

# Sigurnosni profil inhibitora kinaze anaplastičnog limfoma odobrenih u liječenju karcinoma pluća nemalih stanica

---

**Budeš, Andrea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:163:566371>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-31**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Andrea Budeš**

**Sigurnosni profil inhibitora kinaze anaplastičnog  
limfoma odobrenih u liječenju karcinoma pluća  
ne-malih stanica**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, rujan 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 i komentorici dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce na mentorstvu, uloženom trudu, strpljenju i potpori tijekom izrađivanja rada.*

*Hvala svim prijateljima što su mi ovo studentsko razdoblje učinili nezaboravnim. Hvala na nikad uskraćenoj pomoći i podršci, na svim zajedničkim usponima i padovima, na prekrasnim uspomenama.*

*Najveća hvala mojoj obitelji, roditeljima i sestri Matei. Hvala što ste uvijek vjerovali u mene, hvala na neizmjerljivoj motivaciji, potpori i prvenstveno razumijevanju i hvala na svemu što se riječima ne može opisati.*

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Karcinom pluća.....	1
1.2. Karcinom pluća ne-malih stanica (NSCLC) .....	3
1.2.1. Patologija, imunohistokemija, molekularna patogeneza .....	3
1.2.2. Kliničke manifestacije .....	4
1.2.3. Liječenje NSCLC-a.....	6
1.3. Kinaza anaplastičnog limfoma .....	8
1.3.1. Strukturne karakteristike ALK.....	9
1.3.2. Aktivacija, signalizacija i funkcija ALK .....	10
1.3.3. ALK u tumorigenezi NSCLC-a .....	12
1.4. ALK inhibitori u liječenju ALK+ NSCLC-a.....	14
1.4.1. Farmakodinamika i farmakokinetika krizotiniba, ceritiniba i alektiniba .....	16
1.4.2. Sigurnosni profil .....	20
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	25
3. MATERIJALI I METODE .....	26
4. REZULTATI.....	31
4.1. Demografski podaci.....	31
4.2. Prijavljene aktivne tvari .....	33
4.3. Prijavljene nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i preferiranih pojmova .....	34
4.4. Prijavljene nuspojave prema ozbiljnosti .....	36
4.5. Prijavljene istodobno primjenjivane druge djelatne tvari .....	37
5. RASPRAVA .....	38
6. ZAKLJUČAK .....	47
7. LITERATURA.....	49

8. SAŽETAK/SUMMARY.....	56
8.1. SAŽETAK.....	56
8.2. SUMMARY.....	57
9. PRILOZI .....	58
9.1. Kratice .....	58
10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION CARD	

# 1. UVOD

## 1.1. Karcinom pluća

Karcinom pluća danas se smatra bolešću suvremenog čovjeka. Do druge polovice dvadesetog stoljeća to je bila bolest koja nije imala pretjerani značaj u kliničkoj praksi s obzirom na svoju rijetku pojavnost. Međutim, kako je dvadeseto stoljeće obilježeno masovnom proizvodnjom duhanskih proizvoda, tako je drugom polovicom stoljeća karcinom pluća poprimio razmjere epidemije u Europi i Sjevernoj Americi, s najvećom stopom mortaliteta povezane s malignim bolestima. Objavom izvješća U.S. Surgeon General's 1964. godine o utjecaju duhanskog dima na ljudsko zdravlje i njegovoj povezanosti s razvojem maligne bolesti pluća, počela je opadati konzumacija duhana, a time i incidencija karcinoma pluća (Araujo i sur., 2020).

### *Epidemiologija*

Na globalnoj razini karcinom pluća vodeća je maligna bolest s obzirom na incidenciju i mortalitet. Godine 2018. zabilježeno je preko 2 milijuna novih slučajeva diljem svijeta te više od 1,7 milijuna slučajeva sa smrtnim ishodom. Ista epidemiološka studija pokazuje najvišu prevalenciju bolesti na azijskom kontinentu s 1 225 029 novih slučajeva i 1 068 862 smrtnih ishoda, nakon čega slijede Europa s 470 039 novih slučajeva i 387 913 smrtnih ishoda, te Sjeverna Amerika s 252 746 novih slučajeva te 173 278 smrtnih ishoda na godišnjoj razini (<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>).

U Hrvatskoj je situacija nešto drugačija. Maligne bolesti su drugi najčešći uzrok smrti prema podacima iz 2018., tj. najčešći uzrok smrti osoba mlađih od 65. Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2017. godinu, najčešći oblik raka u muškaraca je rak prostate (21%, 2794 nova slučaja), nakon čega slijedi rak pluća (17%, 2232), dok kod žena s obzirom na incidenciju rak pluća zauzima treće mjesto (9%, 1003 nova slučaja), a prethode mu rak dojke (25%, 2767 slučaja) i kolorektuma (14%, 1516 slučaja). Gledajući mortalitet pojedinih malignih bolesti u Hrvatskoj, u muškaraca najveći broj smrtnih slučajeva povezan je s karcinomom pluća (2097 umrlih), dok je kod žena on na drugom mjestu po smrtnosti (860 slučaja), iza karcinoma debelog i završnog crijeva (919 slučaja) (<https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-raka-2020/>).

Karcinom pluća rijetka je bolest u ljudi mlađih od četrdeset godina, češći je u muškaraca nego u žena, a pokazuje i varijabilnost s obzirom na rasnu i etničku pripadnost. Procijenjeno je da u Sjedinjenim Američkim Državama postoji vjerojatnost da će oko 7% muškaraca i 6% žena razviti karcinom pluća. Unatoč porastu stope petogodišnjeg preživljenja u ljudi oboljelih od karcinoma pluća, ona je i dalje najniža u usporedbi s ostalim zloćudnim bolestima te iznosi oko 15% (Araujo i sur., 2020).

### *Rizični faktori*

Uz pušenje kao najznačajniji rizični faktor (80% svih dijagnosticiranih karcinoma pluća povezano je s pušenjem duhanskih proizvoda), dokazano je da su arsen, šesterovalentni krom, nikel, policiklički aromatski hidrokarboni, bisklorometil eter i iperit visokorizični plućni karcinogeni, vezani većinski uz profesionalnu ekspoziciju. U ovu skupinu karcinogena spada i azbest, tj. azbestna prašina koja uzrokuje stvaranje ožiljkastog tkiva i upale u plućima (azbestoza) što je nerijetko okidač za razvoj azbestom induciranog karcinoma pluća. Također, ionizirajuće zračenje, primjerice alfa zračenje radona, spada među najopasnije rizične čimbenike. Određene plućne bolesti poput kroničnog bronhitisa, emfizema i kronične opstruktivne bolesti pluća isto se povezuju s razvojem malignih promjena na plućima. Dokazane su i nasljedne karakteristike karcinoma pluća, na što ukazuje činjenica da već postojeća bolest u obitelji donosi dva do tri puta veći rizik za razvoj ovog karcinoma u potomaka. Primjerice, pojedinci koji su naslijedili mutacije za tumor-supresorske proteine Rb (*RBI*) i p53 (*TP53*; Li-Fraumeni sindrom) imaju veće šanse za razvoj bolesti u usporedbi s pojedincima koji nemaju takve mutacije. Uz to, u novijim genetičkim studijama pronađena su još četiri genska lokusa koja se dovode u vezu s patogeneom karcinoma pluća, a to su dva na 5p15, potom jedan na 15q25.1 te jedan na 6p21 kromosomskoj regiji. Isto tako, rijetka germinativna mutacija na genu za receptor epidermalnog faktora rasta (*T790M*) također se povezuje s razvojem karcinoma pluća u nepušača. No, neosporivo je da pušenje duhanskih proizvoda igra najznačajniju ulogu u patogenezi karcinoma pluća. Istraživanja pokazuju da pušači imaju do deset puta veći rizik za razvoj karcinoma pluća u odnosu na osobe koji nikada nisu pušili. Procijenjeno je da pušenje jedne kutije cigareta u periodu od godine dana dovodi do akumulacije prosječno 150 mutacija u stanicama pluća, odnosno jedna genska mutacija nastaje na svakih popušanih 15 cigareta. Također, sama izloženost duhanskom dimu (engl. *environmental tobacco smoke, ETS*), pasivno pušenje, povećava rizik za čak 20 do 30% (aktivni pušači imaju za 2000% veći rizik). Imajući u vidu ove nepobitne činjenice o štetnosti duhanskog

dima na ljudsko zdravlje, ironičan se zaključak nameće, a to je da unatoč najvećem dokazanom potencijalu za učinkovitu prevenciju, karcinom pluća je danas i dalje jedna od najčešćih i definitivno najfatalnijih malignih bolesti (Horn i Lovly, 2018; Araujo i sur., 2020).

## **1.2. Karcinom pluća ne-malih stanica (NSCLC)**

Svjetska zdravstvena organizacija definira karcinom pluća kao tumorsku izraslinu respiratornog epitela te ga se histološki može podijeliti u četiri velika stanična tipa: karcinom pluća malih stanica (SCLC), adenokarcinom, karcinom skvamoznih (pločastih) stanica te danas vrlo rijetki karcinom pluća velikih (nediferenciranih) stanica. Zadnja se tri tipa svrstavaju u karcinom pluća ne-malih stanica (NSCLC), dok SCLC pripada neuroendokrinim tumorima pluća. WHO (engl. *World Health Organisation*) klasifikacija tumora iz 2015. godine puno je opsežnija, no ova četiri histološka tipa čine 90% svih epitelnih tumora pluća (Horn i Lovly, 2018).

### ***1.2.1. Patologija, imunohistokemija, molekularna patogeneza***

#### *Karcinom pluća skvamoznih stanica*

Ovu vrstu karcinoma se snažno povezuje s konzumacijom duhanskih proizvoda. Smatra se da se karcinom razvija iz skvamozne metaplazije, a obično je centralno smješten i zahvaća veće dišne kanale i za njega je karakterističan endobronhijalni rast. Prema WHO klasifikaciji može ga se podijeliti na keratinizirajući i nekeratinizirajući skvamozni karcinom pluća. Keratinizirajuće skvamozne stanice karcinoma pokazuju mikroskopski uočljive znakove keratinizacije poput „keratinskih bisera“, pojedinačnih keratiniziranih stanica i intercelularnih mostova koji izviru iz bronhijalnog epitela. S druge strane, nekeratinizirajući karcinom je slabo diferenciran te zahtijeva imunohistokemijsku potvrdu svoje skvamozne prirode. Najčešće obilježje tumora je infiltracija nakupina skvamoznih stanica („gnijezda“) s centralnom nekrozom koja rezultira kavitacijom (šupljine u tumorskom tkivu ispunjene zrakom) u veće anatomske strukture dišnog sustava. Stanice su većinski složene u listove (*sheets*), za razliku od trodimenzionalnih struktura u koje su organizirane stanice adenokarcinoma. p63, p40 i visokomolekularni citokeratini 5 i 6 („skvamozni citokeratini“) često su pozitivni imunohistokemijski biljezi pri detekciji skvamozne diferencijacije karcinoma pluća. Niskomolekularni citokeratin 7 može do u 30% skvamoznih karcinoma biti pozitivan, iako je u većini slučajeva negativan marker, dok je citokeratin 20 uglavnom negativan. Dokazane molekularne alteracije koje se dovode u vezu sa skvamoznim karcinomom pluća uključuju



mutaciju p53, inaktivaciju p16, alelni gubitak na p3 te pretjeranu ekspresiju gena za receptor epidermalnog faktora rasta (80%). Identificirane su i specifične pogonske mutacije, kao molekularni okidači razvoja ove vrste maligne transformacije, koje zahvaćaju gene koji kodiraju za proteine signalnih puteva neophodnih za stanični rast, diferencijaciju, proliferaciju, migraciju i druge bitne funkcije, a to su primarno mutacije na *AKT1*, *DDR2*, *PIK3CA* i *PTEN*, te amplifikacija *FGFR1* (Horn i Lovly, 2018; Araujo i sur., 2020).

### *Adenokarcinom*

Adenokarcinom, jedan od histološki najčešćih tipova tumora, također se dominantno pojavljuje u pušača, iako je to i najučestalija vrsta karcinoma pluća u nepušača. Karcinom je najčešće smješten na periferiji pluća, no može biti i centralno lokaliziran, multifokalan, ili čak obuhvaćati cijeli plućni režanj. Pretpostavka je da nastaje iz atipične adenomatozne hiperplastične lezije tipa II alveolarnih epitelnih stanica (pneumocita tipa II). Radiografski ga se karakterizira prema solidnim i staklastim neprozirnostima koje su u korelaciji s *in situ* invazivnim komponentama tumora. Histološka dijagnoza uspostavlja se temeljem mikroskopske analize kojom se utvrđuje žljezdana diferencijacija, prisustvo acinusa, papilarnih ili mikropapilarnih struktura, bronhioloalveolarni rast, a kod slabije diferenciranih tumora s rigidnim obrascem rasta uočljiva je prisutnost intracelularnog mucina. Citološki se može dijagnosticirati adenokarcinom pluća ako su na preparatu vidljive neke od ovih trodimenzionalnih struktura, s time da se rigidnost i mikropapilarni obrasci obično povezuju s lošijom prognozom. Pozitivni imunohistokemijski biljezi koji potvrđuju dijagnozu uključuju TTF-1 i napsin A. TTF-1 prisutan je u preko 70% plućnih adenokarcinoma te je indikator primarnog tumora pluća, ukoliko je *a priori* isključen tiroidni tumor kao ishodišni. Napsin A, karakterističan za preko 90% primarnih adenokarcinoma, gotovo neupitno upućuje na ovu dijagnozu. Citokeratini također pomažu u diferencijalnoj dijagnozi adenokarcinoma, koji je nerijetko CK7 pozitivan, a CK20 negativan. Mutacije *p53*, *p16*, *K-Ras*, *EGFR*, kao i pretjerana ekspresija *EGFR* (40%), *Her2/neu* te *COX-2* uvrštavaju se u najučestalije molekularne biljege, a pogonske mutacije koje se dovode u vezu s razvojem adenokarcinoma uključuju promjene na *AKT1*, *BRAF*, *EGFR*, *HER2*, *KRAS*, *MEK1*, *NRAS*, amplifikacija *MET* te reorganizacija *ALK*, *NTRK* i *ROS1* (Horn i Lovly, 2018; Araujo i sur., 2020).

#### **1.2.2. Kliničke manifestacije**

Klinički ishod karcinoma pluća uvelike ovisi o stadiju bolesti pri dijagnozi te je generalna pretpostavka da rana detekcija okultnih tumora korelira s boljim preživljenjem. Rano

otkrivanje podrazumijeva testove probira, tj. testiranje asimptomatičnih pojedinaca na pretklinički stadij bolesti, nadzor i rano postavljanje dijagnoze s ciljem pravovremene intervencije i uspješnijeg liječenja. U slučaju karcinoma pluća, ovakvi bi testovi mogli značajno doprinijeti izgledima za izlječenje ili poboljšanju stope preživljenja (Horn i Lovly, 2018).

### *Klinička slika*

Prilikom postavljanja dijagnoze, više od polovice pacijenata već je u lokalno uznapređovalom ili metastatskom stadiju bolesti. Većina pacijenata pokazuje znakove bolesti, simptome i laboratorijske abnormalnosti, koji se mogu pripisati primarnoj leziji, lokalnom tumorskom rastu, invaziji i opstrukciji susjednih anatomskih struktura, metastatskom širenju tumora te paraneoplastičnom sindromu. Za centralni ili endobronhijalni rast primarnog tumora karakteristični simptomi uključuju kašalj, hemoptizu, stridor, dispneju i postopstruktivni pneumonitis, dok su za periferni rast tipični pleuralna bol, dispneja te simptomi plućnog apscesa uzrokovani tumorskom kavitacijom. Torakalnim širenjem tumor, kontinuiranim rastom primarne maligne mase ili metastaziranjem u regionalne limfne čvorove, može uzrokovati trahealnu opstrukciju, kompresiju jednjaka praćenu disfagijom, laringealnu paralizu s promuklošću, paralizu freničkog živca uz elevaciju hemidijafragme praćenu dispnejom te Hornerov sindrom ukoliko su zahvaćeni paravertebralni simpatički živci. Sindrom gornje šuplje vene također se pojavljuje kao rezultat vaskularne opstrukcije, pleuralni izljev kao posljedica limfatičke opstrukcije, dok perikardijalno i kardijalno širenje tumora zna rezultirati tamponadom, aritmijama i srčanim zatajenjem. Ukoliko se tumor razvija transbronhijalno, uzduž alveolarne površine, poremećaj izmjene plinova, respiratorna insuficijencija, dispneja, hipoksemija i pojačana produkcija sputuma isto se ubrajaju u posljedice regionalne invazije tumora (Horn i Lovly, 2018; Araujo i sur., 2020).

Pojava metastaza ili presadnica odnosno ekstratorakalno širenje tumora na mjesta udaljena od primarne maligno transformirane novotvorine autopsijom su utvrđena za više od 50% karcinoma skvamoznih stanica te 80% adenokarcinoma i karcinoma pluća velikih stanica. U skladu s time, prosječno trećina pacijenata pokazuje simptome ovisno o lokalizaciji metastaza. Tako se metastaze u mozgu očituju kroz glavobolju, mučninu i povraćanje, konvulzije te neurološke deficite. Koštane metastaze povezuju se s bolovima, frakturama patološke etiologije te nerijetko i kompresijom na leđnu moždinu koja može također biti i posljedica epiduralnih metastaza. Prodor u koštanu srž uzrok je citopenijama i leukoeritroblastozii, dok se hepaticke metastaze prezentiraju hepatomegalijom, bolovima u

gornjem desnom kvadrantu, febrilitetom, anoreksijom i gubitkom tjelesne mase. Metastaze nadbubrežne žlijezde, iako učestale u karcinomu pluća, rijetko su klinički relevantne, osim ako su velike pa mogu uzrokovati bol ili rezultirati adrenalnom insuficijencijom (Horn i Lovly, 2018; Araujo i sur., 2020).

Paraneoplastični sindrom također spada u kliničke manifestacije maligne bolesti pluća, a obuhvaća set poremećaja i simptoma, najčešće neuroendokrine prirode, koji se u pravilu smanjuju ili nestaju uspješnim liječenjem karcinoma. Iako mehanizam nastanka ovog fenomena nije u potpunosti razjašnjen za sve simptome, za dio se smatra da su posljedica iregularne hormonske aktivnosti samog tumora ili autoimunog odgovora organizma na tumor (Yeung, 2011). Tako primjerice hiperkalcijemija, uzrokovana ektopičnim lučenjem paratireoidnog hormona (PTH) te prvenstveno peptida sličnog PTH (PTHrH), hiponatrijemija, kao posljedica neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (ADH) ili atrijskog natriuretskog peptida (ANP) te ektopična produkcija adrenokortikotropnog hormona (ACTH) spadaju u hormonski uvjetovane događaje vezane za ovaj sindrom. Neurološki paraneoplastični poremećaji većinski su autoimunog porijekla, a među najučestalije ubrajaju se Lambert-Eatonov sindrom, paraneoplastični encefalomijelitis, paraneoplastična degeneracija cerebeluma te motorno-senzorna neuropatija. Sistemske simptomi poput anoreksije, kaheksije, gubitka tjelesne težine, febrilnosti i oslabljenog imuniteta isto spadaju pod kliničku sliku paraneoplastičnog fenomena, ali su nepoznate patofiziologije (Horn i Lovly, 2018; Araujo i sur., 2020).

