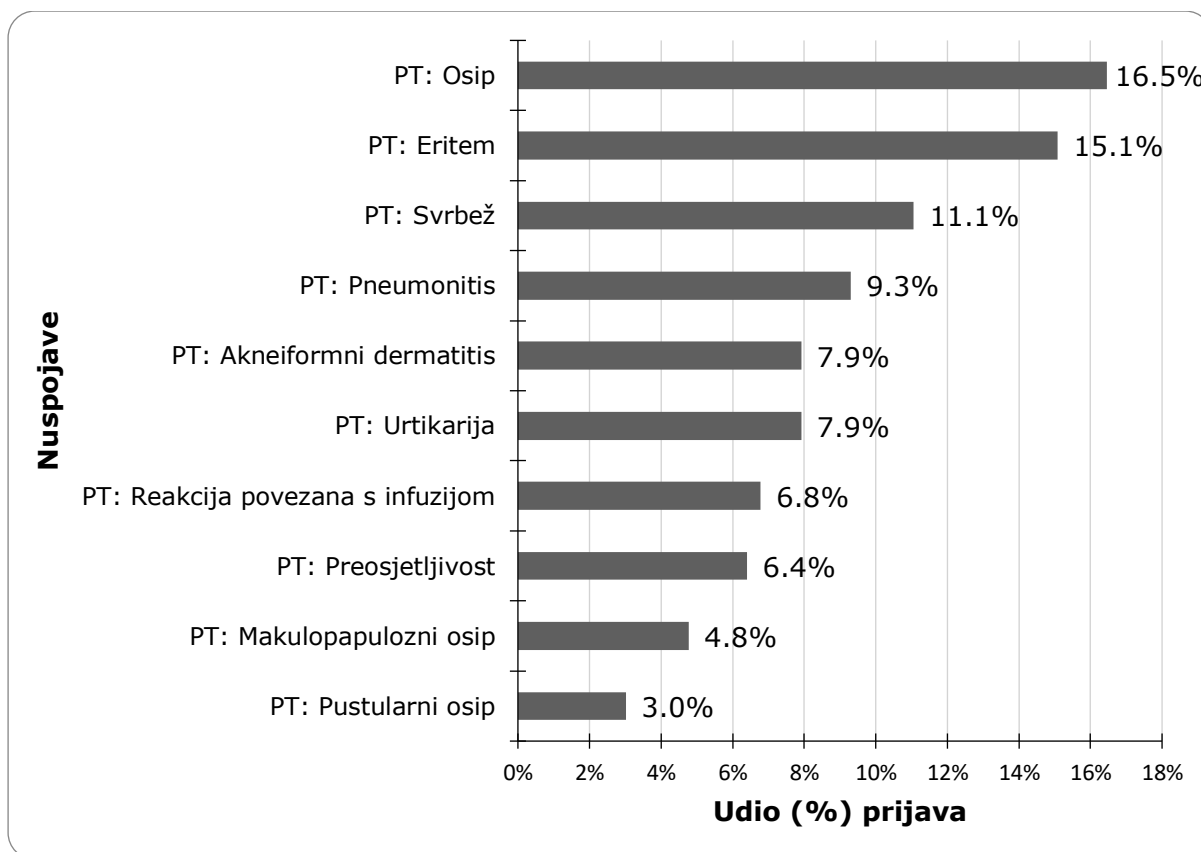
Sve ozbiljne prijave se mogu prema kriteriju ozbiljnosti svrstati u pet kategorija (Graf 6). Jedna prijava može biti povezana s više kriterija ozbiljnosti reakcija preosjetljivosti. Od ukupno 455 prijava prema kriteriju ozbiljnosti, najviše prijava pripada kategoriji *Ostala medicinski značajna stanja* (279 prijava, 35,1%). U kategoriju *Uzrokovalo/produljilo hospitalizaciju* pripada 119 prijava (14,9%), dok u kategoriji *Opasno po život* pripada 30 prijava (3,8%). Smrtni ishod je zabilježen u 25 prijava (3,1%), dok je invaliditet zabilježen u samo dvije prijave (0,3%).



**Graf 6.** Grafički prikaz raspodjele ozbiljnih prijava reakcija preosjetljivosti monoklonskih protutijela prema kriteriju ozbiljnosti

#### **4.2.4. Najčešće prijavljene nuspojave reakcija preosjetljivosti (PT) na lijekove koji sadrže monoklonska protutijela**

Od ukupno 796 prijavljenih slučajeva reakcija preosjetljivosti, do 15. svibnja 2023., najčešće prijavljivana nuspojava reakcija preosjetljivosti je osip (131/796, 16,5%). Uz to, najčešće prijavljene nuspojave reakcija preosjetljivosti uključuju: eritem/rumenilo (n=120, 15,1%), svrbež (n=88, 11,1%) i pneumonitis (n=74, 9,3%). Na grafu 7. su vidljive ostale najčešće prijavljene nuspojave reakcija preosjetljivosti uzrokovanih lijekovima koji sadrže monoklonska protutijela.



**Graf 7.** Najčešće prijavljene nuspojave reakcija preosjetljivosti lijekova koji sadrže monoklonska protutijela.

### 4.3. Usporedba adalimumaba i infliksimaba prema ozbiljnosti

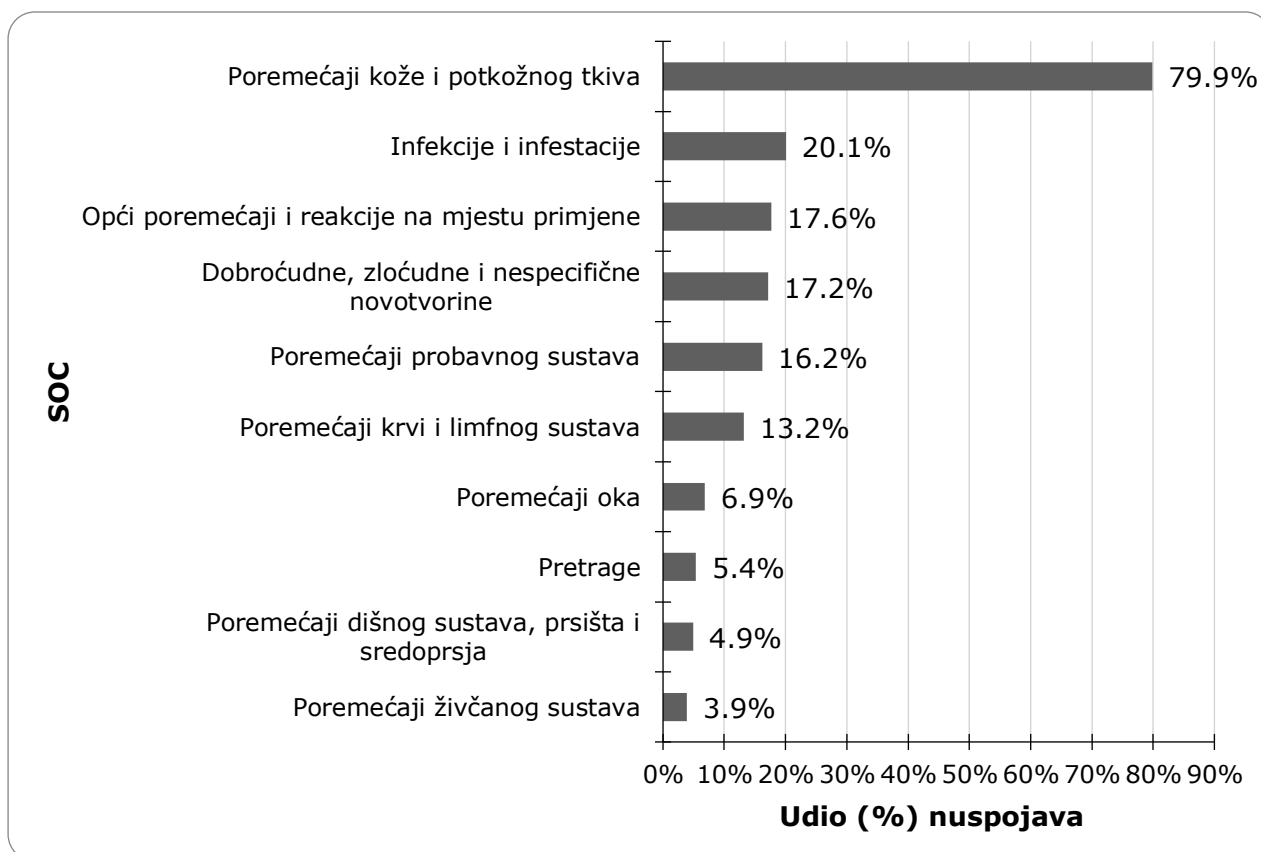
Adalimumab je najčešće prijavljena djelatna tvar po kriteriju svih nuspojava, s ukupno 510 prijava (13,2%), od čega su 63 zabilježene reakcije preosjetljivosti (7,9% svih reakcija preosjetljivosti i 12,4% svih reakcija na Adalimumab). 31 prijava (49,2%) na preosjetljivost zabilježena je kao ozbiljna.

