

1. A tüdődaganatok kezelésében a gefitinib, afatinib és erlotinib hatóanyagok egyenértékűnek tekinthetők-e?

Hatásmechanizmus. A gefitinib, az afatinib és az erlotinib tirozin-kináz gátlók (TKI), az epitheliális növekedési faktor (EGF) receptor-kötődése (EGFR) révén kiváltott szignáltranszdukciót gátolják. Az ErbB receptorcsaládba négy receptort sorolunk: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 and ErbB4. EGFR mutációi kóros ErbB-szignáltranszdukciót eredményezhetnek. Az afatinib az ErbB receptorcsalád összes tagjának (homo-és heterodimereinek) jelátvitelét gátolja, még hozzá irreverzibilisen, a gefitinib és az erlotinib az EGFR tirozin-kináz szelektív és reverzibilis gátlói. hatásmechanizmusuk, szelektivitásuk és a gátlás reverzibilitása tehát a három hatóanyag esetében nem teljesen egyforma. Az EGFR jelátvitel gátlása azonban az epidermális típusú (tumor) sejtek növekedését gátolja, apoptózissal jár. Tüdőtumorok közül az ún, nemkissejtes tüdőrák bizonyos típusaiban használják őket. A nemkissejtes tüdőrákok leggyakoribb szövettani típusa a laphámrák, a második leggyakoribb az adenocarcinoma, a legritkább a nagysejtes, rosszul differenciált tüdőrák. Az aktiváló EGFR-mutációja mutatható ki az adenocarcinoma-esetek 10-12%-ában (kaukázusi populáció).

Pontos **jóváhagyott indikációk** olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nemkissejtes tüdőrák (NSCLC), ahol az EGFR-receptor aktiváló mutáció(k) áll(nak) fenn.

Tarceva (erlotinib):

elsővonalbeli kezelésként javallott lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC)

fenntartó kezelésre történő átváltás szintén javallott elsővonalbeli kemoterápia után, stabil betegnél, illetve ha legalább egy eredménytelen kemoterápián átesett betegnél

Giotrif (afatinib):

epidermális növekedési-faktor receptor (EGFR) tirozin-kináz-gátló kezelésben még nem részesült (TKI-naiv) felnőtt betegek,

platina-alapú kemoterápia alatt vagy után progresszív betegségben

Iressa (gefitinib):

monoterápiában –indikáció szinten nincs specifikálva a megelőző terápia

Mindegyik hatóanyag kémiai molekula, szájon át szedhető, naponta 1x.

Hatékonyság tekintetében általában mindegyik TKI jelentősen meghosszabbítja a progresszió-mentes túlélést (PFS) a standard platina-alapú kemoterápiához képest, azonban kemoterápia után alkalmazva a túlélést (OS) nem javítja. TKI-hoz rezisztencia kialakulhat.

Biztonságosság. Mindegyik hatóanyag okozhat hasmenést, GI perforációt, intersticiális tüdőbetegséget, súlyos(exfoliatív) és kevésbé veszélyes (kiütés) bőrtüneteket, májkárosodást, keratitist. Azonban a három hatóanyag mellékhatás-profilja nem azonos.

Az afatinib nem szelektív gátló, a HER2 jelátvitelt is gátolja, ezért –hasonlóan a trastuzumabhoz-balkamra-diszfunkciót is okozhat. Ezt a másik kettőnél nem írták le, hatásmechanizmusukból (szelektivitás) sem következik.

Interakciók. A három szer metabolizmusa és kinetikai interakciói különbözőek. gefitinibet és az erlotinibet több CYP enzim is metabolizálja, emiatt ezek gátlói. Illetve amennyiben ezen metabolizáló enzimek gátlóival adját együtt, expozíció fokozódásra, ellenkező esetben csökkenésre kell számítani.

Ez számos kinetikai interakciót eredményez. Az afatinib a glikoprotein-P inhibitora. Erős P-GP induktorok együttdadásakor az afatinib hatékonysága csökkenhet.

Közvetlen összehasonlító vizsgálati adatok:

A LUX-Lung 8 fázis 3 vizsgálatban N=795 előrehaladott laphámsejtes tüdőrákban szenvedő betegen az afatinib szignifikánsan hosszabb progressziómentes túlélést biztosított, mint az erlotinib: medián PFS: 2,4 hó (95% CI: 1,9–2,9) versus 1,9 hó (95% CI: 1,9–2,2); HR 0,82; 95% CI: 0,68–1,00, P = 0,0427. Medián OS: 7,9 hó (95% CI: 7,2–8,7) versus 6,8 hó (95% CI: 5,9–7,8); HR 0,81; 95% CI: 0,69–0,95, P = 0,0077 (Soria et al, 2015).

Urata és mtsai (2016) N= 561, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő, megelőzően kemoterápiában részerült beteg bevonásával végzett vizsgálatában a gefitinib és erlotinib hasonló mértékű medián PFS-t (6,5 és 7,5 hó) eredményezett; HR 1,125; 95% CI 0,94-1,35) and OS (22,8 és 24,5 hó; HR 1,04; 95% CI 0,83-1,29). Azon betegek körében akik EGFR-mutációt hordoztak (N=401, 71%), a medián PFS a gefitinib-karon 8,3 hó volt (95% CI 7,2 - 9,7 hó) ill. 10,0 hó volt az erlotinib karon (95% CI 8,5 – 11,2 months). Mindkét szert jól tolerálták a betegek, a 3-as fokú bőrreakciók (kiütés) incidenciája alacsonyabb volt a gefitinibbel kezelték körében (2%-gefitinib versus 18 % -erlotinib), valamint 3 - 4 fokú transaminase emelkedés is gyakrabban fordult elő gefitinibbel, mint erlotinibbel (ALT/AST emelkedés 6,1/13,0 %- gefitinib és 2,2/3,3 % - erlotinib). Ezen eredményekből a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a gefitinib erlotinibbel szembeni non-inferioritása nem igazolódott adenocarcinómában szenvedő betegek körében.

2016-ban Park és mtsai által végzett IIb fázisú vizsgálatban (study LUX-LUNG 7) mutatták ki, hogy afatinib enyhén nagyobb RR-t és hosszabb PFS-t eredményez, mint a gefitinib [11 versus 10,9 hó, HR (95% CI): 0,73 (0,57–0,95); P = 0,0165] amennyiben (del19 or L858R) mutációt hordozó betegek elsővonalbeli terápiájában alkalmazták őket. Az OS (co-primer végpont) a közlemény időpontjában nem voltak kellőképp érettek és életminőséggel kapcsolatos adatokat nem közöltek (QoL). Az utánkövetés során (43 hónap) a medián OS 27,9 versus 24,5 hó az afatinib ill gefitinib kezelés esetén (HR 0.86, 95% CI 0.66-1.12) A terápia hatástalanságáig eltelt idő az afatinib esetében hosszabbnak mutatkozott (13,7 hó, 95% CI 11,9-15,0) mint a gefitinibnél (10,9 hó, 95% CI 9,1-11,5). Súlyos kezeléssel összefüggő mellékhatás a betegek 11 %-ban (afatinib), ill. 4 %-ban (gefitinib) fordult elő (Paz-Ares et al, 2017).

Yang és mtsai (2017) szintén a gefitinib és az erlotinib kezelést hasonlították össze, előrehaladott, EGFR-mutációt hordozó NSCLC betegekben (N=128, 128). A hipotézis szuperioritás volt, az elsődleges végpont PFS. A median PFS nem volt jobb erlotinibbel történő kezelést követően, összehasonlítva a gefitinibbel (13,0 vs 10,4 hó, 95% CI 0,62-1,05; P=0.108). Sem a median OS, sem a válasz-arány nem mutatott statisztikailag jelentős eltérést. A 3-4 fokú toxicitás tekintetében sem mutatkozott eltérés a két kezelés között.

Az EGFR-mutációknak kb. 10-15%-a ún. nem-klasszikus mutáció. Shen és mtsai (2017) az ilyen mutációt hordozó előrehaladott adenocarcinómás betegek bevonásával végzett összehasonlító vizsgálatot: az afatinib, erlotinib és gefitinib kezelést hasonlították össze. Az afatinib a gefitinib/erlotinib-hez hasonlítva nagyobb objektív válasz-arányt eredményezett 62,5% versus 50,0% (p = 0,35). A median PFS 11,0 versus 3,6 hó volt (p = 0,03). A szerzők arra következtettek, hogy a nem-klasszikus EGFR mutációt hordozó tüdő adenocarcinómás betegekben az afatinib lehet az első választandó EGFR TKI.