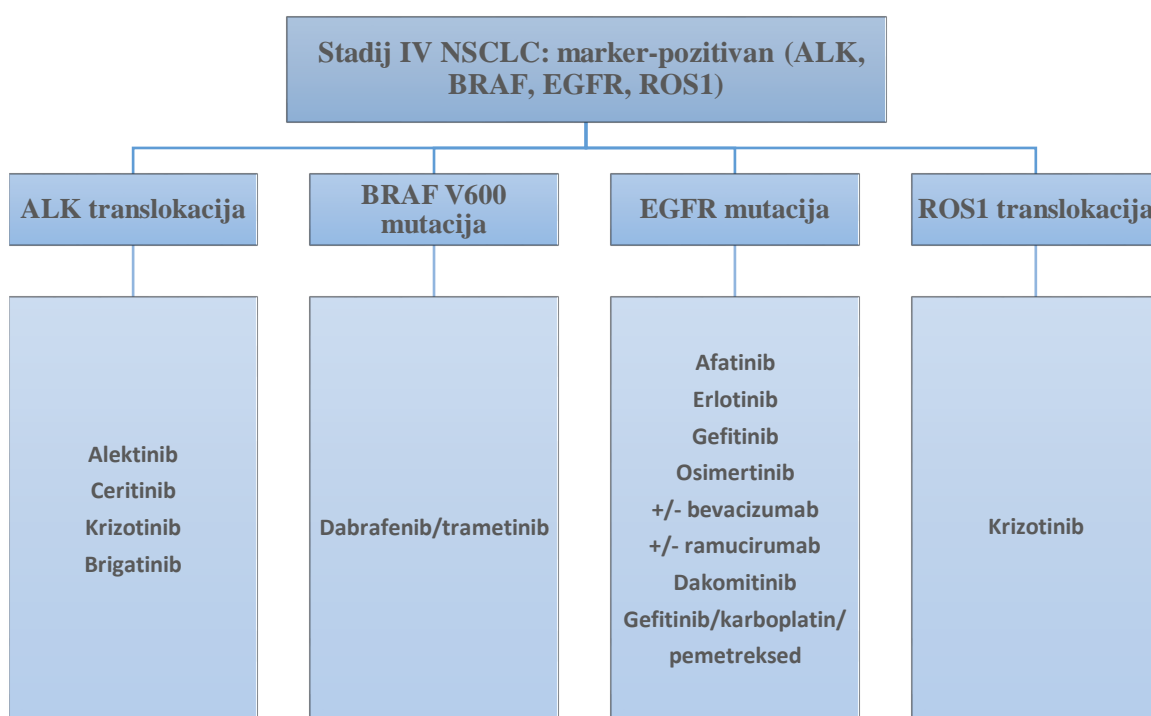
### ***1.2.3. Liječenje NSCLC-a***

Terapija karcinoma pluća zahtijeva multidisciplinarni pristup i uključenost cijelog spektra zdravstvenog osoblja, od torakalnih i drugih kirurga, radiologa, patologa, internista do onkologa specijaliziranih za radio- i farmakoterapiju. Operativni zahvat, ukoliko je pacijent takvog zdravstvenog statusa i fiziološke performanse prema ECOG klasifikaciji da ga može podnijeti, smatra se izlječivim u ranijim stadijima bolesti. Kirurški pristup u liječenju karcinoma pluća je preferencijalna opcija liječenja za sve stadije bolesti od I do IIIB, dok se u kasnijim stadijima ta opcija razmatra samo u svrhu bolje lokalne kontrole tumora ili metastaza ukoliko se one klinički manifestiraju, olakšanja simptoma, te poboljšanja kvalitete života. Osim za stadij I, gdje korist od kemoterapije ostaje klinički neutemeljena, u ostalim stadijima s mogućom kirurškom intervencijom adjuvantna kemoterapija doprinosi smanjenju rizika fatalnog ishoda, odnosno povećanju stope preživljenja za 5%. Radijacijska se terapija isto provodi u ranijim stadijima, kao alternativa kirurškoj resekciji ili postoperativno u selekcioniranih pacijenata. Generalna preporuka je da se adjuvantna kemoterapija primjenjuje

ako su zahvaćeni regionalni limfni čvorovi, a adjuvantna terapija zračenjem slijedi nakon nepotpune resekcije i pozitivnih kirurških margina. Indukcijska, tj. neoadjuvantna terapija razmatra se tek za lokalno uznapredovalu fazu bolesti, s ciljem postizanja bolje resektabilnosti okolnih limfnih čvorova zahvaćenih metastazama, no sama učinkovitost ovakvog pristupa nije sasvim utvrđena. Pacijenti kojima je dijagnosticiran stadij IIIB ili IV, a nerijetko i IIIA, obično nisu kandidati za kirurško liječenje te se njihova terapija temelji na multimodalnoj konkomitantnoj kemoradioterapiji kojom se lokalno kontrolira bolest i eradikiraju sistemske mikrometastaze. Ovakva istovremena terapija dokazano donosi bolje kliničke rezultate u usporedbi sa sekvencijskom terapijom gdje se kemoterapija i radioterapija primjenjuju zasebno, jedna za drugom, te je ona indicirana samo u pacijenata koji ne mogu podnijeti konkomitantnu kemoradioterapiju. Ukoliko je postavljena dijagnoza stadija IV, odnosno metastatske bolesti pluća, prije determinacije prve linije liječenja provodi se imunohistokemijsko testiranje tumora na PD-L1 kao i molekularna ispitivanja na specifične onkogene markere u svrhu determiniranja mogućnosti provođenja ciljane terapije, a to uključuje ispitivanja primarno na *EGFR*, *ALK*, *ROS* i *BRAF* (Araujo i sur., 2020). Većina kemoterapijskih režima za lokalno uznapredovalu bolest ili marker-negativnu metastatsku bolest temelji se na spojevima platine, cisplatinu ili karboplatinu, kojima je pridodan još jedan antitumorski lijek gdje se izbor svodi na vinka alkaloida, taksane, pemetreksed ako tumor nije skvamozne prirode te etopozid za stadij III i gemcitabin za stadij IV karcinoma pluća. U slučaju metastatskog karcinoma platinski režimi se dodatno kombiniraju s bevacizumabom, atezolimumabom ili pembrolizumabom, a ako je tumor karakteriziran visokim TMB-om (engl. *tumor mutational burden*) prva linija liječenja trebala bi se temeljiti na nivolumabu i ipilimumabu. Pembrolizumab se također koristi u monoterapiji kao prva linija liječenja metastatskog karcinoma koji pokazuje ekspresiju PD-L1 u  $\geq 50\%$  tumorskih stanica. Terapija održavanja kojom se sprječava recidiv bolesti može uključivati jedan od ili kombinaciju gore navedenih lijekova izuzev spojeva platine (<https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/metastatic-non-small-cell-lung-cancer>).

Ciljana terapija zloćudnih bolesti zasniva se na otkriću izmijenjenih molekularnih mehanizama koji promoviraju malignu progresiju. Blokiranjem onkogenih signalnih puteva remeti se tumorski rast i preživljavanje. Receptori faktora rasta i nizvodne signalne molekule, molekularni induktori angiogeneze te mehanizmi tumorske imunosne tolerancije standardne su terapijske mete na kojima je fokusirana ciljana antitumorska terapija. U ovakvom pristupu liječenja koriste se protutijela, od kojih su neka već prethodno spomenuta, i „male molekule“

(Wellstein i sur., 2018). Osim prethodno spomenute PD-L1 ekspresije, kada je riječ o metastatskom marker-pozitivnom NSCLC-u, njega se klasificira s obzirom na specifične pogonske onkogene mutacije na kojima se bazira ciljana terapija, a to uključuje prvenstveno mutacije na *ALK*, *BRAF*, *EGFR* i *ROS1*. U ovakvoj terapiji fokus je primarno na malim molekulama, odnosno inhibitorima kinaznih receptora za koje kodiraju navedeni geni i oni predstavljaju prvu liniju liječenja. U slučaju neuspjelog liječenja, relapsa nakon remisije ili razvitka rezistencije na postojeću terapiju, pribjegava se alternativnim opcijama u drugoj ili trećoj liniji liječenja (Araujo i sur., 2020). Identificirane onkogene aberacije i za njih specifični lijekovi prikazani su na Slici 1.



**Slika 1.** Terapijske opcije u ciljanom liječenju marker-pozitivanog metastatskog karcinoma pluća s obzirom na specifičnu gensku mutaciju (preuzeto i prilagođeno s <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-of-advanced-metastatic-nscl#figure-3>).

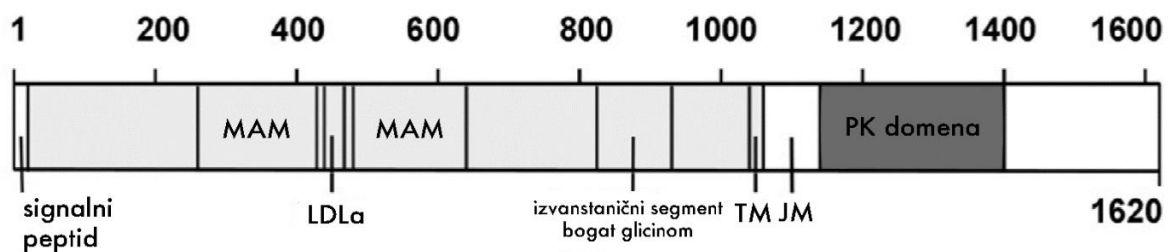
### 1.3. Kinaza anaplastičnog limfoma

Kinaza anaplastičnog limfoma (ALK), otkrivena 1994. godine, prvotno je opisana kao fuzijski partner u t(2;5) kromosomskoj translokaciji prisutnoj u anaplastičnom limfomu velikih stanica, po čemu je i dobila ime. Prošlo je nekoliko godina od navedenog otkrića prije nego je

pronađena cjelovita ALK, receptorska tirozin kinaza (RTK) koja se sastoji od izvanstanične ligand-vezujuće domene, transmembranske domene i unutarstanične tirozin kinazne domene (Hallberg i Palmer, 2016).

### 1.3.1. Strukturne karakteristike ALK

ALK je katalitički membranski receptor sastavljen od 1620 aminokiselina, kodiran *ALK* genom koji se u ljudi nalazi na 2p23.2-p23.1 kromosomskoj regiji (Huang, 2018). ALK zajedno s leukocitnom tirozin kinazom (LTK), s kojom dijeli sličnosti izvanstanične domene, čini podporodicu superobitelji inzulinskih receptora (IR) kojoj pripada na temelju karakteristika unutarstanične tirozin kinazne domene. Slika 2 prikazuje generalnu strukturu nativnog humanog ALK receptora.



**Slika 2.** Općeniti prikaz strukturnih domena kinaze anaplastičnog limfoma (preuzeto iz Roskoski, 2013).

Izvanstanična domena jedinstvena je među RTK porodicom, a sastoji se od signalnog peptida, regije bogate glicinom (istu regiju sadrži LTK), domene s receptorom razreda A za lipoproteine niske gustoće (LDLa) te dvije MAM domene koje sadrže meprin, A-5 protein i receptorsku protein tirozin fosfatazu  $\mu$ . Ovakvo kompleksno segmentiranje izvanstaničnog dijela ALK sugerira višestruke modalitete aktivacije i regulacije receptora koji uključuju ne samo vezanje liganda, nego i interakciju s koreceptorima i sekretornim regulatornim proteinima (Hallberg i Palmer, 2016). Unutarstanična domena može se podijeliti na jukstamembranski segment, protein kinaznu (PK) domenu te završni karboksi-terminalni rep (Roskoski, 2013). PK domena, kako u svih RTK, tako i u ALK, visoko je konzervirana te je sastavljena od amino-terminalnog reznja povezanog zglobovom regijom s karboksi-terminalnim reznjem. Ovakva strukturna organizacija omogućava formiranje veznog mjesta za molekulu adenozin-trifosfata (ATP), nužnog za odvijanje katalitičke kinazne reakcije. Cijelu domenu karakterizira kompleksna i dinamična infrastruktura kojom je osigurana fina alosterička regulacija unutar i između reznjeva što omogućuje izmjenu aktivne i inaktivne konformacije receptora (Hallberg

i Palmer, 2016). Funkcijski značajni strukturni motivi unutar malog amino-režnja obuhvaćaju regulatorni  $\alpha$ C-heliks te ATP-vezujuću glicinom bogatu regiju koja se naziva i P-petljom, dok veći karboksi-režanj sadržava katalitičku petlju na koju se nastavlja aktivacijski segment, ključna struktura za kinaznu aktivnost receptora. Aktivacijski se segment može podijeliti na petlju odgovornu za vezanje iona magnezija, te na aktivacijsku petlju na kojoj se nalaze tri tirozinska ostatka (Y1278, Y1282, Y1283) za čiju se fosforilaciju smatra da je odgovorna za pokretanje ALK signalizacije. Katalitička C-kralježnica i regulatorna R-kralježnica također spadaju u evolucijski očuvane strukturne motive PK domene svojstvene svim RTK koji su neophodni za uspostavljanje aktivne konformacije receptora (Roskoski, 2013). Unatoč brojnim strukturnim saznanjima o PK domeni ALK, potpuni mehanizam aktivacije ALK ipak nije u potpunosti razjašnjen. Također, kako je primarni fokus istraživanja bio na karakterizaciji kinazne domene, izvanstanična domena je do danas ostala nedovoljno strukturalno i funkcijski istražena te je zapravo cjelovita struktura ALK još uvijek nepoznata (Huang, 2018).

### ***1.3.2. Aktivacija, signalizacija i funkcija ALK***

Usprkos još uvijek nerasvijetljenoj biologiji ALK, osnovni principi aktivacije mogu se objasniti kanonskim modelom općenite RTK aktivacije posredovane ligandom. Vezanje odgovarajućeg liganda na izvanstaničnu domenu inducira homo- ili hetero-dimerizaciju kojom je omogućena uzajamna transfosforilacija specifičnih tirozinskih ostataka unutar citoplazmatske katalitičke domene receptora. Posljedično tome slijedi fosforilacija dodatnih tirozinskih ostataka na istoj RTK čime se ostvaruje njen potpuni katalitički potencijal za fosforilaciju nizvodnih proteinskih supstrata u svrhu unutarstaničnog prijenosa signala (Huang, 2018). FAM150A (AUG $\beta$ ) i FAM150B (AUG $\alpha$ ) su tek nedavno otkriveni fiziološki ALK ligandi (ALKL1 i ALKL2) opisani kao bazični sekrecijski proteini za koje je ustanovljeno da se vežu za regiju bogatu glicinom izvanstanične domene ALK čime ju aktiviraju. Utvrđeno je da heparin isto može inducirati ALK dimerizaciju što sugerira da sulfatirani proteoglikani kostimulacijski upravljaju njenom aktivacijom, dok mali heparin-vezujući faktori rasta, midkin i pleiotrofin, i dalje predstavljaju moguće ALK ligande u nedostatku dosljednih rezultata dosada provedenih istraživanja (Reshetnyak i sur., 2015; Janoueix-Lerosey i sur., 2018). Prilikom vezanja liganda stabilizira se aktivna konformacija receptora što podrazumijeva dispozicioniranje  $\alpha$ C-heliksa i aktivacijske petlje čime je omogućeno stvaranje aktivnog dimernog kompleksa. Transfosforilacija koja slijedi podrazumijeva unakrsni prijenos fosfatnih skupina s ATP-a na tirozinske ostatke aktivacijskih petlji partnerskih ALK. Već spomenuti inicijacijski tirozinski ostaci Y1278, Y1282 i Y1283 dio su 1278-YRASYY-1283 motiva

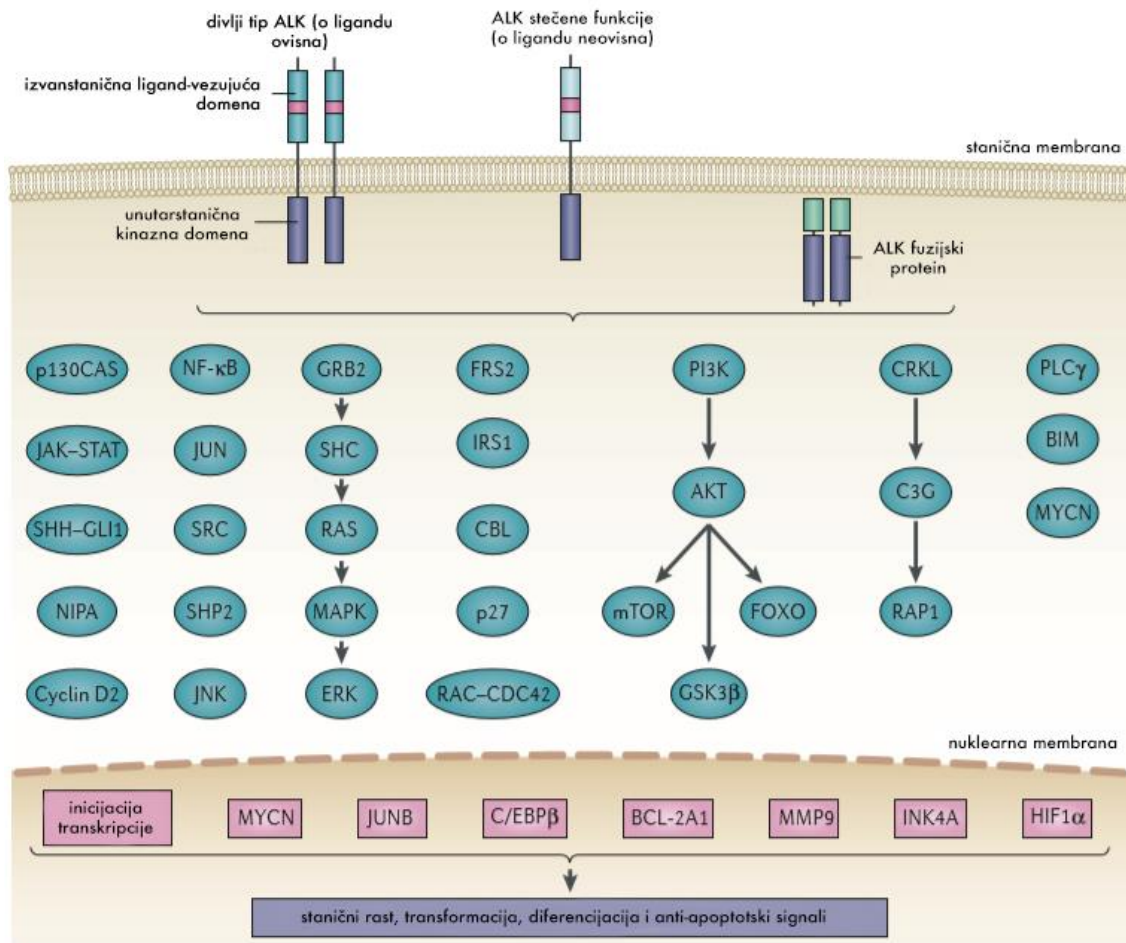
aktivacijske petlje. Rezultati dosadašnjih istraživanja sugeriraju da Y1238 vjerojatno igra ključnu ulogu u aktivaciji PK domene cjelovite ALK, što podrazumijeva da je to tirozin koji se prvi fosforilira. Uslijed aktivacije, dodatni tirozinski ostaci bivaju fosforilirani, ne nužno od strane same ALK, u svrhu formiranja pristaništa za molekule bitne u nizvodnoj transdukciji ALK posredovane stanične signalizacije (Roskoski, 2013).

Kompleksna unutarstanična signalizacijska mreža potaknuta ALK aktivacijom još uvijek nije potpuno razjašnjena. Dosada sakupljena saznanja dobivena su temeljem istraživanja mnogobrojnih aktivnih oblika ALK koja uključuju fuzijske proteine, s karcinogenezom povezane ALK mutante te amplifikacijske oblike ALK, ne zanemarujući činjenicu da različite ALK varijante posreduju različitoj signalizaciji. Trenutno je poznato da ALK aktivira mnoge signalne puteve koji promoviraju stanični rast, transformaciju, diferencijaciju te antiapoptotske mehanizme preživljavanja, a implicirana je i njezina uloga u epigenetskoj regulaciji kroz upravljanje DNA metilacijom, miRNA ekspresijom te interakcijom s različitim nuklearnim proteinima. Nizvodna ALK signalizacija obuhvaća *hu7PLC $\gamma$* , PI3K-AKT, CRKL-C3G, MEKK2/3-MEK5-ERK5, JAK-STAT i MAPK signalne puteve, kao i veliki broj nizvodnih adaptorskih i drugih staničnih proteina u koje se ubrajaju PTPN11, Src, FRS2, Shc-GRB2, IRS2, GSK-3 $\alpha$  i FAK te koji ukazuju na alternativne obrasce ALK djelovanja. Nadalje, BIM, p27, ciklin D2, NIPA, RAC1, p130CAS, SHP1, CDC42 i mnoge druge unutarstanične molekule raznovrsne funkcije, uključujući i određene mikroRNA, također spadaju u potvrđene mete prijenosa ALK signala. Na genskoj razini dokazano je da pojedini fuzijski ALK proteini sudjeluju u aktivaciji *MYCN*, *JUNB*, *CDKN2A*, *HIF-1 $\alpha$* , *MMP9*, *CEBPB* i *BCL2A1*, regulirajući njihovu transkripciju (Hallberg i Palmer 2013; 2016; Ducray i sur., 2019). Mreža ALK signalizacijskih obrazaca prikazana je na Slici 3.

Biološka funkcija cjelovite humane ALK i dalje predstavlja svojevrsnu enigmu. Dosadašnja istraživanja daju naslutiti da je neophodna za razvoj središnjeg i perifernog živčanog sustava tijekom embriogeneze nakon čega, postnatalno, njena ekspresija regresira te je u odraslih sisavaca ograničena na mozak, prvenstveno hipokampus, tanko crijevo i testise. Ovisnost proliferacije simpatičkih neuroblasta o ALK signalizaciji, kao i njena povećana ekspresija u motoneuronima kralježnične moždine, simpatičkim ganglijima i ganglijima dorzalnih rogova tokom embrionalnog razvoja eksperimentalnih životinja pretpostavljaju fiziološku ulogu ALK u simpatičkoj neurogenezi, no nije dokazano da je i nužna. S druge strane, miševi s inaktiviranim genom za ALK definitivno pokazuju reduciranu hipokampalnu neurogenezu, bihevioralne defekte te utjecaj na os hipotalamus-hipofiza-gonade. Međutim,



limitiranost istraživanja cjelovite ALK ostavlja njezin biološki značaj još uvijek nepotpuno definiran (Reshetnyak i sur., 2015; Huang, 2018; Janoueix-Lerosey i sur., 2018).



**Slika 3.** Nizvodni signalizacijski putevi posredovani ALK aktivacijom (preuzeto i prilagođeno iz Hallberg i Palmer, 2013).

### 1.3.3. ALK u tumorigenezi NSCLC-a

Onkogeno aktivacija ALK podrazumijeva nastanak abnormalnih oblika receptora čija iregularna signalizacija uzrokuje disbalans između puteva koji promoviraju preživljavanje i onih koji djeluju proapoptotički što rezultira razvojem maligniteta. Tri su ključna mehanizma kojima se takva aktivacija ALK ostvaruje: fuzijska mutacija, točkasta mutacija koja uzrokuje ponovno stjecanje funkcije (*engl. gain-of-function mutations*) te ALK amplifikacija.