Infliksimab je druga najčešće prijavljena tvar po kriteriju reakcija preosjetljivosti, s ukupno 362 prijave (9,4%), od čega je 111 zabilježenih reakcija preosjetljivosti (13,9% svih reakcija preosjetljivosti i 30,7% svih reakcija na Infliksimab). 50 prijava (45,5%) na preosjetljivost zabilježeno je kao ozbiljno.

#### 4.4. Prikaz nuspojava i reakcija preosjetljivosti panitumumaba

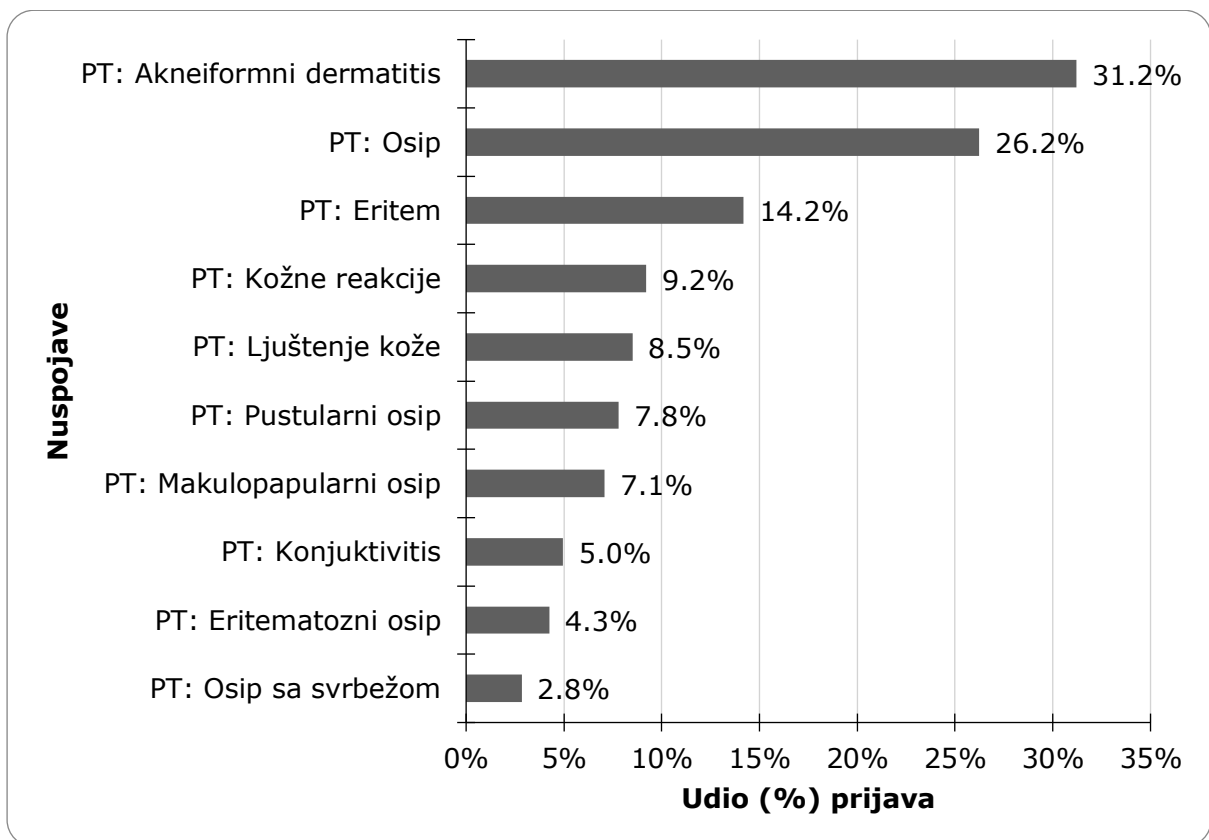
Panitinumab čini tek 5,2% ukupnih prijava (204 prijave) na nuspojave monoklonskih protutijela, ali i 17,5% prijava na reakcije preosjetljivosti (na prvom mjestu, sa 139 prijava).

Zabilježeno je ukupno 419 različitih prijava nuspojava (neke prijave uključuju više nuspojava), od čega 79,9% čine prijave koje pripadaju u sistemsko-organsku klasu poremećaja kože i potkožnog tkiva, a česte su i infekcije i infestacije (20,1%), opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (17,6%), novotvorine (17,2%), poremećaji probavnog sustava (16,2%) te poremećaji krvi i limfnog sustava (13,2%). Graf 8. prikazuje ostale nuspojave koje uzrokuje panitumumab, kategorizirane prema sistemsko-organskoj klasi.



**Graf 8.** Prikaz najčešće prijavljenih nuspojava panitumumaba prema sistemsko-organskoj klasi (SOC)

U 139 prijava na reakcije preosjetljivosti zabilježeno je ukupno 180 reakcija preosjetljivosti na lijekove koji kao djelatnu tvar sadrže panitumumab (najviše od svih monoklonskih protutijela u bazi podataka). Najčešće od istih čine, prema preferiranom pojmu (PT), akneiformni dermatitis (u 31,2%), osip (26,2%) i eritem (14,2%). U nešto manjem broju se ističu druge kožne reakcije (9,2%), ljuštenje kože (8,5%) i pustularni osip (7,8%). Prikaz deset najučestalijih nuspojava prema preferiranom pojmu vidljiv je na grafu 9.



**Graf 9.** Prikaz najčešće prijavljenih nuspojava reakcija preosjetljivosti panitumumaba prema preferiranom pojmu (PT)

## 5. RASPRAVA

HALMED je do zaključno 15. svibnja 2023. godine zaprimio 3859 prijava nuspojava na monoklonska protutijela. Broj prijava reakcija preosjetljivosti zauzima 20,6% (n=796) ukupnog broja svih prijava na lijekove koji sadrže monoklonska protutijela. Ovaj podatak nije iznenađujući s obzirom na samu prirodu monoklonskih protutijela kao bioloških tvari koji aktiviraju imunološki odgovor. U tom kontekstu, organizam može prepoznati ta protutijela kao strane antigene, što može rezultirati pojavom reakcija preosjetljivosti <sup>19</sup>.

Prema ozbiljnosti, 62,3% prijava sumnji na nuspojave ispunjavale su barem jedan kriterij za klasifikaciju tih nuspojava kao ozbiljnih. Najviše ozbiljnih prijava reakcija preosjetljivosti spada u kategoriju ostalih medicinskih značajnih stanja (35,1%). Bitno je napomenuti da ova kategorija uključuje i nuspojave koje nisu jednoznačno određene kriterijima ozbiljnosti, a nalaze na IME listi, koju HALMED objavljuje na službenoj internetskoj stranici <sup>24</sup>. Unatoč tome, većinski udio prijava reakcija preosjetljivosti odnosila se na one koje nisu ocijenjene kao ozbiljne (n=431, 54,1%). Centar za kontrolu i prevenciju bolesti Američke uprave za hranu i lijekove (*eng. Food and Drug Administration, FDA*) u vodiču za tumačenje podataka u Sustavu prikupljanja štetnih događaja (*Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS*) navodi kako je vjerojatnije da će se prijaviti ozbiljnije i neočekivane nuspojave, posebno ako se te nuspojave javljaju neposredno nakon administracije <sup>25</sup>.

Od ukupno 796 zabilježenih nuspojava preosjetljivosti u razdoblju od početka praćenja do 15. svibnja 2023., najveći broj zabilježen je 2020. godine (njih 133 ukupno), od kada udio takvih nuspojava pada. Fluktuacije u udjelu nuspojava preosjetljivosti u ranim godinama praćenja moguće je pripisati rijetkosti korištenja monoklonskih protutijela u tom periodu kao i malom ukupnom broju prijava, zbog čega podaci iz tog razdoblja nemaju visoku statističku preciznost. Uzrok pada u protekle tri godine nije jasan no moguće je pretpostaviti da je utemeljen na promjenama u uporabi



određenih monoklonskih protutijela. Ipak, važno je primijetiti da navedeni pad u udjelu nuspojava preosjetljivosti počinje nakon COVID pandemije, koja je značajno utjecala na zdravstveni sustav <sup>26</sup>. Zbog mjera izolacije, mnoga druga oboljenja doživjela su pad incidencije, a neke studije ukazuju da su mnoga kronična oboljenja manje dijagnosticirana u tom periodu zbog opterećenosti zdravstvenog sustava <sup>27</sup>. Istovremeno, u uporabi su se pojavili nova monoklonska protutijela specifična za SARS-CoV-2, a HALMED-ova izvješća o potrošnji lijekova pokazuju značajni rast uporabe monoklonskih protutijela u 2021. godini <sup>28</sup>. Primjerice, potrošnja pembrolizumaba (indiciran za liječenje melanoma) narasla je te godine za 32% <sup>29</sup>.

