

Tomasz Stompór¹, Alicja Całka¹, Ryszard Gellert², Witold Ignacy³, Bolesław Rutkowski⁴, Andrzej Więcek³¹Katedra i Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie²Klinika Nefrologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie³Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii w Katowicach⁴Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

Binocrit — bionastępcza erytropoetyna alfa w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej

Binocrit — follow-on biologic erythropoetin alpha in the treatment of renal anemia

ABSTRACT

Along with expired patent protection for several drugs obtained using biotechnology several new preparations emerged called biosimilars or follow-on biologics on the pharmaceutical market. Special attention of nephrological community attracted the possibility of using follow-on biologics in the treatment of renal anemia. In this paper we reviewed the available data concerning pharmacokinetics

and pharmacodynamics as well as an effectiveness and safety profile of Binocrit, follow-on biologic formulation of epoetin alpha in the treatment of renal anemia. The discussed drug can be considered equal both in terms of efficacy and safety as compared with the reference preparations of erythropoietin.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 3, 277–283

Key words: renal anemia, erythropoiesis stimulating agents, epoetin alpha, follow-on biologics

WSTĘP

W bieżącym numerze „Forum Nefrologicznego” ukazał się interesujący artykuł profesora Pawła Grieba z Zakładu Farmakologii Doświadczalnej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk, który porządkuje wiedzę na temat leków biologicznych uzyskiwanych metodami biotechnologii i dopuszczonych do obrotu farmaceutycznego po wygaśnięciu ochrony patentowej ich oryginalnych pierwowzorów [1]. W omawianym artykule zostały omówione zasady tworzenia takich leków, procedury ich rejestracji, weryfikacji i monitorowania profilu bezpieczeństwa oraz implikacje ekonomiczne ich wejścia na rynek farmaceutyczny. Zamieszczono w nim także rozważania o charakterze terminologicznym, z których wynika, że jednym z proponowanych określeń omawianej grupy

leków może być termin „leki bionastępcze” (*follow-on biologics*), pozbawiony pejoratywnych skojarzeń jak pojęcie „leki biopodobne”.

Największe zainteresowanie nefrologów budzą przede wszystkim bionastępcze preparaty leków stymulujących erytropoetynę.

ERYTROPOETyna W LECZENIU NIEDOKRWISTOŚCI NERKOPOCHODNEJ — „KRAJOBRAZ PO BADANIU TREAT”

Leczenie czynnikami stymulującymi erytropoetynę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*) już od ponad 20 lat jest standardem postępowania u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek, zarówno leczonych nerkozastępczo, jaki i w okresie poprzedzającym rozpoczęcie dializ, a także u chorych, u których niedokrwistość towarzyszy postępującej utracie czynności nerki przeszczepionej.

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Tomasz Stompór
Katedra Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Warmińsko-
Mazurskiego
Oddział Nefrologii, Hipertensjologii
i Chorób Wewnętrznych
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
ul. Żołnierska 18
10–516 Olsztyn
tel.: (89) 538 62 19
faks: (89) 53378 82
e-mail: stompin@mp.pl

▶▶ Wprowadzenie ESA, obok innych korzyści, zmniejszyło także ryzyko przeniesienia zakażeń krwiopochodnych i immunizacji osób oczekujących na przeszczepienie ◀◀

▶▶ Pełniejsza korekta niedokrwistości (i tym samym stosowanie wyższych dawek ESA) nie prowadzi do poprawy rokowania zarówno pacjentów dializowanych, jak i chorych z przewlekłą chorobą nerek we wcześniejszych stadiach choroby ◀◀

Wzrastający entuzjazm dotyczący leczenia niedokrwistości w wymienionych grupach chorych wynikał z obserwacji wskazujących między innymi na regresję lub hamowanie postępu zmian w układzie sercowo-naczyniowym (np. przerost mięśnia lewej komory serca), zwolnienie tempa utraty czynności nerek u pacjentów w okresie przeddializacyjnym, znaczną poprawę wydolności fizycznej i jakości życia oraz co najważniejsze — istotne zmniejszenie śmiertelności. Chorzy z przewlekłą chorobą nerek przed nastaniem „ery ESA” wymagali częstych, powtarzanych przetoczeń krwi. Wprowadzenie ESA, obok innych korzyści, zmniejszyło także ryzyko przeniesienia zakażeń krwiopochodnych i immunizacji osób oczekujących na przeszczepienie [2–8].

