

Sigurnosni profil inhibitora receptora epidermalnog faktora rasta odobrenih u liječenju ne-sitnostaničnog karcinoma pluća

Kober, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:565854>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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



Dora Kober

**Sigurnosni profil inhibitora receptora
epidermalnog faktora rasta odobrenih u liječenju
ne-sitnostaničnog karcinoma pluća**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode pod stručnim vodstvom izv.prof.dr.sc. Lidije Bach-Rojecky i suvoditeljstvom dr.sc. Nikice Mirošević Skvrce.

Najljepša hvala mentorici izv.prof.dr.sc. Lidiji Bach-Rojecky te komentorici dr.sc. Nikici Mirošević Skvrce na uloženom trudu, iskazanom strpljenju te potrošenom vremenu pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala i svim mojim prijateljima koji su mi studiranje učinili lakšim, ljepšim i zabavnijim. Najviše od svega htjela bih se zahvaliti svojoj obitelji. Bez njihove ljubavi i podrške ne bih uspjela u svemu ovome u čemu jesam.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. KARCINOM PLUĆA	1
1.1.1. Etiologija i epidemiologija	1
1.1.2. Patologija i patogeneza.....	1
1.1.3. Klinička slika.....	3
1.1.4. Dijagnostika	3
1.2. NE-SITNOSTANIČNI KARCINOM PLUĆA	5
1.3. RECEPTOR EPIDERMALNOG FAKTORA RASTA	6
1.4. INHIBITORI RECEPTORA EPIDERMALNOG FAKTORA RASTA.....	9
1.4.1. Farmakodinamika.....	10
1.4.2. Farmakokinetika.....	10
1.4.3. Sigurnosni profil.....	12
2. OBRAZLOŽENJE TEME	15
3. MATERIJALI I METODE	16
4. REZULTATI I RASPRAVA	17
4.1. REZULTATI	17
4.1.1. Demografski podaci	17
4.1.2. Prijavljeni lijekovi	19
4.1.3. Prijavitelji nuspojava.....	20
4.1.4. Prijavljene nuspojave	21
4.2. RASPRAVA.....	25
5. ZAKLJUČCI.....	28
6. LITERATURA	29
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	32
7.1. SAŽETAK.....	32
7.2. SUMMARY.....	33

8. PRILOZI	34
8.1. Kratice	34
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

1.1. KARCINOM PLUĆA

1.1.1. Etiologija i epidemiologija

Karcinom pluća je do sredine dvadesetog stoljeća postao vodeći uzrok smrti u svijetu te se smatra bolešću suvremenog društva. Prema podacima IARC-a u svijetu je u 2018. godini dijagnosticirano 2 093 876 novooboljelih od raka pluća, od toga 725 352 žena i 1 368 524 muškaraca (<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>).

U Hrvatskoj je u 2017. godini, prema podacima HZJZ-a, bilo 3 235 novooboljelih od raka pluća (1 003 žena i 2 232 muškaraca) s najvećom pojavnosti u sedamdesetim godinama života (<https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2017-final.pdf>).

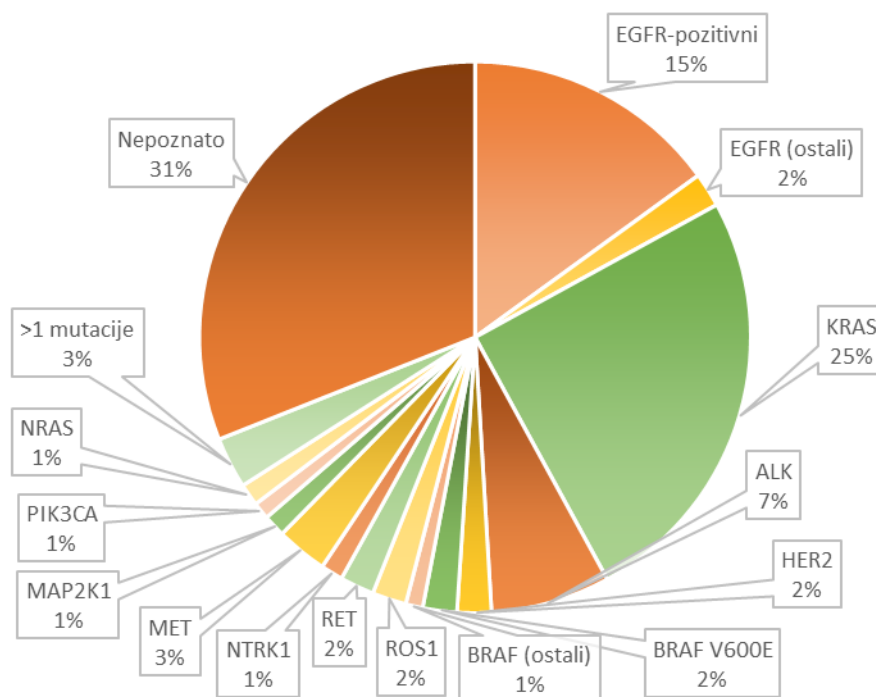
Razvoj tumora najčešće uzrokuje pušenje cigareta, uključujući i pasivno pušenje, što je potvrđeno epidemiološkim studijama koje se provode još od pedesetih godina prošlog stoljeća. Rizik nastanka ovisi o životnoj dobi, intenzitetu pušenja te pušačkom stažu, a dokazano je da pušenje jedne kutije cigareta dnevno kroz godinu dana može dovesti do razvoja od oko 150 mutacija gena u zdravoj stanici pluća (Alexandrov i sur., 2016). Pojavi bolesti doprinosi i profesionalna izloženost različitim kemijskim agensima kao što su azbest, arsen, nikal, različiti kromati te policiklički aromatski ugljikovodici kao i ionsko zračenje. Rizik nastanka karcinoma povećan je kada postoji kombinirani utjecaj kao što je izloženost toksinima i pušenje, a sklonost razvoju povećava i plućna fibroza te kronična opstruktivna bolest pluća (Araujo i sur., 2020).

1.1.2. Patologija i patogeneza

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji karcinom pluća je maligni tumor koji zahvaća respiratorni epitel odnosno bronhe, bronhiole i alveole. Histopatološki se dijeli na karcinom malih stanica (*eng. small cell lung cancer, SCLC*) i ne-malih stanica pluća (*eng. non-small cell lung cancer, NSCLC*), koji se dodatno može podijeliti na adenokarcinom, karcinom pločastih stanica (*eng. squamous cell cancer, SCC*) i karcinom velikih stanica (*eng. large cell lung cancer, LCAC*). Kod pušača se najčešće razvijaju karcinomi malih i pločastih stanica, dok su kod nepušača najzastupljeniji adenokarcinomi (Horn i Lovly, 2018).

Svaki tumor uzrokovan je različitim promjenama u genomu koje mogu potaknuti okolišni čimbenici (primjerice duhanski dim i kemijski agensi), a sve vrste malignih stanica karakteriziraju sljedeća obilježja: neograničena proliferacija i replikacija, indukcija angiogeneze, izbjegavanje djelovanja inhibitora rasta i apoptoze te sposobnost širenja u okolna tkiva, ali i na udaljena mjesta u organizmu (Hanahan i Weinberg, 2011).

Među prvim promjenama otkrivenim u tumorskim stanicama pluća bile su mutacije koje se javljaju u adenokarcinomu te karcinomu pločastih stanica. Takve promjene nazivaju se „pogonske mutacije“ (Slika 1) i nastaju u genima koji kodiraju za proteine signalnih puteva (EGFR, ALK, ROS1 itd.) te omogućavaju preživljavanje tumorskih stanica. Osim promjena u proteinima signalnih puteva, otkriveno je i da dolazi do inaktivacije tumor-supresorskih gena kao što su *TP53*, *RB1* i *FHIT* (Horn i Lovly, 2018).



Slika 1. Pogonske mutacije kod adenokarcinoma pluća (preuzeto i prilagođeno s <https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer/lung-adenocarcinoma>)

1.1.3. Klinička slika

Simptomi karcinoma pluća mogu biti uzrokovani primarnim tumorom, njegovim lokalnim širenjem, invazijom na udaljena mjesta u organizmu te paraneoplastičnim sindromom. Primarni tumor najčešće dovodi do kašlja, zaduhe i boli u prsima, a širenjem tumora u prsnu šupljinu dolazi do povećanja boli i najčešće pleuralnog izljeva. U otprilike trećine pacijenata javljaju se simptomi uzrokovani udaljenim metastazama. Karcinom pluća najčešće metastazira u kosti, jetru, nadbubrežnu žlijezdu, udaljene limfne čvorove, koštanu srž i mozak. Primjerice, metastaze u jetri najčešće dovode do slabosti i gubitka težine, dok one u mozgu uzrokuju glavobolje, mučnine i povraćanje te različite napadaje (Horn i Lovly, 2018). Paraneoplastični sindrom je skup simptoma i znakova koji izravno ne potječu od karcinoma kao takvog, već od njegovog djelovanja, a javlja se u oko 2% bolesnika. Sindrom obuhvaća različite poremećaje među kojima su i hiperkalcijemija, Cushingov sindrom te Lambert-Eatonov sindrom. Hiperkalcijemija je najvjerojatnije uzrokovana djelovanjem peptida sličnog paratireoidnom hormonu (PTHrP), a između ostalog dovodi do mučnine, povraćanja, abdominalne boli te konstipacije. Do Cushingovog sindroma dovodi neprimjereno lučenje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) što rezultira pojavom hiperglikemije, hipertenzije te alkaloze, dok klasični simptomi (okruglo i rumeno lice, „vrat bivola“, strije) izostaju. Lambert-Eatonov sindrom pripada skupini paraneoplastičnih neuroloških poremećaja. Uzrokuju ga autoprotutijela usmjerena na presinaptičke P/Q kalcijeve kanale, a dovode do mišićne slabosti u donjim ekstremitetima. Najbolje liječenje ovih poremećaja predstavlja liječenje primarne bolesti, odnosno karcinoma pluća (Araujo i sur., 2020).

1.1.4. Dijagnostika

Na karcinom pluća najčešće se posumnja kada bolesnik, posebno pušač, pokazuje različite plućne simptome, između ostalog stalan ili sve jači kašalj. U pacijenata bez simptoma zasjenjenje otkriveno rendgenogramom prsnog koša može predstavljati prvi nalaz koji upućuje na dijagnozu i zahtjeva daljnju obradu, ali i ne mora biti dokaz karcinoma pluća. Kako bi se tumor dokazao potrebno je mikroskopski pretražiti uzorak iskašljaja (citologija iskašljaja) ili tkiva do kojeg se dolazi bronhoskopijom, iglenom biopsijom ili torakotomijom. Mala zasjenjenja koja nije moguće vidjeti na rendgenogramu, vidljiva su na CT snimci, a

vidljiva je i invazija tumora u okolna tkiva te na udaljena mjesta u organizmu (<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-pluca-i-disnih-putova/rak-pluca>).

Stadij karcinoma pluća određuje se prema veličini tumora, proširenju u obližnje limfne čvorove i na temelju proširenosti u udaljene organe. Određeni stadij karcinoma upućuje liječnika na najprikladniji oblik liječenja te omogućuje procjenu bolesnikove prognoze (Horn i Lovly, 2018).