Demografski faktori praćeni kod prijave nuspojava uključuju dob i spol pacijenata. Nešto veći broj prijava zabilježen je od strane žena (n=391) nego od muškaraca (n=358). Prema studiji Klein i suradnika, veću učestalost nuspojava u žena povezuju s genetskim i hormonalnim razlikama<sup>30</sup>. Kada je riječ o adaptivnom imunološkom odgovoru, općenito je primijećeno da žene pokazuju veći humoralni i stanično posredovani imunološki odgovor na antigensku stimulaciju, cijepljenje i infekciju u usporedbi s muškarcima. Važno je napomenuti da mnogi geni na kromosomu X reguliraju imunološku funkciju te igraju značajnu ulogu u oblikovanju spolnih razlika u razvoju bolesti povezanih s imunološkim sustavom <sup>30,31</sup>.

Najveći udio prijava zabilježen je u dobnoj skupini 45-64 (29,8%), potom 18-44 (19,2%) i 65-74 (13,8%). Uračunavajući distribuciju hrvatske populacije, gdje starije generacije čine većinu ukupne populacije, i činjenicu da su oboljenja koja se liječe monoklonskim protutijelima češća u starijoj dobi, ovaj rezultat je očekivan <sup>32</sup>. Također je potrebno istaknuti da imunosni sustav slabi starenjem, pa mlađi pacijenti općenito imaju veću stopu stvaranja protutijela na lijek a time i jaču reakciju <sup>33</sup>.

Obzirom da se monoklonska protutijela primarno koriste u bolničkom liječenju, očekivan je podatak da glavninu prijavitelja nuspojava (86,3%)

čine liječnici, a zatim drugi zdravstveni djelatnici, dok sami pacijenti čine tek 4,3% prijava.

U Republici Hrvatskoj u periodu istraživanja odobreno je i uporabi bilo ukupno 141 lijek koji sadrže monoklonska protutijela (Tablica 4.). Gotovo sva protutijela su IgG-tipa, koji dalje uključuje nekoliko podtipova i mnogobrojne varijante. Važnija podjela protutijela s obzirom na potencijal za razvoj reakcija preosjetljivosti ipak je na mišja, kimerična, humanizirana i humana; ovisno o udjelu ljudskih sekvenci. Ova studija konzistentna je s opažanjem da protutijela s većim udjelom ljudskih sekvenci uzrokuju manju imunogenu reakciju i posljedično imaju manje zabilježenih nuspojava preosjetljivosti. Unatoč tome, preosjetljivost je i dalje zabilježena kod humanih protutijela što pokazuje da je imunogenost i dalje prisutna <sup>34</sup>.

Imunogena reakcija na protutijela uzrokuje stvaranje ADA, koja neutraliziraju terapijska protutijela i mogu smanjiti učinkovitost lijeka i uzrok su većine zabilježenih reakcija preosjetljivosti. Iz tog razloga, lijekovi bazirani na protutijelima koja uzrokuju visoku razinu ADA prvi su koje je potrebno zamijeniti manje imunogenim pripravcima ili prilagoditi njihovu uporabu kako bi se povećala učinkovitost liječenja <sup>34</sup>.

U velikom broju monoklonskih protutijela u uporabi, nekoliko ih se ističe značajno višom stopom prijava na nuspojave. To su adalimumab s 510 prijava odnosno 13,2% svih prijava, pembrolizumab sa 418 prijava (10,8% i infliksimab sa 362 prijave (9,4%). Dok su pembrolizumab i infliksimab među najčešće zabilježenim djelatnim tvarima po reakcijama preosjetljivosti sa 78 odnosno 111 prijava (9,8% i 13,9%).

Po broju prijava koji pripadaju SMQ : Preosjetljivost ističe se panitumumab, humano monoklonsko protutijelo tipa IgG2, korišteno u liječenju kolorektalnog karcinoma. Međutim, detaljnija analiza je utvrdila kako se ne radi o reakcijama preosjetljivosti nego simptomima kožne toksičnosti koji imaju slične simptome. Ove rezultate objašnjava mehanizam djelovanja samoga lijeka <sup>35</sup>. Panitumumab djeluje na EGF receptor kao

visoko afinitetni inhibitor. Iako je protutijelo potpuno humano, njegovo posredovanje uzrokuje kožnu reakciju (toksičnost) kod gotovo svih pacijenata te je primarni povod prijava reakcija preosjetljivosti, jer SMQ klasifikacija ne razlikuje kožnu toksičnost od preosjetljivosti <sup>36</sup>. Ova vrsta reakcije ne smatra se pravom preosjetljivošću u medicinskom smislu zato što čini osnovni korak djelovanja ovog protutijela, a ne neočekivanu nuspojavu. Takvu reakciju pretraga prema standardiziranom SMQ: Preosjetljivost ne razlikuje od tipičnih reakcija preosjetljivosti pa je za sve EGFR inhibitore potrebna detaljnija analiza <sup>35,37</sup>. Tek kod petine ispitanika zabilježene su teže kožne reakcije, od kojih dio može biti svrstan u reakcije preosjetljivosti. Preciznije, 79,9% prijava nuspojava (prema sistemsko-organskoj klasi) spominje poremećaje kože i potkožnog tkiva, dok slijede infekcije i infestacije koje su zabilježene u 20,1% prijava. Gotovo sve najčešće zabilježene nuspojave, podijeljene po preferiranom pojmu, predstavljaju reakcije kožne toksičnosti. Time panitumumab, iako je u trenutnoj klasifikaciji prema standardiziranoj pretrazi SMQ Preosjetljivost na prvom mjestu, ne predstavlja najvažniji uzrok nuspojava među monoklonskim protutijelima. Ovaj primjer ukazuje na potrebu za detaljnijom analizom svih nuspojava.

Infliksimumab i adalimumab su najkorištenija monoklonska protutijela u kategoriji inhibitora faktora tumorske nekroze alfa (TNF). U posljednjem periodu HALMED-ovog komparativnog izvješća, od 2017. do 2021. godine, prednjače u uporabi te je njihova potrošnja značajno porasla. 2017. je potrošnja infliksimumaba zabilježena na 0,23 DDD/1000/dan (definirana dnevna doza na tisuću stanovnika po danu), a adalimumaba na 0,20 DDD/1000/dan. Do 2021., te brojke su narasle na 0,42 za infliksimumab odnosno 0,30 za adalimumab <sup>38</sup>.

Infliksimumab je kimerično monoklonsko protutijelo koje se koristi u liječenju artritisa, Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa i drugih oboljenja. Nastao je rekombiniranjem DNA hibridomskih stanica te sadrži i humane i mišje sekvence, što doprinosi njegovoj imunogeničnosti <sup>39</sup>.

Neke od čestih nuspojava infliksimaba su anafilaktički šok i reakcije kasne preosjetljivosti, primarno uzrokovane reakcijom na mišje komponente lijeka. Administracija infliksimaba potiče proizvodnju anti-infliksimab (anti-IFX) protutijela, specifičnog oblika ADA zbog kojih je učinkovitost lijeka smanjena <sup>40</sup>.

Adalimumab je humano monoklonsko protutijelo korišteno u liječenju sličnog spektra oboljenja kao i infliksimab. Kao rekombinantno humano protutijelo, ipak, pokazuje značajno nižu razinu reakcija preosjetljivosti (nalazeći se tek na četvrtom mjestu po SMQ pretrazi), iako su ADA i dalje prisutna u pacijentima <sup>40</sup>. Unatoč tome, adalimumab se ističe na prvom mjestu po ukupnom broju prijava, od čega čak 64,1% čine ozbiljne.

Ovdje je važno istaknuti da se profil nuspojava uočljivo razlikuje ovisno o režimu administracije kod oba lijeka, te su zabilježeni različiti rezultati temeljeni na dozi, učestalosti i trajanju liječenja <sup>33</sup>.

Udio reakcija preosjetljivosti u ukupnom broju nuspojava za infliksimab je veći u usporedbi sa najbližim lijekom adalimumabom prema mehanizmu djelovanja i odobrenim indikacijama. To se može objasniti kimeričkim sastavom, koja nosi veći rizik imunogenosti, te je rezultat očekivan. Posljedično, unatoč relativno niskoj općenitoj ozbiljnosti takvih reakcija, potrebno je obratiti povećanu pozornost prilikom primjene lijeka kako bi i dalje takve reakcije imale pozitivan ishod.

Pembrolizumab je još jedno monoklonsko protutijelo koje se nalazi u tri najčešće prijavljena i po ukupnom broju nuspojava (418 prijava – 10,8%) i po broju reakcija preosjetljivosti (78 prijava – 9,8%). To je humanizirano protutijelo koje se veže na receptor programirane stanične smrti 1 (PD-1). Njegovo djelovanje omogućuje aktivaciju imunskog sustava u melanomu i drugim onkološkim oboljenjima, pa većinu reakcija preosjetljivosti vezujemo sa samim mehanizmom lijeka, gdje je cilj proizvesti imunu reakciju i ista se smatra pozitivnim indikatorom ishoda liječenja. Također, iz sažetka opisa svojstava lijeka je vidljivo da može uzrokovati kožne

reakcije koje se povuku pri odgodi primjene ili uvođenju odgovarajućeg liječenja <sup>41</sup>. Stoga ovaj tip nuspojava ne spada u najvažnije rizike ovog lijeka.