Közvetett összehasonlítás, meta-analízis.

Yang és mtsai (2017) meta-analízist végeztek 8 randomizált és 82 kohorsz-vizsgálat bevonásával. A meta-analízisbe bevont vizsgálatok mindegyike EGFR TKI-k közvetlen összehasonlítását célozta. Összesen 17621 beteg vett részt a vizsgálatokban. Azt találták, hogy a gefitinib és az erlotinib

összevethető hatékonyságot eredményez, PFS, OS, ORR tekintetében. A hatékonyság nem függött számottevő mértékben az EGFR mutációs státustól, etnikai hovatartozástól, attól, hogy hanyadik vonalban alkalmazták az EGFR-gátlókat ill. az agyi áttét meglététől/hiányától. A gefitinib több 3-4 fokú májkárosodással járt, azonban kevesebb alkaommal kellett a dózist csökkenteni, kezelést felfüggeszteni és a 3-4 fokú mellékhatások általában némileg kisebb incidenciával léptek fel, kevesebb kiütés, diarrhoea volt tapasztalható. Elsővonalbeli kezelésnél nem találtak erős bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy az afatinib hatékonyabb lenne, mint az erlotinib, azonban másodvonalban az afatinibet hatékonyabbnak találták az erlotinibnél előrehaladott laphámrákban. A 3-4 fokú mellékhatások afatinibnél és erlotinibnél összevethető arányban jelentkeztek, de gefitinibbel kedvezőbb mellékhatás-profil tapasztaltak.

Liang és mtsai 12, fázis 3 randomizált, kontrollált vizsgálat network-metaanalízisét végezték el (2014). hatékonyság tekintetében az szerzők azt találták, hogy az erlotinib, a gefitinib, az afatinib és az iconitib összevethető hatékonyságot eredményez kemoterápiával összehasonlítva (mindegyik EGFR-gátló superior volt a standard kemoterápiához mérten). Ugyanakkor az afatinib és az erlotinib jelentősen súlyosabb kiütéses mellékhatást és diarrhoea-t okozott a gefitinibhez ill. iconitibhez mérten.

Esetbeszámoló.

Ueda és mtsai (2016) beszámoltak egy esetről, amikor a betegnél súlyos májkárosodás alakult ki gefitinib-, majd erlotinib alkalmazást követően, majd utána a beteget sikeresen átállították afatinibre és további 44 hétig hepatotoxicitás megjelenése nélkül, progressziómentesen kezelték tovább afatinibbel.

Rezisztencia. Általában 9-10 havi kezelés után a betegség progrediál. A rezisztencia kialakulásának leggyakoribb oka a 20-as exon egyik mutációja, mely a receptor ATP-kötésének fokozódását eredményezi. Ez az erlotinib és gefitinib tekintetében hatékonyság-csökkenést (rezisztenciát eredményez, mivel ez a két szer az ATP-vel a kötőhelyen kompetál (Cortot et al, 2014; Yu et al, 2013; Pao et al, 2005, Blakeley et al, 2012). Egy előzetes fázis 3 vizsgálat eredményei szerint az irreverzibilis, nemszelektív gátló afatinibnek lehet némi aktivitása olyan betegben, akiknél az EGFR szerzett TKI-rezisztenciája áll fenn. Az afatinib a PFS növekedése mellett az OS-t nem javította. (Gridelli et al, 2014)

Fentieket összefoglalva, az erlotinib és gefitinib hatásmechanizmusa hasonló, reverzibilis és szelektív EGFR gátlást eredményez, az afatinibé némiképp eltér: irreverzibilis és kevésbé szelektív. Fej-fej melletti hatékonysági és biztonságossági összehasonlítások a NSCLC bizonyos szövettani típusaiban állnak rendelkezésre. Hatékonyságukban több szerző leírt mérsékelt különbségeket. A hatáscsökkenést okozó rezisztencia mindegyiknél felléphet, azonban a három hatóanyag e téren sem tekinthető azonosnak, a közlemények alapján. Biztonságossági és farmakokinetikai profiljuk eltérő, az áttekintett vizsgálatok és esetbeszámolók alapján jelentős egyéni különbségek lehetnek, illetve a kezelés megválasztásakor ezen eltérő hatások figyelmet érdemelnek (NSCLC szövettani típusa, EGFR mutációtípusa, társbetegségek, alap- gyógyszerelés, stb)

Referenciák:

Blakely CM, Bivona TG. Resiliency of lung cancers to EGFR inhibitor treatment unveiled, offering opportunities to divide and conquer EGFR inhibitor resistance. Cancer Discov 2012; 2: 872–875.

Cortot AB, Jänne PA. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas. Eur Respir Rev 2014; 23: 356–366.

Giotrif EMA SmPC, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf

Gridelli C, de Marinis F, Thomas M, et al. Final efficacy and safety results of pemetrexed continuation maintenance therapy in the elderly from the PARAMOUNT phase III study. J Thorac Oncol 2014; 9:991.

Iressa EMA SmPC, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf

Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, Xue C, Zhang J, Zhang J, Ma Y, Zhou T, Yan Y, Hou X, Qin T, Dinglin X, Tian Y, Huang P, Huang Y, Zhao H, Zhang L - Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. PLoS ONE - January 1, 2014; 9 (2); e85245

Pao W, Miller VA, Politi KA et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS Med 2005; 2: e73.

Park K, Tan EH, O'Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17: 577–589.

Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölbl K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K, Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial., Ann Oncol. 2017;28(2):270.

S. Novello¹, F. Barlesi², R. Califano^{3,4}, T. Cufer⁵, S. Ekman⁶, M. Gaj Levra⁷, K. Kerr⁸, S. Popat⁹, M. Reck¹⁰, S. Senan¹¹, G. V. Simo¹², J. Vansteenkiste¹³ & S. Peters¹⁴ on behalf of the ESMO Guidelines Committee*, Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v1–v27, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw326

Soria JC, Felip E, Cobo M et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 897–907

Tarceva EMA SmPC, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf

Ueda H, Hayashi H, Kudo K, Takeda M, Nakagawa K - Invest New Drugs - December 1, 2016; 34 (6); 797-799, Successful treatment with afatinib after gefitinib- and erlotinib-induced hepatotoxicity. Invest New Drugs, Published December 1, 2016. Volume 34, Issue 6; Pages 797-799

Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, Wang Z, Xu CR, Su J, Wang BC, Jiang BY, Bai XY, Zhong WZ, Yang XN, Wu YL, A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. Br J Cancer. 2017;116(5):568. Epub 2017 Jan 19.

Yi-Cheng Shen, Guan-Chin Tseng, Chih-Yeh Tu, Wei-Chun Chen, Wei-Chih Liao, Wei-Cheng Chen, Chia-Hsiang Li, Hung-Jen Chen and Te-Chun Hsia, Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations. Lung Cancer, 2017-08-01, Volume 110, Pages 56-62, Copyright © 2017 Elsevier B.V.

Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013; 19: 2240–2247.

Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 2070–2075

2. A BRAF negatív melanoma kezelésében a pembrolizumab és a nivolumab hatóanyagok egyenértékűnek tekinthetők-e?

Hatásmechanizmusuk egyezik. Mindkét hatóanyag a programozott sejthalál-1 (PD-1) receptorhoz kötődik, és megakadályozza annak interakcióját a PD-L1 és PD-L2 ligandokkal. A PD-1 és a PD-L1/L2 ligandok közötti kölcsönhatás gátlása elősegíti a T-sejtes válaszreakciók, beleértve a daganatellenes válaszreakciók kialakulását.

A pembrolizumab monoterápiában, illetve a nivolumab monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinációban az előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőttek kezelésére **javallott**, elsővonalbeli kezelésként.

Alkalmazásuk gyakorisága különböző. A Keytruda (pembrolizumab) melanoma esetén 30 perc alatt infúzióban adandó 3 hetente, míg az Opdivo (nivolumab) melanoma esetén monoterápiában 60 perces infúzióban alatt kéthetente adagolandó.

Biztonságossági profiljuk hasonló. A leggyakrabban előforduló mellékhatások mindkét hatóanyagnál a fáradtság, viszketés, bőrkiütés, hányinger, hasmenés voltak. Ezen túlmenően különféle, immun-alapú gyulladásos mellékhatásokat is megfigyeltek: pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis, myocarditis, immun-eredetű endokrin betegségek, pl. hypophysitis, hypo és hyperthyreosis, újonnan kialakult 1-es típusú diabetes mellitus, valamint *csak a nivolumab* esetében tartalmaz az alkalmazási előírás diabeteses ketoacidosis eseteleírását. Hogy ez valódi különbség-e a nivolumab és a pembrolizumab között, az nem igazolt. Mindenesetre mindkét szer kiválthat T1 diabetest, így *elméletileg* mindkettőnél fennállhat ez a kockázat.

