

Cvetka Grašič Kuhar\*

# Tarčna terapija pri zdravljenju raka

## IZVLEČEK

Na področju onkologije je bilo v zadnjih 16 letih največ novoregistriranih zdravil za sistemske zdravljenje iz skupine tarčnih zdravil. Izraženost tarč v rakastih celicah je kvantitativno ali kvalitativno drugačna kot v normalnih celicah. Mehanizem delovanja tarčnih zdravil je farmakološka blokada in selektivno ubijanje tumorskih celic z izraženo tarčo. Tarčna zdravila lahko bodisi zaustavijo prekomerno proliferacijo bodisi povzročijo celično smrt ali zavrejo rast tumorskih žil in s tem prekrvavitev tumorja, aktivirajo bolnikov imunski sistem proti tumorskim celicam, prekinejo rezistenco na druga zdravila ali se uporabljajo za prenos druge substance v celico (t.i. tarčna kemoterapija). Pri zdravljenju raka poznamo dve skupini skupin tarčnih zdravil, monoklonska protitelesa proti receptorjem na celični površini (velike molekule) in kinazne inhibitorje (male molekule), ki prehajajo v rakavo celico in se vežejo na ligande ('tarče') v notranjosti celice. Tarčno zdravilo je najbolj učinkovito, če poznamo glavno ali gonilno okvaro (tarčo) v rakasti celici. Kljub temu, da so tarčna zdravila bolj selektivna in varna, imajo nemalo neželenih učinkov zaradi vpliva na tarče tudi v zdravih tkivih. V članku so predstavljena nekatera tarčna zdravila, indikacije za uporabo in njihovi neželeni učinki.

**Ključne besede:** tarčna zdravila, onkologija, indikacije, neželeni učinki.

## Uvod

Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji se zvišuje. V zahodnem svetu se je znižala tudi umrljivost zaradi določenih rakov, kar pripisujemo zgodnjemu odkrivanju (presejalni programi za zgodnje odkrivanja raka materničnega vratu, dojke ter debelega črevesja in danke), izboljššanemu zdravljenju (kirurškemu, obsevalnemu in predvsem sistemskemu zdravljenju) ter preventivi (npr. znižanju kajenja, zmanjšani uporabi nadomestne hormonske terapije...).

V 70. letih prejšnjega stoletja se je uporaba citostatikov močno razširila na različne podtipne rakavih bolezni, pričelo se je obdobje polikemoterapije (zdravljenje s kombinacijo večih citostatikov). Odkritje nekaterih novih citostatikov, npr. cisplatina, ki je učinkovit pri ploščatoceličnih, germinalnih rakah in rakah jajčnika in antraciklinov za zdravljenje raka dojke, je doprineslo k izboljššanemu preživetju teh rakov. Citostatiki delujejo na rakave celice, ki se hitro delijo (delujejo v fazi podvojitve dednega materiala ali razdelitve celice). Poleg učinkov na rakave celice imajo citostatiki učinke na normalna hitro deleča se tkiva. Tako vplivajo na hematopoetska tkiva, sluznice prebavne poti, kožo in kožne adneks (lahko povzročijo alopecijo), vplivajo na spolne celice, povzročajo slabost, toksičnost na različne organske sisteme, kar štejemo kot neželene učinke. Za nekatere vrste rakov (kot gastrointestinalni stromalni tumor, rak ledvic) so bili obstoječi citostatiki povsem neučinkoviti ali pa so rakave celice postale hitro rezistentne (rak pljuč).

S širjenjem znanja o človeškem genomu (z dognanji genetike in molekularne biologije) se je tudi znanje o vzrokih za nastanek raka razširilo. Številne signalne poti, ki so vključene v