Po otkriću NPM-ALK hibridnog proteina, nakon čega je uslijedila identifikacija još mnogih takvih ALK fuzijskih partnera, utvrđeno je da su ALK fuzijski onkogeni pogonske molekularne aberacije ključne u razvoju pojedinih zloćudnih bolesti u koje se ubraja i NSCLC. (Hallberg i Palmer, 2016; Zhang i sur., 2016; Huang 2018). Tumorigeničnost ovakvih fuzijskih proteina zasniva se na nekoliko ključnih obilježja. Prekid *ALK* gena prilikom

translokacije mora biti takav da nastali fuzijski protein sadrži cijelu kinaznu domenu ALK te se najčešće događa pri eksonu 20. Nadalje, promotorska regija mora potjecati od fuzijskog ALK partnera, kako ALK promotor u odraslih nije aktivan te ne bi doveo do transkripcije fuzijskog gena. Konačno, fuzijski partner mora sadržavati oligomerizacijsku domenu koja omogućuje ligand-neovisnu dimerizaciju i time konstitutivnu aktivnost abnormalnog receptora (Golding i sur., 2018).

EML4-ALK (engl. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4 - anaplastic lymphoma kinase*) fuzijski je onkogen otkriven 2007. godine kao rezultat inverzije gena na p-kroku kromosoma 2 gdje su oba gena smještena (Golding i sur., 2018). EML4 spada u EML porodicu proteina asociranu s funkcijom i regulacijom mikrotubula, posebice tokom mitoze (Ducray i sur., 2019). Dosada je identificirano 15 različitih fuzijskih varijanti EML4-ALK (neke se varijante pojavljuju u više izoformi) s obzirom na prijelom EML4 gena prilikom translokacije, a svaka sadrži eksone 20-29 koji potječu od *ALK* te osam različitih *EML4* eksona (Della Corte i sur., 2018; Ducray i sur., 2019). Smatra se da je *EML4-ALK* odgovoran za 3% do 7% svih dijagnosticiranih slučajeva NSCLC-a što ga čini najučestalijom *ALK* alteracijom u populaciji. Dotična molekularna pregradnja karakteristična je za nepušače ili blaže pušače mlađe životne dobi te je učestalija u histološkom tipu adenokarcinoma (Golding i sur., 2018). Također je dijagnostički značajna činjenica da EML4-ALK fuzija predstavlja divlji tip u odnosu na pogonske *EGFR* i *KRAS* mutacije, tj. da se one međusobno isključuju u korist spomenute *ALK* aberacije (Hallberg i Palmer, 2013; Holla i sur., 2017). Iako je *EML4-ALK* prevladavajući oblik *ALK* pregradnje u NSCLC-u, opisani su i drugi manje učestali *ALK* fuzijski partneri: *KIF5B*, *KLC1*, *TFG*, *HIP1*, *STRN*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *NPM1*, *BCL11A* i *BIRC6* (Du i sur., 2018).

Aktivacija *ALK* fuzijskih proteina događa se u citoplazmi i/ili jezgri uslijed njihove subcelularne lokalizacije koja je determinirana fuzijskim partnerom. Fuzijski partner, odnosno vrsta fuzijskog proteina također uvjetuje različitu aktivnost. Različite vrste *ALK* fuzija podrazumijevaju različitu stabilnost, aktivaciju različitih signalnih puteva s posljedično različitim stupnjem tumorigeničnosti, proliferacije i invazivnosti tumorskih stanica, te različitu osjetljivost na *ALK* inhibitore (Hallberg i Palmer, 2016; Della Corte i sur., 2018). Tako primjerice EML4-ALK interaktom obuhvaća funkcionalno različite vrste proteina, uključujući druge nizvodne kinaze, fosfataze i adaptorske proteine, ključne u prijenosu staničnog signala (Zhang i sur., 2016). RAS/ MPAK, JAK/STAT i PI3K/Akt samo su neki od puteva čija konstitutivna aktivacija promovira opstanak maligno transformiranih stanica, pri čemu je

ustanovljeno da RAS-MAPK signalizacijska os u tome igra ključnu ulogu (Hrustanović i sur., 2015; Ducray i sur., 2019). Pletora EML4-ALK učinaka ostvarena je i posredstvom mnoštva adaptorskih proteina. Osim u direktnoj provedbi EML4-ALK signalizacije, oni predstavljaju modulatore kompleksne unutarstanične komunikacijske mreže, ispreplićući se sa signalima drugih signalnih molekula poput EGFR što potencijalno uvjetuje rezistenciju ili pak senzitivaciju na pojedine ALK inhibitore (Zhang i sur., 2016). Nadalje, utvrđeno je da onkogeni učinci EML4-ALK pozitivnog NSCLC-a mogu biti rezultat post-translacijske modifikacije abnormalnog receptora djelovanjem lizin-metiltransferaze SMYD2, što implicira epigenetsku regulaciju karcinogeneze ove bolesti (Wang i sur., 2017). Isto tako, novija su istraživanja potvrdila ovisnost PD-L1 ekspresije o EML4-ALK ekspresiji, otvarajući nove mogućnosti u liječenju ALK-pozitivnog NSCLC-a (Hong i sur., 2015). Neosporivo je dakle da će dodatno rasvjetljavanje složene ALK signalizacijske mreže stvoriti put ka novim terapijskim opcijama s boljim kliničkim ishodima (Ducray i sur., 2019).

#### **1.4. ALK inhibitori u liječenju ALK+ NSCLC-a**

Ciljana terapija metastatskog NSCLC-a pozitivnog na ALK translokaciju temelji se na tirozin-kinaznim inhibitorima (*engl., tyrosine kinase inhibitors, TKIs*).

U Europskoj uniji je odobreno pet ALK inhibitora za liječenje ALK+ metastatskog NSCLC-a. Svi lijekovi prvotno su dospjeli na tržište uz uvjetno odobrenje za stavljanje u promet (*engl. conditional marketing authorisation*) na temelju kliničkih studija faze I i/ili II ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alecensa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alecensa-epar-public-assessment-report_en.pdf); [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xalkori-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xalkori-epar-public-assessment-report_en.pdf); [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zykadia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zykadia-epar-public-assessment-report_en.pdf); [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report_en.pdf); [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf)).

Popis registriranih ALK inhibitora s datumom odobrenja za stavljanje lijeka na tržište i kliničkih studija na kojima se dobivena inicijalno uvjetna odobrenja zasnivaju prikazani su u Tablici 1.

**Tablica 1.** ALK-TKI dostupni na tržištu, odobreni od strane EMA-e i HALMED-a te kliničke studije na kojima se temelje dobivena odobrenja.

<b>ALK-TKI</b>	<b>Datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet u EU</b>	<b>Kliničke studije</b>
krizotinib (Xalkori®); I. generacija	23. listopada 2012.	studija A8081001 faze I/II studija A8081005 faze II
ceritinib (Zykadia®); II. generacija	6. svibnja 2015.	studija X2101 faze I studija A2201 faze II studija A2203 faze II
alektinib (Alecensa®); II. generacija	16. veljače 2017.	studija NP28761 faze I/II studija NP28673 faze I/II
brigatinib (Alunbrig®); II. generacija	22. studenoga 2018.	studija AP26113-11-101 faze I/II studija AP26113-13-201 faze II studija AP26113-11-301 faze III
lorlatinib (Loriqua®); III. generacija	6. svibnja 2019.	studija B7461001 faze I/II

Naime, EMA podržava razvoj lijekova koji će potencijalno ispuniti dosad nezadovoljene medicinske potrebe pacijenata što se odnosi na lijekove koji su usmjereni na liječenje, prevenciju i dijagnosticiranje teških i po život opasnih bolesti, lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti (engl. *orphan medicinal products*) te lijekove koji se rabe u hitnim slučajevima (npr. pandemija). U skladu s time, podnositelji zahtjeva mogu dobiti tzv. uvjetno odobrenje za stavljanje u promet takvih lijekova ako korist od njihove neposredne dostupnosti nadmašuje rizik od manje potpunih podataka koji se u uobičajenom postupku za odobrenje lijeka zahtijevaju. Uvjetnu dozvolu za stavljanje u promet daje Odbor za medicinske proizvode za ljudsku uporabu (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) u slučaju kada su zadovoljeni sljedeći kriteriji:

- dobrobit proizvoda nadmašuje rizik primjene,
- vjerojatno je da će podnositelj zahtjeva moći pružiti opsežne podatke o lijeku,
- nezadovoljene medicinske potrebe će biti ispunjene, te

- u kontekstu javnog zdravstva, korist od neposredne dostupnosti lijeka na tržištu nadmašuje trenutnu potrebu za detaljnim informacijama o lijeku.

Uvjetno odobrenje vrijedi godinu dana te se svake godine mora obnavljati sve dok se ne prikupi dovoljno podataka o lijeku za standardno odobrenje na rok od pet godina. Tijekom trajanja uvjetne dozvole, podnositelj zahtjeva dužan je izvršavati specifične obaveze koje uključuju daljnje provođenje postojećih ili novih kliničkih studija, kao i dodatnih aktivnosti, u svrhu prikupljanja i pružanja dostatnih podataka koji potvrđuju pozitivan omjer koristi i rizika primjene lijeka ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf)). Isto tako, dodatno praćenje od strane regulatornih tijela u pravilu dolazi skupa s ovakvom vrstom odobrenja. Svrha takvog dodatnog praćenja (engl. *additional monitoring*) jest poboljšati izvještavanje o sumnjama na nuspojave lijekova za koje je baza kliničkih podataka nedovoljno razvijena, odnosno egzaktno definirati sigurnosni profil lijekova, što uključuje i nove, rijetke ili ozbiljne nuspojave, koje u dotada provedenim studijama nisu bile zabilježene. Ceritinib, alektinib, brigatinib i lorlatinib su tako, primjerice, još uvijek pod dodatnim praćenjem nadležnih regulatornih tijela, iako je lorlatinib trenutno jedini ALK inhibitor na tržištu pod uvjetnim odobrenjem (<https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/postauthorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>).

Kada je u pitanju Republika Hrvatska, unatoč dostupnosti svih na europskom tržištu odobrenih lijekova, zasad je najveća potrošnja krizotiniba, ceritiniba i alektiniba te su jedino za ova tri lijeka zabilježene prijave sumnji na nuspojave.

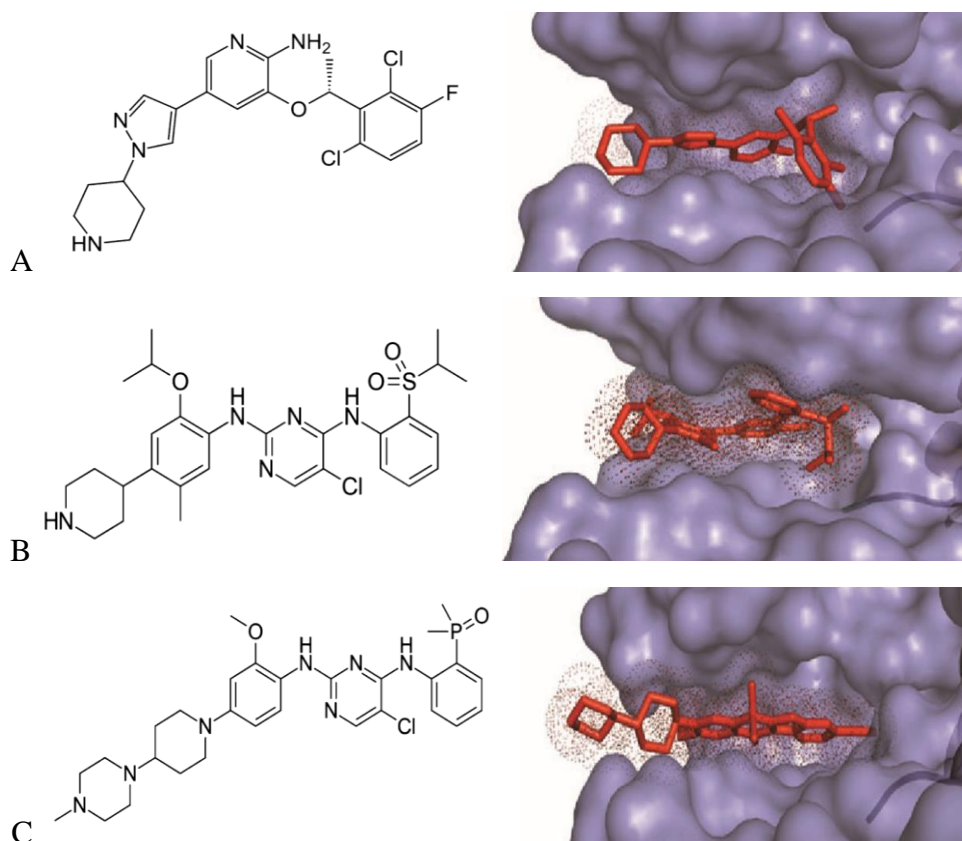
#### ***1.4.1. Farmakodinamika i farmakokinetika krizotiniba, ceritiniba i alektiniba***

Inhibitori kinaze anaplastičnog limfoma spadaju u skupinu oralnih antineoplastika koji se nazivaju „malim molekulama“. Za njih je karakteristično da djeluju intracelularno te da nerijetko inhibiraju veći broj meta, najčešće kinaze, s različitim afinitetom. Upravo radi njihove neselektivnosti, dotični lijekovi projiciraju širok spektar učinaka, kako pozitivnih, tako i negativnih (Wellstein i sur., 2018). U Tablici 2 prikazane su mete krizotiniba, ceritiniba i alektiniba.

**Tablica 2.** ALK-TKI i mete koje su njima inhibirane (De Pas i sur., 2017; Rocco i sur., 2019).

ALK-TKI	Molekularne mete
krizotinib	ALK, c-MET (HGFR), RON, ROS1
ceritinib	ALK, IGF-1, InsR, ROS1, STK22D
alektinib	ALK, RET, ROS1

Osnovni princip inhibicijskog djelovanja navedenih lijekova zasniva se na o dozi ovisnom kompetitivnom antagonizmu. Oni svojim vezanjem unutar ATP-veznog mjesta kinazne domene kreiraju inaktivnu konformaciju aberantnog receptora onemogućujući vezanje samog ATP-a što za posljedicu ima izostanak fosforilacije i s njom povezane transdukcije signala. Tako primjerice krizotinib, inicijalno razvijen kao c-MET inhibitor druge generacije, potentno inhibira staničnu proliferaciju indukcijom apoptoze izazivajući arest u G1-S fazi staničnog ciklusa (Heigener i Reck, 2018; Rocco i sur., 2019). Zamjetno potentniji ceritinib, osim što snažno suprimira fosforilaciju ALK onkogenih varijanti, s naglaskom na NPM-ALK i EML4-ALK fuzijske proteine, također negativno regulira staničnu proliferaciju interferirajući s fosforilacijom te posljedično nizvodnom signalizacijom posredovanom STAT3, ERK, AKT i ribosomskim S6 (Deeks, 2016). Alektinib se zbog svoje izuzetno lipofilne ljestvaste strukture na jedinstven način uklapa u ATP-vezujući džep što mu osigurava superiornost spram ostalih TKI-a uspoređujući potentnost, tj. IC50, selektivnost i farmakokinetička obilježja (Rocco i sur., 2019; Yu i sur., 2019). Povrh toga, smatra se da njegov aktivni metabolit, M4, čija je potentnost usporediva onoj od samog roditeljskog lijeka, također doprinosi sveukupnoj terapijskoj efikasnosti ovog lijeka. Poput ceritiniba, i alektinib osim što inhibira ALK, dodatno suprimira fosforilaciju STAT3 što doprinosi disregulaciji provedbe onkogenog signala (Paik i Dhillon, 2018). Slika 4 prikazuje molekularne strukture tri spomenuta lijeka te način na koji se uklapaju u ATP-vezno mjesto.



**Slika 4.** Prikaz molekularnih struktura različitih ALK inhibitora i načina na koji ostvaruju interakcije s ATP-vezujućim džepom kinazne domene receptora. Slike su generirane uz pomoć PyMol sustava molekularne vizualizacije. (A) krizotinib, (B) ceritinib, (C) alektinib (preuzeto i prilagođeno iz Hallberg i Palmer, 2016; Rocco i sur., 2019).

Prema smjernicama NCCN-a (*engl. National Comprehensive Cancer Network*) krizotinib, ceritinib te preferencijalno alektinib terapijske su opcije u prvoj liniji liječenja ALK+ NSCLC-a. Ukoliko bolest progredira nakon početne ALK-TKI terapije, u drugoj liniji koriste se ceritinib, alektinib i brigatinib, ako je krizotinib bio lijek izbora u inicijalnoj terapiji, odnosno lorlatinib, ako je liječenje temeljeno na bilo kojem drugom ALK-TKI izuzev krizotiniba. Posljednja linija liječenja uslijed sistemske progresije bolesti temelji se na konvencionalnoj citotoksičnoj kemoterapiji baziranoj na platinskim lijekovima te podrazumijeva najčešće kombinaciju karboplatin/paklitaksel/bevacizumab/atezolizumab (Rocco i sur., 2019; <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-of-advanced-metastatic-nsclc>). Tablica 3 prikazuje doziranje i način primjene krizotiniba, ceritiniba i alektiniba, a Tablica 4 najvažnije farmakokinetičke parametre.

**Tablica 3.** Terapijski režim prilikom primjene krizotiniba, ceritiniba i alektiniba.

ALK-TKI	Doziranje i način primjene
krizotinib	2x250 mg, neovisno o obroku
ceritinib	1x450 mg, uz hranu
alektinib	2x600 mg, uz hranu

**Tablica 4.** Farmakokinetička obilježja navedena tri lijeka (Dempke i sur., 2015; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/>)

	krizotinib	ceritinib	alektinib
<b>Bioraspoloživost (%)</b>	43	nepoznato	36,9 %
<b>Tmax (h)</b>	4-6	4-6	3-5
<b>Tss (dani)</b>	15	15	7
<b>Css (ng/mL)</b>	100-135	800	665
<b>AUC (ng mL/h)</b>	2192-2946	-	7430
<b>T1/2</b>	42	41	32.5
<b>CL (L/h) u ravnotežnom stanju</b>	60	33.2	81.9
<b>Vežanje na proteine plazme (%)</b>	91	97	>99
<b>Vd (L)</b>	1772 (50 mg IV)	4230 (750 mg PO)	4016
<b>Izlučivanje fecesom/urinom (%)</b>	53/2,3	68/1,3	98/0,5
<b>Metabolizam</b>	CYP3A4/5	CYP3A	CYP3A4
<b>Primjena uz hranu</b>	NEOVISNO	DA ( ↑ biorasp.)	DA ( ↑ biorasp.)
<b>Inhibitorno djelovanje</b>	CYP2B6, 3A, 1A2, 2C8,2C9, 2C19, 2D6, P-glikoprotein (supstrat i inhibitor)	CYP3A, 2C9, 2A6, 2E, P-glikoprotein	CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 (nije klinički značajno), P-glikoprotein
<b>Prelazak preko KMB</b>	NE	DA	DA



### *1.4.2. Sigurnosni profil*

Nepobitna je činjenica da je pozitivno djelovanje lijekova neizbježno praćeno s rizikom pojave štetnih učinaka, odnosno nuspojava (Roden, 2018). Može se reći da se farmakologija isprepliće s toksikologijom u trenutku kada se fiziološki odgovor organizma na određeni lijek manifestira kao neželjena reakcija (Erickson i Penning, 2018). Međutim, kako neka istraživanja sugeriraju da terapija spektra većinom kroničnih stanja ne postiže željene rezultate i do u polovice liječenih pacijenata, tako se najčešćim problemom može smatrati upravo nedostatak učinkovitosti. S obzirom na mehanizam nastanka, a neželjeni se učinci mogu podijeliti u dvije široke skupine. Tip A nuspojava obuhvaća učinke koji su rezultat namjerne i očekivane, ali pretjerane farmakološke aktivnosti lijeka, primjerice mijelosupresija kod primjene antineoplastika. Tip B neželjenih reakcija, s druge strane, podrazumijeva toksične učinke lijeka koji nisu povezani s njegovom inicijalnom farmakološkom aktivnošću, nego su posljedica različitih mehanizama, kako poznatih (npr. imunogeničnost same tvari), tako i nepoznatih. Isto tako, ne smiju se izostaviti interakcije među lijekovima kao mogući uzrok nuspojava s obzirom na nedvojbenu činjenicu da se s povećanim brojem istovremeno primijenjenih lijekova povećava rizik i incidencija njihovog nastanka (Roden, 2018). Budući da pojava neželjenih učinaka dolazi gotovo ruku pod ruku s primjenom lijekova, rasvjetljavanje mehanizma njihovog nastanka vodilo bi ne samo ka razvoju sigurnijih lijekova, nego i ka sigurnijoj primjeni postojećih.

#### *Krizotinib (Xalkori®)*

Podaci o štetnim učincima Xalkorija prikupljeni su na 1722 pacijenta oboljela od ALK+ ili ROS1+ uznapredovalog NSCLC-a, u sklopu randomiziranih ispitivanja faze 3 i kliničkih ispitivanja s jednom skupinom bolesnika. Svi su pacijenti u navedenim ispitivanjima kontinuirano primali po 250 mg lijeka dvaput dnevno. Najozbiljnije zabilježene nuspojave uključuju hepatotoksičnost, intersticijsku bolest pluća (IBP)/pneumonitis, neutropeniju te produljenje QT intervala. S druge strane, najčešće nuspojave ( $\geq 25\%$ ) obuhvaćaju poremećaje vida, mučninu, proljev, povraćanje, edem, konstipaciju, povišene transaminaze, umor, smanjeni apetit, omaglicu i neutropeniju. Nadalje, najčešće nuspojave povezane sa smanjenjem doze tijekom terapije su povišene transaminaze i neutropenija, a njima se priključuje i mučnina, ako je riječ o potpunom prekidu primjene krizotiniba. Štetni učinci povezani s trajnom obustavom terapije javili su se u 18% ispitivanih pacijenata, a najčešći su bili intersticijska bolest pluća te povišene transaminaze.