1.2. NE-SITNOSTANIČNI KARCINOM PLUĆA

Ne-sitnostanični karcinom pluća (NSCLC) čini 80% svih vrsta tumora pluća te se histopatološki može podijeliti na adenokarcinom (40%), karcinom pločastih stanica (25-30%) i karcinom velikih stanica pluća (5-10%). Adenokarcinom se javlja na periferiji u epitelu alveola, točnije u alveolarnim stanicama tipa II, razvija se sporije od drugih tumora pluća te su veće šanse dijagnosticiranja prije širenja u okolna tkiva, a od njega obolijevaju i pušači i nepušači, neovisno o spolu ili dobi. Karcinom pločastih stanica te karcinom velikih stanica pluća nastaju u epitelu bronha u središnjem dijelu pluća i najčešće se javljaju kod pušača (Zappa i Mousa, 2016).

Međunarodni sustav za određivanje proširenosti raka pluća (TNM) koristi se kako bi se opisala anatomska proširenost tumora u bolesnika. Kategorija T opisuje veličinu i proširenost primarnog tumora, kategorija N označava zahvaćenost okolnih limfnih čvorova, a kategorija M prisutnost udaljenih metastaza. NSCLC se može podijeliti u četiri stadija te se stadiji I-III dodatno dijele u A i B podtipove, a što je stadij bolesti niži to je i proširenost tumora manja (Lemjabbar-Alaoui i sur., 2015).

Karcinom stadija I, II i IIIA je operabilan i operacija se provodi ako je pacijent može podnijeti, a uklanja se dio ili čitav režanj kojeg je tumor zahvatio. Nekim od pacijenata je nakon operacije potrebna i adjuvantna terapija (radijacija, kemoterapija, ciljana terapija) kako bi se smanjio rizik od povratka tumora (Zappa i Mousa, 2016).

Kombinirana kemoterapija prvi je izbor liječenja u bolesnika s karcinomom pluća u stadiju IV te se izbor citostatika između ostalog određuje i prema općem zdravstvenom stanju pacijenta (ECOG PS skala). Kod onih bolesnika čiji PS iznosi 0 ili 1 koristi se kombinacija cisplatina ili karboplatina s paklitakselom, gemcitabinom, docetakselom, vinorelbinom, irinotekanom ili pemetreksedom, a specifična kombinacija lijekova određuje se na individualnoj bazi. Primjena samo jednog lijeka preporuča se kada PS iznosi 2, a liječenje treba prekinuti ako tumor i dalje raste ili ako nakon četiri ciklusa kemoterapije ne dolazi do smanjivanja tumora. Kemoterapija se ne koristi kod pacijenata s PS 3 jer popratne nuspojave mogu značajno pogoršati kvalitetu života bolesnika (Zappa i Mousa, 2016).

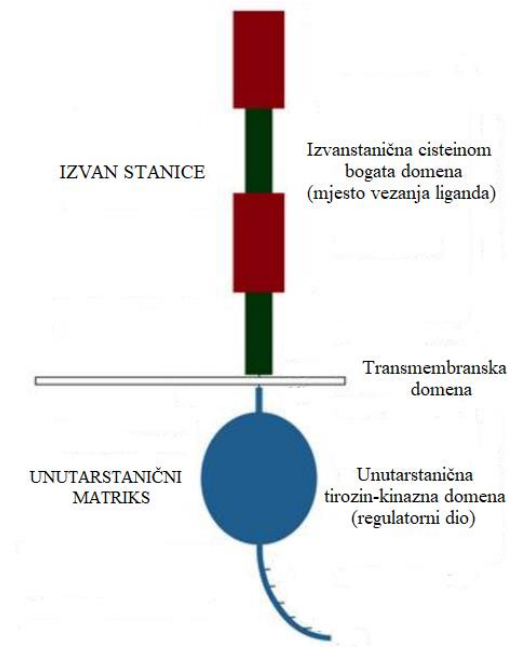
Kod bolesnika kod kojih se tumor nalazi u prsnom košu, kod onih koji ne mogu podnijeti operaciju te kada kemoterapija ili operacija nisu učinkovite, koristi se radioterapija (Zappa i Mousa, 2016).

Otkrićem pojedinih mutacija u malignim stanicama, započelo je i ciljano liječenje NSCLC-a te se koriste lijekovi koji djeluju na molekularne mete kao što su EGFR i ALK.

1.3. RECEPTOR EPIDERMALNOG FAKTORA RASTA

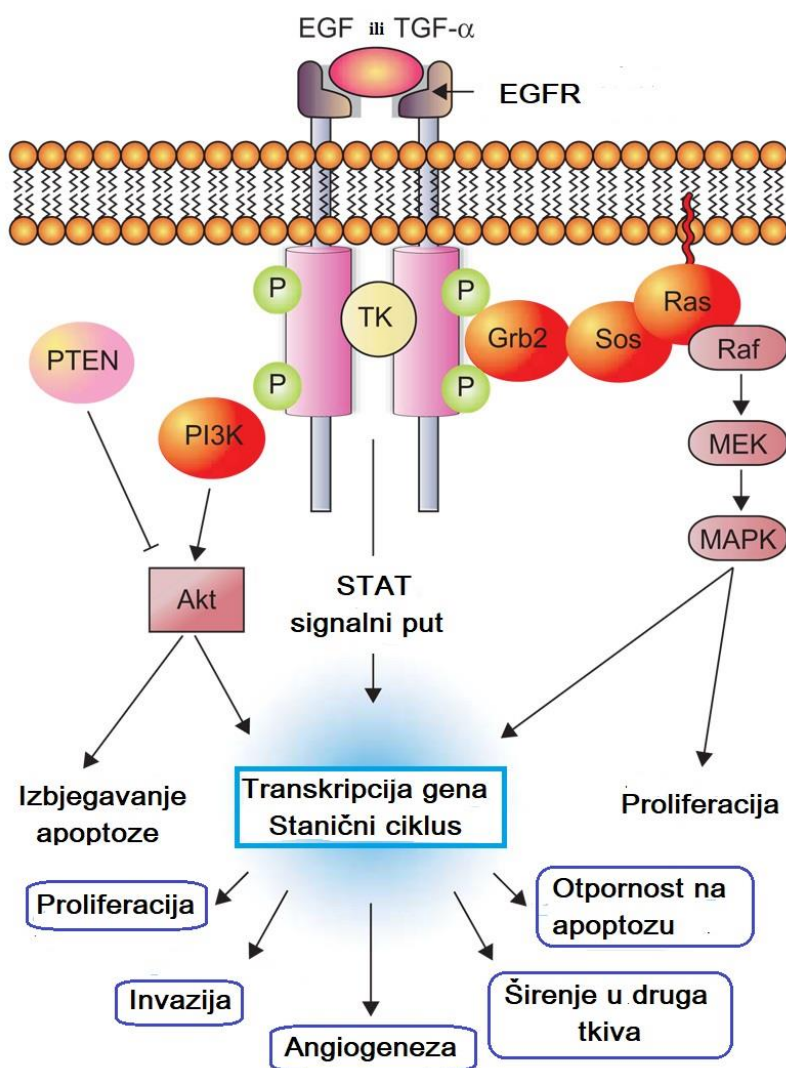
Receptorske tirozin- kinaze (RTK) čine skupinu od 58 receptora za faktor rasta, nalaze se na staničnoj površini i njihova aktivnost ovisi o vezanju određenih liganada. U zdravim stanicama aktivnost RTK strogo je regulirana, međutim zbog različitih mutacija dolazi do deregulacija koje dovode do potencijalno onkogenog djelovanja ovih receptora (Brambilla i Gazdar, 2009).

Receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR) pripada ERBB obitelji receptora, a sastoji se od izvanstanične, cisteinom bogate, N-terminalne domene (čine je poddomene: I, II, III i IV) na koju se veže ligand, zatim od transmembranske, hidrofobne domene te od unutarstanične, visoko konzervirane, C-terminalne tirozin-kinazne domene koja sadrži nekoliko mogućih mjesta fosforilacije (regulatorni dio) (Slika 2). EGFR može prelaziti iz zatvorene (inaktivne) u otvorenu (aktivnu) konformaciju. U zatvorenoj konformaciji dolazi do intermolekularnog povezivanja domena II i IV čime je spriječena interakcija domena I i III pa ne može nastati vezno mjesto za ligand. S druge strane, u otvorenoj konformaciji dolazi do odvajanja domena II i IV čime je omogućena interakcija domena I i III te nastaje vezno mjesto za ligand (Seshacharyulu i sur., 2012).



Slika 2. Struktura EGFR-a (preuzeto i prilagođeno s https://www.researchgate.net/figure/a-Basic-Structure-of-EGFR-demonstrating-relevant-domains-I-The-extracellular_fig4_24356047)

Vezanjem liganda (EGF, TGF- α , AREG) dolazi do stvaranja dimernog kompleksa i aktivacije receptora što rezultira autofosforilacijom unutarstaničnih domena (donor fosforilne skupine je ATP) te se na taj način stvaraju vezna mjesta za signalne molekule (Slika 3). Vezanje signalnih molekula kao što su Grb2 i Sos dovodi do aktivacije proteina Ras i PI3K te se posljedično aktiviraju dva važna signalna puta, a to su Ras/MAPK i PI3K/Akt koji su odgovorni za staničnu proliferaciju i preživljavanje (Brambilla i Gazdar, 2009).



Slika 3. Signalni putovi EGFR-a (preuzeto i prilagođeno iz Brambilla i Gazdar, 2009)

Aktivnost EGFR-a u zdravim stanicama je strogo kontrolirana, međutim u malignim stanicama geni koji kodiraju receptor pomoću različitih mutacija (insercije, delecije i točkaste mutacije u eksonima 18 – 21) izbjegavaju kontrolne mehanizme. U NSCLC-u 85-90% svih mutacija čine delecija u eksonu 19 i točkasta mutacija L858R u eksonu 21 koje destabiliziraju inaktivni oblik EGFR-a, stoga se takvi tumori nazivaju „EGFR pozitivni“, dok se oni kod kojih nema mutacija nazivaju „EGFR negativni“ karcinomi pluća (<https://lcfamerica.org/research-grants/therapies/available-targeted-therapies/>). Ovakve promjene u genima dovode do dimerizacije i aktivacije receptora neovisno o vezanju liganda, a aktivacija receptora uzrokuje aktivaciju signalnih puteva (KRAS/BRAF/MEK/ ERK, PI3K/Akt, STAT) koji su u ovom slučaju odgovorni za specifično ponašanje tumorske stanice – neograničenu proliferaciju i replikaciju, indukciju angiogeneze, izbjegavanje inhibitora rasta i apoptoze te sposobnost širenja u okolna tkiva, ali i na udaljena mjesta u organizmu (Vyse i Huang, 2019).

1.4. INHIBITORI RECEPTORA EPIDERMALNOG FAKTORA RASTA

Razvoj terapije karcinoma pluća tekao je relativno sporo sve do napretka molekularne genetike i otkrića pogonskih mutacija, odnosno lijekova koji ih ciljano inhibiraju.