homeostazo celice, lahko postanejo z genetskimi ali epigenetskimi spremembami ključna gonilna sila za nastanek raka (angl. *key drivers*). Pri genetskih spremembah gre lahko za okvaro tumorskih supresorskih genov ali povečano aktivacijo onkogenov. Posledično pride na celičnem nivoju do prekomerne izraženosti določenih transmembranskih receptorjev, povečane ali konstitutivne aktivacije določenih signalnih poti v citoplazmi, kar vodi v prekomerno proliferacijo, angiogenezo (tvorbo novih žil), invazijo, migracijo, tvorbo oddaljenih zasevkov ali v preprečitev apoptoze (naravne celične smrti). Z razvojem molekularne biologije in bolj natančnega poznavanja signalnih poti se je pojavila nova vrsta zdravil, usmerjena na tarče v rakavih celicah. Cilj je farmakološka blokada in selektivno ubijanje tumorskih celic. Tarčno zdravljenje je tako usmerjeno na patološke signalne procese v celici, z namenom, da jih prekine. Odvisno od mehanizma delovanja lahko tarčno zdravilo prekine prekomerno proliferacijo, povzroči celično smrt, zavre rast tumorskih žil in s tem prekrvavitev tumorja, aktivira bolnikov imunski sistem proti tumorskim celicam, prekine rezistenco na druga zdravila ali se uporablja za prenos druge substance v celico (t.i. tarčna kemoterapija). Pri zdravljenju raka poznamo dve skupini tarčnih zdravil, monoklonska protitelesa proti receptorjem na celični površini (ki so velike molekule- tabela 1) in kinazni inhibitorji (male molekule-tabela 2), ki prehajajo v rakavo celico in se vežejo na ligande ('tarče') na citoplazemski strani transmembranskih receptorjev, v citoplazemski signalni poti ali v jedru<sup>1-3</sup>.

## Skupine tarčnih zdravil

Monoklonska protitelesa (nekonjugirana in konjugirana):

\*E-naslov: cgrasic@onko-i.si

Tabela 1. Monoklonska protitelesa.

Generično ime (lastniško ime)	Tarča	Indikacija
NEKONJUGIRANA MONOKLONSKA PROTITELESA		
RITUXIMAB (Mabthera®) <sup>4</sup>	CD20	- CD20+ difuzni velikocelični B celični ne-Hodgkinovi limfomi, v kombinaciji s CHOP kemoterapijo - folikularni limfomi stadija III, IV v kombinaciji s kemoterapijo - vzdrževalna terapija pri folikularnem limfomu - kronična limfatična levkemija (še nezdravljena ali ob relapsu /rezistenci ) v kombinaciji s kemoterapijo
TRASTUZUMAB (Herceptin®) <sup>5</sup>	HER2 (=EGFR-2)	- metastatski HER2+ rak dojke v kombinaciji s kemoterapijo (neantraciklinsko) - dopolnilno zdravljenje pri bolnicah s HER2+ pozitivnim rakom dojke - metastatski HER2+ adenokarcinom želodca in gastroezofagealnega prehoda v kombinaciji s kemoterapijo
PERTUZUMAB (Perjeta®) <sup>6</sup>	HER2	- HER2+ metastatski ali lokalno ponovljen neresektabilen rak dojke v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom (če bolnice še niso prejele kemoterapije ali anti HER2 terapije)
ALEMTUZUMAB (MabCampath®) <sup>7</sup>	CD52	- B- celična kronična limfatična levkemija ( v monoterapiji)
CETUXIMAB (Erbix®) <sup>8</sup>	EGFR-1	- metastatski rak širokega črevesa in danke, če ni prisotna mutacija gena K-RAS, v kombinaciji s kemoterapijo, lahko tudi kot monoterapija - lokalno napredovali rak glave in vratu v kombinaciji z obsevanjem - metastatski ali ponovljeni rak glave in vratu v kombinaciji s kemoterapijo 5-fluorouracil/cisplatin
PANITUMUMAB (Vectibix®) <sup>9</sup>	EGFR-1	- metastatski rak širokega črevesa in danke, če ni prisotna mutacija K-RAS kombinacijo s kemoterapijo ali kot monoterapija
BEVACIZUMAB (Avastin®) <sup>10</sup>	VEGF	- metastatski rak širokega črevesa in danke v kombinaciji s kemoterapijo s fluoropirimidini - nedrobnocelični rak pljuč (v kombinaciji s platinsko kemoterapijo) - rak ledvic ( v kombinaciji z interferonom $\alpha$ ) - rak jajčnikov kot primarno zdravljenje pri stadijih IIIB, IIIC in IV v kombinaciji s kemoterapijo karboplatin/paclitaxel ter ob prvi ponovitvi pri na platino občutljivih rakih s kemoterapijo karboplatin /gemcitabine - metastatski rak dojke (s kemoterapijo s paklitakselom ali kapecitabinom)
IPILIMUMAB (Yervoy®) <sup>11</sup>	CTLA4	- neresektabilni ali metastatski maligni melanom pri odraslih
DENOSUMAB (Xgeva®) <sup>12</sup>	RANKL	- preprečevanje kostnih dogodkov pri odraslih s solidnimi tumorji s kostnimi zasevki - gigantocelularni tumor kosti
AFLIBERCEPT (Zaltrap®) <sup>13</sup>	VEGF-A, VEGF-B, placentalni GF (PIGF)	- metastatski širokega črevesja in danke (v kombinaciji s kemoterapijo FOLFIRI), ki je rezistenten na kemoterapijo z oksaliplatinom
KONJUGIRANA MONOKLONSKA PROTITELESA (protitelesa v kombinaciji s celičnimi toksini, radionuklidi in imunotoksini)		
Itrij ( <sup>90</sup> Y) IBRITUMOMAB TIUXETAN (Zevalin®) <sup>14</sup>	CD20	- folikularni limfom (po prvi remisiji za konsolidacijo) - ne-Hodgkinov limfom (B-celični), refraktarni ali po relapsu na rituximab
Jod ( <sup>131</sup> I) TOSITUMOMAB (Bexxar®)	CD20	- folikularni limfom