W związku z korzyściami wynikającymi z leczenia ESA, odnotowanymi w badaniach obserwacyjnych, w kolejnych zaleceniach towarzystw naukowych i zespołów ekspertów stopniowo podwyższano docelowe stężenia hemoglobiny lub wartości hematokrytowe, jakie należy osiągnąć podczas leczenia lekami z omawianej grupy. Wpływ „niskich prawidłowych” i „wysokich prawidłowych” wartości morfologii krwi uzyskiwanych dzięki zastosowaniu różnych dawek ESA poddano weryfikacji w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych (porównywanie leczenia ESA z placebo uznano bowiem od pewnego etapu za nieetyczne wobec jednoznacznie korzystnego — jak sądzono — działania tych leków). Wyniki wielu badań z randomizacją okazały się zaskakujące dla środowiska nefrologicznego, ponieważ okazało się, że pełniejsza korekta niedokrwistości (i tym samym stosowanie wyższych dawek ESA) nie prowadzi do poprawy rokowania zarówno pacjentów dializowanych, jak i chorych z przewlekłą chorobą nerek we wcześniejszych stadiach choroby. Co więcej, stosowanie większych dawek ESA prowadziło do pogorszenia wybranych parametrów klinicznych leczonych pacjentów [9–14]. Za szczególnie ważne należy uznać badanie, w którym „odważono się” sprawdzić skuteczność ESA według protokołu z zastosowaniem placebo (z terapią „ratunkową” ESA jedynie przy spadku stężenia Hb < 9 g/dl) — *Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy* (TREAT). Badanie TREAT dotyczyło pacjentów szczególnie narażonych na powikłania i niepomyślne rokowanie (chorzy z zaawansowaną cukrzycową chorobą nerek), a więc potencjalnie mogących odnieść największe korzyści z tego leczenia. Również w tym bada-

niu nie wykazano jednak przewagi stosowania darbepoetyny nad placebo w redukcji śmiertelności, powikłań sercowo-naczyniowych, zwolnienia tempa progresji przewlekłej choroby nerek. Odnotowano natomiast zwiększone ryzyko progresji choroby nowotworowej u pacjentów z tą chorobą w wywiadach [14]. Wyniki badania TREAT i kilku wcześniejszych skłoniły ekspertów zajmujących się opracowywaniem standardów terapii niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek do ponownego określenia docelowych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytovej, do których należy dążyć podczas leczenia. Dyskusje na ten temat nadal trwają. Niezwykle oczekiwany jest dokument zespołu ekspertów *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) — publikacja zaleceń jest planowana na pierwszą połowę 2012 roku. Ponad wszelką wątpliwość spodziewany zakres stężenia Hb będzie jednak oscylował wokół 11 g/dl, zamiast postulowanego jeszcze niedawno przedziału 13–14 g/dl.

Ciężką próbą dla terapii ESA było także stwierdzenie w grupie ponad 200 pacjentów leczonych lekami z tej grupy przypadków wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA, *pure red cell aplasia*), to znaczy — powstawania przeciwciał przeciwerytropoetynowych pod wpływem stosowania erytropoetyny egzogennej, które powodowały oporną na leczenie niedokrwistość, zazwyczaj niewrażliwą nie tylko na lek, który wywołał powstawanie przeciwciał, ale także na inne preparaty ESA i erytropoetynę endogenną [15–18]. Początkowo ryzyko wywołania PRCA przypisywano wyłącznie erytropoetynie alfa obecnej na rynku w postaci preparatu Eprex i wiązano ze zmianą formuły tego leku (zmianą zastosowanych w roztworze substancji pomocniczych). Wkrótce okazało się jednak, że powstanie neutralizujących przeciwciał anty-Epo możliwe jest w przypadku większości obecnych na rynku ESA (choć skala tego zjawiska w żadnym przypadku nie osiągnęła tej związanej ze stosowaniem Eprexu).