A pembrolizumab humanizált ellenanyag, míg a nivolumab teljesen humán. Immunogenitásuk kicsi. Pembrolizumab: alacsony immunogenitás, 2034 értékelhető betegből 1.8%-nál mutattak ki a gyógyszermolekula elleni antitestet (ADA), ezek közül 9 esetben (0.4%) neutralizáló antitestet (nAB). Az ADA vagy nAB termelődés nem befolyásolta a PK-t és a biztonságosságot. Nivolumab: 2022 értékelhető betegből 11,4%-nál mutatták ki ADA jelenlétét, közülük 15 esetben (0.7%) neutralizáló antitest képződött. A releváns ESMO Guideline alapján az infúziós reakciók incidenciája nivolumab esetében 5% (3-4 fokú), a pembrolizumab esetében <1% (>3-fokú) (Rosello et al, 2017)

Közvetlen összehasonlító vizsgálatok nem találtunk.

Közvetett összehasonlítás, meta-analízis

Öt randomizált, kontrollált, multicentrikus klinikai vizsgálat meta-analízise, ebből három nivolumab, kettő pembrolizumab hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálta ipilimumabbal vagy kemoterápiával összehasonlítva. Az ORR és medián PFS paraméterek alapján nem találtak szignifikáns különbséget a nivolumab és a pembrolizumab klinikai hatékonysága között. (Lin et al, 2016). A kontroll csoportokra vonatkozó ORR és PFS eredmények jelentősen eltérnek, adott fajta kontroll csoportra nézve is (tehát pl. a cikkben feldolgozott nivolumab vs. ipilimumab és pembrolizumab vs. ipilimumab study-k ipilimumab csoportjai esetében kapott ORR és PFS eredmények). Hasonló eredményt kapott Ivashko és mtsai (2015) (ORR 26-38% a pembrolizumabra, 31-40% a nivolumabra).

Pembrolizumab esetében dózisfüggő mellékhatás-gyakoriság növekedés, de a melanomában javallott dózis (2 mg/kg 3 hetente) esetében (ezt a dózist egy vizsgálatban használták csak) az esélyhányados 0,49, a nivolumabnál a három vizsgált study-ra vonatkozó összesített esélyhányados 0,74.

Mindkettőnél az esélyhányados az aktív kontrollra vonatkozik, ami a nivolumab esetében lehet ipilimumab illetve dakarbazin vagy más kemoterápia, a pembrolizumabnál az egyetlen, 2 mg/kg 3 hetente adagolást alkalmazó vizsgálat esetében pedig a vizsgáló által választott kemoterápia. A két

hatóanyagra vonatkozó mellékhatás bekövetkezés esélyhányados különbségből nehéz bármiféle következtetést levonni.

Prasad és Kaestner, 2015-ös review közleménye publikált klinikai vizsgálatokat vet össze az FDA által a cikk írásának időpontjában a nivolumabra és a pembrolizumabra elfogadott indikációkban. E review adatai szerint metastaticus melanomában, ipilimumabbal összehasonlítva a pembrolizumab összesített válaszaránya (ORR) 34%, a teljes klinikai választ (CR) mutató betegek aránya 6%. Nivolumab esetében az ORR 40%, a CR 8.5%. A biztonságossági adatokat összevetve a fáradtság, a hányinger és a viszketés mellékhatások előfordulási gyakorisága magasabb nivolumab esetében.

Összességében a nivolumab és a pembrolizumab hatásmechanizmusa hasonló, adagolásuk gyakorisága eltérő. Ez azért fontos, mert az adagolás infúzióban történik. Közvetlen összehasonlító vizsgálatok hiányában hatékonyságuk és biztonságosságuk egyenértékűségét BRAF negatív melanoma kezelésében nem lehet kimondani. Meta-analízisek és review közlemény nem sugall jelentős különbséget a két hatóanyag klinikai hatásait tekintve, azonban hangsúlyozzuk, a különböző vizsgálatokból származó eredményeket óvatossággal lehet csak összehasonlítani, a következtetés értéke korlátozott.

Referenciák:

Ivashko IN, Kolesar JM Pembrolizumab and nivolumab: PD-1 inhibitors for advanced melanoma. Am J Health Syst Pharm. 2016 Feb 15;73(4):193-201.

Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, Hicks M., Puzanov I, Alexander MR, Bloomer TL, Becker J, Slosky DA, Phillips EJ, Pilkinton, MA., Craig-Owens L, Kola N et al, Fulminant Myocarditis with Combination

Immune Checkpoint Blockade NEJM, 375 (18) 1749-55 (2016)

Keytruda EU SmPC

http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Keytruda European Public Assessment Report:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf

Lin Z, Chen X, Li Z, Luo Y, Fang Z, Xu B, et al. PD-1 Antibody Monotherapy for Malignant Melanoma: A Systematic Review and Meta- Analysis PLoS ONE 11(8): e0160485. doi:10.1371/journal.pone.0160485 (2016)

Opdivo EU SmPC: Opdivo European Public Assessment Report

Prasad V, Kaestner V, Seminars in Oncology, 132-5 (2016)

S. Rosello1, I. Blasco1, L. Garcia Fabregat1, A. Cervantes1 & K. Jordan2, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv100–iv118, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx216

3. A BRAF pozitív melanoma kezelésében a dabrafenib és a vemurafenib hatóanyagok egyenértékűnek tekinthetők-e?

Hatásmechanizmusuk hasonló, de különbségeket írtak le. A dabrafenib és a vemurafenib BRAF-szerin-treonin kinázgátló vegyületek. A BRAF onkogén mutációi a RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli út konstitutív aktiválódását okozhatják, ami a növekedési faktorok kötődése nélkül is sejtproliferációhoz vezet, mindkét vegyület ezt az utat gátolja.

A vemurafenib ezenkívül hatékonyan gátolja a JNK jelátvitelt, ezáltal az apoptózist is (beleértve a tumorsejtek apoptózisát), ez a paradox ERK-aktiválódás mellett tovább növeli a daganatképződés esélyét. Dabrafenibnél nem tapasztaltak JNK jelátvitel gátlást. (Adelmann et al, 2016, Vin et al, 2013)

A dabrafenib és a vemurafenib *in vitro* modellekben gátolja a foszforilált ERK működését, és gátolja a BRAF V600 mutációt hordozó melanoma sejtvonalak növekedését.

Mindkét hatóanyag a BRAF V600 mutáció-pozitív, irrezekábilis vagy metasztatikus melanoma malignumban szenvedő felnőtt betegek kezelésére **javallott**. Mindkét gyógyszer orálisan **adagolható**. A *Zelboraf (vemurafenib)* monoterápiában, a *Tafinlar (dabrafenib)* monoterápiában vagy trametinibbel kombinációban adható.

Biztonságossági profiljuk nem teljesen azonos. Cutan laphámsejtes carcinoma kialakulása gyakoribb a vemurafenibnél, feltehetően a hatásmechanizmus következményeként (paradox ERK aktiválódás a BRAF kináz inhibitor kezelés hatására, legkifejezettebb a RAS-mutációt tartalmazó sejtekben, ld. fent)

Az SmPC 4.8 szerint a vemurafenib, összes klinikai vizsgálatban 20%-ban, a dabrafenib, monoterápiás vizsgálatban (MEK115306 study) 10 %-ban, trametinibbel kombinációban 2%-ban okozott laphámrákot. Adelmann et al, (2016) **közvetlen összehasonlító vizsgálatában** a vemurafenib 22%-ban, a dabrafenib: 6%-ban okozott laphámrákot. Az új daganatok képződésével nem összefüggő mellékhatás spektrum is különböző a két BRAF kináz-inhibitorra: Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális nekrolízis esetek, köztük súlyosak is, proarrhythmogen hatást (QT-megnyúlást) vemurafenibnél leírtak, dabrafenibnél nem tapasztalták.

Közvetlen összehasonlító vizsgálatról az SmPC is tartalmaz hatékonysági adatokat. Dabrafenib-trametinib kombinációs kezelést vemurafenib monoterápiával összehasonlítva a PFS medián értéke szignifikánsan magasabb volt a kombinációs kezelés (11,4 hónap, (95%-os CI: 9,9, 14,9) esetében, mint a vemurafenib kezelés esetében (7,3 hónap, (95% CI: 5,8, 7,8), $p < 0.0001$.