ADO-TRASTUZUMAB +EMTANSIN (Kadcyla®) <sup>15</sup>	HER2+	- metastatski rak dojke, po progresu na trastuzumab in taksane
BRENTUXIMAB-VEDOTIN (Adcetris®) <sup>16</sup>	CD-30+	- ponovljen ali refraktarni CD 30+ Hodkinov limfom (po avtologni transplantaciji krvotvornih matičnih celic ali po vsaj dveh redih zdravljenja, če ni kandidat za avtologno transplantacijo krvotvornih matičnih celic - ponovljen ali refraktarni anaplastični velikocelični limfom

Tabela 2. Zaviralci tirozinskih in serinskih/treoninskih kinaz.

Generično ime (lastniško ime)	Tarče	Indikacija
IMATINIB MESILATE (Glivec®) <sup>17</sup>	Bcr-Abl, PDGFR $\alpha$ , c-kit	- bcr-abl+ kronična mieloična levkemija (KML) pri otrocih in odraslih - bcr-abl+ akutna limfatična levkemija (ALL) - mielodisplastični sindrom/ mieloproliferativne bolezni povezane s spremembami PDGFR genu - odrasli z hipereozinofilnim sindromom in kronično eozinofilno levkemijo s spremembo v genu FIP1L1-PDGFR $\alpha$ - metastatski ali neresektabilni CD 117+ (c-kit+) gastrointestinalni stromalni tumor (GIST) - adjuvantna terapija pri visokorizičnem GIST-u - dermatofibrosarkom protuberans (neresektabilni, ponovljeni ali metastatski)
DASATINIB (Sprycel®) <sup>18</sup>	Bcr-Abl, PDGFR $\beta$ , src, c-kit, EPHA2	- KML po rezistenci na imatinib ali kot prva terapija pri Ph+ KML v kronični fazi - ALL ali limfoidna blastna KML po rezistenci na prejšnjo th.
NILOTINIB (Tasigna®) <sup>19</sup>	Bcr-Abl, PDGFR $\beta$ , c-kit	- novo diagnosticirana Ph+ KML v kronični fazi - KML po rezistenci na prejšnjo th. v kronični ali akcelerirani fazi
ERLOTINIB (Tarceva®) <sup>20</sup>	EGFR-1	- za lokalno napredovali ali metastatski nedrobnocelični rak pljuč z EGFR aktivirajočo mutacijo v prvi liniji ali kot vzdrževalno zdravljenje po kemoterapiji - po progresu na vsaj en red kemoterapije - metastatski rak trebušne slinavke (v kombinaciji kemoterapijo z gemcitabinom)
GEFITINIB (Iressa®) <sup>21</sup>	EGFR-1	- za lokalno napredovali ali metastatski nedrobnocelični rak pljuč z EGFR aktivirajočo mutacijo
LAPATINIB (Tyverb®) <sup>22</sup>	EGFR-1 (HER-1), EGFR-2 (HER-2)	- metastatski HER2+ rak dojke v kombinaciji s kemoterapijo s kapecitabinom (po progresu na antracikline, taksane in trastuzumab) - v kombinaciji s trastuzumabom pri metastaskem HER2+ hormonsko negativnem raku po progresu na kemoterapijo in trastuzumab - v kombinaciji z aromataznim inhibitorjem pri pomenopavznih bolnicah z metastaskim HER2+ hormonsko odvisnim rakom
SUNITINIB (Sutent®) <sup>23</sup>	PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , c-KIT, FLT-3, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, CSF- 1R, RET	- neresektabilni ali metastatski GIST po progresu ali intoleranci na imatinib mezilat - napredovali ali metastatski rak ledvičnih celic pri odraslih - neresektabilni ali metastatski nevroendokrini pankreatični tumorji, dobro diferencirani, ob progresu bolezni
SORAFENIB (Nexavar®) <sup>24</sup>	CRAF, BRAF, V600E BRAF, c- KIT, and FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\beta$	- rak jeter (hepatocelularni karcinom) - rak ledvičnih celic po napredovanju na interferon- $\alpha$ ali interleukin-2 ali če bolnik ni kandidat za prej navedeno zdravljenje - razširjen diferenciran rak ščitnice, ki je rezistenten na radiojodno terapijo
Vandetanib (Calpresa®) <sup>25</sup>	VEGFR-2, EGFR, RET	- agresivni in simptomatski medularni rak ščitnice (lokalno napredovali ali metastatski)

