

ממדף התרופות

רונית ר. גולד, נעה נוי

התפקודי, בתחלואה הנוספת ובהעדפותיו של המטופל. בשנים האחרונות זוהו מספר שינויים מולקולריים ומוטציות גנטיות בגידולי הריאה. שניים מהשינויים הללו תוקפו כמטרות מהימנות לטיפול סיסטמי, שהובילו להתפתחות של טיפול ממוקד מטרה ומותאם אישית לכל מטופל.

מוטציות בגן Epidermal growth factor receptor (EGFR) מובילות לשפעול של מסלולי איתות וטרנספורמציה אונקוגנית. היארעות המוטציות במחלת NSCLC מתקדמת בחולים ממוצא אסיאתי הינה בין 40%-30%, ובקרב 15%-10% מהמטופלים הלבנים. היארעות המוטציות גבוהה יותר בקרב לא מעשנים, נשים ובגידולים מסוג אדנוקרצינומה. גידולים המכילים מוטציות אלה רגישים לטיפול במעכבי טירוזין קינאז מהדור הראשון: erlotinib (Iressa), gefitinib (Tarceva) אשר מעכבים את אתר הקישור ברצפטור EGFR בצורה הפיכה, ומהדור השני afatinib (Giotrif) אשר מעכבת את אתר הקישור לטירוזין קינאז ברצפטורים EGFR ו-HER2 בצורה בלתי הפיכה (איור 1) (Planchard et al., 2016; Reck et al., 2014).

מחקרי פאזה III רבים, אשר בדקו שימוש במעכבי TK בחולי NSCLC ממוצא אתני שונה, עם מוטציות שונות ב-EGFR הראו תוצאות דומות. תרופות אלו דוחות באופן משמעותי את הזמן עד להתקדמות המחלה (PFS) progression free survival ל-10-14 חודשים בקו ראשון, ומראות שיעור תגובה גבוה של 56%-74%. כמו כן, הדגימו איכות חיים טובה יותר בהשוואה לטיפול קו ראשון בכימותרפיה, גם בקרב חולים עם סטטוס תפקודי נמוך (Planchard et al., 2016; Reck et al., 2014).

לפיכך, לפי הנחיות ESMO (European Society for Medical Oncology), מומלץ לבדוק הימצאות מוטציות בכל מטופלי NSCLC עם מחלה מתקדמת מסוג אנדוקרצינומה, לפני תחילת הטיפול בקו ראשון (Reck et al., 2014).

אולם, כמו במולקולות קטנות אחרות המתחרות על אתר ATP לטירוזין קינאז ברצפטור EGFR, כ-9-13 חודשים מתחילת הטיפול בתרופות דור ראשון, מתרחשת עמידות לתרופה. מעל 50% מהעמידויות נגרמות בשל מוטציה באתר הקישור T790M, וכ-20% מהן נגרמות כתוצאה

TAGRISO



שם מסחרי: TAGRISO®
מרכיב פעיל: OSIMERTINIB

התוויה: טיפול בסרטן ריאה מסוג Non-Small Cell Lung Cancer עם מוטציה מסוג T790M, בחולים שקיבלו טיפול קודם ב-Tyrosine Kinase Inhibitors - TKI.

רקע

Non-small cell lung cancer (NSCLC) מהווה 85% מגידולי הריאה. שיעור 5 שנות הישרדות במחלה מתקדמת הינו פחות מ-5% (Wang, Cang & Liu, 2016), כלומר תוחלת החיים בסרטן ריאה מתקדם היא בין 8-10 חודשים. בישראל, גידולי הריאה הם הממאירות השלישית בגודלה בקרב נשים וגברים יהודים, והראשונה בקרב גברים ערבים. ממאירות זו היא הראשונה שגורמת לתמותה בקרב גברים בישראל, והממאירות השלישית שמביאה לתמותה בקרב נשים בארץ (הרישום הלאומי לסרטן, 2016).