B Schilling et al, (2014) a hatékonyságot jellemző paraméterek közül PFS-t és OS-t közül, ezeket hasonlónak találta. A vizsgálat a periférián található limfociták mennyiségére és fenotípusára fókuszált. A perifériás limfocitaszám változatlan maradt a dabrafenibbel kezelt betegeknél, vemurafenib hatására szignifikánsan csökkent a perifériás limfocitaszám és a CD4+ T-limfociták száma a kiindulási értékhez képest. A naív T-sejtek mennyisége nőtt, a memória sejteké csökkent, az interferon-gamma és az IL-9 szekréció is szignifikánsan csökkent vemurafenib hatására a kiindulási értékekhez képest. A dabrafenib esetében ezeket a hatásokat nem észlelték.

Jang és Atkins (2013): BRAF V600 mutáció pozitív melanomák kezeléséről szóló **review**: a dabrafenib és vemurafenib összevethető ahtékonyságáról számol be. Mindegyik vizsgálatnál dakarbazin volt a kontroll kezelés. A válaszarány a vemurafenib esetében 48.4%, a dabrafenibnél 49.7%, a progressziómentes túlélés a vemurafenibnél 5.3 hónap, a dabrafenibnél 5.1 hónap volt, korábban nem kezelt, metasztatikus melanómában szenvedő betegek esetében.

Interakciók. Mindkét hatóanyag gátolhat bizonyos metabolizáló enzimeket ill. transzport-rendszereket. E tekintetben különbségeket ír le a két hatóanyag esetében az SmPC. Ezt a beteg kezelésekor figyelembe kell venni (gyógyszerek együttadása).

Összefoglalva megállapítható, hogy a dabrafenib és a vemurafenib hatásmechanizmusa hasonló, ám különbségeket leírtak, mely a biztonságossági profil különbözőségében nyilvánulhat meg (új daganat kialakulása). Az egyik monoterápiában, a másik monoterápiában vagy trametinibbel kombinációban adható. A fej-fej melletti összehasonlító adatok alapján a dabrafenib+trametinib kombináció kedvezőbb hatékonysági és biztonságossági eredménnyel jár, mint a vemurafenib önmagában.

Mindkét hatóanyag esetében sokrétű, egymástól némiképp eltérő kölcsönhatásokat figyeltek meg a CYP enzimmal és a P-glikoproteinnel, ezen felül a dabrafenib esetében az OATP transzportfehérjével is, ezt a beteg gyógyszerelésétől függően figyelembe kell venni.

Referencia:

Adelmann CH, Ching G, Du L, Saporito RC, Bansal V, Pence LJ, Liang R, Lee W, Tsai KY. Comparative profiles of BRAF inhibitors: the paradox index as a predictor of clinical toxicity *Oncotarget*, 7 (21) 30453-60 (2016)

S. Jang, MB Atkins Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? *Lancet Oncol*; 14 (2) 60–69 (2013)

Schilling B, Sonderrmann W, Zhao F, Griewank KG, Livingstone E, Sucker A, Zelba H, Weide B, Trefzer U, Wilhelm T, Loquai C, Berking C, Hassel J, Kähler KC, Utikal J, Al Ghazal P, Gutzmer R, Goldinger SM, Zimmer L, Paschen A, Hillen U, Schadendorf D; DeCOG. Differential influence of vemurafenib and dabrafenib on patients' lymphocytes despite similar clinical efficacy in melanoma. *Annals of Oncology* 25: 747–753, 2014

Tafinlar EMA SmPC

Vin H, Ojeda SS, Ching G, Leung ML, Chitsazzadeh V, Dwyer DW, Adelmann CH, Restrepo M, Richards KN et al BRAF inhibitors suppress apoptosis through off-target inhibition of JNK signaling . *eLife* 2013;2:e00969 DOI: 10.7554/eLife.00969 (2013)

Zelboraf EMA SmPC

4. A vastagbélrák kezelésében a cetuximab és a panitumumab hatóanyagok egyenértékűnek tekinthetők-e?

Hatásmechanizmus. A cetuximab és a panitumumab is az epidermális növekedési faktor receptor-ellenes antitest (EGFR). A preklinikai adatok hasonló hatásmechanizmust támasztanak alá: ligandkötés gátlása, szignáltranszdukció csökkenése, receptor internalizáció. Farmakológiai szempontból a fő különbség az, hogy a cetuximab kiméra (egér/humán), míg a panitumumab humanizált IgG antitest.

Mindkét hatóanyag RAS (NRAS, KRAS) vad típusú (nem mutáns) metasztázáló colorectalis carcinomában alkalmazható az Európai Gyógyszerügynökség és az Európai Bizottság által **jóváhagyott alábbi indikációkban:**

Erbix (cetuximab)

irinotekán alapú kemoterápiával,

első vonalbeli kezelésként, FOLFOX (FOL– folsav (leucovorin) F – fluorouracil (5-FU) OX – oxaliplatin), kezeléssel kombinálva,

monoterápiában olyan betegek esetén, akiknél az előzetesen alkalmazott oxaliplatin- és irinotekán alapú kezelés sikertelennek bizonyult, és akiknél az irinotekánnal szemben intolerancia alakult ki.

Vectibix (panitumumab)

első vonalban FOLFOX-szal vagy FOLFIRI (FOL-folsav=leucovorin) F – fluorouracil (5-FU) IRI-irinotekán -vel kombinálva.

második vonalban FOLFIRI-vel kombinálva azoknál a betegeknél, akik első vonalban fluoropirimidin-alapú kemoterápiát kaptak (az irinotekán kivételével).

monoterápiaként fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-tartalmú kemoterápiás protokollok sikertelenségét követően.

Jóváhagyott adagolás. Mindkét hatóanyagot infúziós pumpával kell beadni, az adagolás körülményei és gyakorisága eltérőek.

A cetuximabot *hetente* 1x adják. Az első adagot nem lehet gyorsabban beadni, mint 5 mg/min, összességében 120 perc alatt ajánlott. Amennyiben a beteg jól tolerálja, a következő adagokat 60 perc alatt be lehet adni, de a sebesség ekkor sem lehet nagyobb, mint 10 mg/min. Az első dózis előtt szisztémás szteroid és antihisztamin premedikáció mindenképp szükséges, a következő dózisoknál ajánlott. A beadás után egy óráig szoros megfigyelés alatt kell tartani a beteget.

A panitumumabot *kéthetente* egyszer adják. Az első adagot 60 perc alatt ajánlott beadni. Amennyiben a beteg jól tolerálja, a következő adagokat 30-60 perc alatt be lehet adni.

Közvetlen összehasonlító vizsgálati adatok

Klinikai vizsgálati adatok alapján a két hatóanyag **hatékonysága** összevethető kemo-rezisztens metasztatikus colorectalis carcinomában. Price és mtsai (2014) nyílt, fázis 3 vizsgálatban hasonlították össze a cetuximab és a panitumumab hatékonyságát ebben a betegpopulációban. Az elsődleges végpont a túlélés volt (overall survival, OS), a vizsgálat noninferiority hipotézis tesztelésre volt tervezve. Összesen 1010 beteg eredményei alapján a panitumumab hatékonysága noninferiornak mutatkozott a cetuximabhoz képest: Z score -3,19; p=0,0007. A medián OS 10,4 hónap volt (95% CI 9,4-11,6) a panitumumab karon és 10,0 hónap (9,3-11,0) a cetuximab karon (HR 0,97; 95% CI 0,84-1,11

Mindkét EGFR ellenes antitest okozhat infúziós reakciókat, keratitist, elektrolit-zavarokat, bőrreakciókat (akár nagyon súlyosakat is), intersticiális tüdőbetegséget. A panitumumab alkalmazásakor tüdőfibrózisról is beszámoltak.