Inhibitori tirozin-kinaza koji djeluju na EGFR (EGFR-TKIs) su analozi ATP-a, a zaustavljaju signalni put EGFR-a vežući se na vezno mjesto za ATP na unutarstaničnoj domeni te na taj način sprječavaju autofosforilaciju i aktivaciju receptora (Seshacharyulu i sur., 2012). Mogu se podijeliti na lijekove prve, druge i treće generacije ovisno o tome vežu li se reverzibilno ili ireverzibilno na receptor, a do danas je FDA odobrio osam, a EMA šest lijekova. U Hrvatskoj su centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka za sve zemlje članice Europske unije temeljem stručne ocjene EMA-e odobrena četiri lijeka, i to: afatinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib (Tablica 1).

EGFR inhibitori su značajno poboljšali kvalitetu života i stopu preživljenja bolesnika oboljelih od NSCLC-a, karcinoma dojke te karcinoma gušterače, ali osim što se razvio problem rezistencije na njih (samim time i potreba za razvojem novih ciljanih lijekova za takve pacijente), ovi lijekovi imaju lakše i teže nuspojave (Shah i Shah, 2019).

Tablica 1. Trenutno odobreni EGFR inhibitori u Europi, Hrvatskoj i SAD-u (preuzeto i prilagođeno iz Shah i Shah, 2019)

EGFR-TKI	Odobren u SAD-u	Odobren u EU	Indikacije
Afatinib	12.7.2013.	25.9.2013.	NSCLC
Erlotinib	18.11.2004.	19.9.2005.	NSCLC Karcinom gušterače
Gefitinib	5.5.2003.	24.6.2009.	NSCLC
Osimertinib	13.11.2015.	1.2.2016.	NSCLC

1.4.1. Farmakodinamika

Selektivnost, ali i reverzibilnost inhibicije EGFR-a razlikuje se od lijeka do lijeka. Lijekovi prve generacije erlotinib i gefitinib su reverzibilni inhibitori receptora. Razlikuju se u selektivnosti pa je tako erlotinib selektivan prema „EGFR pozitivnim“ tumorima u kojima se javljaju mutacije u eksonima 19 i 21, dok je gefitinib selektivan prema „EGFR negativnim“ karcinomima pluća. Afatinib, lijek druge generacije, ireverzibilno se veže na receptor kao i lijek treće generacije osimertinib koji je selektivan prema tumorima s mutacijama u eksonima 19, 20 i 21 (Shah i Shah, 2019).

1.4.2. Farmakokinetika

Značajni utjecaj na bioraspoloživost EGFR inhibitora imaju brojni čimbenici. Hrana povećava bioraspoloživost erlotiniba, a smanjuje bioraspoloživost afatiniba pa primjena hrane s ovim lijekovima može utjecati na njihovu učinkovitost i sigurnost. S druge strane, hrana ne utječe na bioraspoloživost gefitiniba i osimertiniba. Na apsorpciju brojnih lijekova pa tako i na apsorpciju EGFR inhibitora utječe pH. Stoga, zajednička primjena s lijekovima koji podižu gastrički pH može povećati bioraspoloživost erlotiniba, smanjiti onu gefitiniba, dok na bioraspoloživost osimertiniba neće imati utjecaj, a trenutno nema podataka o tome kako takva primjena utječe na bioraspoloživost afatiniba (Shah i Shah, 2019).

Glavni enzim uključen u metabolizam erlotiniba, gefitiniba i osimertiniba je CYP3A4 (afatinib se ne metabolizira) pa će primjena ovih lijekova s inhibitorima CYP3A4 dovesti do njihove povećane koncentracije u plazmi te mogućih neželjenih učinaka, a primjena s induktorima CYP3A4 će smanjiti njihovu koncentraciju u plazmi, a samim time i učinkovitost. Pozornost treba obratiti i na CYP2D6 enzim odnosno na CYP2D6 spore metabolizatore kod kojih povećana koncentracija gefitiniba u plazmi dovodi do neželjenih učinaka. Erlotinib se metabolizira i putem CYP1A2 enzima kojeg inducira pušenje pa su kod pušača potrebne više doze ovog lijeka u odnosu na nepušače (Shah i Shah, 2019).

EGFR inhibitori se većim dijelom iz organizma eliminiraju fecesom: gefitinib 86% (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/123631>), afatinib 85,4% (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10184653>), erlotinib 83% (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/176870>), a osimertinib 68% (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71496458>).

Tablica 2. Farmakokinetika EGFR inhibitora odobrenih u Hrvatskoj (preuzeto i prilagođeno iz Shah i Shah, 2019)

EGFR-TKI	Apsorpcija $t_{\max}$ (h)	Utjecaj hrane na apsorpciju	Metabolizam	$t_{1/2}$ (h)	Aktivni metaboliti
Afatinib	2-5	Da ↓		37	Ne
Erlotinib	4	Da ↑	CYP3A4 CYP1A2	36	Da
Gefitinib	3-7	Ne	CYP3A4 CYP2D6	41-48	Da
Osimertinib	3-24	Ne	CYP3A4 CYP1A2	48	Da

1.4.3. Sigurnosni profil

Neželjeni učinci (nuspojave) mogu se podijeliti na one koje uzrokuje cijela skupina lijekova i na one koje uzrokuje pojedinačni lijek.

Neželjeni učinci do kojih dolazi kod primjene EGFR inhibitora su dermatološke reakcije, proljev, hepatotoksičnost, stomatitis, intersticijska bolest pluća i okularna toksičnost, dok kod primjene pojedinačnih lijekova, između ostalog, može doći i do pojave perforacije želuca, produljenja QT intervala, mučnine i povraćanja te abdominalne boli. Većina ovih nuspojava blage je prirode, međutim može doći i do pojave težih oblika koji utječu na kvalitetu života bolesnika, a mogu biti i životno ugrožavajući.

Dermatološke reakcije

Dermatološke reakcije su jedne od najčešćih, ali i najtežih neželjenih učinaka koji se javljaju kod primjene ovih lijekova. EGFR je eksprimiran u bazalnom sloju epidermisa gdje kontrolira stanični rast, proliferaciju i diferencijaciju te brzinu zarastanja rana. Inhibicija EGFR-a ugrožava rast i migraciju keratinocita čime se potiče ekspresija upalnih kemokina (Kozuki, 2016), a to se manifestira nuspojavama koje se kreću od običnog osipa pa sve do potencijalno fatalnih reakcija kao što su Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, erythema multiforme i ponekad anafilaksija. Blage nuspojave javile su se u 90% pacijenata liječenih afatinibom, 85% liječenih erlotinibom, 47% liječenih gefitinibom te 34-58% onih liječenih osimertinibom. Srednje teški neželjeni učinci su se također pojavili kod primjene ovih lijekova, ali u manjem postotku (afatinib 16%, erlotinib 14%, gefitinib 2%, osimertinib 0,7-1,1%), a zabilježeni su i slučajevi s pojavom po život opasnih nuspojava. Kod blagih nuspojava preporuča se upotreba emolijentnih krema, izbjegavanje izlaganja suncu, izbjegavanje iritansa te kratko tuširanje, a kod onih srednje teških i životno ugrožavajućih nuspojava potrebno je prekinuti terapiju određenim EGFR inhibitorom (Shah i Shah, 2019).

Proljev

Inhibicija EGFR-a eksprimiranog na epitelnim stanicama gastrointestinalnog trakta uzrokuje proljev koji može biti čak i po život opasan. Točan mehanizam koji dovodi do proljeva nije u potpunosti razjašnjen, ali smatra se da dolazi do poremećene regulacije intestinalne sekrecije klora uzrokovane inhibitornim djelovanjem lijekova na EGFR. Ovaj neželjeni učinak javio se u pacijenata liječenih afatinibom (96%), osimertinibom (58%), erlotinibom (54-62%) te gefitinibom (29%). Preporuča se liječenje antidijaroicima nakon prve pojave vodenaste stolice,

a u težim slučajevima javlja se i potreba za nadomještanjem elektrolita i tekućine, kako oralnim, tako i intravenskim putem. Također, teški neželjeni učinci zahtijevaju prestanak liječenja određenim lijekom, dok se kod onih blažih smanjuje doza (Shah i Shah, 2019).

Hepatotoksičnost

Najčešća manifestacija hepatotoksičnosti su povećane razine alanin-aminotransferaze (ALT) i aspartat-aminotransferaze (AST), međutim često dolazi i do teških oštećenja jetre.

U kliničkim istraživanjima utvrđene su abnormalnosti u razini jetrenih enzima kod 9,7% od 4257 pacijenata liječenih afatinibom, a od toga 0,2% takvih abnormalnosti bilo je fatalno. Došlo je i do povećanja jetrenih enzima kod pacijenata liječenih gefitinibom (11,4% ALT, 7,9% AST) te osimertinibom (12,2% ALT i AST). Do zatajenja jetre i hepatorealnog sindroma može doći u terapiji erlotinibom kod pacijenata s već postojećim oštećenjem jetre kao i kod onih s normalnom funkcijom jetre. Općenita preporuka prilikom liječenja EGFR inhibitorima je redovito praćenje razina serumskih transaminaza te prekid liječenja ako je došlo do teškog oštećenja jetre (Shah i Shah, 2019).

Stomatitis

Stomatitis je jedan od problematičnijih neželjenih učinaka EGFR inhibitora jer se manifestira kao upala usne šupljine koja zahvaća sluznicu, ali i zube te okolne desni. Simptomi variraju od blagog peckanja do bolnih vrijedova i puknuća u ustima (Vogel i Paul, 2016). Blaži oblik ove nuspojave javlja se u 71% pacijenata liječenih afatinibom, 29% liječenih osimertinibom, 17-22% liječenih erlotinibom te u 7% onih liječenih gefitinibom. Teži oblik stomatitisa moguć je kod primjene ovih lijekova (afatinib 15,4%, osimertinib 0,7%, erlotinib <1%, gefitinib 0,3%). Trenutno ne postoji značajan broj randomiziranih studija o liječenju stomatitisa uzrokovanog EGFR inhibitorima (Shah i Shah, 2019).

Intersticijska bolest pluća

U kliničkim studijama pojavnost intersticijske bolesti pluća (ILD) bila je 3,9% za osimertinib, 1,6% za afatinib, 1,3% za gefitinib te 1,1% za erlotinib. Opažena povezanost ovog neželjenog učinka s inhibiranim signalnim putem EGFR-a je moguće lažna jer ILD najvjerojatnije proizlazi iz karakteristika same populacije koja se liječi EGFR inhibitorima, a to su pacijenti oboljeli od NSCLC-a kod kojih već postoji veliki rizik od pojave ove bolesti. Preporučeni postupci nakon pojave ILD-a su prestanak liječenja EGFR inhibitorom te uvođenje steroida u terapiju (Shah i Shah, 2019).

Okularna toksičnost

Okularna toksičnost nije rijetka nuspojava prilikom primjene EGFR inhibitora, a u kliničkim studijama prijavljeno je najviše slučajeva keratokonjunktivitisa i keratitisa u pacijenata koji su se liječili erlotinibom (17,8% od ukupnog broja bolesnika). U 0,1% od 2462 bolesnika liječenih gefitinibom javio se keratitis, u 0,2% erozija rožnice te u 6,7% konjunktivitis. U kliničkim studijama s osimertinibom u 0,7% od 1142 bolesnika došlo je do pojave keratitisa, kao i u 0,7% od 4275 bolesnika liječenih afatinibom. Kod pojave, preporuča se pregled oftalmologa i prestanak primjene lijekova (Shah i Shah, 2019).