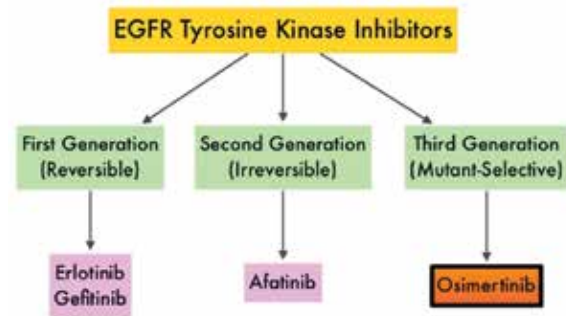
עד תחילה שנות ה-2000 נדרשה רק האבחנה הפתולוגית בין סוגי התאים הממאירים small / non-small Adenocarcinoma ל-Squamous, מכיוון שלא היה הבדל בסוג הטיפול הניתן. כל חולי NSCLC טופלו באותו אופן, על ידי משלב כימותרפי המבוסס בדרך כלל על תרופות ממשפחת ה-Platinum. אולם, אסטרטגיית הטיפול צריכה להתחשב בהיסטולוגיה של הגידול, בגיל, בסטטוס

רונית ר. גולד, R.N, MPA - רכזת הדרכה אשפוז יום אונקולוגי, מרכז רפואי תל אביב ע"ש סוראסקי.
ronit.r.gold@gmail.com

נעה נוי, R.N, BA - אחות באשפוז יום אונקולוגי, מרכז רפואי תל אביב ע"ש סוראסקי.



איור 1: מעכבי טירוזין קינאז של קולטן EGFR



http://www.oncoprescribe.com/app/uploads/_1447904222.jpg

משפעול של HER3 על מסלול איתות תוך-תאי PI3K, שנמצא כחלבון חשוב ביכולת ההישרדות של התא (Song et al., 2015). מוטציה T790M כאמור מהווה 50%-60% ממקרי העמידות. חציון ההישרדות בקרב אוכלוסיה זו הוא פחות משנתיים, לאחר רכישת מוטציה זו. לאחרונה זוהו מספר תרופות דור שלישי, המעכבות TK-EGFR חיובי למוטציה T790M. בניגוד לדורות הקודמים, תרופות אלו פוטנטיות למוטציות EGFR מאשר ל-wild-type EGFR (Wang, Cang & Liu, 2016).

במחקר פאזה ראשונה AURA נבדקה בטיחות ויעילות התרופה osimertinib בקרב 253 מטופלים מאסיה, אירופה, אוסטרליה וארצות הברית. שיעור התגובה לבעלי המוטציה היה 67%, 88% מהמטופלים הראו משך זמן תגובה מעל 6 חודשים עם חציון הישרדות עד להתקדמות המחלה של 9.6 חודשים. לעומת בעלי מוטציה T790M, אצל חולים שלא נשאו את המוטציה שיעור התגובה היה 21% וחציון ההישרדות עד להתקדמות המחלה היה 2.8 חודשים (Jänne et al., 2015; Planchard et al., 2016). מחקר AURA הציע, שמוטציה EGFR T790M מהווה הן גורם פרוגנוסטי והן ביומרק (Wang, Cang & Liu, 2016). לפיכך, **לפי הנחיות ESMO**: כאשר EGFR – wild type מעכבי TK אינם מומלצים כקו ראשון ותוצאות הטיפול בהם פחות טוב, מאשר טיפול כימותרפי ומפלסבו (Reck et al., 2014).

תרופה זו נוסתה גם במחקר קוהורט הרחבה של AURA, קו ראשון לחולים עם מחלת NSCLC מתקדמת עם מוטציות EGFR שונות, נאיביים לטיפול. אוכלוסיית המחקר חולקה לשני מינונים: Osimertinib 80mg/160mg פעם ביום. שיעור התגובה הממוצע לשתי הקבוצות היה 70%. חציון הזמן עד להתקדמות המחלה היה 19.3 חודשים. הורדת מינון נדרשה בקרב 47% מהחולים שקיבלו 160 מ"ג, לעומת 10% מהחולים שקבלו 80 מ"ג (Ramalingam et al., 2016).

בשני מחקרים קליניים פאזה שניה, חד זרועיים בהתוויה פתוחה, AURAex n=201, ו-AURA2 n=210, אשר נערכו במטופלים חיוביים למוטציה EGFR T790M, שמחלתם התקדמה במהלך קבלת טיפול סיסטמי קודם, כולל EGFR TKI מהדור הישן. כל המשתתפים קבלו osimertinib 80mg פעם ביום. מאפייני האוכלוסיה משני המחקרים: גיל חציון 63 (13% מעל גיל 75) נשים 68%, לבנים 36%, אסייתיים 60%, כולם קבלו לפחות קו טיפול אחד לפני המחקר. 31% מהם עברו טיפול ב-EGFR TKI מהדור הישן בלבד, 69% עברו לפחות שני קווי טיפול. 99% היו בסטטוס תפקודי 0-1, על פי המדד של ה-WHO. ל-39% מהמטופלים היו גרורות מוחיות (יציבות לפחות 4 שבועות וללא צורך בקורטיקוסטרואידים), למרביתם גרורות ויסצרליות לפני המחקר. התוצאות המשמעותיות משני המחקרים עסקו ב-ORR (objective response rate) שיעור התגובה לטיפול. מדדים נוספים שהדגימו תוצאות חיוביות היו ה-DOR (duration of response) משך זמן התגובה, ה-DCR (disease control rate) שיעור השליטה במחלה, ה-PFS (progression free survival) הזמן עד להתקדמות המחלה.