Imunomodulatori su važan faktor u liječenju protutijelima i njihovo imunosupresivno djelovanje kod mnogih pacijenata uvelike poboljšava ishod terapije. ADA su pretežno neutralizirajuća, vezuju se na hipervarijabilnu regiju protutijela i time smanjuju dostupnost terapijskih protutijela i njihovo vrijeme poluživota u organizmu. Administracija imunomodulatora poput azatioprina i metotreksata sprječava razvoj ADA, što omogućuje veću djelotvornost terapije i nižu stopu imunogenih reakcija, a time i reakcija preosjetljivosti. Upravo zbog spoznaje utjecaja ADA na ishod liječenja, imunomodulatori postaju sve češći u terapiji monoklonskim protutijelima i njihova uporaba odražava se u niskoj stopi reakcija preosjetljivosti posredovanih ADA <sup>42</sup>.

## 6. ZAKLJUČAK

U ovom diplomskom radu analizirane su prijave sumnji na nuspojave lijekova koji sadrže monoklonska protutijela, zaprimljene u Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) do 15. svibnja 2023. godine. Od ukupno 3859 zaprimljenih prijava nuspojava na monoklonska protutijela, 796 prijava (20,6%) odnosilo se na reakcije preosjetljivosti. Od svih prijava nuspojava povezanih s monoklonskim protutijelima, njih 62,3% je bilo označeno kao ozbiljno. Međutim, kada je riječ o reakcijama preosjetljivosti, samo 45,6% prijava je bilo označeno kao ozbiljno.

Reakcije preosjetljivosti češće se javljaju pri upotrebi lijekova koji kao djelatnu tvar sadrže infliksimab u usporedbi s adalimumabom, koji je najbliži lijek po mehanizmu djelovanja i odobrenim indikacijama. Ovaj trend može se objasniti činjenicom da infliksimab ima kimerički sastav, što nosi veći rizik imunogenosti, odnosno mogućnost da organizam reagira na lijek kao na strano tijelo. Stoga je očekivano da će udio reakcija preosjetljivosti biti veći kod infliksimaba u usporedbi s adalimumabom.

Ukupno, rezultati ovog istraživanja sugeriraju da iako su reakcije preosjetljivosti uzrokovane monoklonskim protutijelima česte u kliničkoj praksi one se mogu pravovremeno prepoznati i adekvatno liječiti. Posljedično, ishod reakcija preosjetljivosti je povoljniji u usporedbi s ostalim prijavljenim nuspojavama.

## 7. LITERATURA

- 1 Akbar R, Robert PA, Pavlović M, Jeliaskov JR, Snapkov I, Slabodkin A *et al.* A compact vocabulary of paratope-epitope interactions enables predictability of antibody-antigen binding. *Cell Rep* 2021; **34**. doi:10.1016/j.celrep.2021.108856.
- 2 Overview of therapeutic monoclonal antibodies - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapeutic-monoclonal-antibodies#H2824611726> (accessed 18 Jul2023).
- 3 Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *BASIC IMMUNOLOGY Functions and Disorders of the Immune System FIFTH EDITION*. 2016 doi:10.1016/B978-0-323-39082-8.01001-2.
- 4 Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect* 2019; **7**: e00535.
- 5 Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017; **6**: 576.
- 6 Bakhtiar R. Antibody drug conjugates. *Biotechnol Lett*. 2016; **38**: 1655–1664.
- 7 Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975 256:5517 1975; **256**: 495–497.
- 8 Baldo BA. Safety of biologics therapy: Monoclonal antibodies, cytokines, fusion proteins, hormones, enzymes, coagulation proteins, vaccines, botulinum toxins. *Safety of Biologics Therapy: Monoclonal Antibodies, Cytokines, Fusion Proteins, Hormones, Enzymes, Coagulation Proteins, Vaccines, Botulinum Toxins* 2016; : 1–610.

- 9 Baldo BA. Immune-and Non-Immune-Mediated Adverse Effects of Monoclonal Antibody Therapy: A Survey of 110 Approved Antibodies. *Antibodies*. 2022; **11**. doi:10.3390/antib11010017.
- 10 Mimura Y, Katoh T, Saldova R, O'Flaherty R, Izumi T, Mimura-Kimura Y *et al*. Glycosylation engineering of therapeutic IgG antibodies: challenges for the safety, functionality and efficacy. *Protein Cell* 2018; **9**: 47–62.
- 11 Monoclonal antibody targets and mechanisms of action. In: *Therapeutic Antibody Engineering*. Elsevier, 2012, pp 163–595.
- 12 Deng R, Boswell CA, Putnam WS, Tang MT, Garg A, Li C *et al*. Monoclonal antibodies: From structure to therapeutic application. In: *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications*. Springer International Publishing, 2019, pp 151–190.
- 13 Kontermann RE, Brinkmann U. Bispecific antibodies. *Drug Discov Today*. 2015; **20**: 838–847.
- 14 Posner J, Barrington P, Brier T, Datta-Mannan A. Monoclonal antibodies: Past, present and future. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, 2019, pp 81–141.
- 15 Okagu IU, Ezeorba TPC, Aguchem RN, Ohanenye IC, Aham EC, Okafor SN *et al*. A Review on the Molecular Mechanisms of Action of Natural Products in Preventing Bone Diseases. *Int J Mol Sci* 2022; **23**: 8468.
- 16 Beccari M V., Mogle BT, Sidman EF, Mastro KA, Asiago-Reddy E, Kufel WD. Ibalizumab, a Novel Monoclonal Antibody for the Management of Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; **63**. doi:10.1128/AAC.00110-19.
- 17 Pelfrene E, Mura M, Sanches AC, Cavaleri M. Monoclonal antibodies as anti-infective products: a promising future? *Clin Microbiol Infect* 2019; **25**: 60.



- 18 Marston HD, Paules CI, Fauci AS. Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases - Borrowing from History. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1469–1472.
- 19 Garcês S, Demengeot J. The Immunogenicity of Biologic Therapies. *Curr Probl Dermatol* 2018; **53**: 37–48.
- 20 Baldo BA. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology* 2013; **2**. doi:10.4161/ONCI.26333.
- 21 Pintea I, Petricau C, Dumitrascu D, Muntean A, Branisteanu DC, Branisteanu DE *et al*. Hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies: Classification and treatment approach (Review). *Exp Ther Med* 2021; **22**. doi:10.3892/ETM.2021.10381.
- 22 Pogačić M, Žanetić J, Babić A, Raguž M. Pharmacovigilance from the Perspective of a Pharmaceutical Company. *Medicus* 2017; **26**: 69–77.
- 23 Zakon o lijekovima - Zakon.hr. <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima> (accessed 29 May2023).
- 24 Lista ozbiljnih nuspojava | Farmakovigilancija .: HALMED. <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/> (accessed 27 Jun2023).
- 25 VAERS - Guide to Interpreting VAERS Data. <https://vaers.hhs.gov/data/dataguide.html> (accessed 27 Jun2023).
- 26 Hauben M, Hung E. Effects of the COVID-19 Pandemic on Spontaneous Reporting: Global and National Time-series Analyses. *Clin Ther* 2021; **43**: 360.
- 27 Englum BR, Prasad NK, Lake RE, Mayorga-Carlin M, Turner DJ, Siddiqui T *et al*. Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis of new cancers: A national multicenter study of the Veterans Affairs Healthcare System. *Cancer* 2022; **128**: 1048–1056.

- 28 Miguez-Rey E, Choi D, Kim S, Yoon S, Săndulescu O. Monoclonal antibody therapies in the management of SARS-CoV-2 infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2022; **31**: 1.
- 29 Izvešća o potrošnji lijekova - Potrošnja lijekova | Promet | Promet, proizvodnja i inspekcija .: HALMED. <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjescia-o-prometu-lijekova/> (accessed 19 Jun2023).
- 30 Klein SL, Morgan R. The impact of sex and gender on immunotherapy outcomes. *Biol Sex Differ* 2020; **11**: 1–10.
- 31 Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics* 2019; **13**: 2.
- 32 Hrvatska.eu - Zemlja i ljudi. <https://croatia.eu/index.php?view=article&lang=1&id=14> (accessed 19 Jun2023).
- 33 Trotta MC, Alfano R, Cuomo G, Romano C, Gravina AG, Romano M *et al.* Comparison of Timing to Develop Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab Between Adult and Pediatric Age Groups, Males and Females. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT* 2022; **27**: 63.
- 34 Vaisman-Mentesh A, Gutierrez-Gonzalez M, DeKosky BJ, Wine Y. The Molecular Mechanisms That Underlie the Immune Biology of Anti-drug Antibody Formation Following Treatment With Monoclonal Antibodies. *Front Immunol* 2020; **11**: 540270.
- 35 Vectibix - Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Vectibix/10048/> (accessed 19 Jun2023).
- 36 Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, Garawin T, Bohac C, Mitchell E. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti-EGFR Monoclonal

- Inhibitor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Clin Colorectal Cancer* 2018; **17**: 85.
- 37 Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology (MedDRA) - Hypersensitivity (SMQ) - Classes | NCBO BioPortal. <https://bioportal.bioontology.org/ontologies/MEDDRA?p=classes&conceptid=20000214> (accessed 19 Jun2023).
- 38 Draganić Pero, Oštarčević Suzana, Škribulja Marija. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2017. do 2021. godine. <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2017-2021.pdf> (accessed 19 Jun2023).
- 39 Remicade - Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Remicade/9915/> (accessed 19 Jun2023).
- 40 Murdaca G, Negrini S, Greco M, Schiavi C, Giusti F, Borro M *et al.* Immunogenicity of infliximab and adalimumab. <https://doi.org/10.1080/1474033820191602117> 2019; **18**: 343–345.
- 41 Keytruda - Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Keytruda/11763/> (accessed 19 Jun2023).
- 42 Vultaggio A, Perlato M, Nencini F, Vivarelli E, Maggi E, Matucci A. How to Prevent and Mitigate Hypersensitivity Reactions to Biologicals Induced by Anti-Drug Antibodies? *Front Immunol* 2021; **12**. doi:10.3389/FIMMU.2021.765747.