EVEROLIMUS (Afinitor®) <sup>26</sup>	mTOR	- napredovali rak ledvičnih celic po napredovanju na antiangiogena zdravila - neresektabilni ali metastatski neuroendokrini pankreatični tumorji, dobro in srednje diferencirani, ob progresu bolezni - rak dojke, hormonsko pozitiven, HER2-, v pomenopavzi, po progresu na nesteroidni aromatazni inhibitor, v kombinaciji z ekzemestanom
Regorafenib (Stivarga®) <sup>27</sup>	VEGFR1, VEGFR-2, VEGFR-3, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E, PDGFR, FGFR	- metastatski kolorektalni rak, po progresu na fluoropirimidine, antiangiogena ali anti-EGFR terapijo ali če niso primerni kandidati za zgoraj navedeno terapijo
AFATINIB (Giotrif®) <sup>28</sup>	HER1, HER2, HER3, HER4	- lokalno napredovali ali metastatski nedrobnocelični rak pljuč z aktivirajočo EGFR mutacijo, vendar EGFR TKI naiivni
CRISOTINIB (Xalcori®) <sup>29</sup>	ALK, HGFR, c-Met	- odrasli z nedrobnoceličnim ALK+ rakom pljuč po prejemu predhodnem zdravljenju
VEMURAFENIB (Zelboraf®) <sup>30</sup>	BRAF V600	- za odrasle bolnike z neresektabilnim ali metastatskim malignim melanom z BRAF V600 mutacijo

Pri nekaterih rakih se uporablja tarčna terapija v kombinaciji s citostatiki (ponavadi pri kemosenzitivnih rakih), pri nekaterih pa kot monoterapija (npr. gastrointestinalni stromalni tumor in rak ledvic, ki sta kemorezistentna).

Tarčna zdravila redko povzročijo popolno izginotje tumorja, večinoma se rast tumorja le zaklene oz. zaustavi. Kot pri citostatikih, tudi pri tarčnih zdravilih rakaste celice lahko postanejo rezistentne na terapijo. Tumor namreč sčasoma razvije nove mutacije, tako da tarčno zdravilo ne učinkuje več. Žal gre tudi za razliko v občutljivosti na tarčno zdravilo med tumorji pri različnih bolnikih in celo pri istem bolniku na različnih mestih tumorja. V nižjem stadiju bolezni je tarčna terapija bolj uspešna. Ko tumor raste, pa postane genomsko bolj kompleksen (klonalna evolucija). Zaradi tega se iščejo tudi kombinacije zdravil, ki bi sočasno učinkovale na več tarč.

### Neželeni učinki tarčnih zdravil

Izraženost tarč v rakastih celicah je kvantitativno ali kvalitativno drugačna kot v normalnih celicah. Zaradi tega so predvidevali, da bodo tarčna zdravila bolj učinkovita in varna z manj neželenimi učinki kot citostatiki. Žal večina tarč ni le v rakavih celicah, temveč tudi v zdravih, zato se pojavljajo neželeni učinki tudi pri tarčnih zdravilih.