בסיכום שלושת המחקרים: AURA, AURAex, AURA2 השתתפו יחדיו 411 חולים וחולות NSCLC. משכלול התוצאות עולה, כי ORR=66%, DOR>6 months=78%, DCR=91%, PFS=9.7 months. שיעור התגובה לטיפול היתה מעל 50% בכל תתי הקבוצות של האוכלוסיה, ללא הבדלי מין, גיל, גזע, קו טיפול. כאשר מתייחסים לאוכלוסיית הקשישים שהשתתפה בשלושת המחקרים (n=411) 46% היו מעל גיל 65 שנים, מהם 13% היו בני 75 שנים ויותר. בהשוואה לנבדקים צעירים (≤65) נבדקים מעל גיל 65 חוו תופעות לוואי שהובילו להפסקת טיפול זמנית ולהפחתת מינון (23% לעומת 17%). תופעות הלוואי היו דומות, למרות הגיל, אולם קשישים מעל גיל 65 פתחו תופעות לוואי בדרגה 3-4 בהשוואה לצעירים יותר (32% לעומת 28%). לא נמצא שוני ביעילות הטיפול בקרב שתי האוכלוסיות.

הערכה של מצב מוטציה EGFR T790M

כאשר שוקלים שימוש ב-Osimertinib במחלה מתקדמת מקומית או במחלה גרורתית, יש לקבוע את הימצאות המוטציה באמצעות בדיקה תקפה ומהימנה, כגון: ביופסיה מרקמת הגידול (tissue biopsy) או ביופסיה נוזלית מהסרום (circulating tumor DNA - ctDNA). דגימה חיובית תצביע על התאמה לטיפול ב-osimertinib. אם התשובה של ctDNA שלילית, מומלץ לבצע בדיקה נוספת של ביופסיה מרקמת הגידול, בשל האפשרות ל-30% false negative בדגימה של ctDNA.

מנגנון התרופה

Osimertinib היא תרופה פוטנטית, המעכבת בצורה בלתי הפיכה את אתר הקולטן EGFR-TK חיובי למוטציה של עמידות T790M. התרופה נבדלת מהדורות הקודמים במבנה שלה, ויש לה פחות פעילות כנגד wild-type EGFR בהשוואה ל- (Planchar et al., 2016) erlotinib, gefitinib. **אופן מתן:** התרופה נצרכת בנטילה פומית, פעם ביום במינון של 80mg, עם או בלי אוכל, בשעה קבועה.

תופעות לוואי

הערכת תופעות הלוואי מסתמכות על 411 נבדקים, שקיבלו מינון של 80 מ"ג במחקרים פאזה ראשונה ושניה. רוב תופעות הלוואי היו בדרגת חומרה 1-2, כאשר השכיחות ביותר היו: שלשול (42%) ופריחה (24%). תופעות הלוואי בדרגות חומרה 3 היו בקרב 26% מהמטופלים, ובדרגת חומרה 4 אצל 1.2% מהמטופלים. הורדת מינון בעקבות תופעות לוואי חמורות התרחשו בקרב 2.2% מהחולים. הפסקת טיפול היתה אצל 3.2% מהמטופלים.

תופעות הלוואי השכיחות ביותר בכל הדרגות, שדווחו בכל מחקרי AURA הן: שלשול (42%), סטומטיטיס (12%), פריחה דמוית אקנה (41%), יובש בעור (31%), דלקות ופצעים סביב הציפורניים (פארוניכיה) (25%), גרד (14%), תרומבוציטופניה (54%), נויטרופניה (33%),

תופעות לוואי פחות שכיחות: מחלת ריאות אינטר-סטיציאלית (infiltrating lobular disease - ILD) או תסמינים של פנוימוניטיס (2.7%) – רוב המקרים שנצפו במחקר השתפרו תחת התערבות טיפולית. מטופלים שלפני הטיפול ב-osimertinib היה ILD, או שנוצרה ILD בעקבות קרינה לריאות או כל מחלת ריאות דלקתית פעילה – הוצאו מהמחקר. לפני התחלת הטיפול יש לשלול מחלת ILD. בזמן מתן osimertinib יש לאמוד שיעול חדש, ושינויים בדפוס הנשימה. עם אבחון ILD חדש יש להפסיק מתן התרופה ולטפל בסימפטומים.