Hepatotoksičnost izazvana Xalkorijem vodi se pod ozbiljnu nuspojavu koja može rezultirati čak fatalnim ishodom. Randomiziranim ispitivanjima utvrđeno je da ovaj lijek uzrokuje povišenje ALT-a i AST-a do stupnja 3 ili 4 te da je po tom pitanju znatno toksičniji naspram konvencionalne kemoterapije. Do porasta transaminaza dolazi obično u prva dva mjeseca liječenja, a učinci su najčešće reverzibilni te nestaju prekidom terapije.

Intersticijska bolest pluća/pneumonitis je po život opasno ili smrtonosno stanje koje također može nastupiti unutar 3 mjeseca od započinjanja liječenja. S obzirom na ozbiljnost nuspojave, bolesnike s plućnim simptomima koji ukazuju na IBP/pneumonitis treba strogo nadzirati te isto tako isključiti druge moguće uzroke nastanka.

Neutropenija i leukopenija su isto tako neželjeni događaji koji se javljaju kao posljedica izloženosti krizotinibu. Ova se stanja do stupnja 3 ili 4 obično razviju u prva 3 mjeseca liječenja, te je stoga potrebno kontrolirati kompletnu krvnu sliku, uključujući i diferencijalnu krvnu sliku.

Produljenje QT intervala spada u česte nuspojave, a može dovesti do aritmija, što je faktor rizika za iznenadnu smrt. Klinička manifestacija produljenja QT intervala uključuje bradikardiju, omaglicu i sinkopu. Kako poremećaji elektrolita, dehidracija i bradikardija mogu dovesti do povećanog rizika QTc produljenja, preporuka je periodičko praćenje EKG-a i razine elektrolita u bolesnika koji pokazuju znakove gastrointestinalne toksičnosti.

Poremećaji vida uzrokovani izloženosti Xalkoriju uključuju diplopiju, halo vid, fotofobiju, fotopsiju, zamagljen vid, smanjenu oštrinu vida, svjetlinu pri gledanju, oštećenje vida, vidnu perseveraciju i leteće mutnine u vidnom polju. Poremećaji vida, svih uzroka i stupnjeva težine, najčešća su nuspojava koja se javlja već u prvom tjednu primjene lijeka, a zabilježena je u čak 63% pacijenata. Za mali broj pacijenata ovaj je neželjeni učinak doveo do privremenog prekida liječenja Xalkorijem ili smanjenja doze, no niti kod jednog pacijenta nije bio potreban trajni prekid liječenja.

Gastrointestinalni toksični učinci obuhvaćaju mučninu, proljev, povraćanje i konstipaciju kao najučestalije. Medijan vremena do nastupa mučnine i povraćanja bio je 3 dana, a učestalost im je opadala nakon 3 tjedna liječenja. Proljev i konstipacija javljaju se u prosjeku 13, odnosno 17 dana od započinjanja liječenja. Suportivna terapija podrazumijeva primjenu antiemetika, odnosno antidijaroika. U kliničkim ispitivanjima bili su zabilježeni i slučajevi gastrointestinalnih perforacija od kojih su neki rezultirali smrtnim ishodom ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_en.pdf)).

### *Ceritinib (Zykadia®)*

Zabilježeni štetni učinci Zykadije rezultat su sedam provedenih kliničkih ispitivanja u koja su uključena i dva randomizirana ispitivanja faze 3 s aktivnom kontrolom. Ukupan broj pacijenata bio je 925, a sama ispitivanja provedena su tako da se Zykadia primjenjivala u dozi od 750 mg jedanput dnevno natašte. U nuspojave s incidencijom  $\geq 10\%$  ubrajali se proljev, mučnina, povraćanje, umor, abnormalnosti u laboratorijskim pretragama jetre, bol u abdomenu, smanjen apetit, smanjenje tjelesne težine, konstipacija, povišen kreatinin u krvi, osip, anemija, poremećaj funkcije jednjaka. Neželjeni učinci stupnja 3-4 s pojavnosću od  $\geq 5\%$  uključuju abnormalnosti u laboratorijskim pretragama jetre, umor, povraćanje, hiperglikemiju, mučninu i proljev. Ispitivanjem optimizacije doze gdje se Zykadia primjenjivala u dozi od 450 mg jedanput dnevno uz hranu, utvrđeno je da se sigurnosni profil, izuzev gastrointestinalnih nuspojava, podudara s onim nakon primjene lijeka u dozi od 750 mg natašte.

Hepatotoksičnost ceritiniba manifestirala se kroz istovremeno povišenje ALT-a, AST-a te ukupnog bilirubina, bez povišenja alkalne fosfataze. Povišenje ALT-a do stupnja 3 ili 4 zabilježeno je u 25% pacijenata. Zbrinjavanje hepatotoksičnih incidenata podrazumijevalo je prekid doziranja ili smanjenje doze, te u rijetkim slučajevima i trajnim prekidima liječenja ceritinibom. S obzirom na učestalost navedenih štetnih pojava potrebno je prije samog početka liječenja obaviti laboratorijske pretrage jetre koje onda s uvođenjem lijeka treba obavljati svaka dva tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja, a zatim jednom mjesečno.

Najčešći gastrointestinalni štetni događaji uključuju mučninu, proljev i povraćanje koji su obično stupnja 1 ukoliko se lijek primjenjuje u dozi od 450 mg uz hranu. Navedene se gastrointestinalne nuspojave ublažavaju suportivnom terapijom, odnosno istodobnom primjenom antiemetika/antidijaroika.

Produljenje QT intervala te bradikardija i/ili sinusna bradikardija također se dovodi u vezu s primjenom Zykadije. Ti su se događaji znali razviti do stupnja 3 ili 4 te su u tom slučaju zahtijevali smanjenje doze ili intervala doziranja te čak prekid terapije. Bradikardija kao nuspojava nikada nije zahtijevala potpuni prekid terapije, međutim treba s oprezom pristupiti istovremenoj primjeni Zykadie s drugim lijekovima koji također uzrokuju bradikardiju.

IBP/pneumonitis se isto javlja kao posljedica liječenja ceritinibom. U malo iznad 1% bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima ovaj je štetan događaj zahtijevao prekid terapije, dok su se blaži oblici zbrinjavali smanjenjem doze ili prekidom doziranja.

Hiperglikemija svih stupnjeva bila je prijavljena u čak 9,4% pacijenata liječenih Zykadijom, od čega su u preko 5% zabilježeni događaji stupnja 3 ili 4. Rizik od pojave ovog

štetnog učinka pokazao se većim u bolesnika s već postojećom šećernom bolešću te u onih koji su istovremeno primjenjivali steroide. Prije započinjanja liječenja ceritinibom potrebno je pratiti glukozu u serumu natašte i periodički tijekom terapije prema kliničkim indikacijama ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_en.pdf)).

#### *Alektinib (Alecensa)*

Opisane nuspojave alektiniba prikupljene su u jednom randomiziranom ispitivanju faze 3 te dvama kliničkim ispitivanjima s jednom skupinom pacijenata faze 2 u kojima je sudjelovalo sveukupno 405 pacijenata. Liječenje je bilo provedeno preporučenom dozom od 600 mg koja se primjenjivala dvaput na dan. Najučestalije nuspojave s pojavnošću od preko 20% uključivale su konstipaciju, edem i mialgiju, no njima se mogu pridodati mučnina, povraćanje, povećanje tjelesne težine, osip te abnormalni nalazi jetrenih parametara kao vrlo česti štetni učinci s incidencijom iznad 10%.

Hepatotoksičnost, već prethodno opisana kao nuspojava Xalkorija i Zykadije, također se može pojaviti kao posljedica izloženosti Alecensi, najčešće unutar prva tri mjeseca liječenja, s kliničkom manifestacijom koja podrazumijeva povišene vrijednosti ALT-a, AST-a i ukupnog bilirubina. Iako su većinom posrijedi neželjeni događaji reverzibilne prirode koji se u pravilu povuku smanjenjem doze lijeka ili privremenim prekidom primjene istog, evidentiran je mali broj slučajeva gdje je alektinibom inducirano oštećenje jetara, kao i povišene vrijednosti ALT-a, AST-a i bilirubina bilo stupnja 3 ili 4 te je bio neophodan prekid liječenja. Pacijentima na Alecensi potrebno je kontinuirano pratiti jetrenu funkciju te u slučaju pojave štetnih učinaka zbrinuti prema kliničkim indikacijama.

IBP/pneumonitis neželjeni je po životni opasan učinak koji može biti uzrokovan primjenom alektiniba, no s manjom incidencijom u usporedbi s primjenom krizotiniba ili ceritiniba. Niti u jednom od kliničkih ispitivanja nije zabilježen slučaj IBP-a sa smrtnim ishodom, no u slučaju pojave plućnih simptoma pacijente ipak treba držati pod nadzorom.

Bradikardija se isto javlja kao česta nuspojava primjene Alecense. U 8,9% svih pacijenata sudionika kliničkih ispitivanja registrirana je smanjena srčana frekvencija koja je uslijedila po primjeni lijeka te je iznosila ispod 50 otkucaja u minuti. Međutim, ni u jednom slučaju alektinibom izazvane bradikardije nije bilo potrebno prekinuti liječenje, nego se pribjeglo simptomatskom zbrinjavanju nastale nuspojave.

Mialgija i mišićno-koštani bolovi, u pravilu stupnja 1 ili 2, jedni su od štetnih događaja koji su svojstveni primjeni ovog lijeka. S prevalencijom od preko 20% spadaju u vrlo česte nuspojave, međutim liječenje niti u jednom slučaju nije moralo biti prekinuto, nego je samo malom broju pacijenata bilo potrebno prilagoditi dozu. Također je pacijentima bio evidentiran i porast vrijednosti kreatin-fosfokinaze s medijanom vremena povišenja do stupnja 3 od 14 dana te nije bio potreban prekid terapije niti u jednom slučaju.

Gastrointestinalni incidenti blage do umjerene težine nastupili su prosječno 21 dan nakon uvođenja Alecense, a u najčešći su konstipacija, mučnina, proljev i povraćanje. Incidencija navedenih događaja se smanjila u prvih mjesec dana liječenja, a nije zabilježen niti jedan slučaj prekida terapije ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_en.pdf)).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Danas je karcinom pluća vodeća s malignitetom povezana bolest po incidenciji i stopi mortaliteta. U Sjedinjenim Američkim Državama procijenjeno je da broj smrtnih slučajeva uzrokovanih ovim karcinomom premašuje zbroj umrlih od tri iduće najčešće maligne bolesti, uključujući karcinom kolona, dojke i prostate. Iako je stopa petogodišnjeg preživljenja još uvijek vrlo niska, posljednjih je godina liječenje karcinoma pluća evoluiralo i danas uključuje nove inovativne lijekove, poput imunskih inhibitora kontrolnih točaka staničnog ciklusa te inhibitore protein tirozin kinaza u sklopu ciljane terapije karcinoma pluća. Kako ovo područje napreduje velikom brzinom, mnoga pitanja vezana za učinkovitu, racionalnu i sigurnu primjenu novih lijekova, unatoč velikom broju kliničkih istraživanja, još uvijek nisu pronašla svoje odgovore (Duma i sur., 2019).

Novi lijek mora zadovoljiti tri ključna kriterija prije nego dobije odobrenje regulatornog tijela za stavljanje na tržište, a to podrazumijeva dokaz kakvoće, djelotvornosti i sigurnosti. Dok prva dva kriterija moraju biti zadovoljena i prije samog razmatranja za odobrenje, problem sigurnosti u tom trenutku ne može biti toliko jasno definiran kako sam po sebi nije apsolutan jer se procjenjuje isključivo u korelaciji s efikasnošću, odnosno utvrđuju se prihvatljivi limiti štetnih učinaka. Isto tako, spektar nuspojava rijetke pojavnosti (npr. 1 u 5000 pacijenata) ne može biti zabilježen u kliničkim ispitivanjima koji prethode registraciji lijeka, nego se one u pravilu detektiraju tek u post-marketinškoj fazi razvoja te mogu, prema ozbiljnosti nuspojave, odrediti sudbinu lijeka na tržištu. Farmakovigilancija je znanstvena disciplina koja se bavi upravo tom problematikom. To je znanost koja obuhvaća aktivnosti praćenja, procjene, razumijevanja te u konačnici prevencije pojave neželjenih učinaka u svrhu ostvarivanja najvišeg mogućeg standarda medicinske skrbi.

Dosada registrirani ALK inhibitori inicijalno su stavljeni na tržište uz uvjetno odobrenje za stavljanje u promet. Razlog takvome odobrenju ove skupine lijekova leži u niskoj stopi preživljenja s postojećim terapijskim opcijama za NSCLC, što znači da je medicinska potreba za ovim lijekovima još uvijek nezadovoljena. Kako se ovakva vrsta odobrenja zasniva na podacima dobivenim u ranijim fazama kliničkih ispitivanja, odnosno u trenutku odobrenja podaci o novoj djelatnoj tvari nisu potpuni, što se prvenstveno odnosi na njihov sigurnosni profil, pojačan je naglasak na važnosti praćenja sigurnosti lijeka nakon stavljanja u promet i prijavljivanja nuspojave.

Upravo je cilj ovoga rada obuhvatiti i analizirati sigurnost primjene inhibitora kinaze anaplastičnog limfoma na području Republike Hrvatske.

### 3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu analizirane su prijave na neželjene reakcije lijekova koji se prema anatomsko-terapijsko-kemijskom (ATK) sustavu klasifikacije svrstavaju u antineoplastike, tj. lijekove za liječenje zloćudnih bolesti, specifično inhibitore protein tirozin kinaza (L01XE). Sve prijave na nuspojave u razdoblju od 2013. do 31. svibnja 2020. godine zaprimio je HALMED te su unesene u VigiBase bazu podataka, globalnu bazu podataka Svjetske zdravstvene organizacije osnovanu u sklopu Programa za međunarodno praćenje lijekova (engl. *WHO Programme for International Drug Monitoring*, PIDM). Podaci prezentirani u ovom radu potječu upravo iz spomenute baze podataka, a obrađeni su deskriptivnom metodom uz pomoć VigiLyze alata za obradu podataka koristeći se standardiziranim WHO klasifikacijskim sustavima.

#### *Program za međunarodno praćenje lijekova Svjetske zdravstvene organizacije, PIDM*

WHO program za međunarodno praćenje lijekova osnovan je 1968. godine s vizijom ostvarivanja što sigurnije, a time i efikasnije primjene lijekova. Program obuhvaća više od 150 zemalja članica kojima je i Republika Hrvatska pristupila 1992. godine. Temelj njihove djelatnosti zasniva se na primjeni farmakovigilancijskih metoda u prikupljanju podataka o neželjenim učincima primjene lijekova na nacionalnoj i internacionalnoj razini, u obliku izvješća o sigurnosti individualnih slučajeva (engl. *Individual Case Safety Report*, ICSR). ICSR-ovi se potom unose u VigiBase bazu podataka koja se nalazi u nadležnosti Upsala centra za praćenje (engl. *Uppsala Monitoring Centre*, UMC), suradničke WHO organizacije koja tu bazu kontinuirano vodi i održava. UMC se bavi tehničkom i znanstvenom problematikom WHO farmakovigilancijske mreže, a njene aktivnosti uključuju:

- prikupljanje, evaluaciju i prenošenje informacija između zemalja članica o dobrobitima, štetnostima, efikasnosti i rizicima primjene lijekova,
- analizu podataka iz VigiBase baze i identifikaciju signala o potencijalnim problemima vezanim za sigurnost primjene lijekova,
- suradnju sa zemljama članicama s ciljem razvoja i provođenja farmakovigilancijskih aktivnosti kroz savjetovanje i edukaciju,
- promoviranje istraživanja u svakom aspektu farmakovigilancijske prakse,
- proširivanje opsega farmakovigilancijskih aktivnosti kroz debatu, istraživanja i savjetovanja,

- ostvarivanje i održavanje partnerstva u proširenoj globalnoj mreži koja se bavi sigurnošću pacijenata,
- razvoj i pružanje prilagođenih alata za unos, upravljanje, pronalaženje i analizu podataka poput VigiFlow i VigiLyze,
- osiguravanje i održavanje WHO rječnika/portfelja lijekova i WHO-ART klasifikacijskog sustava (danas preferencijalno MedDRA) u svrhu dekodiranja i analize VigiBase baze podataka (<https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>).

### *VigiBase*

VigiBase baza podataka središte je farmakovigilancijskog sustava kako UMC-a, tako i PIDM-a. Trenutno cijela baza obuhvaća preko 20 milijuna anonimnih prijava sumnji na nuspojave, odnosno ICSR-ova svih zemalja članica PIDM-a prikupljenih do svibnja 2019. godine. Uloga VigiBase-a je da sistematizira prikupljene informacije o neželjenim učincima lijekova u hijerarhijski strukturiranu formu koja omogućava jednostavno pretraživanje i analizu kako bi se uočile potencijalne opasnosti vezane za primjenu lijekova. Upravo ovakav način globalnog prikupljanja podataka omogućava detekciju sigurnosnih signala i rijetkih neželjenih reakcija koji na nacionalnoj razini ne bi bili mogući. Uporaba ove baze podrazumijeva poznavanje WHO klasifikacijskih sustava WHO-ART/MedDRA, WHO ICD i WHODrug, a dijeljenje i analiza podataka vrši se uz VigiFlow i VigiLyze pomoćne alate. (<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>).

### *Medicinski rječnik za regulatorne poslove, MedDRA*

MedDRA danas predstavlja standardizirani medicinski rječnik korišten od strane regulatornih tijela prilikom evaluacije, dokumentacije i praćenja sigurnosti svih medicinskih proizvoda tijekom svih faza razvoja. Ovaj je rječnik, sa svom potrebnom medicinskom terminologijom, nastao na inicijativu te je potom odobren od Međunarodnog vijeća za harmonizaciju (engl. *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, ICH). MedDRA se koristi za opis i analizu, kako pojedinačnih medicinskih događaja (npr. gripa), tako i slučajeva koji odnose na organ, organski sustav ili čak etiologiju služeći se svojim hijerarhijskim ustrojem klasifikacijskog sustava. Isto tako, ovaj se sustav može primijeniti i za otkrivanje signala i praćenje specifičnih kliničkih



manifestacija čiji simptomi obuhvaćaju brojne sustave i/ili organe uporabom posebnog multiaksijalnog hijerarhijskog sustava ili pak standardiziranih MedDRA upita.

Struktura MedDRA hijerarhije sačinjena je od 5 razina ili stupnjeva koji su u međusobnom odnosu podređenosti, odnosno nadređenosti s obzirom na širinu značenja određenog pojma. Nadređeni izraz predstavlja širok pojam grupiranja koji se odnosi na svaki podređeni deskriptor koji je s njime povezan. Na taj način ostvarene su vertikalne veze u terminologiji.

Najspecifičnija te ujedno i najniža razina obuhvaća pojmove najnižeg stupnja (engl. *Lowest Level Terms*, LLTs). U ove je pojmove svrstano preko 70 000 izraza koji su odraz prijenosa informacija u kliničkoj praksi, tj. podrazumijevaju sve načine na koje određena opservacija može biti prijavljena. Svaki pripadnik sljedeće razine gdje su smješteni preferirani pojmovi (engl. *Preferred Terms*, PTs) reprezentira jedinstvenog deskriptora u smislu jedinstvenog medicinskog koncepta, a koji se mogu odnositi na simptom, znak, dijagnozu, terapijsku indicaciju, istragu, kirurški ili medicinski zahvat te medicinsku, socijalnu ili obiteljsku anamnezu. Svaki LLT povezan je isključivo s jednim PT-om, a svaki PT ima barem jedan LLT te pripadne sinonime i leksičke varijante (npr., skraćenice ili pojmove s različitim redoslijedom riječi). PT-ovi srodni po anatomiji, patologiji, fiziologiji, etiologiji ili funkciji grupirani su u iduću nadređenu hijerarhijsku razinu, pojmove visokog stupnja (engl. *High Level Terms*, HLTs). Po istom principu međusobno srodni HLT-ovi povezuju se u grupe visokog stupnja (engl. *High Level Group Terms*, HLGTS). Konačno, međusobno slični HLGTS-ovi čine najviši klasifikacijski stupanj MedDRA hijerarhije, odnosno klase organskih sustava (engl. *System Organ Classes*, SOC). Temelj grupacije SOC-ova čini etiologija (npr., infekcije i infestacije), mjesto manifestacije (npr., gastrointestinalni poremećaji) ili pak namjena (npr., kirurški i medicinski zahvati). Nadalje, sami SOC-ovi su podijeljeni na način da neki pokrivaju pitanja uporabe produkata, dok se drugi odnose na problematiku vezanu za specifične socijalne okolnosti.

Još jedna bitna karakteristika MedDRA terminologije je multiaksijalnost. Naime, MedDRA klasifikacija obuhvaća 26 SOC-ova u kontekstu međusobno paralelnih osi koje se međusobno ne isključuju. Ovakav strukturni koncept dopušta da se određeni pojam svrsta u više SOC-ova, tj. grupira u različite klasifikacije (npr., po etiologiji ili mjestu manifestacije) što omogućuje da se pojam pretražuje i prezentira u više različitih skupova podataka.

Standardizirani MedDRA upiti (engl. *Standardised MedDRA Queries*, SMQs), također sastavni dio ovog klasifikacijskog sustava, predstavljaju posebne MedDRA alate koji su osmišljeni kako bi se olakšalo pretraživanje u svrhu istrage problema sigurnosti primjene

lijekova u farmakovigilanciji i kliničkom razvoju. SMQ-ovi su ubiti provjereni i unaprijed određeni skupovi MedDRA pojmova formirani u grupe nakon opsežne evaluacije i razmatranja, ispitivanja, analize i stručne rasprave. Kao jedinstvena značajka MedDRA-e, SMQ-ovi predstavljaju značajan alat regulatornim tijelima i industrijskim korisnicima za rješavanje ključnih farmakovigilancijskih pitanja (<https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/page/documents/meddra2013.pdf>).