Neželjeni učinci pojedinih inhibitora EGFR

Erlotinib i gefitinib dovode do perforacije želuca. Osimertinib uzrokuje produljenje QT intervala za 16,2 ms, a iako je ova nuspojava blaga, posebno oprezan treba biti kod pacijenata koji imaju proljev zbog posljedične moguće neravnoteže elektrolita. Prilikom primjene osimertiniba opažena je i kardiomiopatija u 2,6% pacijenata te paronihija u 22-25% pacijenata. Paronihija je primijećena i kod 11-58% pacijenata liječenih afatinibom (Shah i Shah, 2019).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Rak pluća maligni je tumor respiratornog epitela koji se histopatološki može podijeliti na karcinom malih i karcinom ne-malih stanica pluća. Vodeći je uzrok smrti u svijetu te je najčešća maligna novotvorina u muškaraca, a treća po učestalosti u žena u Hrvatskoj. Do razvoja tumora u većini slučajeva dovodi pušenje cigareta, a sam rizik nastanka ovisi o životnoj dobi, intenzitetu pušenja te pušačkom stažu. Terapijski pristupi kod karcinoma pluća razvijali su se sporo do posljednjih desetak godina. Devedesetih godina prošlog stoljeća terapijske opcije za bolesnika u kasnijim stadijima karcinoma pluća bile su vrlo ograničene te je stopa preživljenja bila niska. Uvođenjem kemoterapijskih protokola temeljenih na platini u kombinaciji s taksanima, antimetabolitima te vinka alkaloidima preživljenje bolesnika se značajno poboljšalo te su ovi lijekovi i danas „zlatni standard“ u terapiji karcinoma pluća ne-malih stanica. Napretkom molekularnih istraživanja i otkrićem ključnih genetskih promjena („pogonskih mutacija“) koje dovode do nastanka karcinoma pluća započelo je ciljano liječenje ove bolesti. Jedna od takvih pogonskih mutacija je i mutacija u tirozin-kinazi receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) koja je omogućila razvoj novih lijekova, odnosno EGFR inhibitora (afatinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib).

Cilj ovog diplomskog rada je analizirati specifične nuspojave EGFR inhibitora odobrenih u liječenju ne-sitnostaničnog karcinoma pluća koje su prijavljene HALMED-u od 2009. godine do 31.5.2020. godine.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu analizirani su neželjeni učinci EGFR inhibitora odobrenih u liječenju ne-sitnostaničnog karcinoma pluća. Sve prijavljene nuspojave zaprimljene su u HALMED u razdoblju od 2009. do 2020. godine. Prikupljeni podaci bili su anonimni i nisu sadržavali osobne podatke pacijenata te su obrađeni deskriptivnom statistikom. Glavni računalni program za obradu podataka bio je Microsoft Excel (dio programskog paketa Microsoft Office 2016., Microsoft Corporation One Microsoft Way Redmond, WA, SAD).

Prijavljeni slučajevi nuspojava EGFR inhibitora analizirani su prema: spolu i dobi pacijenta, lijeku koji izaziva nuspojave, prijavitelju nuspojave, pripadnosti nuspojave prema organskom sustavu, najčešće prijavljivanoj nuspojavi te ozbiljnosti nuspojave. Poseban dio analize odnosio se na istodobnu primjenu EGFR inhibitora i drugih lijekova.

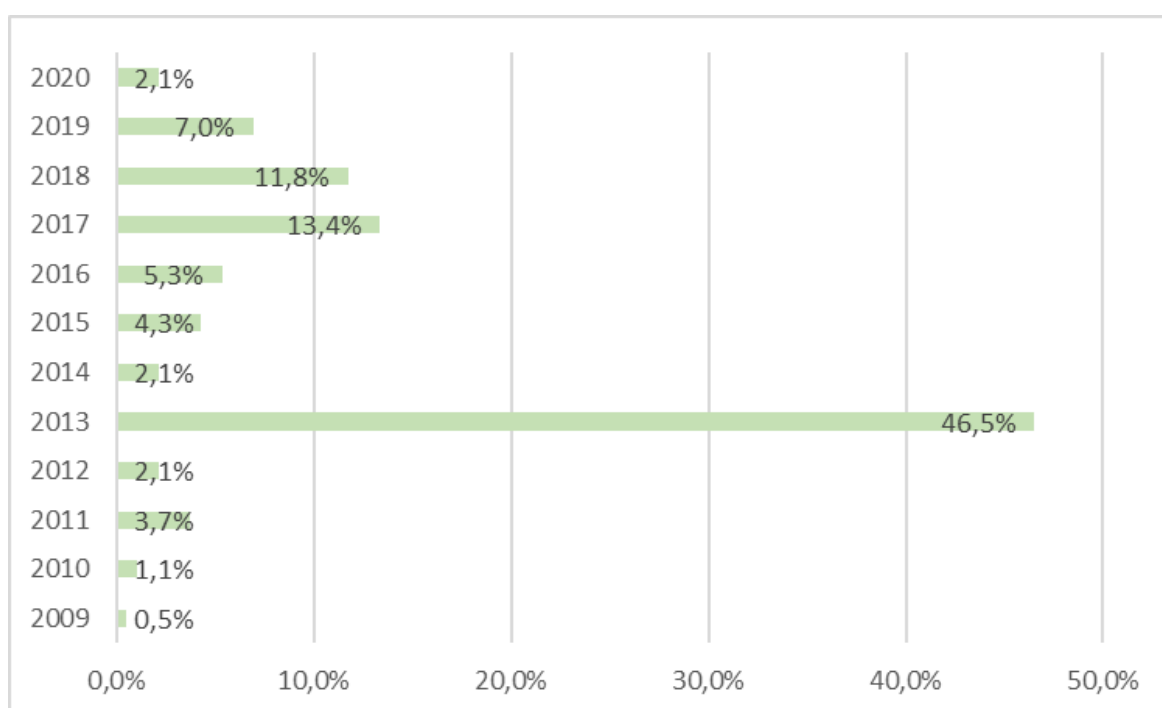
Određivanje pripadnosti nuspojave prema organskim sustavima obuhvaća klasifikaciju organskih sustava prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (*eng. Medical dictionary for regulatory activities, MedDRA*) čiji su prijevodi vidljivi na stranici HALMED-a (<http://Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27>). Takvu je klasifikaciju nuspojava potrebno koristiti pri izradi Sažetka opisa svojstava lijeka, Upute o lijeku i Periodičkog izvještaja o neškodljivosti lijeka. Prema ozbiljnosti nuspojave se dijele na ozbiljne i ostale. Ozbiljni štetni događaj je svaki štetni događaj koji uključuje smrt osobe, za život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećeg bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju/manu od rođenja te ostala medicinski značajna stanja (https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. REZULTATI

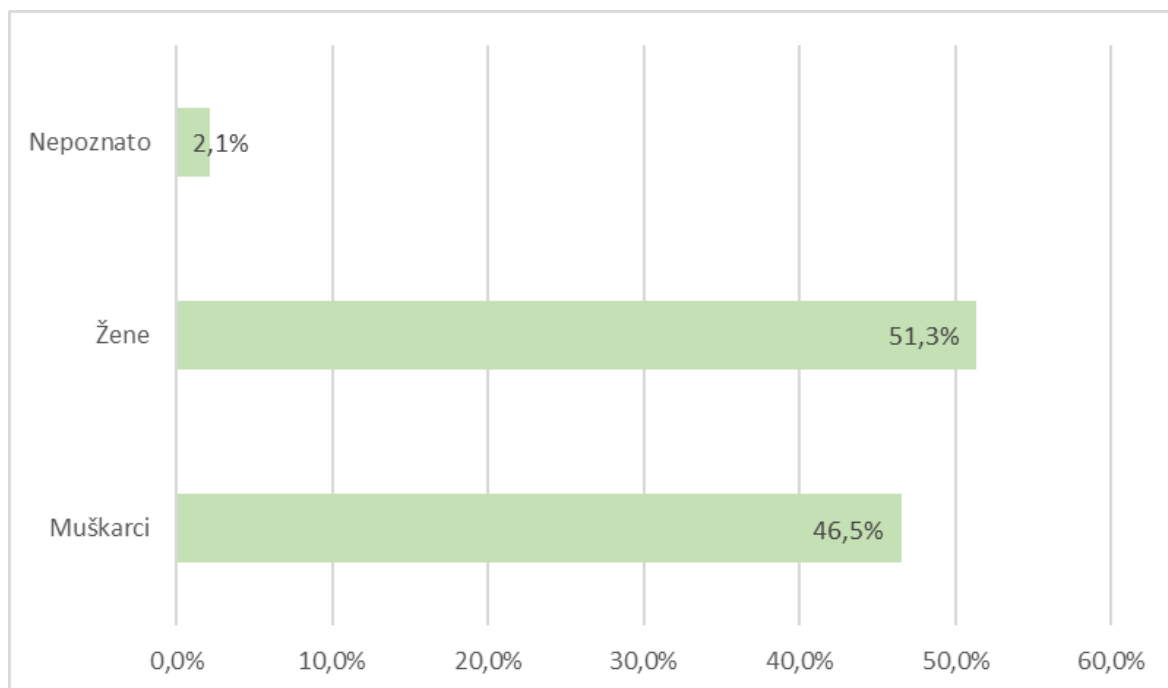
4.1.1. Demografski podaci

Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju od 2009. godine do 31.5.2020. prijavljeno je 187 slučajeva nuspojava EGFR inhibitora. Najveći broj nuspojava prijavljen je 2013. (N=87), nakon čega slijedi 2017. (N=25), a najmanji broj nuspojava prijavljen je 2010. (N=2) i 2009. godine (N=1) što se može vidjeti na Slici 4.