A cetuximab kiméra, míg a panitumumab humanizált antitest. Emiatt **biztonságossági profiljuk** nem azonos. Az infúziós reakciók incidenciája első infúziót követően a cetuximab adásakor 90%, a súlyos reakciók 2-5%-ban fordulnak elő (citokin-release). Panitumumab esetén az infúziós reakciók incidenciája 4% körül van, a súlyos reakciók az esetek kevesebb, mint 1%-ában fordulnak elő (Rosell, et al, 2017). Mindkét hatóanyagot lassú infúzióban kell beadni, azonban cetuximab esetén az első infúzió előtt szteroid és antihisztamin premedikáció szükséges. A fenti hivatkozott közlemény szerint biztonságosság tekintetében a két hatóanyag között különbség mutatkozott. Ugyan a 3-4 fokú és a bármely fokú *mellékhatások* azonos incidenciával jelentek meg a két kezelési karon, a 3-4 fokú *infúziós reakciók* ritkábban fordultak elő panitumumabnál, mint cetuximabnál (N=1 [$<0,5\%$] vs N=9, [2%]), a 3-4 fokú hypomagnesaemia ellenben gyakoribb volt a panitumumab kezelés mellett (N=35 [7%] vs 13 [3%]). 3-4 fokú bőrtünetek a N= 62 (13%) panitumumab-kezelt betegben, és N= 48 (10%) cetuximab-kezelt betegben léptek fel. Egy (N=1) kezeléssel összefüggő fatális kimentelű fertőzés (tüdő) fordult elő cetuximab-kezelés mellett (Price et al, 2014).

Összességében a cetuximab és a panitumumab farmakológiai hatása azonos, az áttekintett tanulmányok alapján hatékonyságuk összevethető (noninferior), azonban az antitest különbözősége (kiméra vs. humán) miatt biztonságossági profiljuk eltérő. Ugyancsak eltérő alkalmazásának körülményei: gyakorisága (ez azért fontos, mert az adagolás infúzióban történik), időtartama és premedikáció szükségessége.

Referenciák:

E. Van Cutsem¹, A. Cervantes², B. Nordlinger³ & D. Arnold⁴, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†], *Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii1–iii9, 2014, doi:10.1093/annonc/mdu260, Published online 4 September 2014

Erbix, EMA SmPC http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf

Price TJ, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol 2014; 15: 569–579.

S. Rosell¹, I. Blasco¹, L. Garcia Fabregat¹, A. Cervantes¹ & K. Jordan², on behalf of the ESMO Guidelines, Committee^{*}, Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines[†], Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv100–iv118, 2017, doi:10.1093/annonc/mdx216

Vectibix, EMA SmPC, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf

Yamada T, Moriwaki T, Matsuda K, et al: Panitumumab-induced interstitial lung disease in a case of metastatic colorectal cancer. Onkologie 2013; 36: pp. 209-212

5. A prosztatatarák kezelésében az abirateron-acetet és az enzalutamid hatóanyag egyenértékűnek tekinthető-e?

Hatásmechanizmusuk teljesen eltérő. Az androgén-érzékeny prosztatatarák reagál az androgénszintet csökkentő kezelésre. Az androgén-megvonásos kezelések, mint pl. az LHRH-analógok vagy a kasztráció, csökkentik a herék androgén-termelését, de nem befolyásolják a mellékvesék és a tumor androgén-termelését. Az alacsony, vagy akár nem mérhető androgén szérumszint ellenére az androgén receptor közvetítette jelátvitel továbbra is hozzájárul a betegség progrediálásához.

Az *Abiraterone acetate* (3 β -acetoxy-17-(3-pyridyl)-androsta-5,16-diene, Zytiga,) in vivo gyorsan átalakul az androgén bioszintézist gátló abirateronná. Az abirateron szelektíven és irreverzibilisen gátolja a 17 α -hidroxiláz/C17,20-liáz (CYP17), egy az androgen bioszintézisben kulcsszereppel bíró enzim működését. A CYP17 a herékben, a mellékvesékben és a prosztatatumorban termelődik és katalizálja a pregnenolon és progeszteron 17 α -hidroxilációval és a C17,20 kötés hasításával történő átalakulását a tesztoszteron prekursoraivá, DHEA-vá és androszténdionná. A 17 α hydroxyláció a kortizol bioszintézis szükséges lépése, míg a C17, 20 kötések oldalláncainak hasítása elengedhetetlen a további androgen szintézishez. A CYP17 gátlása a tesztoszteron szint csökkenésén kívül a mellékvesékben fokozza a mineralokortikoidok termelődését. A ZYTIGA-val történő kezelés, LHRH-analóggal (vagy kasztrációval) együttesen alkalmazva, a szérumtesztoszteronszintet a kimutathatósági szint alá csökkenti.

Az *Enzalutamide (Xtandi)* az androgén-receptor közvetítette jelátvitel erős gátlója, amely az androgén-receptor közvetítette jelátviteli folyamat több lépését gátolja. Az enzalutamid kompetitíven gátolja az androgének androgén-receptorhoz való kötődését, az aktivált receptorok sejtmagba történő áthelyeződését és az aktivált androgén-receptor kötődését a DNS-hez, még az androgén-receptor fokozott expressziója esetén és a prosztatataráksejtek anti-androgén szerekre történő rezisztenciája esetén is. Az enzalutamid-kezelés csökkenti az androgen dependens gének expresszióját, a prosztatataráksejtek növekedését, illetve a daganatos sejtek elpusztulását és a daganat regresszióját indukálhatja.

Jóváhagyott indikációk. A két készítmény javallata azonos, eltekintve attól, hogy az abiraterone acetate a mellékvese mineralokortikoid termelésére gyakorolt hatása miatt a Zytiga prednizonnal vagy prednizolonnal kombinációban adandó :

- olyan metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatatarákban szenvedő felnőtt férfiak kezelésére javallott, akik sikertelen androgen deprivációs kezelést követően tünetmentesek voltak vagy enyhe tüneteket mutattak, és akiknél a klinikai állapot alapján a kemoterápiás kezelés még nem volt indokolt.
- olyan metasztatizáló, kasztráció-rezisztens prosztatatarákban szenvedő felnőtt férfiak kezelésére javallott, akiknek a betegsége docetaxel-alapú kemoterápia mellett vagy azt követően progrediált.

A két készítmény eltérő hatásmechanizmusából adódóan azonban, az abirateron-acetat és az enzalutamid kísérőirataiban olvasható, gyakorlatilag minden, a **biztonságossággal kapcsolatos** adat eltérő. A lényeges különbségek egyaránt érintik az Elenjavallatok, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók és Nemkívánatos hatások, mellékhatások fejezeteket. Ezáltal a két készítmény esetén a társbetegségek, vese és májfunkció, gyógyszerinterakciók alapján különböző lehet a kezelendő betegpopuláció.

A két készítmény hatékonyságát **direkt összehasonlító klinikai vizsgálat** nem található.

Közvetett összehasonlítás, meta-analízis:

Az átlagos túlélésben pre- és post-chemoterápiás esetekben statisztikailag szignifikáns különbség nem volt kimutatható (HR: 0.90, 95% CI, 0.73–1.11; HR: 0.85, 95% CI, 0.68–1.07). Másodlagos végpontok tekintetében az enzalutamide kissé jobbnak bizonyult az abiraterone acetate-hoz képest: time to prostate-specific antigen (PSA) progression (HR: 0.34, 95% CI, 0.28–0.42; HR: 0.40, 95% CI, 0.30–0.53), radiographic progression-free survival (HR: 0.37, 95% CI, 0.28–0.48; HR: 0.61, 95% CI, 0.50–0.74), and PSA response rate (OR: 18.29, 95% CI, 11.20–29.88; OR: 10.69, 95% CI, 3.92–29.20). (Zhang et al, 2017)

Noha a két készítmény **hatékonysága** hasonló, az eltérő prednizonon használat és eltérő **biztonságossági profil** a kezelés megválasztásában döntő fontosságúak (Ritch et al, 2016; ZhangT et al, 2015; Del Re et al, 2017)

NewDrugs for Metastatic Prostate Cancer Based on Randomized Clinical Trials (Litwin et al, 2017)