### *WHODrug*

WHODrug je hijerarhijski ustrojena baza podataka medicinskih proizvoda također osmišljena u sklopu PIDM-a, a regulirana od strane UMC-a. Rabeći stručnu terminologiju od ove je baze konstruiran svojevrsan kodirani rječnik koji pokriva dijapazon, ne samo receptnih i bezreceptnih lijekova, nego i drugih farmaceutskih pripravaka, biotehnoloških i krvnih proizvoda, dijagnostičkih tvari te kontrastnih sredstava. Rječnik osim što služi za identifikaciju medicinskih proizvoda, njime se i evaluiraju podaci o lijekovima i aktivnim tvarima koji potječu iz više od 150 zemalja. Upravo WHODrug igra ključnu ulogu u interpretaciji i analizi podataka prikupljenih u VigiBase-u s ciljem uočavanja sigurnosnih signala koji vode ka sigurnijoj uporabi lijekova. No, najznačajnija prednost ove standardizirane baze podataka je ta što olakšava identifikaciju svih postojećih i potencijalnih problema s lijekovima, bilo u kliničkim ispitivanjima ili farmakovigilancijskom praćenju i analizi, čime se potiče i pospješuje razvoj sigurnijih medicinskih proizvoda (<https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio/whodrug-global/>).

### *VigiLyze*

VigiLyze predstavlja *online* alat također osmišljen i održavan od strane UMC-a sa svrhom lakšeg pretraživanja, dohvata i analize podataka iz VigiBase-a, neovisno o registracijskom statusu lijeka u pojedinoj državi. Statističkom obradom ICSR-ova zemalja članica PIDM-a koju pruža ovaj alat, stvara se globalna baza suspektnih nuspojava lijekova koja onda može služiti pojedinoj članici za predviđanje i bolje razumijevanje aktualnih i mogućih sigurnosnih problema na nacionalnoj razini. Osim demografski, VigiLyze-om je moguće pretražiti VigiBase s obzirom na serije sličnih slučajeva i popisa formiranih prema željenim kriterijima (npr., dob, spol, država ili regija) ili pak prema uočenim disproportionalnostima koje se mogu provesti kroz detaljniju analizu. Ovaj snažan alat smatra se središtem PIDM-a i mreže informacija koju obuhvaća, omogućavajući pristup, analizu i interpretaciju globalnih podataka

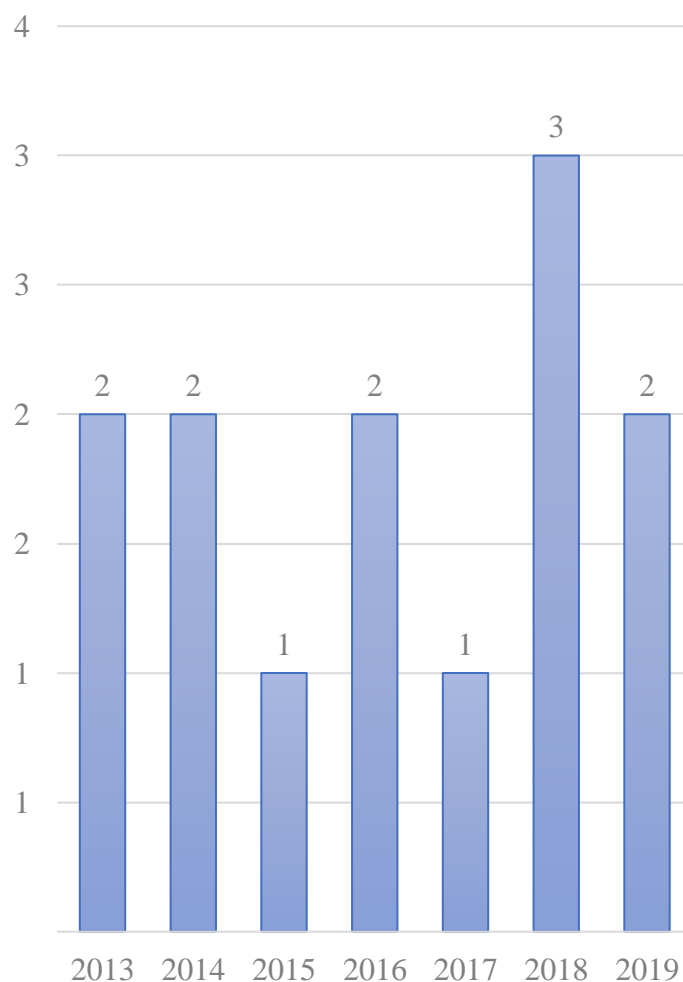
te njihovo pretakanje na nacionalne sustave zemalja članica (<https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>).

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode predstavlja odgovorni farmakovigilancijski centar Republike Hrvatske kako za prijavu, tako i za regulaciju spontanijh prijava neželjenih učinaka lijekova koji se unose u VigiBase bazu podataka. Upravo podaci o nuspojavama ALK inhibitora sadržani u ovom radu rezultat su podnesenih ICSR-ova iz Republike Hrvatske koji su nakon unosa u VigiBase analizirani VigiLyze-om prema odabranim kriterijima. Statistička obrada podataka provodila se s obzirom na dob, spol, djelatnu tvar, pripadnosti nuspojava prema MedDRA-i, gdje su nuspojave analizirane prema SOC-ovima i PT-ovima, te prema ozbiljnosti. Također su bilježene i interakcije ALK inhibitora u konkomitantnoj terapiji s drugim djelatnim tvarima. Dobiveni rezultati doručeni su i prikazani u ovom radu u računalnom programu Microsoft Excel (dio programskog paketa Microsoft office 2016., Microsoft Corporation One Microsoft Way Redmond, WA, SAD).

## 4. REZULTATI

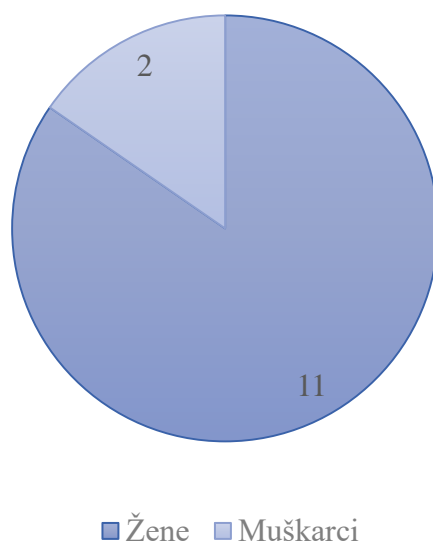
### 4.1. Demografski podaci

Prema izvratku VigiLyze podataka o nuspojavama ALK inhibitora za Republiku Hrvatsku, u razdoblju od 2013. godine do 31. svibnja 2020. godine evidentirano je 13 prijava na neželjene učinke koji se dovode u vezu s uporabom lijekova ove skupine. U svakoj je prijavi kao prijavitelj neželjenog učinka zabilježen doktor medicine. Najveći broj nuspojava prijavljen je 2018. godine kada su čak tri takve prijave bile podnesene, dok 2015. i 2017. godina bilježe najmanju stopu prijavljenih nuspojava sa svega jednom prijavom u svakoj godini. Slika 5 prikazuje učestalost prijava po godinama.

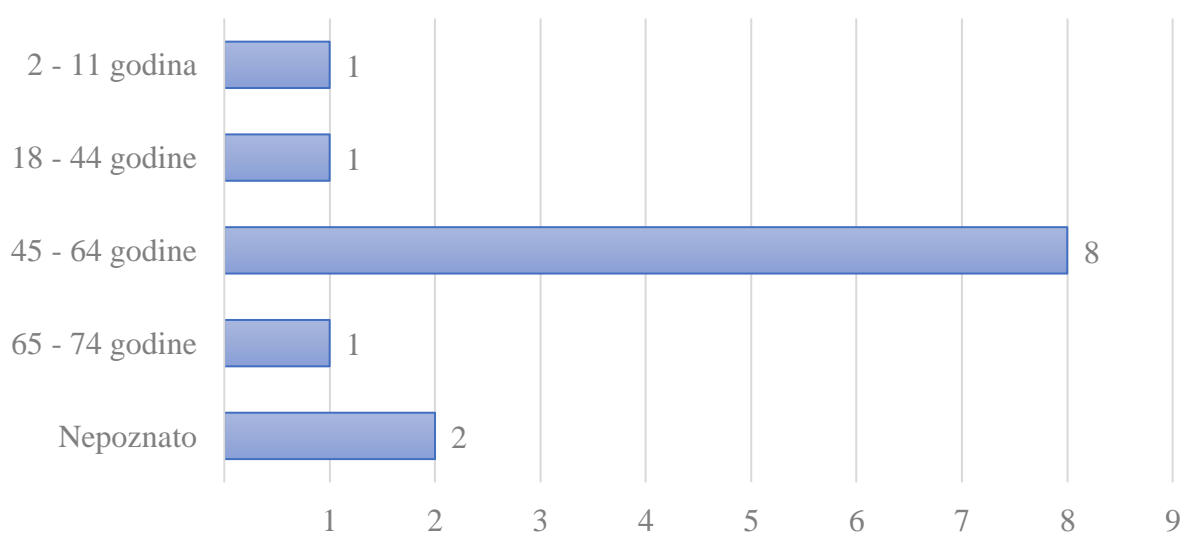


**Slika 5.** Broj prijavljenih sumnji na nuspojave lijeka prema godinama prijavljivanja.

Od sveukupno 13 prijava, njih se 11 odnosilo na žene te su samo dvije prijave zabilježene za muškarce. S obzirom na dob, najveća incidencija nuspojava zabilježena je među pacijentima dobne skupine od 45. do 64. godine te je ukupno podneseno osam prijava za tu skupinu. Za sve ostale dobne skupine evidentiran je po jedan slučaj prijave na nuspojavu te u dvije prijave nije bila navedena dob pacijenta. Raspodjele pacijenata prema dobi i spolu prikazane su na slikama 6 i 7.



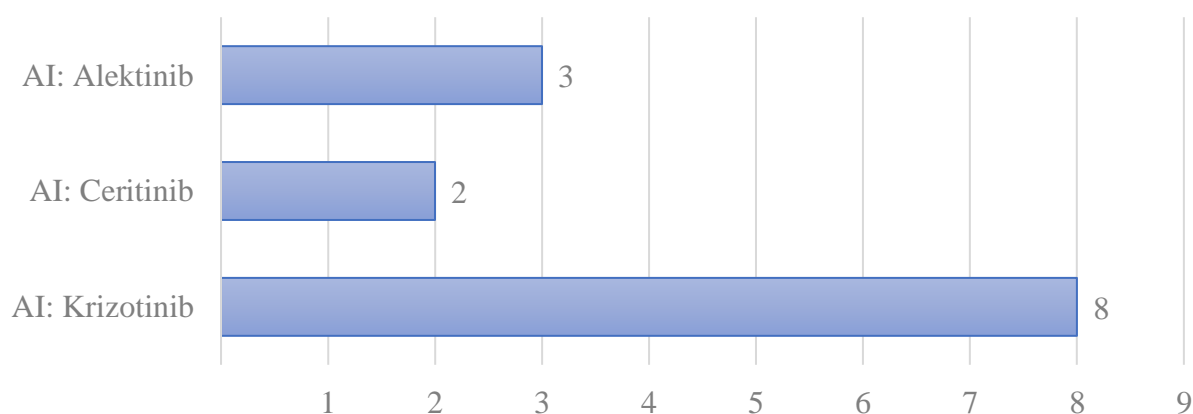
**Slika 6.** Broj prijavljenih sumnji na nuspojave lijeka prema spolu pacijenta.



**Slika 7.** Broj prijavljenih sumnji na nuspojave lijeka prema dobi pacijenta.

## 4.2. Prijavljene aktivne tvari

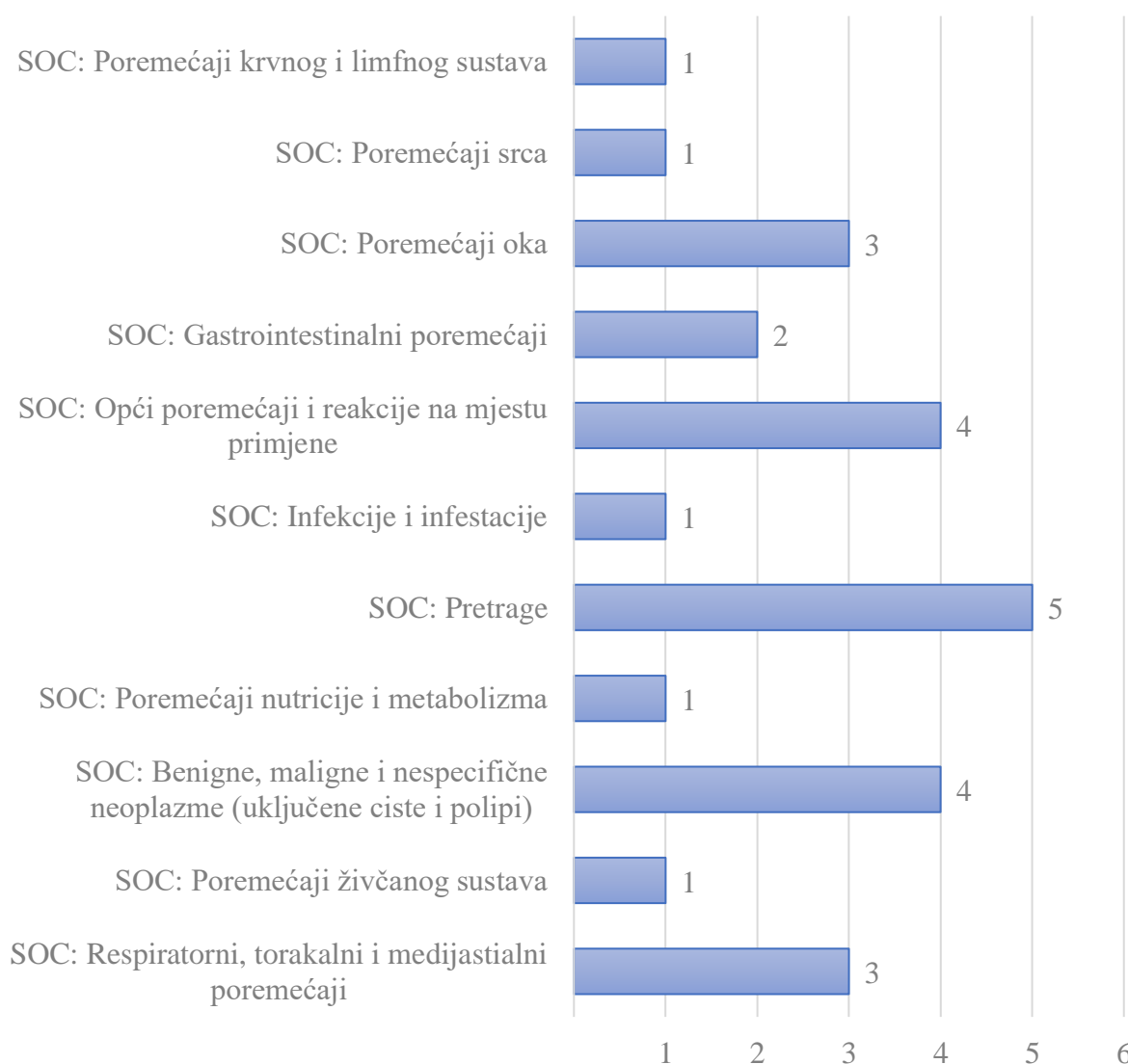
Svih je 13 prijava na neželjene učinke filtrirano i s obzirom na djelatnu tvar (engl. *Active Ingredient*, AI) koja ih je uzrokovala. U skladu s WHODrug klasifikacijom medicinskih proizvoda, analizirana je učestalost pojave nuspojava vezana uz upotrebu sljedeća tri ALK inhibitora: krizotinib, ceritinib i alektinib. Statistička obrada pokazala je da je najviše prijava povezano s uporabom krizotiniba, čak njih osam, nakon čega slijedi alektinib s tri prijave, odnosno ceritinib s dvije. Na Slici 8 prikazan je broj prijavljenih slučajeva s obzirom na navedene lijekove.



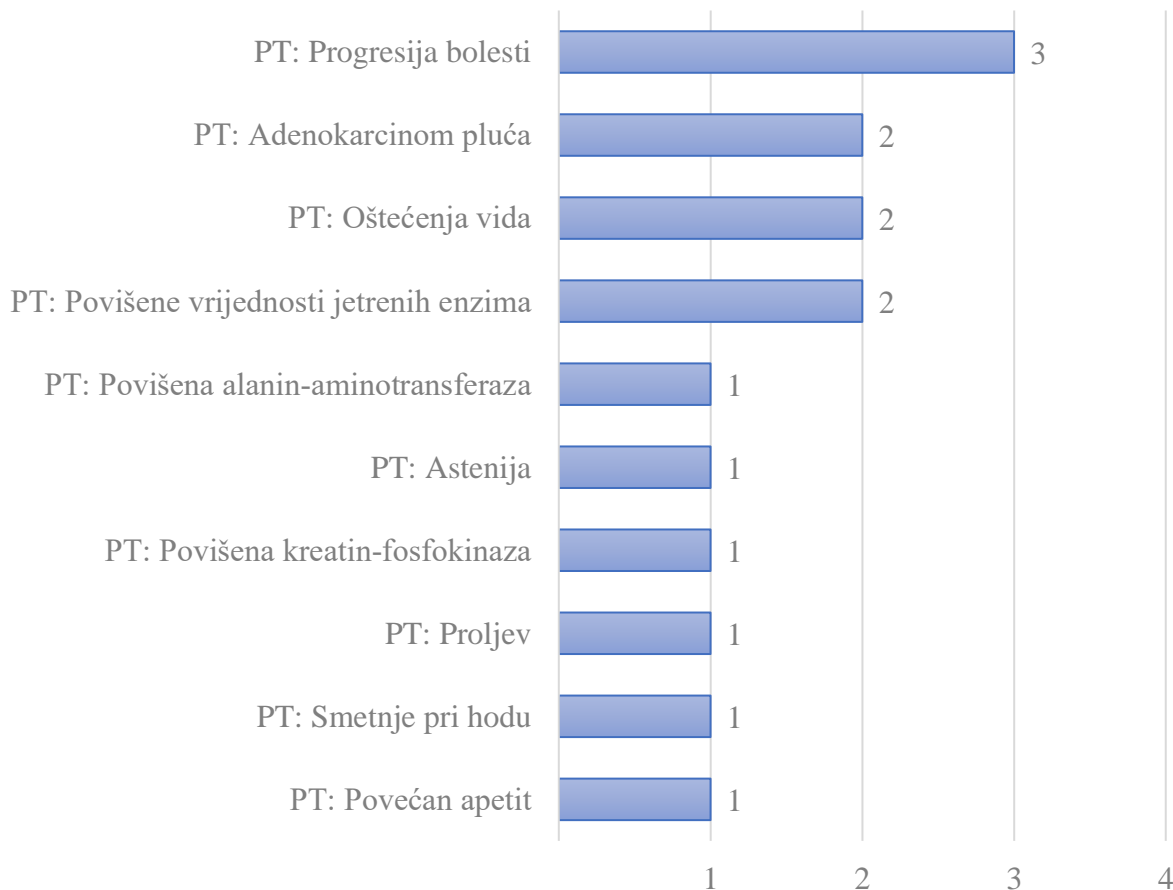
**Slika 8.** Broj prijavljenih nuspojava s obzirom na djelatnu tvar koja ih uzrokuje.

### 4.3. Prijavljene nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i preferiranih pojmova

Prijavljene nuspojave svrstane su i statistički obrađene u skladu s MedDRA klasifikacijskim sustavom. Statistička je analiza za potrebe ovog rada provedena prema najvišem hijerarhijskom stupnju ove klasifikacije, odnosno SOC-ovima i prema preferiranim pojmovima, tj. PT-ovima koji predstavljaju konkretno zdravstveno stanje ili pojavu. Broj prijavljenih sumnji na nuspojave prema ovim dvjema klasifikacijskim razinama prikazan je na Slikama 9 i 10.



**Slika 9.** Broj prijavljenih sumnji na nuspojave lijeka prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, odnosno prema SOC-ovima.



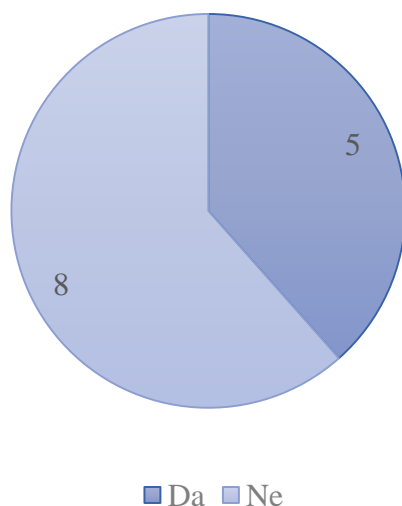
**Slika 10.** Broj prijavljenih sumnji na nuspojave lijeka prema MedDRA klasifikaciji preferiranih pojmova, odnosno prema PT-ovima.