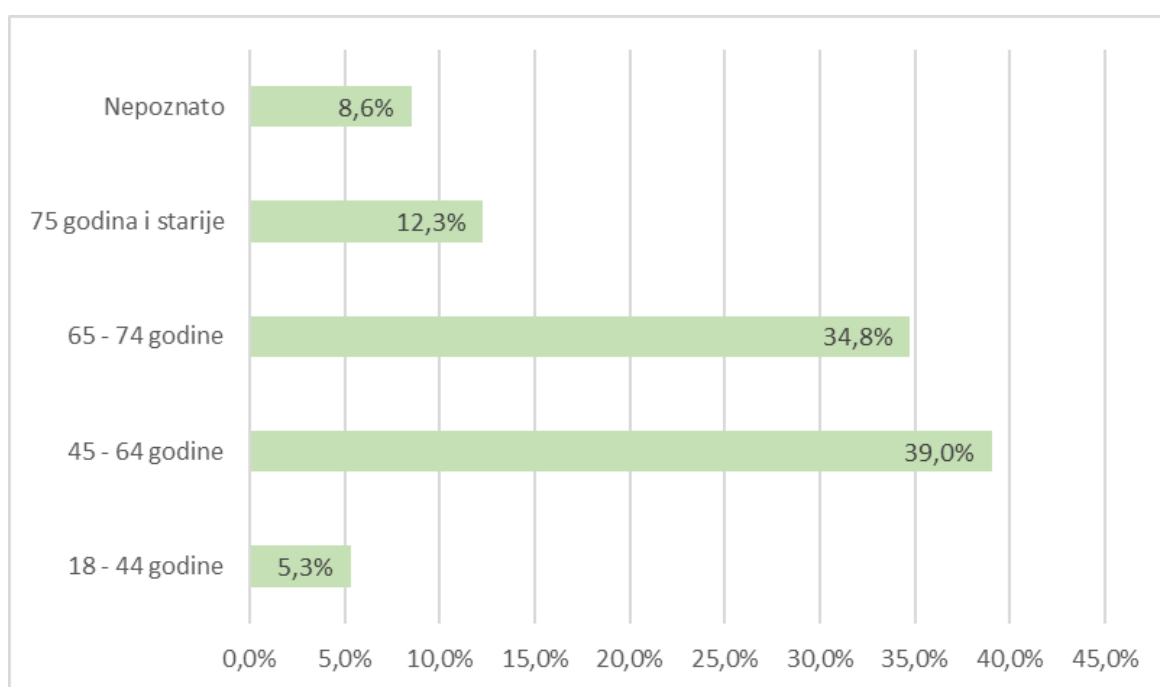


Slika 4. Udio prijava sumnji na nuspojave za EGFR inhibitore prema godinama prijavljivanja

Slika 5 prikazuje raspodjelu pacijenata prema spolu. Od sveukupnog broja prijavljenih nuspojava, 87 njih javilo se u muškaraca, a 96 u žena. Pacijenti su većinom imali između 45 i 64 godina (N=73), nakon čega slijede oni između 65 i 74 godina (N=65), zatim oni stariji od 75 godina (N=23), a najmanje je bilo onih između 18 i 44 godina (N=10), što se može vidjeti na Slici 6.



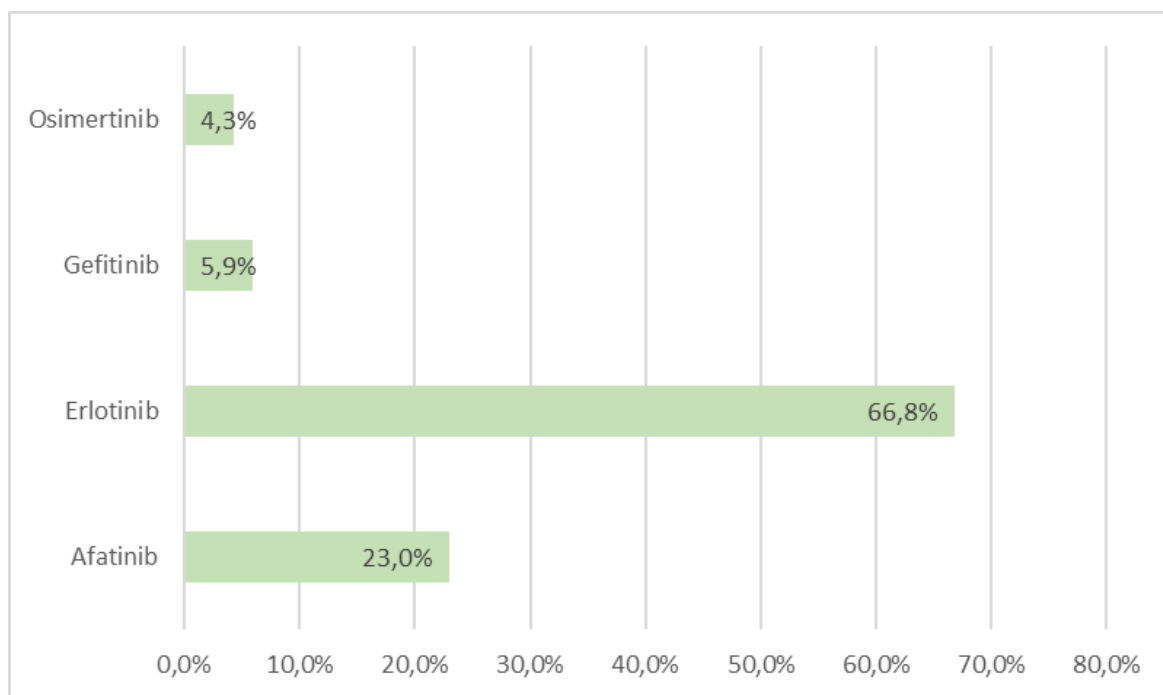
Slika 5. Udio bolesnika s prijavljenim nuspojavama EGFR inhibitora prema spolu



Slika 6. Udio bolesnika s prijavljenim nuspojavama EGFR inhibitora prema dobnim skupinama

4.1.2. Prijavljeni lijekovi

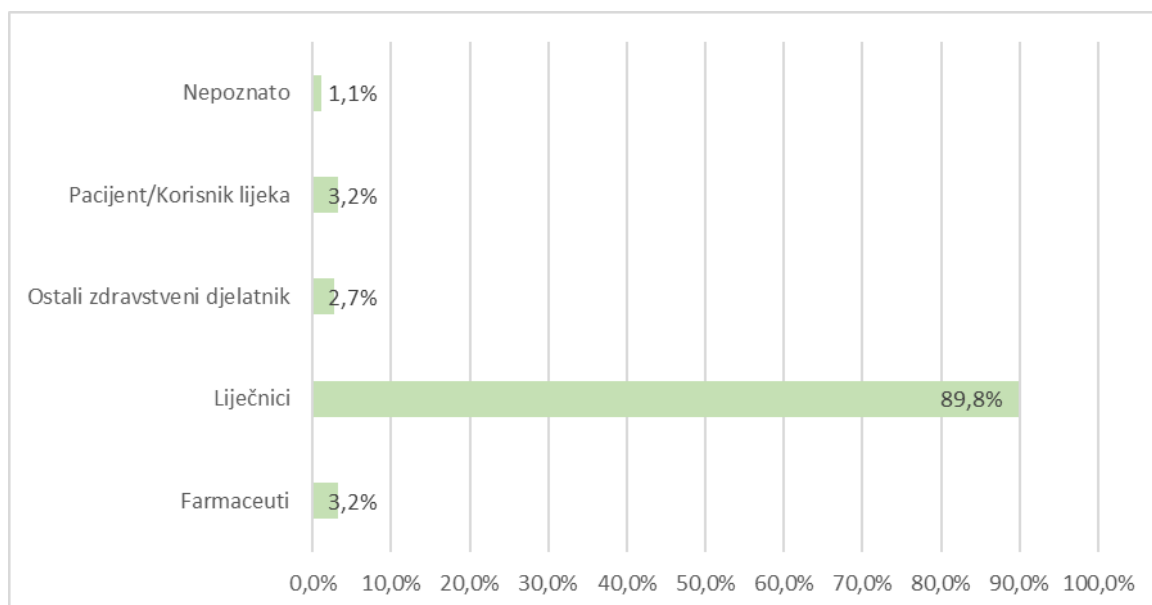
Prijavljeni EGFR inhibitori koji uzrokuju nuspojave bili su afatinib, erlotinib, gefitinib i osimertinib. Na Slici 7 prikazan je udio prijavljenih slučajeva za svaki od navedenih lijekova. Najviše prijavljenih nuspojava uzrokovao je erlotinib (N=125) kojeg slijede afatinib (N=43) i gefitinib (N=11), a najmanje nuspojava uzrokovao je osimertinib (N=8).



Slika 7. Udio prijava sumnji na nuspojave prema lijekovima koji ih uzrokuju

4.1.3. Prijavitelji nuspojava

Među prijaviteljima nuspojava najviše se ističu liječnici (N=168) koje slijede farmaceuti (N=6), zatim pacijenti/korisnici lijekova (N=6) te na kraju ostali zdravstveni djelatnici (N=5).

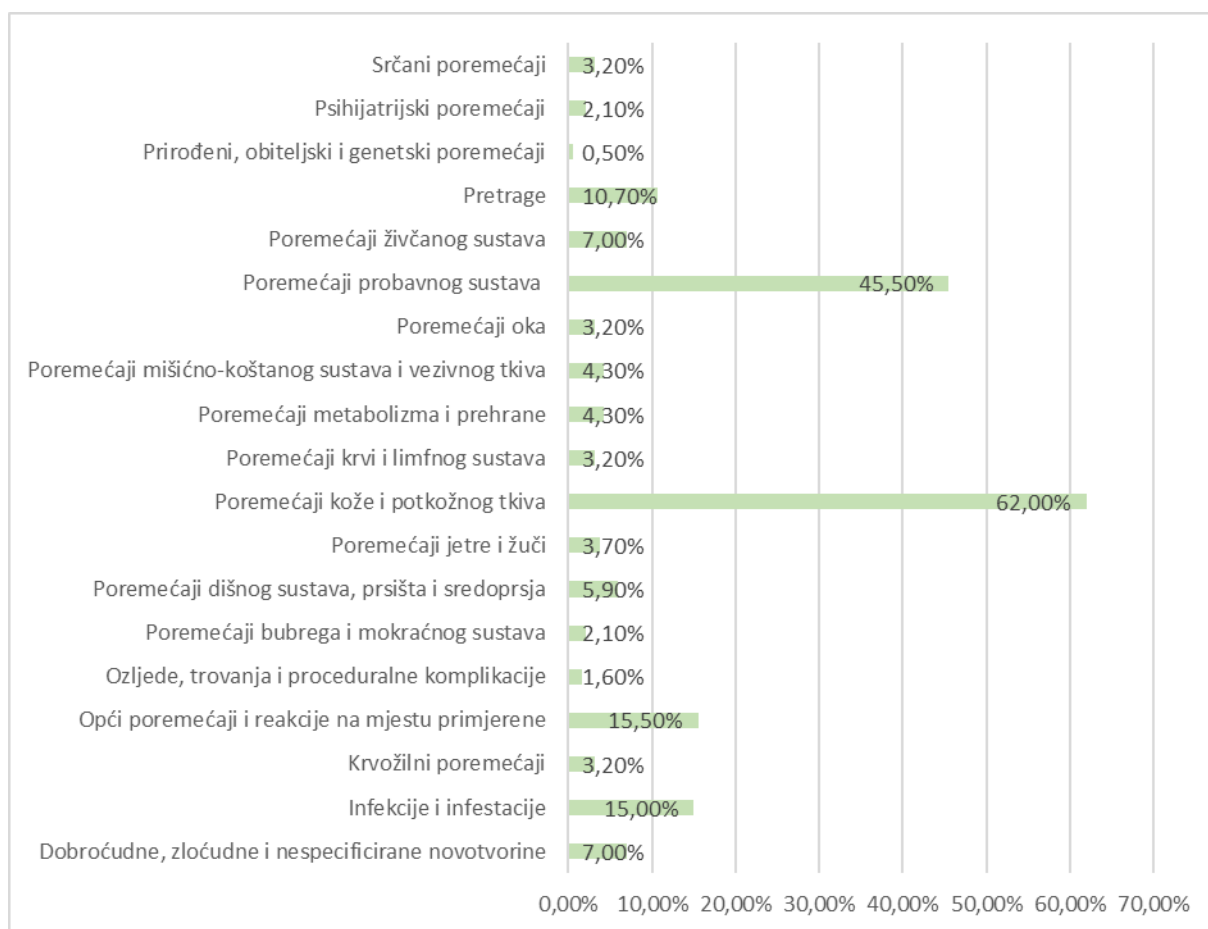


Slika 8. Udio bolesnika s prijavljenim nuspojavama EGFR inhibitora prema prijaviteljima