Neželeni učinki tarčnih zdravil so odvisni od vrste tarčnega zdravila (npr. monoklonska protitelesa povzročajo infuzijske reakcije), specifičnosti tarčnega zdravila (ali deluje le na eno ali več tarč), obstoja istih tarč v zdravih tkivih itd. Nekateri pogosti (>1/100) in zelo pogosti (>1/10) neželeni učinki tarčnih zdravil so navedeni v tabeli 3.

**Tabela 3.** Pogosti in zelo pogosti neželeni učinki tarčnih zdravil iz skupine monoklonskih protiteles.

Vrsta tarčnega zdravila	Neželeni učinki
rituximab	Zmanjšanje odpornosti (bakterijske in virusne okužbe, znižani imunoglobulini G), limfopenija, infuzijska reakcija, vročina, glavobol, prebavne motnje, artralgijske
trastuzumab	Hipersenzitivna reakcija, glavobol, pancitopenija, konjunktivitis, solzenje oči, sprememba krvnega tlaka in srčne frekvence, poslabšanje srčne funkcije, kašelj, epistaksa, bolečine v mišicah in sklepih
cetuximab	Infuzijska reakcija, kožni izpuščaj, glavobol, patološki jetrni testi, hipomagnezemija, konjunktivitis, blage prebavne težave
bevacizumab	Zvišan krvni tlak, arterijske tromboembolije, krvavitve, globoka venska tromboza, pljučna embolija, srčno popuščanje, zapora ali perforacija črevesja, slabo celjenje ran, proteinurija, infekcije, pancitopenija, prebavne težave
ipilimumab	Kožni izpuščaj, srbenje kože, sklepne težave, prebavne težave, anemija, limfopenija, hipotireoza, hipopituitarizem, inapetenca, periferna senzorična neuropatija, moten vid, patološki jetrni testi
ado-trastuzumab +emtansin	Infuzijska reakcija, jetrna in pljučna toksičnost, zmanjšana srčna funkcija, trombocitopenija
denosumab	Dispneja, diareja, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperhidroza, težave z zobmi, osteonekroza čeljusti
ibritumomab-tiuxetan	Hipersenzitivne in infuzijske reakcije, hemotološka toksičnost, resne kožno –sluznične reakcije, dolgotrajna oslABLjenost imunskega sistema

**Tabela 4.** Pogosti in zelo pogosti neželeni učinki tarčnih zdravil iz skupine inhibitorjev kinaz.

Vrsta tarčnega zdravila	Neželeni učinki
imatinib	Oteklina vek, retenca tekočin, zamegljen vid, kožni izpuščaji, glavobol, spremenjen okus, alergija, inapetenca, nespečnost, pancitopenija, epistaksa, prebavne težave, mišični krči
sunitinib	Pancitopenija, motnja ščitnične funkcije, inapetenca, nespečnost, motnja okusa, edemi vek, zvišan krvni tlak, srčno popuščanje, slabost, epistaksa, prebavne težave, osivelost las, kožni izpuščaji
sorafenib	Limfopenija, pancitopenija, prebavne težave, kožni izpuščaji, zvišan krvni tlak, krvavitve, srčno popuščanje, hipofosfatemija, hipokalcemija, hipokalemija, periferna senzorična polinevropatija, stomatitis, erektilna disfunkcija, zvišana amilaza in lipaza, proteinurija
krizotinib	Neutropenija, neuropatija, inapetenca, motnje vida, prebavne težave, patološki jetrni testi
Gefitinib, erlotinib	Kožni izpuščaji, inapetenca, epistaksa, konjunktivitis, prebavne motnje, patološki jetrni testi
lapatinib	Anoreksija, glavobol, epistaksa, vročinski oblivi, prebavne težave ( driska), znižanje srčne funkcije, kožni izpuščaji
vemurafenib	Hude driske, kožni papilomi, bazalnocelični kožni rak, nov maligni melanom, spremembe v EKG, slabše splošno počutje, inapetenca, prebavne motnje, glavobol

### Razprava

Tarčna zdravila predstavljajo nov princip zdravljenja malignih bolezni. Prispevajo k bistvenemu izboljšanju izida zdravljenja tako pri hematoloških malignih novotvorbah kot pri solidnih rakih. Pri nekaterih rakih, kjer je znana gonilna ( angl. *driver*) mutacija in če je samo ena, je zdravljenje s tarčnim zdravilom zelo specifično in s tem uspešno. Pri rakih, kjer je veliko različnih mutacij in še ne poznamo bistvenega okvarjenega procesa, pa še raziskujejo možne nove tarče in tarčna zdravila. Veliko obeta nov mehanizem učinkovanja, ko stimulacija lastnega imunskega sistema vodi k odstranjevanju rakavih celic, ki imajo izražen določen antigen (kot pri zdravilu ipilimumab).