Analiza prijavljenih nuspojava prema SOC-ovima ukazala je na to da se najviše neželjenih reakcija na lijek odnosilo na *Pretrage*, tj. na nepravilnosti nalaza laboratorijskih pretraga. Čak 5 od 13 prijavi uključivalo je ovaj neželjeni učinak, neovisno o lijeku. *Benigne, maligne i nespecifične neoplazme (uključene ciste i polipi)*, te *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* također spadaju među češće prijavljene neželjene reakcije sa četiri zabilježene prijave po svakoj SOC kategoriji. Nadalje, u relevantnije nuspojave mogu se još spomenuti *Poremećaji oka* te *Respiratorni, torakalni i medijastialni poremećaji* s tri prijave po SOC-u, odnosno *Gastrointestinalni poremećaji* s dvije, dok ostale SOC kategorije bilježe po samo jedan slučaj. Kada je riječ o preferiranim pojmovima, progresija bolesti je najčešće prijavljeni neželjeni učinak primjene ove skupine lijekova te je u troje pacijenata naveden u njihovim prijavama sumnji na nuspojavu. Adenokarcinom pluća, poremećaji vida te povišene vrijednosti jetrenih enzima su nuspojave koje su se pojavile kod po dvoje pacijenata po navedenom pojmu, dok su ostali preferirani pojmovi navedeni samo u pojedinačnim slučajevima.

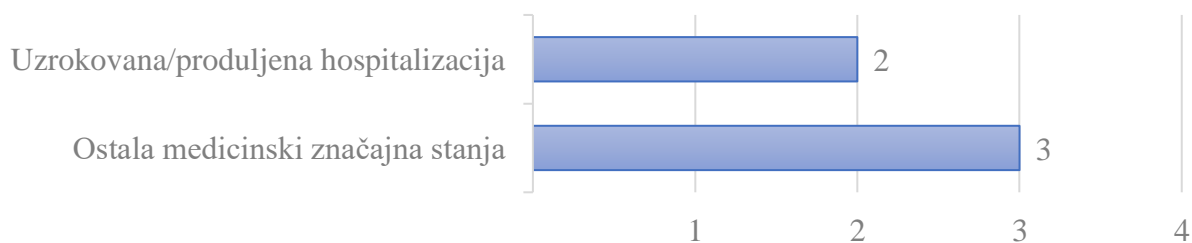


#### 4.4. Prijavljene nuspojave prema ozbiljnosti

Uspoređujući nuspojave prema ozbiljnosti, u Republici Hrvatskoj evidentirano je pet slučajeva pojave ozbiljnih nuspojava zbog kojih je u dvoje pacijenata bila uzrokovana ili produljena hospitalizacija, dok su za ostalih troje pacijenata navedena druga medicinski značajna stanja koja, međutim, nisu opisana. U Republici Hrvatskoj nije zabilježen niti jedan slučaj s fatalnim ishodom. Raspodjele pacijenata prema ozbiljnosti neželjenih učinaka lijekova te potrebi za ili produljenjem hospitalizacije prikazane su na slikama 11 i 12.



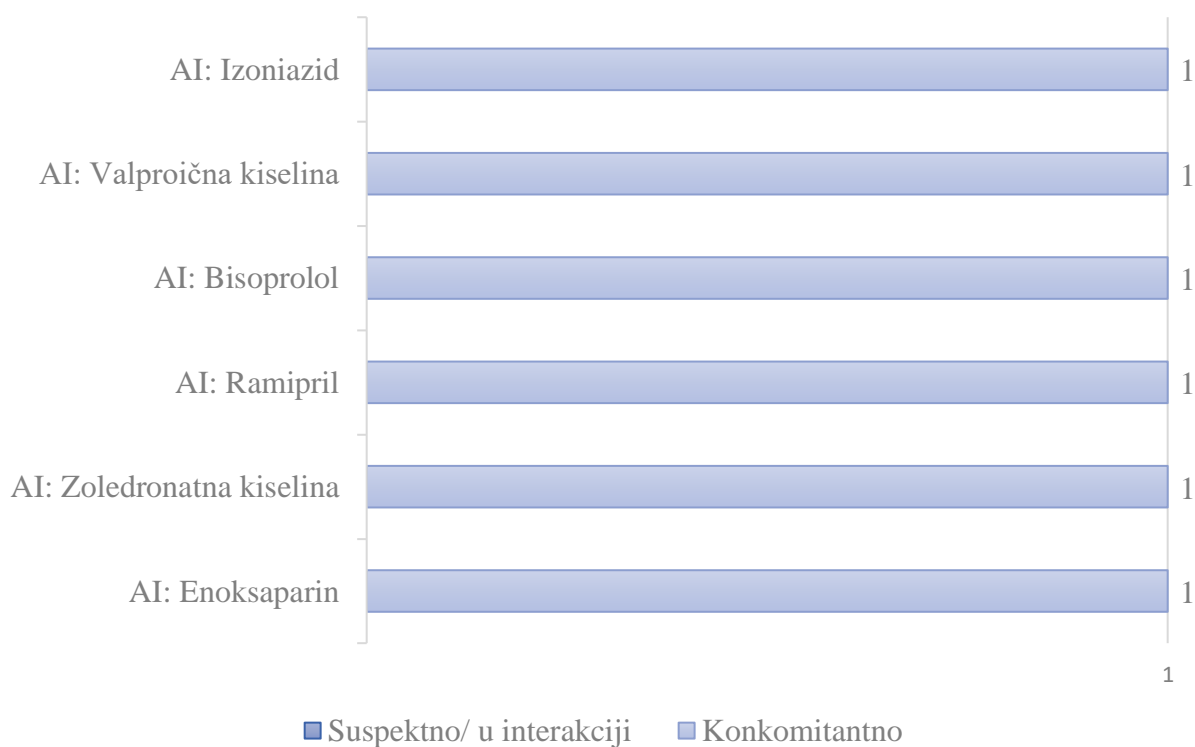
**Slika 11.** Prikaz broja pacijenata s obzirom na ozbiljnost prijavljene nuspojave. Da – ozbiljna nuspojava; Ne – nuspojava nije ozbiljna.



**Slika 12.** Prikaz broja prijavljenih ozbiljnih nuspojava ALK inhibitora prema kriteriju ozbiljnosti.

#### 4.5. Prijavljene istodobno primjenjivane druge djelatne tvari

U šest je slučajeva bila zabilježena istovremena primjena drugih djelatnih tvari s ALK inhibitorima, u svakom prijavljenom slučaju po jedna aktivna tvar te niti u jednom ista. Niti za jedan slučaj evidentiranih konkomitantno primijenjenih lijekova nema podataka o interakcijama ili o sumnjama na iste. Prikaz istodobno primijenjenih lijekova i udio pacijenata koji su primali takvu konkomitantnu terapiju predstavljen je na Slici 13.



**Slika 13.** Broj pacijenata koji su bili na konkomitantnoj terapiji i djelatne tvari koje su bile primjenjivane.

## 5. RASPRAVA

U Republici Hrvatskoj je u razdoblju od 2013. do 31. svibnja 2020. godine Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprimila 13 prijava na neželjene učinke koji su bili posljedica primjene inhibitora kinaze anaplastičnog limfoma u indikaciji karcinoma pluća ne-malih stanica. Prijavitelji u svih 13 slučajeva bili su doktori medicine.

Godišnja stopa prijave nuspojava ALK inhibitora bila je najveća za 2018. godinu te je iznosila 23,1% s tri prijavljena slučaja od ukupnih 13, a najmanja je bila za 2015. i 2017. godinu s po jednim prijavljenim slučajem, odnosno stopom od 7,7%. Mnogi su potencijalni razlozi za toliko mali broj prijavljenih slučajeva sumnji na nuspojave ove skupine lijekova. Prije svega, ALK inhibitori spadaju u noviju skupinu oralnih antineoplastika koji su vrlo kratko na tržištu i kojih je zasad tek nekolicina odobrena. Posljednji odobreni lijek analiziran u ovom radu i o kojem postoje u VigiBase-u evidentirani podaci o nuspojavama za Republiku Hrvatsku, alektinib, na tržištu je tek nešto više od tri godine, dok o novijim ALK inhibitorima, brigatinibu i lorlatinibu, trenutno za Hrvatsku ne postoje nikakvi podaci. Isto tako treba uzeti u obzir da su se prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave primjerice za 2013. i 2014. godinu odnosili isključivo na primjenu krizotiniba, kako je on tada bio jedini odobreni ALK inhibitor. S druge strane, godine 2018., kada je zabilježen najveći broj prijava na nuspojave, sva su tri u ovome radu obrađena lijeka bila na tržištu. Međutim, zanimljivo je da je 2015. i 2017. godine zabilježen najmanji broj prijava budući da su tada na tržištu bila dva odnosno tri lijeka. Ovakvi rezultati potvrđuju činjenicu da prijavljivanje nuspojava još uvijek nije zaživjelo u stvarnoj medicinskoj praksi. Nadalje, ALK inhibitori svrstavaju se u visoko specifičnu, odnosno ciljanu antitumorsku terapiju za čiju je upotrebu potrebno precizno definirati molekularni status karcinoma, odnosno identificirati odgovornu pogonsku mutaciju i s njom povezani mutirani receptor. Prema novijoj literaturi, tek je 3-7% svih dijagnosticiranih slučajeva NSCLC-a pozitivno na kinazu anaplastičnog limfoma (Araujo i sur., 2020). Uzevši k tome u obzir i činjenicu da karcinom pluća u Republici Hrvatskoj nije zloćudna bolest s najvećom incidencijom, može se zaključiti da konkretno dijagnoza ALK+ NSCLC-a nije toliko učestala te sukladno tome nije niti primjena navedenih lijekova. Navedene se pretpostavke mogu potkrijepiti izvješćima o potrošnji lijekova za svaku godinu od godine odobrenja za stavljanje pojedinog lijeka na tržište. Kako općenito antineoplastici, odnosno lijekovi skupine L01 prema ATK klasifikaciji nemaju dodijeljeni DDD (definirane dnevne doze, obično se uzima DDD na 1000 stanovnika po danu), njihova se potrošnja izražava prema financijskim pokazateljima. U razdoblju od 2013. do 31. svibnja 2020. godine krizotinib je na listu potrošnje lijekova dospio

tek 2016. godine, a alektinib 2018. godine kada je u financijskom aspektu po potrošnji premašio krizotinib, dok ceritinib nije niti na jednoj listi. I krizotinib i alektinib su na spomenutim listama imali DDD/1000 stanovnika/dan vrijednost 0,00 što ne znači da nije bilo potrošnje tih lijekova, nego je ona iznosila manje od dvije decimale. Nadalje, to što određenih lijekova, u ovom slučaju ceritiniba, nema ili nije niti bilo na prikazu potrošnje lijekova također ne znači da se oni nisu koristili u terapiji, nego je terapija bila individualizirana prema pacijentu (što je karakteristično za L01 skupinu lijekova) te se nije navodila u izvješćima o financijskoj potrošnji (<http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2018/>).

Incidencija pojave neželjenih učinaka analizirana je i s obzirom na spol. Od 13 zaprimljenih prijava sumnji na nuspojavu lijeka, čak njih 84,6% odnosilo se na pacijentice, dok je 15,4% prijava potjecalo od muškaraca. Ova se pojava može objasniti činjenicom da se sve veći broj novodijagnosticiranih karcinoma pluća odnosi na bivše pušače ili nepušače te da je u tom slučaju najviše zahvaćena ženska populacija (Yano i sur., 2011). Štoviše, jedna od pet žena s dijagnosticiranim karcinomom pluća nikada nije konzumirala duhanske proizvode, dok se u muškaraca taj odnos svodi na jedan od dvanaest slučajeva (Horn i Lovly, 2018). Navedeni epidemiološki podaci podudaraju se s karakteristikama ALK+ NSCLC-a, s obzirom na to da je njegova pojavnost veća u blažih pušača ili nepušača te da je najčešće u pitanju tip adenokarcinoma koji je dominantan histološki tip u nepušača. Uzrok većoj incidenciji adenokarcinoma u žena, prvenstveno u onih koje nikada nisu pušile, leži u estrogenom uvjetovanoj karcinogenezi karcinoma pluća. Kako su estrogenski receptori  $\alpha$  i  $\beta$  ( $ER\alpha/\beta$ ) normalno eksprimirani na zdravim epitelnim plućnim stanicama te su isto tako pronađeni na tumorskim stanicama pluća, predložen je koncept hormonski uzrokovane karcinogeneze u nepušača. Ustanovljeno je već da povećana ekspresija gena za  $ER\alpha$  u NSCLC stanicama korelira s histologijom adenokarcinoma, ženskim spolom i izostankom izloženosti duhanskim proizvodima. Također, određene studije pokazuju da se polimorfizam *CYP19A1*, koji utječe na individualne razine estrogena, može dovesti u korelaciju s povećanim rizikom razvoja atipične adenomatozne hiperplazije i bronhioalveolarnog karcinoma, što podupire teoriju o etiološkoj ulozi estrogena u razvoju karcinoma pluća u nepušača (Yano i sur., 2011). Međutim, utvrđeno je da na razini molekularne patofiziologije NSCLC-a ipak značajniju ulogu igra estrogenska signalizacija preko  $ER\beta$ , nego  $ER\alpha$ .  $ER\beta$  signalizacija povezuje se s preko 500 abnormalnosti u ekspresiji gena što u pravilu implicira lošiju prognozu u žena. S druge strane, ovaj estrogenski receptor u muškaraca dobar je prognostički marker. U korist hipotezi o estrogenskoj etiologiji

adenokarcinoma pluća idu u prilog i činjenice da žene u poostmenopauzi imaju bolju prognozu od onih u premenopauzalnom razdoblju, te da je pojavnost karcinoma u žena većinski vezana za reproduktivnu dob, dok je u muškaraca iste dobne skupine ta incidencija znatno manja. Nadalje, specifične pogonske mutacije, u koje je uključena i ALK onkogeno translokacija, također su češće u pronađene u tumorskim stanicama žena dijagnosticiranih s NSCLC-om, nego u muškaraca, što objašnjava veću prevalenciju ALK+ NSCLC-a među ženama, a posljedično tome i veći broj prijavljenih nuspojava na ALK+ ciljanu terapiju (Asavasuperechar i sur., 2019; Smida i sur., 2020). Međutim, postoji još jedan razlog zašto je učestalost nuspojava veća u žena nego u muškaraca. Neupitno je da se farmakodinamika i farmakokinetika pojedinog lijeka može s obzirom na spol razlikovati >40%, no ono što je zabrinjavajuće je da se u praksi prilikom odabira i doziranja terapije te razlike ne uzimaju u obzir. Unatoč tome što se žene sve više uključuju u klinička istraživanja, mali broj tih istih istraživanja uključuje razliku u spolu kao parametar prilikom analize. Ovakav pristup evaluaciji lijeka u pre-marketinškoj fazi razvoja nalazi svoje posljedice u post-marketinškoj fazi odnosno, zbog postojeće nejednake zastupljenosti oba spola prilikom kliničkih ispitivanja, ženama se poslije propisuju lijekovi u istoj dozi kao i muškarcima, prema kojima su doze u tim istim istraživanjima definirane. Iz ovog razloga žene imaju gotovo dvostruko veći rizik od pojave neželjenih učinaka, neovisno o klasi organskog sustava, te je isto tako veća vjerojatnost njihove hospitalizacije uzrokovane istima. S obzirom na ovakvu statistiku, očekivano je i da veći broj prijavi na nuspojave dolazi od žena (Zucker i Prendergast, 2020).

Najviše prijavljenih nuspojava, njih 61,5%, potjecalo je od pacijenata dobne skupine od 45. do 64. godine. Za ostale dobne skupine zabilježen tek po jedan slučaj te u dva slučaja nije bila navedena dob pacijenata. Ovakvi su podaci u skladu s epidemiološkim obilježjima karcinoma pluća za kojeg je karakteristično da mu incidencija raste s porastom godina, krenuvši od 40. pa sve do 80. godine života, nakon čega broj dijagnosticiranih slučajeva opada (Araujo i sur., 2020). Kako je već prethodno u tekstu spomenuto, ALK+ NSCLC karakterističan je mlađu životnu dob, posebice žene u reproduktivnoj dobi, no njegova pojava, iako rijetka, nije isključena ni u djece na što ukazuje činjenica da je u Hrvatskoj u promatranom razdoblju prijavljena jedna nuspojava unutar dobne skupine od 2. do 7. godine života. Pedijatrijski adenokarcinom pluća obično biva otkriven u već metastatskom stadiju bolesti te u pravilu ima lošu prognozu. Kako u odraslih, tako i u djece ova vrsta karcinoma preferira ženski spol te može biti marker pozitivan, npr. na ALK ili ROS pogonsku mutaciju. Liječenje se većinski svodi na kiruršku intervenciju, budući da liječenje antineoplastičima izuzev ALK inhibitora u slučaju

ALK+ NSCLC-a ne donosi dobre kliničke rezultate. Uzimajući u obzir navedene činjenice, može se pretpostaviti da za pedijatrijsku populaciju ciljana terapija predstavlja vjerojatno jedinu terapijsku opciju, izuzev resekcije, te je iz tog razloga neophodno prikupiti dovoljno podataka i steći dovoljno znanja o sigurnosti primjene ovih lijekova u dječjoj dobi (Balzer i sur., 2018).

Najveći broj prijava na nuspojave odnosio se na primjenu krizotiniba, čak njih osam (61,5%), nakon čega slijede alektinib s tri (23,1%), odnosno ceritinib s dvije zabilježene prijave (15,4%). Jedan od razloga ovakvim rezultatima jest taj što je krizotinib ALK inhibitor I. generacije te je kao takav najdulje na tržištu i najveći je broj pacijenata bilo upravo njemu izloženo. Isto tako, ceritinib i alektinib spadaju u ALK inhibitore II. generacije dizajnirane po uzoru na krizotinib, ali boljeg farmakokinetičkog, a time i sigurnosnog profila zbog čega je razumljivo da je incidencija nuspojave kod njih manja. Krizotinib, osim toga, nerijetko predstavlja terapijsku opciju u prvoj liniji liječenja ALK+ NSCLC-a što uvjetuje rjeđu primjenu ceritiniba ili alektiniba odnosno ovi se lijekovi primjenjuju tek u drugoj liniji liječenja, nakon razvoja rezistencije na krizotinib i progresije bolesti. Sve se navedene pretpostavke mogu potkrijepiti prethodno objašnjenim izvješćima o potrošnji ovih lijekova u Republici Hrvatskoj.

Kako je već prethodno u tekstu objašnjeno, nuspojave se mogu klasificirati prema MedDRA sustavu s obzirom na klase organskih sustava, tj. SOC-ovima i preferiranim pojmovima, odnosno PT-ovima. Dobiveni rezultati pokazuju da ALK inhibitori izazivaju najviše neželjenih reakcija u *Pretragama* prema SOC klasifikaciji (38,5%). Prema MedDRA, u *Pretrage* spadaju klinički laboratorijski testovi, uključujući biopsije, radiološke pretrage, fizički pregled pacijenta te fiziološka ispitivanja kao što je ispitivanje funkcije pluća. PT-ovi koji su svrstani pod ovaj SOC predstavljaju samo rezultate provedenih pretraga, ne i zdravstvena stanja. Tako su za ALK inhibitore zabilježeni sljedeći preferirani pojmovi pod *pretragama* prema SOC-u: povišene vrijednosti jetrenih enzima (15,4%), povišena vrijednost ALT-a (7,7%) te povišena vrijednost kreatin-fosfokinaze (7,7%). Hepatotoksičnost je redovita i očekivana neželjena reakcija velikog broja inhibitora protein-kinaza, pa tako i inhibitora kinaze anaplastičnog limfoma. Njihovo uvođenje u terapiju zahtijeva učestalo praćenje jetrene funkcije kroz vrijednosti ALT-a i AST-a pri čemu njihove povišene vrijednosti ukazuju na potencijalno oštećenje jetara. Mehanizam nastanka ovog neželjenog učinka do danas nije u potpunosti razjašnjen, no u potencijalne uzroke ubrojani su: metabolička aktivacija lijeka u toksični metabolit, direktna mitohondrijska oštećenja, oksidativni stres, inhibicija hepatskih transportera, genetski polimorfizmi enzima koji sudjeluju u metabolizmu lijekova te imunskim sustavom posredovana toksičnost. Dosada provedene studije pokazale su da hepatotoksičnost

inducirana ovim lijekovima premašuje onu uzrokovanu klasičnim kemoterapeutima, a najtoksičnijim ALK inhibitorom smatra se ceritinib, dok je alektinib najmanje toksičan (Zhang i sur., 2016; Li i sur., 2019).

Prema SOC-u, *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* te *Benigne, maligne i nespecifične neoplazme* su nakon *Pretraga* iduće najučestalije neželjene reakcije primjene ALK specifičnih antineoplastika, a navedene su u 30,8% prijavljenih slučajeva. Uz potonju se vežu pojmovi progresije bolesti i pojave adenokarcinoma zabilježeni u 23,1% odnosno 15,4% slučajeva. Nažalost, ovakvi su podaci direktni pokazatelji razvoja rezistencije karcinoma na terapiju, s naglaskom na monoterapiju. Tri su glavna mehanizma adaptacije karcinoma na terapiju, tj. razvoja stečene rezistencije: farmakokinetička rezistencija, mutacija u kinaznoj domeni ALK te aktivacija alternativnih onkogenih signalnih puteva kojima se poništava lijekovima inducirana inhibicija ALK signalizacije. Dakako, učestalost razvoja rezistencije ovisi i o samome lijeku, pri čemu se prvenstveno misli na generaciju ALK inhibitora. Studija publicirana 2016. godine pokazala je primjerice da ALK+ pacijenti češće progrediraju na terapiji lijekovima II. generacije, nego na krizotinibu te da je G1202R najčešća odgovorna mutacija, što je zanimljivo s obzirom da se svaka iduća generacija protein-kinaznog inhibitora razvija s ciljem prevladavanja rezistencije razvijene na prethodnu. Radi visokog stupnja mutabilnosti tumora, rezistencija predstavlja progresivan, a neizbježan problem prvenstveno monoterapije, koja je najčešći terapijski pristup za marker pozitivni NSCLC. Iz tog razloga postoji konstantna potreba za razvojem novih lijekova, ali i otkrivanjem mutacija na koje djeluju i stari, u svrhu razvoja višestupanjske terapijske strategije u liječenju ALK+ NSCLC-a (De Pas i sur., 2017; Rocco i sur., 2019).