4.1.4. Prijavljene nuspojave

Nuspojave prema organskim sustavima

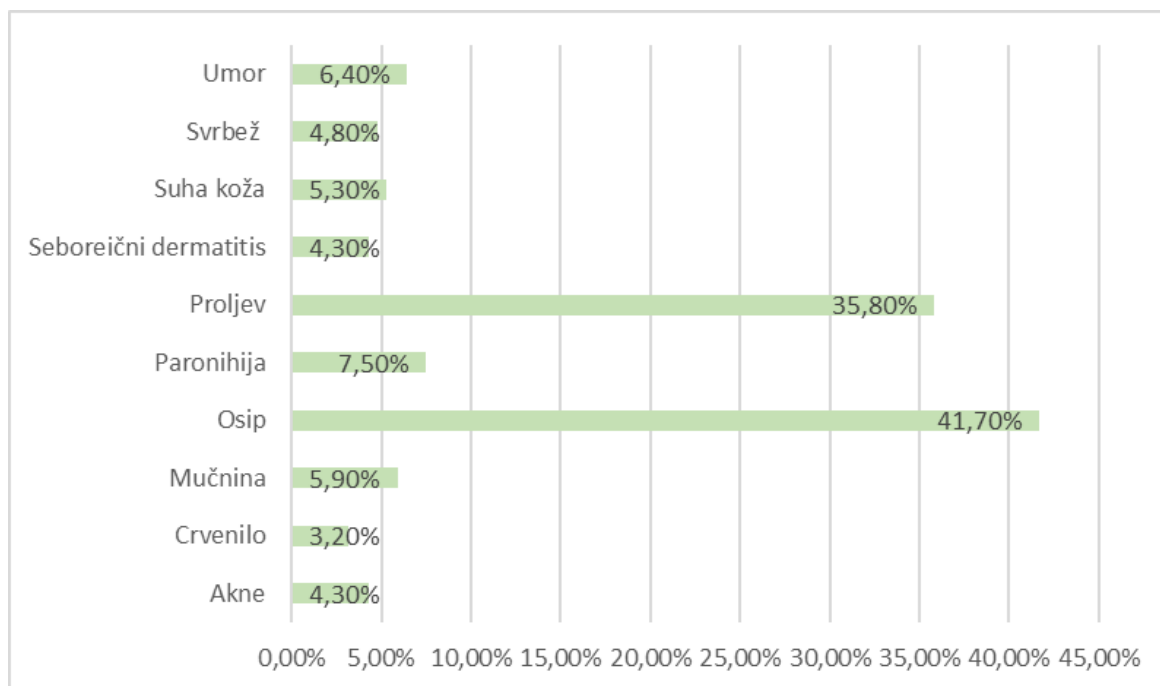
Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA (Slika 9). Najveći broj nuspojava zabilježen je za organski sustav (*eng. System Organ Class, SOC*) *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (N=116) te *Poremećaji probavnog sustava* (N=85). Najmanji broj prijava sumnji na nuspojave prijavljen je za SOC *Poremećaji bubrega i mokraćnih puteva* (N=4), odnosno za SOC *Ozljede, trovanja i komplikacije prilikom liječenja* N=(3).



Slika 9. Udio bolesnika s prijavljenim nuspojavama EGFR inhibitora prema organskim sustavima

Najčešće prijavljivane nuspojave

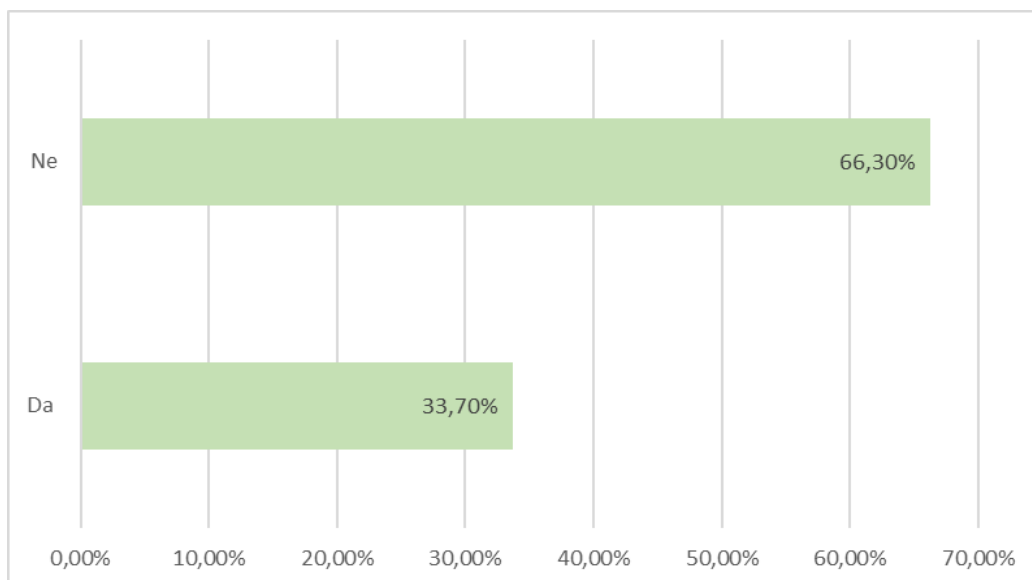
Slika 10 prikazuje najčešće prijavljivane nuspojave unutar pojedinih organskih sustava. Kao najučestalija nuspojava prijavljen je osip (N=78) kojeg slijedi proljev (N=67), a najmanje prijavljivane nuspojave su akne (N=8) i seboreični dermatitis (N=8) te crvenilo (N=6).



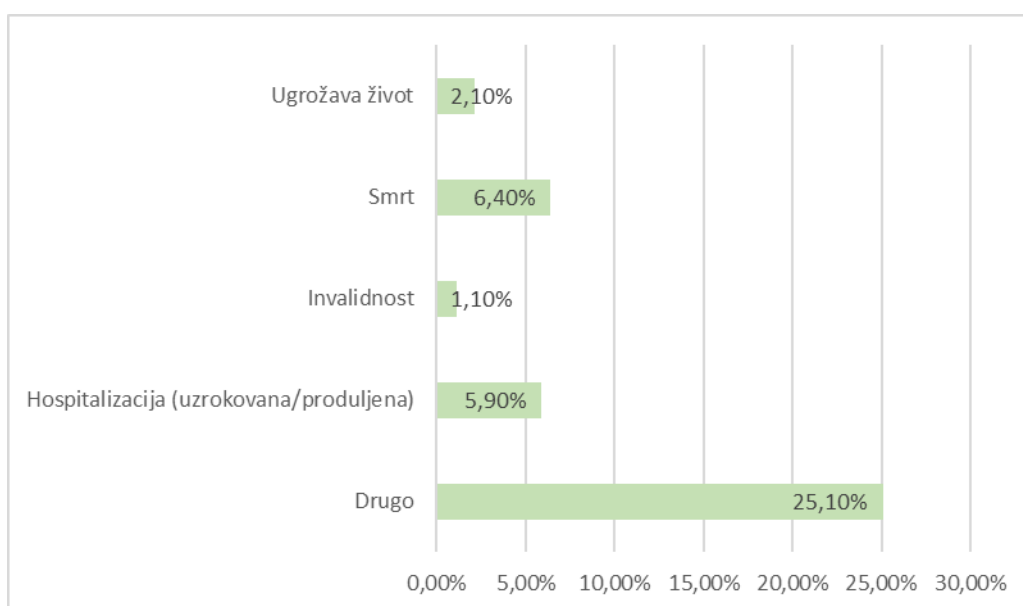
Slika 10. Udio prijavljenih specifičnih nuspojava EGFR inhibitora prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove

Ozbiljne nuspojave

Od 187 slučajeva prijavljenih nuspojava EGFR inhibitora, njih 63 je bilo ozbiljnih, a 124 neozbiljnih. Ishod ozbiljnih nuspojava u većini slučajeva bio je nepoznat (N=47), a u određenim slučajevima došlo je do smrti (N=12) ili hospitalizacije (N=11) pacijenata (Slika 11 i 12).



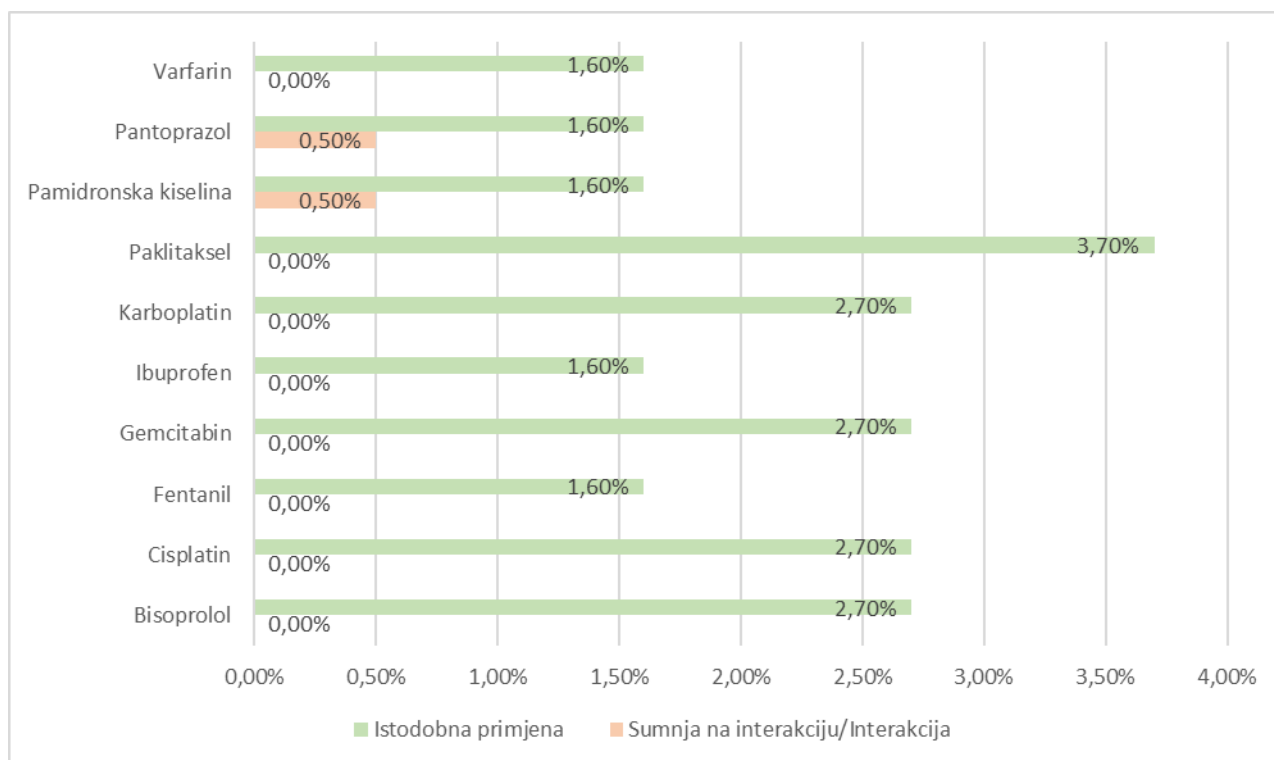
Slika 11. Udio prijavljenih sumnji na nuspojave prema ozbiljnosti



Slika 12. Udio prijava ozbiljnih nuspojava EGFR inhibitora prema kriteriju ozbiljnosti

Istodobna primjena lijekova

U istodobnoj primjeni s EGFR inhibitorima koristili su se različiti lijekovi: od citostatika paklitaksela i karboplatine, cisplatine i gemcitabina, do analgetika ibuprofena i fentanila te ostalih (Slika 13). Prilikom zajedničke primjene došlo je do interakcije između EGFR inhibitora te pantoprazola i pamidronske kiseline.