	Drug Name	
	Abiraterone Acetate ^{75,76}	Enzalutamide ^{79,80}
Mechanism of action	Selective inhibitor of androgen synthesis	Targeted androgen receptor signaling inhibitor
Prostate cancer progression	Castration recurrent	Castration recurrent
Control group	Placebo	Placebo
No. of participants		
Without previous docetaxel treatment	1088 ⁷⁶	1717 ⁸⁰
After docetaxel treatment	1195 ⁷⁵	1199 ⁷⁹
Primary outcomes, HR (95% CI)	Without previous docetaxel treatment ⁷⁶ : overall survival, 0.75 (0.61 to 0.93); radiographic progression-free survival, 0.53 (0.45 to 0.62) After docetaxel treatment ⁷⁵ : overall survival, 0.65 (0.54 to 0.77)	Without previous docetaxel treatment ⁸⁰ : overall survival, 0.71 (0.60 to 0.84); radiographic progression-free survival, 0.19 (0.15 to 0.23) After docetaxel treatment ⁷⁹ : overall survival, 0.63 (0.53 to 0.75)
Secondary outcomes, HR (95% CI)	Without previous docetaxel treatment ⁷⁶ : PSA progression-free survival, 0.49 (0.42 to 0.57); opiate use, 0.69 (0.57 to 0.83); chemotherapy, 0.58 (0.49 to 0.69) After docetaxel treatment ⁷⁵ : PSA progression-free survival, 0.58 (0.46 to 0.73); radiographic progression-free survival, 0.67 (0.58 to 0.78)	Without previous docetaxel treatment ⁸⁰ : PSA progression-free survival, 0.17 (0.15 to 0.20); skeletal-related events, 0.72 (0.61 to 0.84); chemotherapy, 0.35 (0.30 to 0.40); decline in quality of life, 0.63 (0.54 to 0.72) After docetaxel treatment ⁷⁹ : PSA progression-free survival, 0.25 (0.20 to 0.30); radiographic progression-free survival, 0.40 (0.35 to 0.47); skeletal-related events, 0.69 (0.57 to 0.84)
Notable adverse events	Hypokalemia, hypertension, edema	Hypertension, hot flashes, falls, seizures
Comments	Administered with prednisone	Complete disappearance of radiographic measurable disease in 20% of patients

Rezisztencia. Abiraterone acetatra és/vagy enzalutamidre nem reagáló betegeknél az AR-V7 androgen receptor variáns jelenlétének köszönhetően rezisztencia jelenlétével kell számolni. Egy prospektív vizsgálat szerint 62 előrehaladott prostata tumorban szenvedő az enzalutamiddel kezelték 39%-ánál, és az abiraterone acetáttal kezelték 19%-ánál találtak a keringő tumor sejtekben AR-V7-et (Antonarakis et al, 2014).

Összességében az abirateron-acetate és az enzalutamid hatásmechanizmusa eltérő, meta-analízis eredményei arra utalnak, hogy hatékonyságuk összemérhető, azonban eltérések lehetnek (másodlagos végpontok). Biztonságossági profiljuk, interakcióik, az alkalmazás körülményei

eltérőek, ezeket a beteg társbetegségei, gyógyszerelése, általános állapota alapján figyelembe kell venni.

Referenciák:

Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028-38.

Chad R Ritch, Michael S Cookson :Advances in the management of castration resistant prostate cancer *BMJ* 2016;355:1-11

Mark S. Litwin, Hung-Jui Tan, The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer A Review. *JAMA* (2017) 317(24), 2532-2542

Marzia Del Re , Stefano Fogli, Lisa Derosa, Francesco Massari, Paul De Souza, Stefania Crucitta, Sergio Bracarda, Daniele Santini, Romano Danesi: The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: Focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide *Cancer Treatment Reviews* 55 (2017) 71–82

Tian Zhang, Jason Zhu, Daniel J George & Andrew J Armstrong: Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2015) 16(4), 473-485

Wei Zhang, Teng-Yun Wu, Qi Chen, Xiao-Lei Shi, Guang-An Xiao, Lin Zhao, Chuan-Liang Xu, Tie Zhou, Ying-Hao Sun :Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Asian Journal of Andrology* (2017) 19, 196–202

Xtandi

EMA

SmPC

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Zytiga

EMA

SmPC

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

6. Az autoimmun gyulladáso kórkép kezelésében a certolizumab pegol, az etanercept, az adalimumab, a golimumab hatóanyagok egyenértékűnek tekinthetők-e?

Farmakológiai hatásuk a tumornekrózis-faktort célozza, azonban a pontos hatásmechanizmusban, szelektivitásukban és előállításukban (humán/humanizált; ellenanyag/"csapda" receptor) különbségek vannak. A Certolizumab (Cimzia), az Adalimumab (Humira) és a Golimumab (Simponi) ligand TNF- α ellenes teljesen humán ellenanyagok, míg az Etanercept (Enbrel) rekombináns humán TNF-2-receptor-Fc fúziós fehérje, kiméra.

A négy készítmény **engedélyezett indikációi** három felhasználási területen mutatnak egyezést:

1. Rheumatoid arthritis
2. Arthritis psoriatica
3. Axiális spondyloarthritis
 - Spondylitis ankylopoetica (AS)
 - Non-radiológiai axiális spondyloarthritis

Így a négy készítmény összehasonlítása csak ezekben az indikációkban megoldható.

Adagolásuk eltérő. A kísérőiratok alapján a Cimzia, Humira, Simponi adagolása két, illetve négy hetente, a Simponi esetében havonta történik. Az Enbrel esetében az adagolás gyakoribb, hetente kétszer, illetve hetente egyszer kell adni.

Biztonságossági profiljuk igen hasonló. Az ellenjavallatok a Cimzia, Humira, Simponi esetében megegyeznek, míg az Enbrel esetében a tuberculosis nincs nevesítve, illetve a közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV osztály) hiányzik. Ez utóbbi valódi klinikai relevanciája kérdéses: mindegyik TNF-gátló hatóanyag esetében található olyan adat, miszerint szívelégtelenséget súlyosbíthatnak vagy kialakulását elősegíthetik. Mellékhatások tekintetében a négy készítményről írottak hasonlóak, gyakoriságukban eltérőek. A négy készítmény immunogenitásban a leírtak alapján lényeges különbség nem tapasztalható.

REUMATOID ARTHRITIS

Az *Enbrel* (etanercept) a Cimzia (certolizumab pegol) és a Humira (adalimumab) metotrexáttal kombinálva vagy monoterápiában, metotrexát naív és korábban azzal kezelt a reumatoid arthritisben (RA) szenvedő betegek kezelésére **javallt**. A különböző indikációk különbséget tesznek a RA súlyosságában. A Simponi (golimumab), metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott súlyos aktív RA esetében, MTX-naív és exponált beteg esetében

Közvetlen összehasonlító vizsgálati adatokat nem találtunk (EPAR).

Közvetett összehasonlítás, meta-analízis: Miyoung Choi et al (2017) közleményében egyebek között golimumab, certolizumab pegol, adalimumab és etanercept hatóanyagok klinikai hatásosságát hasonlította össze különböző végpontokon súlyos, aktív, metotrexát kezelésre nem reagáló reumatoid arthritisben szenvedő betegeken. Az elemzéshez randomizált klinikai vizsgálatokat használtak, többségük placebo-kontrollált vizsgálat volt. A HAQ és ACR70 végpontokon a *certolizumab* bizonyult a legjobb hatásosságúnak, a DAS28(ESR)<2.6 (remisszió) végponton a golimumab-kezelés bizonyult a leghatékonyabbnak. Hasonló megközelítéssel végzett meta-analízis (Tvetet et al, 2015) eredménye szerint az ACR50 végponton a *certolizumab*-terápia bizonyult a leghatékonyabbnak,

amennyiben azt monoterápiaként alkalmazták. Buckley et al (2015) meta-analízise szintén metotrexát-kezelésre nem reagáló középsúlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedők bevonásával végzett vizsgálatokat vett alapul és az ACR20/50/70 végpontokon nem talált különbséget a TNF-alfa gátló hatóanyagok között. Ebben a meta-analízisben az ACR paraméterek 24. heti értékeit vették figyelembe. Mindhárom meta-analízis ún. Mixed Treatment Comparison megközelítést használt, amely Miyoung Choi et al (2017) közleménye szerint jól használható pl. abban az esetben, ha az összevetni kívánt hatóanyagokra vonatkozóan csak placebo-kontrollos vizsgálatok állnak rendelkezésre egy adott indikációban.

ARTHRITIS PSORIATICA

Jóváhagyott indikációik azonosak : aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőttekben, ha az előzetesen alkalmazott bázisterápiás gyógyszerek (DMARD) hatása nem volt megfelelő.

Az Etanercept és az Adalimumab arthritis psoriaticában monoterápiaként, golimumab és certolizumab metotrexáttal kombinálva is adható. A Certolizumab esetében a perifériás ízületi károsodások progressziójának radiológiailag igazolt csökkenése, valamint fizikális funkció javulása nem igazolt.

Egy meta-analízis vizsgálta az adalimumab, etanercept, golimumab és infliximab hatásosságát és biztonságosságát kilenc randomizált és hat megfigyeléses vizsgálat bevonásával arthritis psoriaticában. A vizsgálat nem tárt fel lényeges különbségeket az anti-TNF készítmények hatékonyságában, de az eredmények közvetlen összehasonlító vizsgálat hiányában nem megbízhatóak. Mindazonáltal a bevont vizsgálatok több helyi reakciót mutattak az infliximab esetében és többen függesztették fel a kezelést mellékhatások miatt az etanercept-el kezelték között (Livia Lovato et al., 2014)

Egy másik vizsgálatban az ADA, INF, GOL, és az ETN hatékonyságát és biztonságosságát hasonlították össze. A 12-14. héten nem találtak lényeges különbséget az összehasonlított anti-TNF készítmények hatékonysága terén, mind a négy készítmény jobb eredményeket produkált placeboval összehasonlítva mind az ACR 20, 50, 70 kritériumok, mind a PASI eredmények, mind dactylitis és enthesitis terén. Javulás volt észlelhető a betegek életminősége terén is.