*Poremećaji oka i Respiratorni, torakalni i medijastialni poremećaji* neželjeni su učinci evidentirani u 23,1% prijava. Od *Poremećaja oka* najčešće prijavljena nuspojava bila je oštećenje vida (15,4%) prema terminologiji preferiranih pojmova, s time da se u spomenute poremećaje još ubrajaju diplopija, halo vid, fotofobija, fotopsija, zamagljen vid, smanjena oštrina vida, svjetlina pri gledanju, vidna perseveracija te leteće mutnine u vidnom polju, no takvih slučajeva u Republici Hrvatskoj nije bilo. Učinci na vid jedni su od češćih nuspojava koje su gotovo specifične za primjenu krizotiniba, a smetnje se najčešće javljaju prilikom promjene osvjetljenja prostora. Iako uzroci ovoj nuspojavi nisu potpuno razjašnjeni, jedan od pretpostavljenih mehanizama temelji se na ometanju transdukcije signala na razini retinskih ganglijskih stanica. Isto tako, moguća je uloga ROS1 i MET u nastanku ove nuspojave jer je krizotinib njihov potentni inhibitor, dok je ALK inhibicija isključena kao potencijalni uzrok

budući daostali ALK inhibitori ne uzrokuju ovu neželjenu reakciju (Dikopf i sur., 2015; Ishii i sur., 2015).

SOC *Gastrointestinalni poremećaji* zabilježeni su u 15,4% prijave na nuspojave. Općenito je gastrointestinalna toksičnost koja se manifestira kroz proljev, povraćanje i mučninu učestalija kod primjene ceritiniba, dok je učestalost konstipacije podjednaka za sva tri lijeka. Smatra se da mogući uzroci ovim razlikama u gastrointestinalnoj podnošljivosti leže u formulaciji oralnog terapeutika, konzumaciji obroka prije primjene, kao i samoj vrsti obroka, te poremećajima jetrene funkcije (Zhu i sur., 2017). Tako je, primjerice, da bi se poboljšala podnošljivost, u post-marketinškoj fazi promijenjen način primjene ceritiniba te se on danas primjenjuje uz obrok u dozi od 450 mg, dok se prije primjenjivao na tašte u dozi od 750 mg (Hirota i sur., 2018).

Ostali poremećaji prema SOC-u koji su zabilježeni u 7,7% prijavljenih slučajeva uključuju *Poremećaje krvi i limfnog sustava*, *Poremećaje srca*, *Infekcije i infestacije*, *Poremećaje nutricije i metablizima* te *Poremećaje živčanog sustava*. Poremećaji krvi karakteristična su pojava za terapiju krizotinibom pri čemu se to prvenstveno odnosi na razvoj neutropenije. Kako je već ranije spomenuto, jedna od meta krizotiniba je c-Met odnosno receptor za hepatocitni faktor rasta (engl. *Hepatocyte Growth Factor Receptor*, HGFR). Hepatocitni faktor rasta (engl. *Hepatocyte Growth Factor*, HGF) nastaje u stromalnim stanicama koštane srži i promovira hematopoezu preko c-Met receptora, što sugerira da inhibitorna aktivnost krizotiniba na spomenuti receptor predstavlja mogući mehanizam nastanka krizotinibom inducirane neutropenije. Drugi pretpostavljeni mehanizam nastanka lijekom inducirane neutropenije uključuje imunosni odgovor na lijek. No, budući da niti jedan od dva sugerirana mehanizma nema znanstveno utemeljene dokaze, patogeneza ove nuspojave krizotiniba do danas ostaje nerasvijetljena (Zhu i sur., 2017). Neželjene reakcije na razini nutricije i metabolizma dovode se najčešće u vezu s primjenom ceritiniba. Njegov inhibitorni učinak na inzulinski faktor rasta I i inzulinski receptor uzrokuje povišenje vrijednosti amilaza i lipaza te ga se također povezuje s disbalansom glukoze u krvi što može dovesti do hiperglikemije u dijabetičara (Zhu i sur., 2017; Sakuma i sur., 2019).

Kardiotoksičnost također se može javiti kao posljedica terapije svim ALK inhibitorima, s time da je rizik najveći kod primjene krizotiniba. EKG komplikacije koje njime mogu biti uzrokovane su bradikardija i produljenje QT intervala. Pretpostavljeni mehanizmi nastanka ovih nuspojave uključuju blokadu aktivacije HCN4 kanala (engl. *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4*) u kardiomiocitima te smanjenu razinu testosterona. Za



ceritinib specifične i relativno učestale kardiovaskularne komplikacije su perikarditis i perikardijalni izljev, dok se alektinib povezuje samo s rizikom smanjenja srčane frekvencije za 11-13 otkucaja u minuti (Zaborowska-Szmit i sur., 2020). Neurološke smetnje obično su karakteristične za liječenje alektinibom te se s njima mogu u vezu dovesti astenija i smetnje pri hodu zabilježene u jednoj HALMED-u podnesenoj prijavi. Od preostalih prijavljenih nuspojava, u jednom slučaju naveden je povećan apetit .

Prema ozbiljnosti neželjenih učinaka, 38,5% prijavljenih slučajeva odnosilo se na ozbiljne nuspojave te je u 15,4% slučajeva bila potrebna hospitalizacija ili produljenje boravka u bolnici, dok se 23,1% slučajeva odnosilo na ostala medicinski značajna stanja. Za navedene pacijente nema podataka o prekidu liječenja, no nije zabilježen niti jedan slučaj s fatalnim ishodom.

Kada je riječ o uporabi ALK inhibitora u konkomitantnoj terapiji s drugim djelatnim tvarima, u Republici Hrvatskoj zabilježeno je samo šest takvih slučajeva. Svaki od šest slučajeva uključivao je po jedan, u svakom prijavljenom slučaju različit istovremeno primjenjeni lijek. Lijekovi koji su se istodobno koristili s pojedinim ALK inhibitorom (ALK inhibitor nije specificiran) bili su: izoniazid, valproična kiselina, bisoprolol, ramipril, zoledronatna kiselina i enoksaparin. Prilikom uvođenja drugog lijeka u terapiju, kako sa svakim lijekom, tako i s ALK inhibitorima, ključno je razmotriti potencijalne lijek-lijek interakcije. Sva se tri lijeka obrađena u ovome radu (krizotinib, ceritinib, alektinib) metaboliziraju pomoću citokrom P450 enzima, i to specifično preko CYP3A te je stoga potrebno izbjegavati istodobnu primjenu s inhibitorima/induktorima tog enzima. Osim što su CYP3A supstrati, krizotinib i ceritinib su i inhibitori spomenutog enzima, dok je alektinib pokazao samo slabo *in vitro* inhibitorno djelovanje. Izuzev CYP3A, ovi lijekovi djeluju prvenstveno inhibitorno i na široki spektar drugih proteina, uključujući ostale CYP enzime, ali i transportne proteine poput P-glikoproteina (Hirota i sur., 2018). Od navedenih lijekova koji su bili primjenjivani istovremeno s ALK inhibitorima jedino je izoniazid kao inhibitor CYP3A4 imao potencijal za ulazak u interakciju s krizotinibom i ceritinibom, ali ne i alektinibom (smanjena količina aktivnog metabolita M4 nivelira učinak CYP inhibicije). Međutim, nikakav štetan učinak kao posljedica potencijalne lijek-lijek interakcije nije bio prijavljen.

Ovim je radom utvrđeno da su najčešće nuspojave krizotiniba, ceritiniba i alektiniba sljedeće: progresija bolesti (23,1%), adenokarcinom (15,4%), oštećenje vida (15,4%) te povišene vrijednosti jetrenih enzima (15,4%). Evidentno je da, unatoč velikim pomacima u liječenju karcinoma pluća, primarno zahvaljujući implementaciji farmakogenetike u terapijski

pristup, relaps i ponovna pojava karcinoma su za ovu zloćudnu bolest i dalje neizbježni, te su uzrok još uvijek izrazito niskoj stopi preživljenja. Drugim riječima, iako ALK usmjerena terapija inicijalno donosi dobre kliničke rezultate, njena je dugoročna učinkovitost ograničena pojavom rezistencije posredovane mehanizmima koji uključuju sekundarne mutacije, gensku amplifikaciju primarnog onkogeno te pojačavanje aktivnosti zaobilaznih signalnih puteva (Sharma i sur., 2018).

Većina, ako ne i svi pacijenti, s vremenom razviju rezistenciju, što se prvenstveno odnosi na terapiju krizotinibom u sklopu prve linije liječenja ALK+ NSCLC-a. Ceritinib i alektinib su stoga bili razvijeni kao ALK inhibitori novije generacije u svrhu nadvladavanja stečene rezistencije na krizotinib kojoj uzrok najčešće leži u sekundarnoj mutaciji kinazne domene abnormalnog ALK gena. U njihove mete stoga spadaju i mutirani oblici ALK, pronađeni rebiopsijom pacijenata u kojih je bolest progredirala na terapiji krizotinibom. Tako je utvrđeno da ceritinib potentno inhibira rast i proliferaciju staničnih linija koje eksprimiraju I1171T/N, L1196M, S1206C/Y i G1269A/S sekundarne mutacije, dok alektinib povrh navedenih te izuzev prve spomenute, inhibira i L1152P/R, C1156Y/T te F1174C/L/V mutirane oblike ALK. Međutim, potvrđena rezistencija i na ove lijekove implicira konstantnu potrebu za razvojem novih lijekova koji bi nadvladali spomenute mehanizme progrediranja bolesti, ali i potrebu za dodatnim istraživanjem individualnih mehanizama nastanka rezistencije s ciljem provođenja što uspješnijeg liječenja (Avrillon i Perol, 2017).

Upravo spomenuta problematika uzrok je uvjetnom odobravanju ove terapijske skupine lijekova na temelju podataka iz ranih faza kliničkih ispitivanja. Radi učestale incidencije razvoja rezistencije tijekom liječenja NSCLC-a, smatra da medicinska potreba za ovim lijekovima u ovom trenutku još uvijek nije zadovoljena te se stoga potiče njihov ubrzani razvoj i stavljanje u promet. Iako se na taj način pacijentima omogućava brz pristup novim lijekovima, dobivanje uvjetnog odobrenja donosi svoje rizike. S obzirom da spomenuti lijekovi dolaze na tržište na temelju malog broja podataka, pomno praćenje i dodatne studije u svrhu prikupljanja cjelovitih podataka neizostavan su dio njihovog inicijalnog odobrenja. Farmakovigilancija i praćenje sigurnosti lijekova pritom igraju ključnu ulogu u sklopu navedenih aktivnosti. Kliničke studije na kojima se zasniva odobrenje za stavljanje u promet uključuju relativno mali broj selekcioniranih pacijenata koji su dio istraživanja u limitiranom vremenskom periodu tijekom kojeg se pažljivo prate. U stvarnoj medicinskoj praksi takvi idealni i kontrolirani uvjeti nisu ostvarivi. Jednom kada lijek dođe na tržište, on postaje dostupan većem broju pacijenata raznovrsne demografije, što podrazumijeva i prisutnost različitih komorbiditeta te istovremenu

primjenu drugih lijekova, a sve navedeno može imati znatan utjecaj na sigurnost lijekova. Isto tako, rijetke nuspojave mogu biti uočene samo ako je lijek dulje vrijeme u primjeni od strane većeg broja pacijenata. (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/postauthorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>).

Međutim, kada je riječ o stvarnom provođenju redovitog i ispravnog prijavljivanja sumnji na nuspojave, ono još nije u potpunosti zaživjelo u zdravstvenoj djelatnosti, pa čak ni kada je riječ o ovakvim lijekovima koji su pod dodatnim praćenjem regulatornih tijela. Naime, istraživanje provedeno 2006. godine koje je obuhvaćalo 37 studija u 12 država pokazalo je da se čak 94% nuspojava, neovisno o kliničkoj indikaciji, ne prijavljuje što uključuje i nuspojave s mogućim fatalnim ishodom (Hazell i Shakir, 2006). Činjenica da je u Republici Hrvatskoj prijavljeno tek 13 sumnji na nuspojave ALK inhibitora također ide u prilog spomenutom problemu, s obzirom da su u pitanju onkološki lijekovi koji gotovo u svih pacijenata izazovu jedan ili više neželjenih učinaka. Međutim, neupitno je da su farmakovigilancijske aktivnosti od esencijalne važnosti u onkologiji. Fenomen nedovoljnog prijavljivanja (engl. *under-reporting phenomenon*) izrazito je važan u ovom području prvenstveno iz razloga što se sve veći broj novih lijekova odobrava na temelju nepotpune baze kliničkih podataka te ovakvo nedovoljno izvještavanje o nuspojavama lijekova može imati znatan utjecaj na procjenu omjera koristi i rizika, odnosno opstanak lijeka na tržištu. Uzrok ovome fenomenu u onkološkim indikacijama leži upravo u tome da su neželjene reakcije povezane s ovom vrstom lijekova očekivane zbog čega ih liječnici nerijetko zanemaruju te je primaran fokus na učinkovitosti lijekova. Kako je prijavljivanje i praćenje nuspojava od vitalne važnosti kada je riječ o lijekovima odobrenim uvjetnim odobrenjem, pa tako i ALK inhibitorima, uloga kliničkog farmaceuta bi mogla postati neizostavna u sklopu zdravstvenog tima koji skrbi za pacijenta. Istraživanja su pokazala da prisutnost kliničkog farmaceuta znatno doprinosi sigurnosti pacijenata i adherenciji prema terapiji, budući da ih je na taj način moguće individualno pratiti u realnim uvjetima, informirati i osvijestiti o potencijalnim nuspojavama onkoloških lijekova te na taj način direktno uključiti u liječenje i farmakovigilancijske aktivnosti što je posebno bitno kod *per os* antineoplastika koje pacijenti mogu samostalno primjenjivati (ne pod liječničkim nadzorom). Isto tako bi se adekvatnom farmaceutskom intervencijom smanjio fenomen nedovoljnog prijavljivanja nuspojava, čime bi se olakšalo prikupljanje sveobuhvatnih podataka o lijekovima u svrhu definiranja njihove učinkovite, racionalne i sigurne primjene (Fornasier i sur., 2018).

## 6. ZAKLJUČAK

Ovo je istraživanje provedeno s ciljem analize nuspojava inhibitora kinaze anaplastičnog limfoma (ATK L01XE) u indikaciji karcinoma pluća ne-malih stanica na području Republike Hrvatske. Od 2013. do 31. svibnja 2020. godine Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprimila je sveukupno 13 prijava sumnji na nuspojavu, a u svakoj je prijavi liječnik bio prijavitelj. Najveći se broj prijava odnosio na pacijente ženskog spola te na dobnu skupinu od 45. do 64. godine. Zanimljivo je da je da je jedan od prijavljenih slučajeva zahvaćao dobnu skupinu od 2. do 11. godine te da nema evidentiranih slučajeva za dobnu skupinu iznad 74. godine. Najviše se neželjenih reakcija povezuje s terapijom krizotinibom (61,5%), nakon čega slijede alektinib (23,1%) i ceritinib (15,4%). Prema SOC klasifikaciji organskih sustava u MedDRA sistematizaciji, najveći je udio neželjenih učinaka zabilježen u *Pretragama*, nakon čega slijede *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* te *Benigne, maligne i nespecifične neoplazme (uključeni polipi i ciste)*. Prema klasifikaciji preferiranih pojmova, najviše je prijava uključivalo progresiju bolesti kao nuspojavu. U druge najčešće nuspojave ubrojani su adenokarcinom, oštećenje vida te povišene vrijednosti jetrenih enzima. U 38,5% prijavljenih slučajeva zabilježene su nuspojave bile kategorizirane pod ozbiljne, a u 15,4% pacijenata bila je neophodna hospitalizacija ili produljenje hospitalizacije. Za šest od trinaest pacijenata u prijavi bila je navedena istodobna primjena drugih lijekova, no niti jedan nije ušao u interakciju s primijenjenim ALK inhibitorom.

Farmakovigilancijske aktivnosti, odnosno sistematizirano prikupljanje farmakovigilancijskih podataka igra ključnu ulogu u prikupljanju sveobuhvatnih podataka za standardnu autorizaciju lijeka na tržištu. Ova se skupina lijekova odobrava ubrzanim postupkom tijekom provođenja studija faze I i/ili II, uz dobivanje uvjetne dozvole za stavljanje u promet. S obzirom da je u trenutku odobrenja količina podataka vezana za njihovu primjenu insuficijentna, prijavljivanje i analiza sumnji na nuspojave je od izuzetne važnosti. One predstavljaju temelj utvrđivanja veće koristi naspram rizika primjene lijekova u trenutku kada oni postanu dostupni široj populaciji. Međutim, definiranje sigurnosnog profila ALK inhibitora ne garantira samo sigurnost pacijenata koji ih koriste, nego može odrediti i način dostizanja maksimalne učinkovitosti terapije za pojedinog pacijenta. Promišljena analiza farmakovigilancijskih podataka omogućava selekcioniranje pacijenata prvenstveno u svrhu prevencije pojave neželjenih učinaka, ali i njihovog adekvatnog liječenja. Isto tako, smanjenjem njihove incidencije ili ozbiljnosti, smanjuje se i potreba za smanjenjem doze, intervala doziranja, promjene ili čak prekida liječenja, što direktno utječe na terapijski učinak ovih

lijekova, odnosno sam ishod liječenja. Dakle, kako je većina navedenih podataka za ALK inhibitore nedovoljno definirana, odnosno definirana na malom uzorku pacijenata u početnim fazama kliničkih istraživanja, pomno praćenje ovih lijekova nakon dobivanja uvjetnog odobrenja, prvenstveno na razini prijava sumnji na nuspojave, ima zapravo determinirajuću ulogu kada je riječ o sudbini lijeka na tržištu.

## 7. LITERATURA

Arajuo LH, 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, Elsevier, 2020, str. 1108 – 1150.

Asavasupreechar T, Chan MSM, Saito R, Miki Y, Boonyaratanakornkit V, Sasano H. Sex steroid metabolism and actions in non-small cell lung carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 193, 105440.

Avrillon V, Pérol M. Alectinib for treatment ofALK-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*, 2017, 13, 321–335.

Balzer BW, Loo C, Lewis CR, Trahair TN, Anazodo AC. Adenocarcinoma of the Lung in Childhood and Adolescence: a systematic review. *J Thorac Oncol*, 2018, 13, 1832-184.

Deeks, ED. Ceritinib: a Review in ALK-Positive Advanced NSCLC. *Target Oncol*, 2016, 11, 693–700.

Della Corte CM, Viscardi G, Di Liello R, Fasano M, Martinelli E, Troiani T, Ciardiello F, Morgillo F. Role and targeting of anaplastic lymphoma kinase in cancer. *Mol Cancer*, 2018, 17, 30.

Dempke WCM, Edvardsen K, Lu S, Reinmuth N, Reck M, Inoue A. Brain Metastases in NSCLC – are TKIs Changing the Treatment Strategy. *Anticancer Res*, 2015, 35, 5797-5806.

De Pas T, Pala L, Catania C, Conforti F. Molecular and clinical features of second-generation anaplastic lymphoma kinase inhibitors: ceritinib. *Future Oncol*, 2017, 13, 2629–2644.

Dikopf A, Wood K, Salgia R. A safety assessment of crizotinib in the treatment of ALK-positive NSCLC patients. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14, 485–493.

Du X, Shao Y, Qin H-F., Tai, Y-H, Gao H-J. ALK- rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer*, 2018, 9, 423–430.

Ducray SP, Natarajan K, Garland GD, Turner SD, Egger G. The Transcriptional Roles of ALK Fusion Proteins in Tumorigenesis. *Cancers*, 2019, 11, 1074.

Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proc*, 2019, 94, 1623–1640.

Erickson MA, Penning TM. Drug Toxicity and Poisoning. U: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, urednici, New York, Mc Graw-Hill, 2018, str. 55.

Fornasier G, Taborelli M, Francescon S, Polesel J, Aliberti M, De Paoli P, Baldo P. Targeted therapies and adverse drug reactions in oncology: the role of clinical pharmacist in pharmacovigilance. *Int J of Clin Pharm*, 2018, 40, 795-802.

Golding B, Luu A, Jones R, Vitoria-Petit AM. The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mol Cancer*, 2018, 17.

Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004, 2016. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf), pristupljeno 23.07.2020.

Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13, 685–700.

Hallberg B, Palmer RH. The role of the ALK receptor in cancer biology. *Ann Oncol*, 2016, 27, iii4–iii15.

Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf*, 2006, 29, 385–396.

Heigener, D. F., & Reck, M. Crizotinib. *Recent Results Cancer Res*, 2018, 211, 57–65.

Hirota T, Muraki S, Ieiri I. Clinical Pharmacokinetics of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 58, 403-420.

Holla VR, Elamin YY, Bailey AM, Johnson AM, Litzemberger BC, Khotskaya YB, Sanchez NS, Zeng J, Shufean MA, Shaw KR, Mendelsohn J, Mills GB, Meric-Bernstam F, Simon GR. ALK: a tyrosine kinase target for cancer therapy. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2017, 3, a001115.