Slika 13. Udio istodobne primjene EGFR inhibitora i drugih lijekova

4.2. RASPRAVA

Cilj ovog diplomskog rada bio je analizirati specifične nuspojave EGFR inhibitora odobrenih u liječenju ne-sitnostaničnog karcinoma pluća. Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode od 2009. godine do 31.5.2020. prijavljeno je 187 slučajeva sumnji na nuspojave.

Najviše nuspojava bilo je prijavljeno 2013. godine, a najmanje 2009. godine. Od ukupnog broja prijavljenih nuspojava 46,5% njih javilo se u muškaraca, a 51,3% u žena. Veći udio prijavljenih nuspojava u žena može se objasniti time što je sama pojavnost nuspojava u žena veća (Macolić-Šarinić, 2015). Pacijenti su većinom imali između 45 i 64 godina (39,0%), nakon čega slijede oni između 65 i 74 godina (34,8%), a najmanje je bilo onih između 18 i 44 godina (5,3%) što potvrđuje činjenicu da je najveća pojavnost karcinoma pluća u šezdesetim i sedamdesetim godinama života (<https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2017-final.pdf>).

Prijavljeni EGFR inhibitori koji uzrokuju nuspojave bili su afatinib, erlotinib, gefitinib i osimertinib. Erlotinib, lijek prve generacije, uzrokovao je najveći broj nuspojava (66,8%), njega slijede afatinib (23,0%) i gefitinib (5,9%) dok je najmanje nuspojava (4,3%) uzrokovao osimertinib koji je lijek treće generacije (Shah i Shah, 2019). Ovakve vrijednosti moguće je objasniti i potrošnjom lijekova u razdoblju od 2009. do 2018. godine. Najveću potrošnju imao je erlotinib (138 882 684 kn) kojeg slijede afatinib (16 783 494 kn) i gefitinib (14 540 614 kn), a osimertinib, kao najnovije odobren lijek, imao je najmanju potrošnju (6 862 633 kn). Ovi podaci su dostupni na stranicama HALMED-a (<http://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjesca-o-prometu-lijekova/>).

Među prijaviteljima nuspojava najviše je bilo liječnika (89,8%). U HALMED-ovim *Izvyješćima o prijavama sumnji na nuspojave lijekova* u razdoblju od 2009. do 2019. godine moguće je vidjeti da su liječnici oni koji u najvećem broju prijavljuju sumnje na nuspojave za sve skupine lijekova, a to se može objasniti time da liječnici propisuju terapiju i prate bolesnika tijekom iste (http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2018.pdf).

S druge strane, najmanje nuspojava su prijavljivali ostali zdravstveni djelatnici (5,9%).

Dermatološke reakcije su bile najčešće prijavljivane (62,0%) nuspojave EGFR inhibitora koji u bazalnom sloju epidermisa inhibiraju rast i migraciju keratinocita čime dovode do pojave specifičnih neželjenih učinaka koji su bili prijavljivani u sljedećem udjelu: osip (41,7%), suha koža (5,3%), svrbež (4,8%), seboreični dermatitis i akne (4,3%) te crvenilo (3,2%). Takvi podaci potvrđeni su i drugim studijama gdje se navodi da najviše dermatoloških nuspojava

izaziva afatinib, a najmanje osimertinib (Shah i Shah, 2019). Drugi najčešće prijavljivani neželjeni učinci nakon dermatoloških reakcija, bili su poremećaji probavnog sustava (45,5%). Inhibicija EGFR-a na epitelnim stanicama gastrointestinalnog trakta dovodi do proljeva i mučnine te su ove nuspojave bile prijavljivane u 35,8%, odnosno 5,9% slučajeva. Literatura potvrđuje ove podatke te ujedno navodi da najviše ovakvih učinaka izaziva afatinib, a najmanje gefitinib (Shah i Shah, 2019). Poremećaje probavnog sustava slijede opći poremećaji koji čine 15,5% te infekcije i infestacije koje čine 15% prijavljivanih slučajeva. Unutar skupine općih poremećaja ističe se umor (6,4%), a kao najčešća infekcija prijavljivala se paronihija (7,5%). Različite studije potvrđuju pojavu paronihije u pacijenata liječenih afatinibom (11-58%) te osimertinibom (22-25%) (Shah i Shah, 2019).

Također, kao čest oblik infekcije javlja se i stomatitis, iako u Hrvatskoj nema prijavljenih slučajeva ove nuspojave (Shah i Shah, 2019). Manje zastupljene prijavljivane nuspojave bili su poremećaji dišnog sustava (5,9%), ali je opažena povezanost ovih neželjenih učinaka s EGFR inhibicijom moguće lažna jer ovi poremećaji vjerojatno proizlaze iz karakteristika same populacije ispitanika, a to su pacijenti oboljeli od NSCLC-a kod kojih već postoji rizik od pojave ovakvih poremećaja (Shah i Shah, 2019). Neželjene učinke u obliku poremećaja jetre i žuči javilo se u 3,7% bolesnika. Najčešća manifestacija takvih poremećaja je povećana razina jetrenih enzima što potvrđuju druga istraživanja te navode povećanje prilikom primjene afatiniba (9,7%), gefitiniba (11,4% ALT i 7,9% AST) i osimertiniba (12,2%) (Shah i Shah, 2019). U ovom istraživanju su među najmanje prijavljivanim neželjenim učincima bili poremećaji oka (3,2%) te srčani poremećaji (3,2%). U literaturi se mogu pronaći podaci o pojavi okularne toksičnosti u pacijenata liječenih erlotinibom (17,8% od ukupnog broja bolesnika), gefitinibom (7% od ukupnog broja bolesnika) te afatinibom i osimertinibom (0,7% od ukupnog broja bolesnika), a u 2,6% pacijenata liječenih osimertinibom javila se kardiomiopatija kao poremećaj rada srca (Shah i Shah, 2019).

Od sveukupnog broja prijavljenih nuspojava EGFR inhibitora, njih 33,7% je bilo ozbiljnih, a 66,3% neozbiljnih. Ishod ozbiljnih nuspojava u većini slučajeva bio je nepoznat (23,1%), a u određenim slučajevima došlo je do smrti (6,4%), hospitalizacije (5,9%) pacijenata ili njihove invalidnosti (1,1%).

U istodobnoj primjeni s EGFR inhibitorima najviše su se koristili paklitaksel (3,7%) te podjednako karboplatin, cisplatin i gemcitabin (2,7%) što potvrđuje činjenicu da je kombinirana terapija prvi izbor liječenja pacijenata u kasnijim stadijima karcinoma pluća (Zappa i Mousa, 2016). Također, prilikom zajedničke primjene došlo je do interakcije između EGFR inhibitora te pantoprazola (0,5%). Na apsorpciju EGFR inhibitora utječe pH, a zajednička primjena s

lijekovima koji podižu gastrički pH (pantoprazol) može povećati bioraspoloživost erlotiniba, a smanjiti onu gefitiniba (Shah i Shah, 2019) te bi stoga trebalo razdvojiti primjenu ovih lijekova (Kucharczuk i sur., 2018).

5. ZAKLJUČCI

Cilj ovog diplomskog rada bio je analizirati specifične neželjene učinke EGFR inhibitora odobrenih u liječenju ne-sitnostaničnog karcinoma pluća koji su prijavljeni Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju od 2009. godine do 31.5.2020., a rezultati ovog istraživanja dovode do slijedećih zaključaka:

1. Ukupan broj prijavljenih nuspojava bio je 187.
2. Najveći broj prijavljenih neželjenih učinaka bio je 2013. godine.
3. Nuspojave su prijavljene u bolesnika oba spola (46,5% muškaraca i 51,3% žena) koji su najviše pripadali starosnoj skupini od 45 do 64 godina (39,0%).
4. Najviše neželjenih učinaka izazvali su erlotinib (66,8%) te afatinib (23,0%).
5. Najčešće prijavljivane nuspojave pripadale su poremećajima kože i potkožnog tkiva (62,0%), od kojih je najviše bilo osipa (41,7%) te poremećajima gastrointestinalnog sustava (45,5%), poput proljeva (35,8%).
6. Najzastupljeniji specifični neželjeni učinci bili su osip (41,7%), proljev (35,8%) i paronihija (7,5%).
7. Bilo je 33,7% slučajeva ozbiljnih nuspojava od kojih je 6,4% dovelo do smrti i 5,9% do hospitalizacije.
8. Pantoprazol je ušao u interakciju s EGFR inhibitorima.

Dobiveni rezultati i sveukupno poznavanje neželjenih učinaka EGFR inhibitora, temeljeno na razumijevanju njihovih složenih farmakoloških karakteristika, omogućuju predviđanje, pravovremeno sprječavanje te pravilno liječenje nuspojava, a sve s ciljem postizanja očekivane djelotvornosti i sigurnosti uz održanu kvalitetu života bolesnika.

6. LITERATURA

1. Alexandrov L, Ju Y, Hasse K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zainal S et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*, 2016, 354, 618-622.
2. Arajuo H, Horn L, Merritt R, Shilo K, Xu-Welliver M, Carbone P. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. U: Abeloff's clinical oncology. Niederhuber J, Armitage J, Kastan M, Doroshow J, Tepper J., urednici, Philadelphia, Elseviler, 2020, str. 1108-1128
3. Basic structure of EGFR.
https://www.researchgate.net/figure/a-Basic-Structure-of-EGFR-demonstrating-relevant-domains-I-The-extracellular_fig4_24356047, pristupljeno 30.3.2020.
4. Brambilla E, Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. *Eu Respir J*, 2009, 33, 1485-1497.
5. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144, 646-74
6. Horn L, Lovly C. Neoplasms of the lung. U: Harrison's principles of internal medicine. Jameson J, Kasper D, Longo D, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J, urednici, New York, Mc Graw-Hill, 2018, str. 537-555
7. Izvješća o potrošnji lijekova.
<http://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjescia-o-prometu-lijekova/>, pristupljeno 26.6.2020.
8. Izvješće o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2018. godini.
http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2018.pdf, pristupljeno 29.6.2020.
9. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46, 291-298 .
10. Kucharczuk C, Gantesky A, Vozniak J. Drug-drug interactions, safety, and pharmacokinetics of EGFR tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell Lung cancer. *J Adv Pract Oncol*, 2018, 9, 189-200
11. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan O, Yang Y, Buchanan P. Lung cancer: biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1856, 189-210.