## 8. DODATNI MATERIJALI

**Tablica 4.** Lista svih odobrenih lijekova koji sadrže monoklonska protutijela u Republici Hrvatskoj

Naziv lijeka	Djelatna tvar	Tip (mAb)	Podtip	Meta	Indikacija
Abevmy	bevacizumab	Humanizirano	IgG1	VEGF	-Karcinom kolona ili rektuma -Karcinom dojke -Karcinom pluća nemalih stanica -Karcinom bubrežnih stanica -Karcinom jajovoda -Primarni peritonealni karcinom
Adakveo	krizanlizumab	Humanizirano	IgG2	P-selektin	-Bolest srpastih stanica
Adcetris	brentuksimab vedotin	Kimerično humano-mišje	IgG1	CD30	-Hodgkinov limfom -Sistemiški anaplastični velikostanični limfom -Kožni limfom T-stanica
Adtralza	tralokinumab	Humano	IgG4	IL-13	-Atopijski dermatitis
Aimovig	erenumab	Humano	IgG2	CGRP	-Migrena
Ajovy	fremanezumab	Humanizirano	IgG2	CGRP	-Migrena
Alymsys	bevacizumab	Humanizirano	IgG1	VEGF	-Karcinom kolona i rektuma -Karcinom dojke -Karcinom bubrežnih stanica -Karcinom pluća nemalih stanica -Karcinom jajnika i jajovoda -Rak cerviksa

Amgevita	adalimumab	Humano	IgG1	TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reumatoidni artritis</li> <li>-Juvenilni idiopatski artritis</li> <li>-Artritis povezan s entezitisom</li> <li>-Psorijatični artritis</li> <li>-Psorijaza</li> <li>-Gnojni hidradenitis</li> <li>-Uveitis</li> <li>-Ulcerozni kolitis</li> <li>-Crohnova boleat</li> </ul>
Amsparity	adalimumab	Humano	IgG1	TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Juvenilni idiopatski artritis</li> <li>-Plak psorijaza u djece</li> <li>-Crohnova boleat u djece</li> <li>-Uveitis u djece</li> </ul>
Avastin	bevacizumab	Humanizirano	IgG1	VEGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Karcinom kolona ili rektuma</li> <li>-Karcinom dojke</li> <li>-Karcinom pluća nemalih stanica</li> <li>-Karcinom bubrežnih stanica</li> <li>-Karcinom jajovoda</li> <li>-Primarni peritonealni karcinom</li> <li>-Karcinom cerviksa</li> </ul>
Aybintio	bevacizumab	Humanizirano	IgG1	VEGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Karcinom kolona ili rektuma</li> <li>-Karcinom dojke</li> <li>-Karcinom pluća nemalih stanica</li> <li>-Karcinom bubrežnih stanica</li> <li>-Karcinom jajovoda</li> <li>-Primarni peritonealni karcinom</li> <li>-Karcinom cerviksa</li> </ul>
Bavencio	avelumab	Humano	IgG1	PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Karcinom Merkelovih stanica</li> <li>-Urotelni karcinom</li> <li>-Karcinom bubrežnih stanica</li> </ul>
Benlysta	belimumab	Humano	IgG1	BlyS	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sistemska eritematozni lupus</li> <li>-Lupusni nefritis</li> </ul>

Beovu	brolicizumab	Humanizirano	Fv - scFv	VEGF- A	-Neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija -Poremećaj vida uzrokovano dijabetičkim makularnim edemom (DME)
Besponsa	inotuzumab ozogamicin	Humanizirano	IgG4 - ADC	CD22	-Akutna limfoblastična leukemija (ALL)
Beyfortus	nirsevimab	Humano	IgG1	RSVF	-Respiratorni sincicijski virus (RSV)
Bimzelx	bimekizumab	Humanizirano	IgG1	IL-17A IL-17F IL- 17AF	-Plak psorijaza
Blenrep	belantamab mafodotina	Humanizirano	IgG1 - ADC	BCMA MMAF	-Multipli mijelom
Blinicyto	blinatumomab	Mišje	scFv bisp.	CD19/ CD3	-Akutna limfoblastična leukemija prekursora B stanica s negativnim Philadelphia kromosomom, relapsirana ili refraktorna
Blitzima	rituksimab	Kimerično humano-mišje	IgG1	CD20	-Ne-Hodgkinov limfom (NHL) -Kronična limfocitna leukemija (KLL) -Granulomatoza s poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis -Obični pemfigus

Byooviz	ranibizumab	Humanizirano	IgG1 - Fab	VEGF-A	-Neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (AMD) -Poremećaj vida uzrokovanog dijabetičkim makularnim edemom -Proliferativna dijabetička retinopatija (PDR) -Poremećaj vida uzrokovan makularnim edemom nastalim kao posljedica okluzija retinalne vene -Poremećaj vida uzrokovanog neovaskularizacijom žilnice (CNV)
Cablivi	kaplacizumab	Humanizirano	VHH	VWF	-Stečena trombotična trombocitopenična purpura
Cimzia	certolizumabpegol	Humanizirano	IgG1 - Fab, pegilirani	TNF	-Reumatoidni artritis -Aksijalni spondiloartritis -Psorijatični artritis -Plak psorijaza -Crohnova bolest
Cinqaero	reslizumab	Humanizirano	IgG4	IL-5	-Astma
Cosentyx	sekukinumab	Humano	IgG1	IL-17A	-Psorijatični artritis -Aksijalni spondiloartritis -Ankilozantni spondilitis -Neradiografski aksijalni spondiloartritis -Juvenilni idiopatski artritis -Artritis pridružen entezitisu -Juvenilni psorijatični artritis
Crysvita	burosumab	Humano	IgG1	FGF23	-X-vezana hipofosfatemija
Cyramza	ramucirumab	Humano	IgG1	VEGFR 2	-Rak želuca -Kolorektalni rak -Rak pluća nemalih stanica -Hepatocelularni karcinom

Darzalex	daratumumab	Humano	IgG1	CD38	-Multipli mijelom
Dupixent	dupilumab	Humano	IgG4	IL-4Ra IL-13Ra	-Atopijski dermatitis -Astma
Emgality	galkanezumab	Humanizirano	IgG4	CGRP	-Migrena
Empliciti	elotuzumab	Humanizirano	IgG1	SLAMF7	-Multipli mijelom
Enhertu	trastuzumab derukstekan	Humanizirano	IgG1 - ADC	HER2	-Rak dojke -Rak želuca
Enspryng	satralizumab	Humanizirano	IgG2	IL-6R	-Poremećaj optičkog spektra neuromijelitisa (NMOSD) u odraslih pacijenata koji su pozitivni na anti- akvaporin-4 (AQP4) antitijela
Entyvio	vedolizumab	Humanizirano	IgG1	$\alpha 4\beta 7$ integri n	-Ulcerozni kolitis -Crohnova bolest -Pouchitis
Enjaymo	sutimlimab	Humanizirano	IgG4	C1s	-Hemolitička anemija u odraslih bolesnika s bolešću hladnih aglutinina (CAD)
Erbitux	cetuksimab	Kimerično humano-mišje	IgG1	EFGR	-Kolorektalni karcinom -Karcinom pločastih stanica glave i vrata
Evenity	romosozumab	Humanizirano	IgG2	sklero stin	-Osteoporoza
Evkeeza	evinakumab	Humano	IgG4	ANGPT L3	-Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija



Evusheld	tiksagevimab; cilgavimab	Humano	IgG1	RBD	-COVID-19
Fasenra	benralizumab	Humanizirano afukozilirano	IgG1	IL-5Ra	-Astma
Flixabi	infliksimab	Kimerično humano-mišje	IgG1	TNF	-Reumatoidni artritis -Crohnova bolešt -Ulcerozni kolitis -Ankilozantni spondilitis -Psorijatični artritis -Psorijaza
Gazyvaro	obinutuzumab	Humanizirano	IgG1	CD20	-Kronična limfocitna leukemija (KLL) -Folikularni limfom (FL)
Hefiya	adalimumab	Humano	IgG1	TNF	-Reumatoidni artritis -Juvenilni idiopatski artritis -Artritis povezan s entezitisom -Psorijatični artritis -Psorijaza -Gnojni hidradenitis -Uveitis -Ulcerozni kolitis -Crohnova bolešt
Hemlibra	emicizumab	Humanizirano	IgG4 – bisp.	Faktori IXa i X	-Hemofilija A
Herceptin	trastuzumab	Humanizirano	IgG1	HER2	-Rak dojke -Metastatski rak dojke -Rani rak dojke -Metastatski rak želuca
Herzuma	trastuzumab	Humanizirano	IgG1	HER2	-Rak dojke -Metastatski rak dojke -Rani rak dojke -Metastatski rak želuca