Hong S, Chen N, Fang W, Zhan J, Liu Q, Kang S, He X, Lin L, Zhou T, Huang J, Chen Y, Qin T, Zhang Y, Ma Y, Yang Y, Zhao Y, Huang Y, Zhang L. Upregulation of PD-L1 by EML4-ALK fusion protein mediates the immune escape in ALK positive NSCLC: Implication for optional anti-PD-1/PD-L1 immune therapy for ALK-TKIs sensitive and resistant NSCLC patients. *OncoImmunology*, 2015, 5, e1094598.

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, Urdnani, New York, Mc Graw-Hill, 2018, str. 537 – 552.

Hrustanovic G, Olivass V, Pazarentzos E, Tulpule A, Asthana S, Blakely CM, Okimoto RA, Lin L, Neel DS, Sabnis A, Flanagan J, Chan E, Varella-Garcia M, Aisner DL, Vaishnavi A, Ou SHI, Collisson EA, Ichihara E, Mack PC, Lovly CM, Karachaliou N, Rosell R, Riess JW, Doebele RC, Bivona TG. RAS-MAPK dependence underlies a rational polytherapy strategy in EML4-ALK-positive lung cancer. *Nat Med*, 2015, 21, 1038–1047.

Huang H. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Receptor Tyrosine Kinase: A Catalytic Receptor with Many Faces. *Int J Mol Sci*, 2018, 19, 3448.

Human medicine European public assessment report (EPAR): Alecensa, 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_en.pdf), pristupljeno 17.5.2020.

Human medicine European public assessment report (EPAR): Xalkori, 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_en.pdf), pristupljeno 16.5.2020.

Human medicine European public assessment report (EPAR): Zykadia, 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_en.pdf), pristupljeno 17.5.2020.



Initial marketing-authorisation document.

Alecensa: EPAR – Public assessment report, 2017.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alecensa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alecensa-epar-public-assessment-report_en.pdf), pristupljeno 01.08.2020.

Initial marketing-authorisation document.

Alunbrig: EPAR – Public assessment report, 2018.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report_en.pdf), pristupljeno 01.08.2020.

Initial marketing-authorisation document.

Lorviqua: EPAR – Public assessment report, 2019.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf), pristupljeno 01.08.2020.

Initial marketing-authorisation document.

Xalkori: EPAR – Public assessment report, 2012.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xalkori-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xalkori-epar-public-assessment-report_en.pdf), pristupljeno 01.08.2020.

Initial marketing-authorisation document.

Zykadia: EPAR – Public assessment report, 2015.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zykadia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zykadia-epar-public-assessment-report_en.pdf), pristupljeno 01.08.2020.

Ishii T, Iwasawa S, Kurimoto R, Maeda A, Takiguchi Y, Kaneda M. Crizotinib-Induced Abnormal Signal Processing in the Retina. *PLOS ONE*, 2015, 10, e0135521.

Izvješće o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2018. godini, <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2018/>, pristupljeno 2.7.2020.

Janoueix-Lerosey I, Lopez-Delisle L, Delattre O, Rohrer H. The ALK receptor in sympathetic neuron development and neuroblastoma. *Cell Tissue Res*, 2018, 372, 325–337.

Li J, Yuan Z, Wang Q, Fan W, Zhang G. Meta-analysis of overall incidence and risk of ALK inhibitors-induced liver toxicities in advanced non-small-cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98, e13726.

Lung Cancer – Diagnosis – NHS, 2019.

<https://www.nhs.uk/conditions/lung-cancer/diagnosis/>, pristupljeno 28.3.2020.

Lung fact sheet, 2018.

<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>, pristupljeno 22.3.2020.

Medicines under additional monitoring, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>, pristupljeno 26.07.2020.

Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2019.

<https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/metastatic-non-small-cell-lung-cancer>, pristupljeno 8.4.2020.

Paik, J., & Dhillon, S. (2018). Alectinib: A Review in Advanced, ALK-Positive NSCLC. *Drugs*, 2018, 78, 1247-1257.

Registar za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2017. <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/01/Bilten-2017-final.pdf>, pristupljeno 22.3.2020.

Reshetnyak AV, Murray PB, Shi X, Mo ES, Mohanty J, Tome F, Bai H, Gunel M, Lax I, Schlessinger, J. Augmentor  $\alpha$  and  $\beta$  (FAM150) are ligands of the receptor tyrosine kinases ALK and LTK: Hierarchy and specificity of ligand–receptor interactions. *Proc Natl Acad Sci*, 2015, 112, 15862–15867.

Rocco D, Battiloro C, Della Gravara, L, Gridelli, C. Safety and Tolerability of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Drug Saf*, 2019, 42, 199-209

Roden DM. Principles of Clinical Pharmacology. 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. 426-428.

Roskoski, R. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): Structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition. *Pharmacol Res*, 2013, 68, 68–94.

Sakuma I, Nagano H, Yoshino I, Yokote K, Tanaka T. Ceritinib Aggravates Glycemic Control in Insulin-treated Patients with Diabetes and Metastatic ALK-positive Lung Cancer. *Intern Med*, 2019, 58, 817-820.

Sharma G, Mota I, Mologni L, Patrucco E, Gambacorti-Passerini C, Chiarle R. Tumor Resistance against ALK Targeted Therapy-Where It Comes From and Where It Goes. *Cancers*, 2018, 10, 62.

Smida T, Bruno TC, Stabil LP. Influence of Estrogen on the NSCLC Microenvironment: A Comprehensive Picture and Clinical Implications. *Front Oncol*, 2020, 10, 137.

The Importance of Pharmacovigilance, 2002.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42493/a75646.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, pristupljeno 23.5.2020.

The Story of UMC and the WHO Programme, 2020.

<https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>, pristupljeno 27.5.2020.

Understanding MedDRA, 2013.

<https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/page/documents/meddra2013.pdf>, pristupljeno 5.6.2020.

VigiBase: signalling harm and pointing to safer use, 2020.

<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>, pristupljeno 27.5.2019.

VigiLyze, 2019.

<https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>, pristupljeno 12.6.2020.

Wang R, Deng X, Yoshioka Y, Vougiouklakis T, Park JH, Suzuki T, Dohmae N, Ueda K, Hamamoto R, Nakamura Y. Effects of SMYD2-mediated EML4-ALK methylation on the signaling pathway and growth in non-small-cell lung cancer cells. *Cancer Sci*, 2017, 108(6), 1203–1209.

Wellstein A, Giaccone G, Atkins MB, Sausville EA. Pathway-Targeted Therapies: Monoclonal Antibodies, Protein Kinase Inhibitors, and Various Small Molecules. U: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, urednici, New York, Mc Graw-Hill, 2018, str. 1205.

WHODrug Global, 2020.

<https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio/whodrug-global/>, pristupljeno 10.6.2020.

- Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y. Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative “non-smoking-associated lung cancer”: epidemiology and clinical features. *Int J of Clin Oncol*, 2011, 16(4), 287–293.
- Yu H, Sun S, Hu X, Xia J, Wang J, Chen H. Chinese perspectives on clinical efficacy and safety of alectinib in patients with *ALK*-positive advanced non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther*, 2019, 12, 6481- 6495.
- Zaborowska-Szmit M, Krzakowski M, Kowalski DM, Szmit, S. Cardiovascular Complications of Systemic Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Med*, 2020, 9, 1268.
- Zhang G, Scarborough H, Kim J, Rozhok AI, Chen YA, Zhang X, Song L, Bai Y, Fang B, Liu RZ, Koomen J, Choon Tan A, Degregori J, Haura, EB. Coupling an EML4-*ALK*-centric interactome with RNA interference identifies sensitizers to *ALK* inhibitors. *Sci Signal*, 2016, 9, rs12–rs12.
- Zhang J, Salminen A, Yang X, Luo Y, Wu Q, White M, Greenhaw J, Ren L, Bryant M, Salminen W, Papoian T, Mattes W, Shi, Q. Effects of 31 FDA approved small-molecule kinase inhibitors on isolated rat liver mitochondria. *Arch Toxicol*, 2016, 91, 2921–2938.
- Zhu Q, Hu H, Weng DS, Zhang XF, Chen CL, Zhou ZQ, Tang Y, Xia JC. Pooled safety analyses of *ALK*-TKI inhibitor in *ALK*-positive NSCLC. *BMC Cancer*, 2017, 17, 412.
- Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*, 2020, 11, 32.

## 8. SAŽETAK/SUMMARY

### 8.1. SAŽETAK

Identifikacija onkogene aktivacije specifičnih tirozin-kinaznih receptora u molekularnoj patogenezi uznapređovalog stadija karcinoma pluća ne-malih stanica (NSCLC), posebice fuzijska mutacija gena za kinazu anaplastičnog limoma (ALK), dovela je do moderniziranog pristupa liječenju temeljenog na molekularno ciljanoj terapiji. Cilj ovog diplomskog rada bio je analizirati neželjene reakcije ALK inhibitora odobrenih u indikaciji karcinoma pluća ne-malih stanica koje je Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) zaprimila u razdoblju od 2013. do 31. svibnja 2020. godine. Prijavljeni slučajevi nuspojava ALK inhibitora analizirani su prema sljedećim kriterijima: ukupni broj slučajeva, dob, spol, lijek, kvalifikacija prijavitelja nuspojave, pripadnost nuspojave s obzirom na klasifikaciju organskih sustava (SOC) i klasifikaciju preferiranih pojmova (PT) prema MedDRA sistematizaciji, ozbiljnost nuspojave i istovremena primjena s drugim lijekovima. HALMED je zaprimio ukupno 13 prijava sumnji na nuspojavu. Najveći broj pacijenata odnosio se na pacijente ženskog spola te na dobnu skupinu od 45. do 64. godine. Krizotinib je ALK inhibitor s najviše prijavljenih nuspojava. Prema SOC klasifikaciji, *Pretrage* su uključivale najveći broj neželjenih reakcija, dok je prema PT klasifikaciji progresija bolesti zauzimala najveći udio prijavljenih nuspojava. Pet od trinaest nuspojava bilo je kategorizirano pod ozbiljne nuspojave, a u dva je slučaja bila potrebna hospitalizacija ili produljenje hospitalizacije. Niti jedna nuspojava nije rezultirala smrtnim ishodom te nisu zabilježene interakcije s drugim lijekovima. Stečena saznanja o nuspojavama ove važne skupine lijekova omogućavaju prevenciju i adekvatnu intervenciju u slučaju njihove manifestacije tijekom liječenja karcinoma pluća.

## **8.2. SUMMARY**

The identification of oncogenic activation of specific receptor tyrosine-kinases in terms of molecular pathogenesis of non-small cell lung cancer (NSCLC), especially the rearrangements of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene has led to a paradigm shift and the development of a new modernistic concept of specific molecular treatments for patients. The aim of this study was to describe adverse drug reactions (ADRs) of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) approved for the treatment of NSCLC. The ADRs were reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia (HALMED) between 2013 and May 31st 2020. Data were analyzed in respect of the total number of reports, demographic characteristics of the patients, suspected drug, reporter, MedDRA system Organ Classes and Preferred Terms, seriousness of ADRs and suspected/interacting active compounds. HALMED received a total of 13 reports related to NSCLC ALK inhibitors. Most of the patients were female and belonged to the 45-64 age group. The highest number of adverse reactions were reported for the use of crizotinib. Most ADRs belonged to the System Organ Class Investigations and the most reported MedDRA Preferred Term was disease progression. Five out of thirteen ADRs were reported as serious and caused or prolonged hospitalization. None of the reported ADRs had a fatal outcome and there were no reported interacting drugs. The acquired knowledge about ADRs of ALK TKIs enables prevention and adequate intervention in case of their manifestation during the cancer treatment.

## 9. PRILOZI

### 9.1. Kratice

ACTH – adrenokortikotropni hormon, engl. *Adrenocorticotropic hormone*

ADH – antidiuretski hormon/vazopresin, engl. *Antidiuretic hormone/vasopressin*

AKT – protein kinaza B (PKB), engl. *Protein kinase B*

ALK – kinaza anaplastičnog limfoma, engl. *Anaplastic lymphoma kinase*

ALT – alanin transaminaza, engl. *Alanine transaminase*

ANP – atrijski natriuretski peptid, engl. *Atrial natriuretic peptide*

AST – aspartat transaminaza, engl. *Aspartate transaminase*

ATP – adenzin trifosfat, engl. *Adenosine triphosphate*

AUG $\alpha$  – augmentor  $\alpha$  (FAM150B), engl. *Augmentor  $\alpha$*

AUG $\beta$  – augmentor  $\beta$  (FAM150A), engl. *Augmentor  $\beta$*

BIM – protein 11 sličan Bcl-2, engl. *Bcl-2-like protein 11*

CDC42 – homolog kontrolnog proteina 42 za diobu stanica, engl. *Cell division control protein 42 homolog*

CHMP – Odbor za medicinske proizvode za ljudsku uporabu, engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CRKL – Crk-u sličan protein, engl. *Crk-like protein*

C3G – engl. *Rap guanine nucleotide exchange factor 1*

DDR2 – receptor 2 s diskoidin domenom, engl. *Discoidin domain-containing receptor 2*

ECOG – engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR – receptor epidermalnog faktora rasta, engl. *Epidermal growth factor receptor*

EMA – Europska agencija za lijekove, engl. *European Medicines Agency*

EML4 – engl. *Echinoderm microtubule-associated protein-like 4*

ER $\alpha/\beta$  – estrogenski receptor  $\alpha/\beta$ , engl. *Estrogen receptor  $\alpha/\beta$*

ERK/MAPK – ekstracelularnim signalom regulirane kinaze/mitogenom aktivirane protein kinaze, engl. *Extracellular signal-regulated kinase/Mitogen-activated protein kinase*

ETS – okolišni duhanski dim, engl. *Environmental tobacco smoke*

FAK – kinaza fokalne adhezije, engl. *Focal adhesion kinase*

FGFR1 – receptor 1 faktora rasta fibroblasta, engl. *Fibroblast growth factor receptor 1*

FISH – fluorescencijska *in situ* hibridizacija, engl. *Fluorescence in situ hybridization*

FRS2 – supstrat 2 receptora faktora rasta fibroblasta, engl. *Fibroblast growth factor receptor substrate 2*

GRB2 – protein 2 povezan s receptorima za faktore rasta, engl. *Growth factor receptor-bound protein 2*

GSK-3 $\alpha$  – glikogen sintaza kinaza 3 $\alpha$ , engl. *Glycogen synthase kinase 3 $\alpha$*

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode, engl. *Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia*

HER2 – receptor 2 humanog epidermalnog faktora rasta, engl. *Human epidermal growth factor receptor 2*

IBP – intersticijska bolest pluća

ICH - Međunarodnog vijeća za harmonizaciju, engl. *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

ICSR - izvješća o sigurnosti individualnih slučajeva, engl. *Individual Case Safety Report*

ICD – međunarodna klasifikacija bolesti (MKB), engl. *International Classification of Diseases*

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1, engl. *Insulin-like growth factor 1*

IHC – imunohistokemija, engl. *Immunohistochemistry*

InsR – inzulinski receptor, engl. *Insulin receptor*

IRS – supstrat inzulinskog receptora, engl. *Insulin receptor substrate*



JAK – Janus kinaza, engl. *Janus kinase*

LTK – leukocitna receptorska tirozin kinata, engl. *Leukocyte receptor tyrosine kinase*

MEK1 – mitogenom aktivirana protein kinaza kinaza 1 (MAP2K), engl. *Mitogen-activated protein kinase kinase*

MEKK – mitogenom aktivirana protein kinnaza kinaza kinaza (MAP3K), engl. *Mitogen-activated protein kinase kinase kinase*

MedDRA – Medicinski rječnik za regulatorne poslove, engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

NCCN – Nacionalna sveobuhvatna onkološka mreža, engl. *National comprehensive cancer network*

NGS – sekvencioniranje iduće generacije, engl. *Next-generation sequencing*

NIPA – engl. *Non-imprinted in Prader-Willi/Angelman syndrome region protein 1*

NSCLC – karcinom pluća ne-malih stanica, engl. *Non-small cell lung cancer*

PD-1 – protein 1 programirane stanične smrti, engl. *Programmed cell death protein 1*

PD-L1 – ligand 1 programirane stanične smrti, engl. *Programmed death-ligand 1*

PIDM - Programa za međunarodno praćenje lijekova, engl. *Programme for International Drug Monitoring*

PK – protein kinaza, engl. *Protein kinase*

PLC $\gamma$  – fosfolipaza C $\gamma$ , engl. *Phospholipase C $\gamma$*

PTEN – homolog fosfataze i tenzina, engl. *Phosphatase and tensin homolog*

PTH – paratireoidni hormon, engl. *Parathyroid hormone*

PTHrP – peptid sličan paratireoidnom hormonu, engl. *Parathyroid hormone-related peptide*

PTPN11 – ne-receptorska tirozin-protein fosfataza tip 11, engl. *Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11*

RAC1 – s Ras-om povezani C3 botulinski toksin supstrat 1, engl. *Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1*

RON (MST1R) – makrofagno stimulirajući proteinski receptor, engl. *Macrophage-stimulating protein receptor/Recepteur d'Origine Nantais*

RTK – receptorska tirozin kinaza, engl. *Receptor tyrosine kinase*

SCLC – sitnostanični karcinom pluća/ karcinom pluća malih stanica, engl. *Small cell lung cancer*

TKI – inhibitor tirozin kinaze, engl. *Tyrosien kinase inhibitor*

TMB – engl., *Tumor mutational burden*

TTF-1 – tiroidni transkripcijski faktor 1, engl. *Thyroid transcription factor 1*

UMC – Upsala centar za praćenje, engl. *Uppsala Monitoring Centre*

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

## 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 KINAZE ANAPLASTIČNOG LIMFOMA ODOBRENIH U LIJEČENJU KARCINOMA PLUĆA NE-MALIH STANICA

Andrea Budeš

#### SAŽETAK

Identifikacija onkogene aktivacije specifičnih tirozin-kinaznih receptora u molekularnoj patogenezi uznapređovalog stadija karcinoma pluća ne-malih stanica (NSCLC), posebice fuzijska mutacija gena za kinazu anaplastičnog limfoma (ALK), dovela je do moderniziranog pristupa liječenju temeljenog na molekularno ciljanoj terapiji. Cilj ovog diplomskog rada bio je analizirati neželjene reakcije ALK inhibitora odobrenih u indikaciji karcinoma pluća ne-malih stanica koje je Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode zaprimila u razdoblju od 2013. do 31. svibnja 2020. godine. Prijavljeni slučajevi nuspojava ALK inhibitora analizirani su prema sljedećim kriterijima: ukupni broj slučajeva, dob, spol, lijek tj. ALK inhibitor, kvalifikacija prijavitelja nuspojave, pripadnost nuspojave s obzirom na klasifikaciju organskih sustava (SOC) i klasifikaciju preferiranih pojmova (PT) prema MedDRA sistematizaciji, ozbiljnost nuspojave i istovremena primjena s drugim lijekovima. HALMED je zaprimio ukupno 13 prijava sumnji na nuspojavu. Najveći broj pacijenata odnosio se na pacijente ženskog spola te na dobnu skupinu od 45. do 64. godine. Krizotinib je ALK inhibitor s najviše prijavljenih nuspojava. Prema SOC klasifikaciji, *Pretrage* su uključivale najveći broj neželjenih reakcija, dok je prema PT klasifikaciji progresija bolesti zauzimala najveći udio prijavljenih nuspojava. Pet od trinaest nuspojava bilo je kategorizirano pod ozbiljne nuspojave, a u dva je slučaja bila potrebna hospitalizacija ili produljenje hospitalizacije. Niti jedna nuspojava rezultirala smrtnim ishodom te nisu zabilježene interakcije s drugim lijekovima. Stečena saznanja o nuspojavama ove važne skupine lijekova omogućavaju prevenciju i adekvatnu intervenciju u slučaju njihove manifestacije tokom liječenja karcinoma pluća.

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

Rad sadrži: 61 stranicu, 13 grafičkih prikaza, 4 tablice i 66 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: NSCLC, ALK, ALK inhibitori, nuspojave lijekova

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: Rujan, 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 ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE INHIBITORS APPROVED FOR TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

**Andrea Budeš**

#### SUMMARY

The identification of oncogenic activation of specific receptor tyrosine-kinases in terms of molecular pathogenesis of non-small cell lung cancer (NSCLC), especially the rearrangements of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene has led to a paradigm shift and the development of a new modernistic concept of specific molecular treatments for patients. The aim of this study was to describe adverse drug reactions (ADRs) of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) approved for the treatment of NSCLC. The ADRs were reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia (HALMED) between 2013 and May 31st 2020. Data were analyzed in respect of the total number of reports, demographic characteristics of the patients, suspected drug, reporter, MedDRA system Organ Classes and Preferred Terms, seriousness of ADRs and suspected/interacting active compounds. HALMED received a total of 13 reports related to NSCLC ALK inhibitors. Most of the patients were female and belonged to the 45-64 age group. The highest number of adverse reactions were reported for the use of crizotinib. Most ADRs belonged to the System Organ Class Investigations and the most reported MedDRA Preferred Term was disease progression. Five out of thirteen ADRs were reported as serious and caused or prolonged hospitalization. None of the reported ADRs had a fatal outcome and there were no reported interacting drugs. The acquired knowledge about ADRs of ALK TKIs enables prevention and adequate intervention in case of their manifestation during the cancer treatment.

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

Thesis includes: 61 pages, 13 figures, 4 tables and 66 references. Original is in Croatian language.

Keywords: NSCLC, ALK, ALK 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: September 2020.