Egy 100 beteg bevonásával végzett randomizált összehasonlító vizsgálat, és 2 meta-analízis sem tárt fel szignifikáns különbségeket az összehasonlított anti-TNF készítmények hatékonyságára vonatkozóan. Az anti-TNF készítmények hasonló hatékonysága és biztonságossága miatt a készítmény megválasztásánál egyéb paramétereket, mint extra-artikuláris manifesztációk, vagy a beteg preferenciája érdemes figyelembe venni. A gyomor-bél rendszer és a szem érintettsége esetén monoklonális ellenanyag, míg tuberculosis esetén etanercept részesítendő előnyben (Salvatore D'Angelo 2017).

AXIÁLIS SPONDYLOARTHRITIS

A négy készítmény esetében a jóváhagyott indikáció tartalmilag megegyező.

Közvetett összehasonlítás, meta-analízis: a több, axSpA-ban engedélyezett anti-TNF készítmény közül az infliximabot kivéve mind engedélyezett radiológiai és nem-radiológiai axSpA-ban is. Noha közvetlen összehasonlító vizsgálat nem áll rendelkezésre, a musculoskeletális tünetek tekintetében hatásuk hasonlóan tűnik. Különbségek elsősorban az extra-artikuláris manifesztációk terén látszanak (Désirée van der Heijde 2016).

Összességében a certolizumab, adalimumab, golimumab és etanercept hatásmechanizmusa némiképp eltérő, adagolásuk eltérő, azonban ezeket a termékeket s.c. adagolják, mindegyikből elérhető előretöltött fecskendő és a nagyobb adagolási flexibilitást biztosító pen is. Biztonságossági profiljuk hasonló. A golimumab kivételével a többi három szer alkalmazható monoterápiaként is RABan. A közvetett összehasonlításokból eredő adatok azt sugallják, hogy hatékonyságuk a három közös indikációban (rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, axiális spondyloarthritis) összevethető. Megjegyezzük azonban, hogy közvetlen (fej-fej melletti) összehasonlító (noninferiority/equivalence) vizsgálat hiányában csak korlátozott következtetést lehet levonni.

Referenciák:

Cimzia
EMA SmPC
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000740/human_med_000700.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Désirée van der Heijde, Sofia Ramiro, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis

Enbrel
EMA SmPC
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Felicity Buckley; Axel Finckh; Tom W. J. Huizinga; Fred Dejonckheere; and Jeroen P. Jansen Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy 21 (5) 409-23 (2015)

Humira
EMA SmPC
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Lívia Lovato Pires Lemos Juliana de Oliveira Costa Alessandra Maciel Almeida Haliton Oliveira Junior Mariana Michel Barbosa Adriana Maria Kakehasi Francisco Assis Acurcio: Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety Rheumatol Int (2014) 34:1345–1360

Miyoung Choi, Min Kyung Hyun, Seongmi Choi, Ha Jin Tchoe, Sung Yeon Lee, Kyeong Min Son, Min-Jeong Kim, Young Ok Jung and Hyun Ah Kim. Comparative efficacy of biological agents in methotrexate-refractory rheumatoid arthritis patients: a Bayesian mixed treatment comparison Korean J Intern Med;32:536-547 (2017)

Salvatore D'Angelo, Giuseppina Tramontano, Michele Gilio, Pietro Leccese, Ignazio Olivieri: Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders Open Access Rheumatology: Research and Reviews 2017:9 21–28

Simponi
EMA SmPC
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Tvete IF, Natvig B, Gåsemyr J Meland N, Røine M, and Klemp M Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. PLoS One.; 10(9): e0137258 (2015)

7. Az időskori neovaszk. (nedves) macula degeneráció (AMD) kezelésében a ranibizumab és az aflibercept hatóanyag egyenértékűnek tekinthető-e?

Hatásmechanizmusuk a vaszkuláris endothelialis növekedési faktort célozza, azonban pontos mechanizmusuk és szelektivitásuk eltérő. A vascularis endothelialis növekedési faktor A (VEGF-A) és a placentalis növekedési faktor (PIGF) az angiogén faktorok VEGF családjának tagjai, amelyek erős mitogén, kemotaktikus és vascularis permeabilitási faktorokként viselkednek az endothel sejtek számára. A VEGF az endothel sejtek felszínén található két, tirozin-kinázzal kapcsolt receptoron, a VEGFR-1-en és a VEGFR-2-n keresztül fejti ki hatását. A PIGF csak a VEGFR-1-hez kötődik, amely a leukocyták felszínén is megtalálható. Ezen receptoroknak a VEGF-A általi túlzott aktivációja kóros neovascularisatiót és túlzott mértékű vascularis permeabilitást eredményezhet. A PIGF szinergizmusban hathat a VEGF-A-val ezekben a folyamatokban, továbbá az is ismert, hogy ez az anyag elősegíti a leukocyták infiltrációját és a vascularis gyulladós folyamatokat.

A nedves AMD kóros chorioidealis neovascularisatióval (CNV) jellemezhető. A vér- és folyadékszivárgás a CNV-ből retina megvastagodást vagy oedemát és/vagy sub-/intraretinalis vérzést okozhat, amely az éleslátás romlását eredményezi.

A *ranibizumab* (*Lucentis*) a humán vaszkuláris endoteliális növekedési faktor-A (VEGF-A) elleni humanizált rekombináns monoklonális antitest Fab fragmentum. Nagy affinitással kötődik a VEGF-A izoformokhoz (pl. VEGF110, VEGF121 és VEGF165), így meggátolja a VEGF-A kötődését a VEGFR-1 és VEGFR-2 receptorokhoz.

Az *aflibercept* (*Eylea*) egy VEGF-A decoy receptor, amely nagyobb affinitással kötődik mind a VEGF-A, mind a VEGF-B, mind a placentalis növekedési faktorhoz, mint azok természetes receptorai, ezáltal képes gátolni ezeknek a rokon VEGF receptoroknak a kötődését és aktiválódását. Az aflibercept fúziós fehérje, amely a humán VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeit a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolva tartalmazza, és amelyet kínai hörccsög K1 petesejtekben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítanak elő.

A két készítmény **javallata** megegyező: a neovaszkuláris (nedves) időskori makuladegeneráció (AMD) kezelésére.

A két készítmény **adagolása** hasonló, 0.05 ml intravitrealis injekció formájában négy hetente a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel.

A két készítmény kísérőiratai szerint **biztonságossági profiljuk** igen hasonló, a felsorolt mellékhatások túlnyomó többsége szemészeti jellegű, a Lucentis alkalmazási előírásában szerepelnek szisztémás mellékhatások. Az intraokuláris alkalmazást követően mindkét készítmény a szemből lassan szívódik fel a szisztémás keringésbe, és a szabad szérumkoncentráció általában alacsony, az Eylea esetében igen alacsony. Az intravitrealis alkalmazást követően az aflibercept a szemből felszívódva a szisztémás keringésben a VEGF-fel képzett inaktív, stabil komplexként figyelhető meg. A szabad aflibercept átlagos maximális plazmakoncentrációja körülbelül 50-500-szor alacsonyabb volt, mint az aflibercept-koncentráció, amely az állatmodellek szerint a szisztémás VEGF biológiai aktivitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges. Intravitrealis kezelést követően a ranibizumab szérumkoncentrációja általában alacsony volt, és a ranibizumab csúcskoncentrációja (Cmax) általában nem érte el a VEGF biológiai aktivitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges koncentrációt. Néhány DMO-ban szenvedő betegknél a szérumkoncentráció azt jelzi, hogy nem zárható ki enyhén magasabb szisztémás expozíció a neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegknél észlelhető képet. A ranibizumab szérumkoncentráció

az RVO-ban szenvedő betegeknél hasonló vagy kissé magasabb volt, mint amit a neovaszkuláris AMD-ben szenvedő betegeknél észleltek.