Kljub visoki selektivnosti se pri tarčnih zdravilih lahko pojavijo prej neznan ali nenapovedljivi neželeni učinki<sup>3</sup>. Tarčnim zdravilom iz skupine monoklonskih protiteles je skupno, da so možne infuzijske ali alergične reakcije, še posebej med prvo aplikacijo zdravila. Male molekule (kinazni inhibitorji) so manj specifični in multitarčni, saj istočasno delujejo na več tarč, od celičnih receptorjev do signalnih transdukcijskih poti, s tem pa je tudi večja nevarnost neželenih učinkov. Tipični stranski učinek pri vseh tarčnih zdravilih, ki delujejo na EGFR, je kožna toksičnost v smislu različnih izpuščajev (papul, makul, pustul, akneiformnih izpuščajev). To je posledica delovanja na EGFR v koži. Zdravila, ki delujejo na HER2 receptor, lahko povzročijo srčno popuščanje, zato je potrebno pred uvedbo tega zdravila in med zdravljenjem redno spremljati srčno funkcijo. Pri antiangiogenih zdravilih (zdravilih, ki delujejo na VEGFR), je potrebno spremljati krvni tlak in proteinurijo, pri sunitinibu, sorafenibu in pazopanibu ščitnično funkcijo, jetrne teste itd. Pomembno je, da ima zdravnik, ki predpisuje tarčna zdravila, poglobljeno znanje o mehanizmih delovanja teh zdravil in pozna doslej znane neželene učinke ter da skrbno beleži bolnikove težave in poroča morebitne nove doslej neznan ali zelo redke neželene učinke. Nekateri neželeni učinki se lahko pri ozdravljenih od raka pokažejo šele vrsto let kasneje (kasni neželeni učinki na različnih organskih sistemih).

### Zaključek

Tarčna zdravila v onkologiji spadajo med novejša zdravila s specifičnim delovanjem na tarče v rakavi celici. Bolnik potrebuje skrbno vodenje zdravljenja s strani onkologa zaradi spremljanja učinkov kot tudi možnih neželenih učinkov zdravljenja. Potrebujemo še natančnejše poznavanje dogajanja v rakasti celici (opredeliti ključno tarčo) za še bolj ciljano tarčno zdravljenje.

### Viri:

1. Sliwkowski MX, Mellman I. Antibody therapeutics in cancer. *Science* 2013; 341: 1192-8.
2. GRAŠIČ KUCHAR C. Neželeni učinki hormonskega in biološkega zdravljenja. V: KOTNIK, Mojca (ur.), DURATOVIĆ, Amela (ur.), LOKAR, Katarina (ur.), BERNOT, Marjana (ur.). Kaj mora medicinska sestra vedeti o sistemskem zdravljenju raka in zdravstveni negi? : zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2009: 64-71.
3. Widakowich C, de Castro G Jr, de Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist* 2007;12 (12): 1443-55. doi: 10.1634/theoncologist.12-12-1443.
4. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf)
5. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf)
6. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf)
7. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000353/WC500025264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000353/WC500025264.pdf)

8. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf)  
Erbitux
9. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000741/WC500047710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf)
10. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)
11. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf)
12. [https://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24755/SPC/XGEVA/#CLINICAL\\_PARTS](https://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24755/SPC/XGEVA/#CLINICAL_PARTS)
13. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/27413/SPC/Zaltrap+25mg+ml+concentrate+for+solution+for+infusion/>
14. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000547/WC500049469.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000547/WC500049469.pdf)
15. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002389/WC500158593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf)
16. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002455/WC500135055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf)
17. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000406/WC500022207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf)
18. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000709/WC500056998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf)
19. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000798/WC500034394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf)
20. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16781/spc>
21. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22104/SPC/>
22. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/20929/SPC/Tyverb>
23. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000687/WC500057737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf)
24. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000690/WC500027704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf)
25. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002315/WC500123555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf)
26. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22281/SPC>
27. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28270/SPC/>
28. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002280/WC500152392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf)
29. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/27168/SPC/Xalkori+200mg+and+250mg+hard+capsule/>
30. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/26056/SPC/Zelboraf+240+mg+Film-coated+Tablets/>