12. Lung adenocarcinoma.
<https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer/lung-adenocarcinoma>, pristupljeno 30.3.2020.
13. Lung fact sheet, 2018.
<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>, pristupljeno 26.3.2020.
14. Macolić-Šarinić V. Nuspojave lijekova i medicinskih proizvoda. U: Farmakoterapijski priručnik. Francetić I i sur., urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 10-19
15. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Afatinib, CID=10184653.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10184653>, pristupljeno 29.6.2020.
16. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Erlotinib, CID=176870.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/176870>, pristupljeno 29.6.2020.
17. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Gefitinib, CID=123631.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/123631>, pristupljeno 29.6.2020.
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Osimertinib, CID=71496458.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71496458>, pristupljeno 29.6.2020.
19. Preporuke o načinu navođenja nuspojava prema učestalosti (CIOMS III) i klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima (MedDRA-i).
<http://Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27>, pristupljeno 19.6.2020.
20. Rak pluća.
<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-pluca-i-disnih-putova/rak-pluca>, pristupljeno 26.3.2020.
21. Registar za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2017.
<https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2017-final.pdf>, pristupljeno 26.3.2020.
22. Seshacharyulu P, Ponnusamy M, Haridas D, Jain M, Ganti A, Batra S. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16, 15-31.

23. Shah R, Shah D. Safety and Tolerability of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors in Oncology. *Drug Saf*, 2019, 42, 181-198.
24. Svjetski dan raka 2020.
<https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-raka-2020/>, pristupljeno 26.3.2020.
25. Vogel WH, Paul J. Management strategies for adverse events associated with EGFR TKIs in non-small cell lung cancer. *J Adv Pract Oncol*, 2016, 7, 723-35.
26. Vyse S, Huang P. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2019, 4, 5.
27. What targeted therapies are currently available?
<https://lcfamerica.org/research-grants/therapies/available-targeted-therapies/>, pristupljeno 28.3.2020.
28. Zakon o lijekovima.
https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html, pristupljeno 19.6.2020.
29. Zappa ., Mousa S. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5, 288-300.

7. SAŽETAK/SUMMARY

7.1. SAŽETAK

Otkriće ključnih onkogenih mutacija pojedinih receptorskih tirozin-kinaza koje dovode do nastanka ne-sitnostaničnog karcinoma pluća, a posebno otkriće mutacija u receptoru epidermalnog faktora rasta, dovelo je do razvoja ciljanog liječenja oboljelih. Cilj ovog diplomskog rada bio je analizirati specifične neželjene učinke EGFR inhibitora odobrenih u liječenju ne-sitnostaničnog karcinoma pluća koji su prijavljeni Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode od 2009. godine do 31.5.2020. Prijavljeni slučajevi nuspojava EGFR inhibitora analizirani su prema: ukupnom broju prijavljenih slučajeva nuspojava, spolu i dobi pacijenta, lijeku koji izaziva nuspojave, prijavitelju nuspojava, pripadnosti nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (*eng. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*) te ozbiljnosti nuspojava. Poseban dio analize odnosio se na istodobnu primjenu EGFR inhibitora i drugih lijekova. Ukupno je zaprimljeno 187 prijava sumnji na nuspojavu. Najveći broj pacijenata pripadao je starosnoj skupini između 45 i 64 godina, bilo je više žena od muškaraca, a najviše nuspojava izazvali su erlotinib i afatinib. Najviše neželjenih učinaka prijavljeno je kao poremećaji kože i potkožnog tkiva. Najviše prijavljivana specifična nuspojava bila je osip, bilo je 63 ozbiljnih nuspojava (12 nuspojava je uzrokovalo smrt, 11 hospitalizaciju pacijenata), a u većini slučajeva EGFR inhibitori su ulazili u interakciju s pantoprazolom. Dobiveni rezultati i sveukupno znanje o neželjenim učincima EGFR inhibitora omogućuju njihovo pravovremeno sprječavanje te pravilno liječenje ukoliko ipak dođe do pojave istih.

7.2. SUMMARY

The identification of oncogenic activation of particular receptor tyrosine-kinases in some advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) tumors, especially mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) has led to a paradigm shift and the development of specific molecular treatments for patients. The aim of our study is to describe adverse drug reactions of EGFR inhibitors approved only for the treatment of NSCLC reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia (HALMED) until May 31, 2020. Data were analyzed in respect to the total number of reports, demographic characteristics of the patients, suspected drug, reporter qualification, MedDRA Preferred Terms, seriousness and suspected/interacting active compounds. HALMED received 187 reports related to NSCLC EGFR inhibitors. Most patients belong to 45 – 64 age group. The highest number of cases were reported for erlotinib and afatinib. Most ADRs belonged to the skin and subcutaneous tissue disorders. Most frequently reported MedDRA Preferred Terms was rash. There were 63 serious ADRs (12 of them caused death and 11 of them led to hospitalization). In the highest number of cases pantoprazole was reported as the suspected/interacting drug. The knowledge of ADRs enables prevention and adequate management of the ADRs of these important class of drugs.

8. PRILOZI

8.1. Kratice

1. ACTH – adrenokortikotropni hormon, *eng. Adrenocorticotropic hormone*
2. ALK – kinaza anaplastičnog limfoma, *eng. Anaplastic lymphoma kinase*
3. ALT – alanin transaminaza, *eng. Alanine transaminase*
4. AST – aspartat transaminaza, *eng. Aspartate transaminase*
5. ATP – adenzin trifosfat, *eng. Adenosine triphosphate*
6. CYP1A2 – citokrom P450 1A2, *eng. Cytochrome P450 1A2*
7. CYP2D6 – citokrom P450 2D6, *eng. Cytochrome P450 2D6*
8. CYP3A4 – citokrom P450 3A4, *eng. Cytochrome P450 3A4*
9. ECOG PS – *eng. Eastern cooperative oncology group performance status*
10. EGF – epidermalni faktor rasta, *eng. Epidermal growth factor*
11. EGFR – receptor epidermalnog faktora rasta, *eng. Epidermal growth factor receptor*
12. EGFR-TKIs – inhibitori EGFR tirozin kinaze, *eng. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors*
13. EMA – Europska agencija za lijekove, *eng. European medicines agency*
14. FDA – Američka agencija za hranu i lijekove, *eng. Food and drug administration*
15. HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
16. HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo
17. IARC – Međunarodna agencija za istraživanje raka, *eng. International Agency for Research on Cancer*
18. LCAC – karcinom velikih stanica pluća, *eng. Large cell lung cancer*
19. MedDRA – Medicinski rječnik za regulatorne poslove, *eng. Medical Dictionary for Regulatory Activities*
20. NSCLC – ne-sitnostanični karcinom pluća/karcinom ne-malih stanica pluća, *eng. Non-small cell lung cancer*
21. PTHrP – protein sličan paratireidnom hormonu, *eng. Parathyroid hormone-related protein*
22. RTK – receptorska tirozin kinaza, *eng. Receptor tyrosine kinase*
23. SCC – karcinom pločastih stanica pluća, *eng. Squamous cell cancer*
24. SCLC – sitnostanični karcinom pluća/ karcinom malih stanica pluća, *eng. Small cell lung cancer*

**9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION
CARD**

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

SIGURNOSNI PROFIL INHIBITORA RECEPTORA EPIDERMALNOG FAKTORA RASTA ODOBRENIH U LIJEČENJU NE-SITNOSTANIČNOG KARCINOMA PLUĆA

Dora Kober

SAŽETAK

Otkriće ključnih onkogenih mutacija pojedinih receptorskih tirozin-kinaza koje dovode do nastanka ne-sitnostaničnog karcinoma pluća, a posebno otkriće mutacija u receptoru epidermalnog faktora rasta, dovelo je do razvoja ciljanog liječenja oboljelih. Cilj ovog diplomskog rada bio je analizirati specifične neželjene učinke EGFR inhibitora odobrenih u liječenju ne-sitnostaničnog karcinoma pluća koji su prijavljeni Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode od 2009. godine do 31.5.2020. Prijavljeni slučajevi nuspojava EGFR inhibitora analizirani su prema: ukupnom broju prijavljenih slučajeva nuspojava, spolu i dobi pacijenta, lijeku koji izaziva nuspojave, prijavitelju nuspojava, pripadnosti nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (eng. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) te ozbiljnosti nuspojava. Poseban dio analize odnosio se na istodobnu primjenu EGFR inhibitora i drugih lijekova. Ukupno je zaprimljeno 187 prijava sumnji na nuspojavu. Najveći broj pacijenata pripadao je starosnoj skupini između 45 i 64 godina, bilo je više žena od muškaraca, a najviše nuspojava izazvali su erlotinib i afatinib. Najviše neželjenih učinaka prijavljeno je kao poremećaji kože i potkožnog tkiva. Najviše prijavljivana specifična nuspojava bila je osip, bilo je 63 ozbiljnih nuspojava (12 nuspojava je uzrokovalo smrt, 11 hospitalizaciju pacijenata), a u većini slučajeva EGFR inhibitori su ulazili u interakciju s pantoprazolom. Dobiveni rezultati i sveukupno znanje o neželjenim učincima EGFR inhibitora omogućuju njihovo pravovremeno sprječavanje te pravilno liječenje ukoliko ipak dođe do pojave istih.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 34 stranica, 13 grafičkih prikaza, 2 tablice i 29 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: ne-sitnostanični karcinom pluća, EGFR inhibitori, nuspojave

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, znanstvena suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: Srpanj, 2020.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

ADVERSE DRUG REACTIONS OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS APPROVED FOR TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Dora Kober

SUMMARY

The identification of oncogenic activation of particular receptor tyrosine-kinases in some advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) tumors, especially mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) has led to a paradigm shift and the development of specific molecular treatments for patients. The aim of our study is to describe adverse drug reactions of EGFR inhibitors approved only for the treatment of NSCLC reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia (HALMED) until May 31, 2020. Data were analyzed in respect to the total number of reports, demographic characteristics of the patients, suspected drug, reporter qualification, MedDRA Preferred Terms, seriousness and suspected/interacting active compounds. HALMED received 187 reports related to NSCLC EGFR inhibitors. Most patients belong to 45 – 64 age group. The highest number of cases were reported for erlotinib and afatinib. Most ADRs belonged to the skin and subcutaneous tissue disorders. Most frequently reported MedDRA Preferred Terms was rash. There were 63 serious ADRs (12 of them caused death and 11 of them led to hospitalization). In the highest number of cases pantoprazole was reported as the suspected/interacting drug. The knowledge of ADRs enables prevention and adequate management of the ADRs of these important class of drugs.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 34 pages, 13 figures, 2 tables and 29 references. Original is in Croatian language.

Keywords: non-small cell lung cancer, EGFR inhibitors, adverse drug reactions

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Nikica Mirošević Skvrce, Ph.D. Research Assistant, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July, 2020.