Közvetlen összehasonlító vizsgálat

Az Eylea forgalombahozatali kérelméhez benyújtott dokumentáció részeként az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát nedves AMD-ben szenvedő betegeknél, két randomizált, több vizsgáló helyen végzett, kettősen maszkolt, aktív kontrollos vizsgálat (VIEW1 és VIEW2) során értékelték. Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1:1 arányban randomizálták a 4 adagolási csoport valamelyikébe.

- 1) Kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente alkalmazott 2 mg Eylea (Eylea 2Q8);
- 2) 4 hetente alkalmazott 2 mg Eylea (Eylea 2Q4);
- 3) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg Eylea (Eylea 0,5Q4); és
- 4) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg ranibizumab (Eylea 0,5Q4).

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt a protokoll szerinti csoportban, akik megőrizték a látásélességüket, azaz az 52. héten vizsgálva kevesebb, mint 15 betűt veszítettek a látásélességükből a kiindulási értékhez képest. Az Eylea-ról mindkét vizsgálatban bebizonyosodott, hogy nem rosszabb, és klinikailag egyenértékű a ranibizumab 0,5Q4 kezelési csoport kezelésével.

Közvetett összehasonlítás

Egy 5 vizsgálatot indirekt módon összehasonlító vizsgálat ugyancsak arra a következtetésre jutott, hogy a ranibizumab és aflibercept hatékonysága nedves AMD kezelésében az engedélyezett adagolás szerint alkalmazva hasonlóknak tekinthető. (Szabo et al, 2015)

Összességében a ranibizumab és az aflibercept hatásmechanizmusa némiképp eltérő, azonban az adatok azt sugallják, hogy hatékonyságuk összevethető, biztonságossági profiljuk igen hasonló. Az aflibercept megjelenése a szisztémás keringésben elhanyagolhatóan csekély mértékű, azonban ranibizumab esetében a maculadegeneráció etiológiájától függően a szisztémás ranibizumab-expozíció különböző.

Referenciák:

Eylea EMA SmPC

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human_med_001598.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Lucentis

EMA

SmPC

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human_med_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Shelagh M. Szabo, Morten Hedegaard, Keith Chan Kristian Thorlund, Robin Christensen, Henrik Vorum, Jeroen P. Jansen: Ranibizumab vs. aflibercept for wet age-related macular degeneration: network meta-analysis to understand the value of reduced frequency dosing. Current Medical Research & Opinion (2015) 31(11), 2031-2041

8. A Fabry-kór kezelésében az agalsidase beta és az agalsidase alfa hatóanyagok egyenértékűnek tekinthetők-e?

A Fabry-kór egy örökletes glikoszfinfolipid tárolási betegség, amit az α -galaktozidáz A nevű lizoszomális enzim hiányos működése okoz, aminek következtében számos sejttípus lizoszómáiban felhalmozódik a globotriaoszilceramid, mely renális, cardiális és cerebrovasculáris komplikációk következtében végül az életet veszélyeztető klinikai elváltozások kialakulásához vezet. Az agalsidase alfa és béta a felhalmozódó metabolit szintjét csökkenti. Az *agalzidáz-alfát (Replagal)* humán sejtvonallal termeltetik, hogy humán glikozilációs profilja legyen, ami befolyásolja a célsejtek felszínén levő mannóz-6-foszfát receptorok által való felvételt. Az *agalzidáz béta (Fabrazyme)* egy kínai hörcsög petefészek sejt kultúrában termeltetett rekombináns fehérje. Hatásmechanizmusuk azonos, előállításuk különböző.

Indikációik megegyeznek, **adagolásuk** körülményei szintén (kéthetente infúzió).

Biztonságossági profiljuk nem egyezik (infúziós reakciók, immunogenitás). A klinikai vizsgálatok során a *Replagal*-al kezelt felnőtt betegek 13,7%-ánál, a 7 éves vagy annál idősebb gyermekek 23,5%-ánál (4/17), a 7 évesnél fiatalabb 8 gyermek közül háromnál figyeltek meg legalább egy, az infúzió beadásához kapcsolódó idioszinkráziás reakciót az átlagosan 4,2 éves megfigyelési időszakban. A *Fabrazyme* esetében a betegek 67%-a észlelt legalább egy, infúzióval kapcsolatos reakciót. A forgalomba hozatalt követően anaphylaxiás reakciókról számoltak be. A túlérzékenységi reakciók kezelése céljából az infúzió sebességének a mérséklésére, valamint nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, antihisztaminok és/vagy kortikoszteroidok adására került sor.

A *Replagal*-al kezelt férfibetegek megközelítőleg 24%-ában észleltek alacsony titerű immunglobulin G antitest választ. Az immunglobulin G antitestek a kezelés kb. 3-12. hónapjától jelentek meg. A kezelés 12–54. hónapja után a *Replagal*-al kezelt betegek 17%-ában antitest volt kimutatható, 7%-a az immuntolerancia jeleit mutatta, az immunglobulin G antitestek eltűnése alapján. A fennmaradó 76%-ban nem volt kimutatható antitest. A betegek többségénél általában az első *Fabrazyme* infúzió utáni 3 hónapon belül béta agalzidázzal szembeni IgG antitestek fejlődtek ki. A hosszabb távú vizsgálatok szerint a szeropozitív betegek többségénél vagy csökkenő tendencia mutatkozott a titerben (a titer csúcsmérés és utolsó mérés közötti ≥ 4 -szeres csökkenése alapján) (a betegek 40%-ánál), tolerálták (2 egymást követő radio-immunoprecipitáció (RIP) minta igazolta az antitestek hiányát) (a betegek 14%-a), vagy stabilitást mutattak (a betegek 35%-a). Tehát a hosszú távú kezelés során a betegek 75%-ában volt kimutatható gyógyszerellenes antitest.

A rendelkezésre álló irodalmi adatok nem egyértelműek arra vonatkozóan, hogy **hatékonyságban** mutatkozik-e különbség a két szer között. A rendelkezésre álló irodalmi adatok nem egyértelműek. Holland és norvég beteganyagban végzett összehasonlító vizsgálat szerint nincs különbség a klinikai hatásosságban az agalsidase alfa és beta között. (AC Vedder et al, 2007). Korábbi vizsgálatok szerint (Eng CM, 2001, Schiffman R, 2001) agalsidase alfa hatására kifejezettebben enyhült a betegek fájdalma és a vesefunkció is kifejezettebben javult, mint agalsidase beta hatására. Egy későbbi vizsgálat (Beck M et al, 2004), valamint az FDA *Replagal*-ról szóló Briefing Report-ja azonban azt mutatta, hogy a vesefunkció mind agalsidase alfa, mind agalsidase beta hatására inkább csak stabilizálódik, nem pedig javul. További - nem közvetlen összehasonlító - vizsgálatok (Beck M et al, 2004, Weidemann et al, 2003) eredményei szerint az agalsidase alfa kezelés mintegy 10%-al jobban csökkentette a bal kamra tömegét, mint az agalsidase beta kezelés (agalsidase alfa bal kamra tömeg csökkenés: 20%, agalsidase beta: 10%).

Összefoglalva megállapítható, hogy a kétfajta enzim pótló kezelés indikációja megegyezik. A gyerekkori alkalmazhatóságban, illetve a gyerekekkel kapcsolatban rendelkezésre álló adatokban

van kis különbség. Az agalsidase alfát humán sejtvonalba termeltetik, míg az agalsidase bétát CHO rendszerben. Az infúzióval összefüggő reakciók lényegesen gyakrabban jelentkeznek az agalsidase beta esetében. A két hatóanyag immunogenitása is eltérő, a CHO rendszerben termeltetett, rekombináns agalsidase beta immunogentása jóval nagyobb, a betegek jelentős részében tartósan megmaradnak a keletkezett antitestek. A klinikai hatásossággal kapcsolatos összehasonlító vizsgálatok eredményei nem egyértelműek.

Referenciák:

Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, et al. (2004) Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. Eur J Clin Invest 34: 838–844.

Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, et al. (2001) Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 345: 9–16.

Fabrazyme EU SmPC: http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf

FDA briefing report Replagal (2002) http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3917B2_02_FDA-Backgrounder.pdf.

Replagal EU SmPC: http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf

Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, Sabnis S, Moore DF, et al. (2001) Enzyme replacement therapy in fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 285: 2743–2749.

Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JEM, Ormel EE, et al Treatment of Fabry Disease: Outcome of a Comparative Trial with Agalsidase Alfa or Beta at a Dose of 0.2 mg/kg PLoS ONE 2(7): e598. (2007)

Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, et al. (2003) Improvement of Cardiac Function During Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease. A Prospective Strain Rate Imaging Study. Circulation 108: 1299–1301.