Hukyndra	adalimumab	Humano	IgG1	TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reumatoidni artritis</li> <li>-Juvenilni idiopatski artritis</li> <li>-Artritis povezan s entezitisom</li> <li>-Psorijatični artritis</li> <li>-Psorijaza</li> <li>-Gnojni hidradenitis</li> <li>-Uveitis</li> <li>-Ulcerozni kolitis</li> <li>-Crohnova boleat</li> </ul>
Hulio	adalimumab	Humano	IgG1	TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Juvenilni idiopatski artritis</li> <li>-Plak psorijaza u djece</li> <li>-Crohnova boleat u djece</li> <li>-Uveitis u djece</li> </ul>
Humira	adalimumab	Humano	IgG1	TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Juvenilni idiopatski artritis</li> <li>-Plak psorijaza u djece</li> <li>-Adolescentni gnojni hidradenitis</li> <li>-Crohnova boleat u djece</li> <li>-Ulcerozni kolitis u djece</li> <li>-Uveitis u djece</li> </ul>
Hyrimoz	adalimumab	Humano	IgG1	TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reumatoidni artritis</li> <li>-Juvenilni idiopatski artritis</li> <li>-Aksijalni spondiloartritis</li> <li>-Psorijatični artritis</li> <li>-Psorijaza</li> <li>-Gnojni hidradenitis</li> <li>-Crohnova boleat</li> <li>-Crohnova boleat u djece</li> <li>-Ulcerozni kolitis</li> <li>-Uveitis</li> </ul>
Idacio	adalimumab	Humano	IgG1	TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Juvenilni idiopatski artritis</li> <li>-Plak psorijaza u djece</li> <li>-Adolescentni gnojni hidradenitis -</li> <li>Crohnova boleat u djece</li> <li>-Ulcerozni kolitis u djece</li> <li>-Uveitis u djece</li> </ul>

Ilaris	kanakinumab	Humano	IgG1	IL-1 $\beta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sindromi periodičnih vrućica</li> <li>-Periodični sindromi povezani s kriopirinom</li> <li>-Periodični sindrom povezan s receptorom faktora nekroze tumora</li> <li>-Sindrom hiperimunoglobulina /nedostatak mevalonat kinaze</li> <li>-Obiteljska mediteranska groznica</li> <li>-Stilova bolest</li> <li>-Urični artritis</li> </ul>
Ilumetri	tildrakizumab	Humanizirano	IgG1	IL-23 p19	-Plak psorijaza
Imfinzi	durvalumab	Humano	IgG1	PD-L1	-Rak pluća nemalih stanica
Imraldi	adalimumab	Humano	IgG1	TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Juvenilni idiopatski artritis</li> <li>-Plak psorijaza u djece</li> <li>-Adolescentni gnojni hidradenitis</li> <li>-Crohnova bolest u djece</li> <li>-Ulcerozni kolitis u djece</li> <li>-Uveitis u djece</li> </ul>
Inflectra	infliksimab	Kimerično humano-mišje	IgG1	TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reumatoidni artritis</li> <li>-Crohnova bolest</li> <li>-Ulcerozni kolitis</li> <li>-Ankilozantni spondilitis</li> <li>-Psorijatični artritis</li> <li>-Psorijaza</li> </ul>
Jemperli	dostarlimab	Humanizirano	IgG4	PD-1	-Rak endometrija
Kadcyla	trastuzumab emtanzin	Humanizirano	IgG1 - ADC	HER2	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Rani rak dojke</li> <li>-Metastatski rak dojke</li> </ul>

Kanjinti	trastuzumab	Humanizirano	IgG1	HER2	-Rak dojke -Metastatski rak dojke -Rani rak dojke -Metastatski rak želuca
Kesimpta	ofatumumab	Humano	IgG1	CD20	-Relapsni oblici multiple skleroze (RMS)
Kevzara	sarilumab	Humano	IgG1	IL-6R	-Reumatoidni artritis (RA)
Keytruda	pembrolizumab	Humanizirano	IgG4	PD-1	-Melanom -Karcinom pluća nemalih stanica -Klasični Hodgkinov limfom -Urotelni karcinom -Karcinom skvamoznih stanica glave i vrata -Karcinom bubrežnih stanica -Karcinomi s visokom mikrosatelitskom nestabilnosti ili nedostatkom mehanizma popravka pogrešno spojenih baza -Karcinom jednjaka -Trostruko negativan rak dojke -Karcinom endometrija -Rak vrata maternice
Kyntheum	brodalumab	Humano	IgG2	IL-17RA	-Plak psorijaza
Lemtrada	alemtuzumab	Humanizirano	IgG1	CD52	-Multipla skleroza
Libmyris	adalimumab	Humano	IgG1	TNF	-Reumatoidni artritis -Psorijaza -Gnojni hidratenitis -Crohnova bolešt -Ulcerozni kolitis -Uveitis

Libtayo	cemiplimab	Humano	IgG4	PD-1	-Planocelularni karcinom kože -Karcinom bazalnih stanica -Rak pluća nemalih stanica -Rak vrata maternice
Lucentis	ranibizumab	Humanizirano	IgG1 - Fab	VEGF-A	-Neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija -Poremećaj vida uzrokovano dijabetičkim makularnim edemom -Dijabetička retinopatija -Poremećaj vida uzrokovano makularnim edemom nastalim kao posljedica okluzije retinalne vene -Poremećaj vida uzrokovano neovaskularizacijom žilnice
Lunsumio	mosunetuzumab	Humanizirano	IgG1 bisp.	CD20/CD3	-Relapsni ili refraktorni folikularnim limfom (FL)
MabThera	rituksimab	Kimerično mišje-humano	IgG1	CD20	-Ne-Hodgkinov limfom -Kronična limfocitna leukemija -Reumatoidni artritis -Granulomatoza s poliangitisom i mikroskopski poliangitis -Obični pemfigus
Minjuvi	tafasitamab	Humanizirano	IgG1/2 - hibridna Fc domena	CD19	-Difuzni limfom velikih B-stanica
Mvasi	bevacizumab	Humanizirano	IgG1	VEGF-A	-Karcinom kolona ili rektuma -Karcinom dojke -Karcinom pluća nemalih stanica -Karcinom bubrežnih stanica -Karcinom jajovoda -Primarni peritonealni karcinom -Karcinom cerviksa
Mylotarg	gemtuzumab ozogamicin	Humanizirano	IgG4 - ADC	CD33	-Akutna mijeloična leukemija

Nucala	mepolizumab	Humanizirano	IgG1	IL-5	-Teška eozinofilna astma -Kronični rinosinusitis s nosnim polipima -Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom -Hipereozinofilni sindrom
Obiltoxaximab SFL	obiltoksaksimab	Kimerično humano-mišje	IgG1	B.Anthraxis	-Inhalacijski antraks
Ocrevus	okrelizumab	Humanizirano	IgG1	CD20	-Relapsni oblici multiple skleroze (RMS)
Ogivri	trastuzumab	Humanizirano	IgG1	HER2	-Rak dojke -Metastatski rak dojke -Rani rak dojke -Metastatski rak želuca
Onbevzi	bevacizumab	Humanizirano	IgG1	VEGF-A	-Karcinom kolona ili rektuma -Karcinom dojke -Karcinom pluća nemalih stanica -Karcinom bubrežnih stanica -Karcinom jajovoda -Primarni peritonealni karcinom -Karcinom cerviksa
Ontruzant	trastuzumab	Humanizirano	IgG1	HER2	-Rak dojke -Metastatski rak dojke -Rani rak dojke -Metastatski rak želuca

Opdivo	nivolumab	Humano	IgG4	PD-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Melanom</li> <li>-Rak pluća nemalih stanica</li> <li>-Maligni pleuralni mezoteliom (MPM)</li> <li>-Karcinom bubrežnih stanica</li> <li>-Klasični Hodgkinov limfom</li> <li>-Planocelularni rak glave i vrata</li> <li>-Karcinom urotela</li> <li>-Kolorektalni karcinom s nedostatkom mehanizma popravka pogrešno sparenih baza ili visokom mikrosatelitskom nestabilnošću</li> <li>-Planocelularni karcinom jednjaka</li> <li>-Adenokarcinom želuca, gastroezofagealnog spoja ili jednjaka</li> </ul>
Opdualag	nivolumab; relatlimab	Humano	IgG4	PD-1 LAG-3	-Melanom
Oyavas	bevacizumab	Humanizirano	IgG1	VEGF-A	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Karcinom kolona ili rektuma</li> <li>-Karcinom dojke</li> <li>-Karcinom pluća nemalih stanica</li> <li>-Karcinom bubrežnih stanica</li> <li>-Karcinom jajovoda</li> <li>-Primarni peritonealni karcinom</li> <li>-Karcinom cerviksa</li> </ul>
Padcev	enfortumab vedotin	Humano	IgG1 - ADC	MMAE	-Urotelni karcinom
Perjeta	pertuzumab	Humanizirano	IgG1	HER2	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Rani rak dojke</li> <li>-Metastatski rak dojke</li> </ul>
Phesgo	pertuzumab; trastuzumab	Humanizirano	IgG1	HER2	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Rani rak dojke</li> <li>-Metastatski rak dojke</li> </ul>