הארכת מקטע QT באק"ג וקרדיומיופתיה (>1%) – אלה עלולים להגביר את הסיכון להפרעות קצב חדריות ולמוות פתאומי. במחקרי פאזה II לא דווחו על מקרים של הפרעות קצב. מטופלים עם שינויים בקצב ובהולכה שנצפו באק"ג לפני תחילת הטיפול – הוצאו מהמחקר. יש להימנע בשימוש בתרופה, אם למטופל תסמונת מולדת של QT מוארך באק"ג. בחולים עם אי ספיקת לב/שינויים באלקטרוליטים או מטופלים הנוטלים תכשירים הידועים כמאריכים של גל QT – יש לבצע הערכה תקופתית של אק"ג ובדיקת אלקטרוליטים בדם ויש לאמוד הופעת סחרחורת ועילפון. אם המטופל מפתח הארכת גל QT בשילוב עם הפרעות קצב חדריות – יש להפסיק את התרופה לאלתר (משרד הבריאות, אגף הרוקחות, 2016).

אינטראקציות פארמקוקינטיות

חומרים אשר יכולים להוריד רמת ריכוז osimertinib בפלסמה, הם אלה שמתפרקים למטבוליט AZ5104, לכן מומלץ להימנע משימוש בתרופות המשרות פעילות חזקה על אנזים כבד CYP3A כגון: phenytoin, carbamazepine, rifampicin.

יש להימנע משימוש במקביל ב-Saint John's Wort. ניתן לשלב סותרי חומצה כגון omeprazole / ranitidine.

ביבליוגרפיה

משרד הבריאות (2016). אגף הרוקחות, מאגר התרופות, טאגריסו 80 מ"ג.

https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/PerutTrufa.asp?Reg_Number=155_87_34654_00&safa=

משרד הבריאות. (6102). הרישום הלאומי לסרטן. <http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/ICDC/ICR/Pages/default.aspx>

Jänne, P. A., Yang, J. C., Kim, D. W., Planchar, D., Ohe, Y., Ramalingam, S. S., . . . Ranson, M. (2015). AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(18), 1689-99. doi: 10.1056/NEJMoa1411817

Planchar, D., Brown, K. H., Kim, D. W., Kim, S. W., Ohe, Y., Felip, E., . . . Dickinson, P. A. (2016). Osimertinib Western and Asian clinical pharmacokinetics in patients and healthy volunteers: implications for formulation, dose, and dosing frequency in pivotal clinical studies. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 77(4), 767-776. doi: 10.1007/s00280-016-2992-z.

Ramalingam, S., Yang, J. C., Lee, C. K., Kurata, T., Kim, D. W., John, T., . . . Jänne, P. A. (2016). LBA1_PR: Osimertinib as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced NSCLC: updated efficacy and safety results from two Phase I expansion cohorts. *Journal of Thoracic Oncology*, 11(4), S152. doi: 10.1016/S1556-0864(16)30324-0

Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., Ruysscher, D. D., Kerr, K. M., & Peters, S., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. (2014). Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 25 (3), iii27-iii39 doi:10.1093/annonc/mdu199

Wang, S., Cang, S., & Liu, D. (2016). Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, 9(34), DOI: 10.1186/s13045-016-0268-z

Song, X., Fan, P. D., Bantikassegn, A., Guha, U., Threadgill, D. W., Varmus, H., & Politi, K. (2015). ERBB3-Independent Activation of the PI3K Pathway in EGFR-Mutant Lung Adenocarcinomas. *Cancer Research*, 75(6), 1035-1045. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1625

FENTORA[®]

טיפול פורץ דרך, לכאב מתפרץ

טיפול בטכנולוגיה ייחודית - Oravescent
בכאב מתפרץ בחולים אונקולוגים
המאפשרת ספיגה מהירה ויצירת רוק בפה המטופל

TEVA

ACTIQ[®]
oral transmucosal fentanyl citrate

FENTORA
(fentanyl citrate)
buccal tablet

להתוויות ולמידע נוסף יש לעיין בעלון העדכני לחופא כפי שאושר על ידי משרד הבריאות הישראלי