Polivy	polatuzumab vedotin	Humanizirano	IgG1 - ADC	CD79b	-Difuzni limfom velikih B-stanica
Poteligeo	mogamulizumab	Humanizirano	IgG1	CCR4	-Mycosis fungoides (MF) -Sézaryjev sindrom (SS)
Praluent	alirokumab	Humano	IgG1	PCSK9	-Primarna hiperkolesterolemija i miješana dislipidemija -Utvrđena aterosklerotska kardiovaskularna bolest
Praxbind	idarucizumab	Humanizirano	IgG1 - Fab	Dabigatran	-Poništenje antikoagulantnih učinaka dabigatrana -po život opasno ili nekontrolirano krvarenje
Prolia	denosumab	Humano	IgG2	RANKL	-Gubitak koštane mase—za osteoporozu i povećanje koštane mase kod žena u menopauzi s visokim rizikom od prijeloma
Qarziba	dinutuksimab beta	Kimerično humano-mišje	IgG1	GD2	-Pedijatrijski bolesnici s visokorizičnim neuroblastomom
(Dinutuximab beta EUSA; Dinutuximab beta Apeiron)		Kimerično humano-mišje	IgG1	GD2	-Pedijatrijski bolesnici s visokorizičnim neuroblastomom
Ranivisio	ranibizumab	Humanizirano	IgG1 - Fab	VEGF-A	-Neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (AMD) -Poremećaj vida uzrokovano dijabetičkim makularnim edemom (DME) -Dijabetička retinopatija (PDR) -Poremećaj vida uzrokovano makularnim edemom nastalim kao posljedica okluzije retinalne vene -Poremećaj vida uzrokovano neovaskularizacijom žilnice (CNV)



Regkirona	regdanvimab	Humano	IgG1	RBD	-COVID-19
Remicade	infliksimab	Kimerično (humano- mišje)	IgG1	TNF	-Reumatoidni artritis -Crohnova bolest u odraslih bolesnika -Ulcerozni kolitis -Ulcerozni kolitis u djece -Ankilozantni spondilitis -Psorijatični artritis -Psorijaza
Remsima	infliksimab	Kimerično humano-mišje	IgG1	TNF	-Reumatoidni artritis -Crohnova bolest u odraslih bolesnika -Ulcerozni kolitis -Ulcerozni kolitis u djece -Ankilozantni spondilitis -Psorijatični artritis -Psorijaza
Repatha	evolokumab	Humano	IgG2	PCSK9	-Hiperkolesterolemija i miješana dislipidemija -Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija -Ustanovljena aterosklerotska kardiovaskularna bolest
Rixathon	rituksimab	Kimerično humano-mišje	IgG1	CD20	-Ne-Hodgkinov limfom (NHL) -Kronična limfocitna leukemija (KLL) -Reumatoidni artritis -Granulomatoza s poliangitismom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA) -Obični pemfigus (pemphigus vulgaris, PV)

Riximyo	rituksimab	Kimerično humano-mišje	IgG1	CD20	-Ne-Hodgkinov limfom (NHL) -Kronična limfocitna leukemija (KLL) -Reumatoidni artritis -Granulomatoza s poliangitisom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA) -Obični pemfigus
RoActemra	tocilizumab	Humanizirano	IgG1	IL-6R	-Reumatoidni artritis -Juvenilni idiopatski artritis
Ronapreve	kasirivimab; imdevimab	Humano	IgG1	RBD	-COVID-19
Ruxience	rituksimab	Kimerično humano-mišje	IgG1	CD20	-Ne-Hodgkinov limfom (NHL) -Kronična limfocitna leukemija (KLL) -Reumatoidni artritis -Granulomatoza s poliangitisom (GPA) i mikroskopski poliangitis (MPA) -Obični pemfigus (pemphigus vulgaris, PV)
Rybrevant	amivantamab	Humano	IgG1 bisp.	EGFR MET	-Rak pluća nemalih stanica (NSCLC)
Saphnelo	anifrolumab	Humano	IgG1	IFNAR 1	-Sistemiški eritemski lupus (SLE)
Sarclisa	isatuksimab	Kimerično humano-mišje	IgG1	CD38	-Multipli mijelom
Scintimun	besilesomab	Mišje	IgG1	NCA-95	-Scintigrafsko oslikavanje/slikovne dijagnostike (kod sumnje na osteomijelitis)

Simponi	golimumab	Humano	IgG1	TNF	-Juvenilni idiopatski artritis
Simulect	basiliximab	Kimerično humano-mišje	IgG1	interleukin-2 receptor alfa lanca - CD25	-Prevenција odbacivanja presađenog organa
Skyrizi	risankizumab	Humanizirano	IgG1	IL-23 p19	-Plak psorijaza -Psorijatični artritis
Soliris	ekulizumab	Humanizirano	IgG2/4	Komplement C5	-Paroksizmalna noćna hemoglobinurija -Atipični hemolitički uremijski sindrom -Refraktorna generalizirana miastenija gravis -Poremećaj optičkog spektra neuromijelitisa u odraslih bolesnika koji su anti-akvaporin-4
Spevigo	spesolimab	Humanizirano	IgG1	IL-36	-Psorijaza
Stelara	ustekinumab	Humano	IgG1	IL-12 IL-23	-Plak psorijaza -Pedijatrijska plak psorijaza -Psorijatični artritis -Crohnova bolest -Ulcerozni kolitis
Sylvant	siltuksimab	Kimerično humano-mišje	IgG1	IL-6	-Multicentrična Castlemanova bolest, u pacijenata koji su negativni na virus humane imunodeficijencije (HIV) i na humani herpes virus-8 (HHV-8)
Synagis	palivizumab	Humanizirano	IgG1	RSVF	-Prevenција bolesti donjeg respiratornog trakta RSV u djece

Takhzyro	Ianadelumab	Humano	IgG1	Plazmatski kalikrein	-Prevenција ponavljajućih napadaja hereditarnog angioedema
Taltz	Iксеkizumab	Humanizirano	IgG4	IL-17A	-Plak psorijaza -Plak psorijaza u djece -Psorijatični artritis -Aksijalni spondiloartritis
Tecentriq	atezolizumab	Humanizirano	IgG1	PD-L1	-Urotelni karcinom -Rak pluća nemalih u ranom stadiju -Metastatski NSCLC -Rak pluća malih stanica -Trostruko negativan rak dojke -Hepatocelularni karcinom
Tecvayli	teklistamab	Humanizirano	IgG4 bisp.	CD3	-Multipli mijelom
Tezspire	tezepelumab	Humano	IgG2	Timusni stromalni limfopoeitin (TSLP)	-Teška astma
Trazimera	trastuzumab	Humanizirano	IgG1	HER2	-Rak dojke -Metastatski rak dojke -Rani rak dojke -Metastatski rak želuca
Tremfya	guselkumab	Humano	IgG1	IL-23	-Plak psorijaza -Psorijatični artritis
Trodelvy	sacituzumab govitekan	Humanizirano	IgG1 - ADC	Trop-2 Topoizomeraza 1	-Trostruko negativni rak dojke (mTNBC)

Truxima	rituksimab	Kimerično humano-mišje	IgG1	CD20	-Ne-Hodgkinov limfom (NHL) -Kronična limfocitna leukemija (KLL) -Reumatoidni artritis -Granulomatoza s poliangiitisom i mikroskopski poliangiitis -Obični pemfigus
Tysabri	natalizumab	Humanizirano	IgG4	$\alpha$ 4-integrin	-Relapsno-remitentna multipla skleroza (RRMS)
Ultomiris	ravulizumab	Humanizirano	IgG2/4	Komplement C5	-Paroksizmalna noćna hemoglobinurija -Atipičan hemolitičko-uremijski sindrom -Generalizirana mijastenija gravis
Uplizna	inebilizumab	Humanizirano afukozilirano	IgG1	CD19	-Poremećaj optičkog spektra neuromijelitisa u odraslih pacijenata koji su pozitivni na anti-akvaporin-4 (AQP4) antitijela
Vabysmo	faricimab	Humanizirano	IgG1 - bispecifično	Ang-2 VEGF-A	-Neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija -Poremećaj vida uzrokovano dijabetičkim makularnim edemom (DME)
Vectibix	panitumumab	Humano	IgG2	EGFR	-Metastatski kolorektalni karcinom
Vegzelma	bevacizumab	Humanizirano	IgG1	VEGF-A	-Metastatski karcinom kolona ili rektuma -Metastatski rak dojke -Rak pluća nemalih stanica -Rak bubrežnih stanica -Epitelni rak jajnika -Rak jajovoda i primarni rak peritoneuma -Karcinom vrata maternice

Vyepti	eptinezumab	Humanizirano	IgG1	CGRP	-Migrena
Xevudy	sotrovimab	Humano	IgG1	RBD	-COVID-19
Xgeva	denosumab	Humano	IgG2	RANKL	-Prevenција koštanih događaja (patološke frakture, zračenje kosti, kompresija leđne moždine ili operacija kosti) u odraslih s uznapredovalim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti -Gigantocelularni tumor kosti koji je neresektabilan ili gdje kirurška resekcija može rezultirati teškim morbiditetom
Ximluci	ranibizumab	Humanizirano	IgG1 - Fab	VEGF-A	-Neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija -Poremećaj vida uzrokovano dijabetičkim makularnim edemom -Proliferativna dijabetička retinopatija -Poremećaj vida uzrokovano makularnim edemom kao posljedica okluzije retinalne vene -Poremećaj vida uzrokovano neovaskularizacijom žilnice
Xolair	omalizumab	Humanizirano	IgG1	IgE	-Alergijska astma -Kronični rinosinusitis s nosnim polipima -Kronična spontana urtikarija

Yervoy	ipilimumab	Humano	IgG1	CTLA-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Melanom</li> <li>-Karcinom bubrežnih stanica</li> <li>-Rak pluća nemalih stanica</li> <li>-Maligni pleuralni mezoteliom</li> <li>-Kolorektalni karcinom s nedostatkom mehanizma popravka pogrešno sparenih baza ili visokom mikrosatelitskom nestabilnošću</li> </ul>
Yuflyma	adalimumab	Humano	IgG1	TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reumatoidni artritis</li> <li>-Juvenilni idiopatski artritis</li> <li>-Aksijalni spondiloartritis</li> <li>-Psorijatični artritis</li> <li>-Psorijaza</li> <li>-Gnojni hidradenitis</li> <li>-Crohnova bolest</li> <li>-Ulcerozni kolitis</li> <li>-Uveitis</li> </ul>
Zercepac	trastuzumab	Humanizirano	IgG1	HER2	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Rak dojke</li> <li>-Metastatski rak dojke</li> <li>-Rani rak dojke</li> <li>-Metastatski rak želuca</li> </ul>
Zessly	infliksimumab	Kimerično humano-mišje	IgG1	TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reumatoidni artritis</li> <li>-Crohnova bolest</li> <li>-Ulcerozni kolitis</li> <li>-Ankilozantni spondilitis</li> <li>-Psorijatični artritis</li> <li>-Psorijaza</li> </ul>
Zevalin	ibritumomab tiuksetan [90Y]	Mišje	IgG1	CD20	-Ne-Hodgkinov limfom
Zinplava	bezlotoxumab	Humano	IgG1	toksin B bakterije C. difficile	-Ponavljanje infekcije Clostridium difficile toksinom B

Zirabev	bevacizumab	Humanizirano	IgG1	VEGF-A	-Karcinom kolona ili rektuma -Karcinom dojke -Karcinom pluća nemalih stanica -Karcinom bubrežnih stanica -Karcinom jajovoda -Primarni peritonealni karcinom -Karcinom cerviksa
Zynlonta	lonkastuksimab tesirin	Humanizirano	IgG1 - ADC	CD19	-Difuzni limfom velikih B-stanica

CGRP-peptid povezan s kalcitoninskim genom (*eng. Calcitonin gene-related peptide*); VEGF-vaskularni endotelni faktor rasta (*eng. Vascular endothelial growth factor*); PD-L1-ligand programirane stanične smrti 1 (*eng. Programmed death-ligand 1*); BlyS-B limfocit stimulator (*eng. B-lymphocyte stimulator*); RSV-respiratorni sincicijski virus; BCMA-antigen sazrijevanja B-stanica (*eng. B-cell maturation antigen*); VWF-Von Willebrand-ov faktor; FGF23-faktor rasta fibroblasta 23 (*eng. Fibroblast growth factor-23*); VEGFR2-receptor vaskularnog endotelnog faktora rasta 2 (*eng. Vascular endothelial growth factor receptor 2*); ANGPTL3-*eng. angiopoietin-like 3*; RBD-receptor-vezujuća domena (*eng. Receptor-Binding Domain*); LAG-3-gen za aktivaciju limfocita-3 (*eng. Lymphocyte activation gene 3*); CCR4- CC kemokinski receptor tipa 4 (*eng. CC chemokine receptor 4*); PCSK9-protein konvertaza subtilizin/keksin tipa 9 (*eng. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); RANKL-Receptorski aktivator nuklearnog faktora kappa-B liganda (*eng. receptor activator of nuclear factor kappa beta*); MET-mezenhimalno-epitelni prijelaz (*eng. mesenchymal-epithelial transition factor*)



## 9. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

---

**Ime i prezime:** Eleonora Lekić  
**Datum rođenja:** 15.09.1998.  
**Mjesto rođenja:** Rijeka, Republika Hrvatska  
**Kontakt:** +385 91 928 4263  
[eleonora.lekic23@gmail.com](mailto:eleonora.lekic23@gmail.com)

### RADNO ISKUSTVO

---

2018. – 2021. Zlatarsko filigranski obrt – Krk, Hrvatska– prodajna savjetnica u maloprodaji (sezonski posao)

31/08/2020–13/09/2020 Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju – laboratorijska stručna praksa kod prof. dr.sc. Igora Juraka

### OBRAZOVANJE

---

2017. – 2021. Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju  
Sveučilišna prvostupnica biotehnologije i istraživanja lijekova (univ. bacc. biotechn. pharm. inv.)

2013. – 2017.

Srednja škola Hrvatski kralj Zvonimir, Krk

Opća gimnazija

## PROJEKTI

---

2023. – trenutačno      Diplomski rad – Imunogenost lijekova koji sadrže monoklonska protutijela

Pisanje diplomskog rada na temu „Imunogenost lijekova koji sadrže monoklonska protutijela“ pod mentorstvom prof. dr. sc. Siniše Tomića, ravnatelja HALMED-a. Istraživački projekt obuhvatio je prikupljanje i analizu podataka, te interpretaciju rezultata s naglaskom na sigurnost i djelotvornost lijekova.

02/2023 – 08/2023      Znanstveni članak u objavi (izvršen recenzentski postupak s pozitivnom ocjenom): Lekić E, Mirošević-Skvrce N, Tomić S. „Nuspojave lijekova koji sadrže monoklonska protutijela prijavljene HALMED-U“

Istraživanje nuspojava lijekova koji sadrže monoklonska protutijela te pisanje znanstvenog članka za objavu. Članak je dobio pozitivnu recenziju za objavljivanje u Farmaceutskom glasniku, ističući vrijednost analize podataka i dubinske analize farmaceutske sigurnosti

## JEZIČNE VJEŠTINE

---

**Materinski jezik:**      Hrvatski

**Ostali jezici:**      Engleski (C1)

## DIGITALNE VJEŠTINE

---

- dobro poznavanje rada na računalu
- aktivno korištenje MS Office paketa
- pretraživanje medicinskih baza podataka (Up To Date, PubMed i sl.)
- osnovne vještine korištenja programa: PyMol, Chimera, Avogadro, MarvinSketch
- dobro poznavanje komunikacijskih programa (Teams, Skype, Zoom, Google Meet)

## POČASTI I NAGRADE

---

12/05/2022      Realizator Case study natjecanje – Zaklada Sveučilišta u Rijeci

Osvojeno 3. mjesto za poslovni slučaj JGL – Razvoj projekta „Mamina škrinjica“ Jadran Galenskog laboratorija.

## VOLONTIRANJE

---

01/05/2022 – 03/05/2022      Odjel za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci – volonter na radionici za djecu povodom Dana otvorenih vrata Odjela za biotehnologiju

18/12/2020 – 22/12/2020      Odjel za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci – dobrotvorna akcija Udruge studenata biotehnologije „Kuglice dobrih želja“

08/09/2019 – 12/09/2019      Odjel za biotehnologiju Sveučilišta u Rijeci – volonter na radionici za djecu u sklopu Festivala znanosti

## **DRUŠTVENE I POLITIČKE AKTIVNOSTI**

---

04/05/2017 – 05/05/2017 Zagreb, Hrvatska – sudjelovanje na skupu mladih ambasadora Europskog parlamenta

Sudjelovanje u radionicama vođenima od strane hrvatskih predstavnika u Europskom parlamentu, te niza različitih interaktivnih panela i predavanja na temu europskih politika i praksi.

16/03/2016 – 18/03/2016 Bruxelles, Belgija – sudjelovanje na međunarodnom skupu „Your Europe, Your Say“

Aktivno sudjelovanje i izlaganje na međunarodnom skupu srednjih škola članica Europske unije. Sudjelovanje na radionicama i raspravama tema vezanih uz kreiranje europskih politika.