Doświadczenie związane z PRCA zwróciło uwagę środowiska nefrologicznego na jakość podawanych preparatów ESA (zwłaszcza wobec faktu, że większość preparatów ESA wymaga specjalnych warunków transportu i przechowywania). Zagadnienie to stało się szczególnie istotne od czasu, gdy wygasła ochrona patentowa na niektóre oryginalne preparaty ESA; spowodowało to możliwość podjęcia ich wytwarzania przez wielu producentów. Z uwagi na stopień skomplikowania struktury samego leku i procesu jego wytwarzania poja-

wiły się obawy związane zarówno ze skutecznością, jak i bezpieczeństwem stosowania (w tym — potencjalną immunogennością) tak zwanych preparatów bionastępczych [19]. Złożoność problemu w przypadku białek uzyskanych metodą rekombinacji genetycznej wielokrotnie przekracza wyzwania, z jakimi mamy do czynienia w przypadku preparatów generycznych znacznie mniej skomplikowanych substancji, uzyskiwanych drogą syntezy chemicznej.

BINOCRIT — BIONASTĘPCZA ERYTROPOETyna ALFA

BADANIA FARMAKOKINETYCZNE U ZDROWYCH OCHOTNIKÓW

Binocrit (występujący także w literaturze pod nazwą HX575) jest erytropoetyną alfa uzyskiwaną — podobnie jak oryginalny Eprex — dzięki technologii opartej na wykorzystaniu komórek jajnika chomika chińskiego. W wielu badaniach udowodniono biorównoważność tego leku i jego oryginalnego pierwowzoru, w czego wyniku został on zarejestrowany przez *European Medicines Agency* (EMA) w podobnych wskazaniach jak Eprex (m.in. w terapii niedokrwistości towarzyszącej chemioterapii u pacjentów z chorobą nowotworową oraz niedokrwistości nerkopochodnej). Z uwagi na jeden potwierdzony przypadek PRCA oraz wykrycie neutralizujących przeciwciał anti-Epo u drugiego pacjenta przy zastosowaniu podskórnym leku podczas badań klinicznych, Binocrit wolno podawać jedynie drogą dożylną.

Zanim wprowadzono zalecenie dożylnego stosowania Binocritu, przeprowadzono wiele analiz tego leku także przy podawaniu podskórnym. Warto je dla porządku przytoczyć, ponieważ również przy tej drodze podawania wykazano identyczność leku zarówno z punktu widzenia farmakokinetyki, jak i farmakodynamiki w porównaniu z innymi krótko działającymi erytropoetynami. Biorównoważność leku oceniano według podobnego protokołu w kilku badaniach u zdrowych ochotników (badane grupy liczyły zazwyczaj po 80 osób randomizowanych w stosunku 1:1 do Binocritu, Erypo/Eprexu lub NeoRecormonu). Pacjenci byli w wieku 18–45 lat, ich wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) mieścił się w przedziale 18–28 kg/m², a wyjściowe stężenie wynosiło 13–15 g/dl. W obu cytowanych badaniach [20–21] Binocrit podawano w dawce 100 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu, przez 4 tygodnie (dni: 1., 3., 5., 8., 10., 12., 15., 17., 19., 22., 24. i 26.). Jak w większości tego typu badań, pacjenci nie mie-

li istotnych chorób i nie zażywali leków, w tym także leków bez recepty, nie byli nałogowymi palaczami i nie byli uzależnieni od alkoholu. W pierwszym z cytowanych badań [20] Binocrit porównywano z identycznie dawkowanym i podawanym podskórnym Eprexem. Badanie zakończyło 74 pacjentów. Wszystkie parametry farmakokinetyczne były identyczne w przypadku obu leków, w tym między innymi: stężenie endogennej Epo przed leczeniem ($9,1 \pm 4,2$ v. $8,5 \pm 3,7$ m.j.m./ml), czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi po podaniu pierwszej dawki (10 godz. i 5 min v. 10 godz.), średnie najniższe stężenie leku w surowicy po 48 godzinach ($28,8 \pm 9,3$ v. $30,5 \pm 7,4$ m.j.m./ml), pole powierzchni pod krzywą stężenia leku w ciągu 48 godzin po podaniu pierwszej dawki ($2718,9$ m.j.m./ml \times godz. v. $2883,5$ m.j.m./ml \times godz.). Identyczne były także parametry farmakokinetyczne przy dawkowaniu wielokrotnym. W odniesieniu do farmakodynamiki, przy wyjściowym stężeniu Hb 14,2 g/dl dla Binocritu i 13,9 g/dl dla Eprexu pod koniec 4. tygodnia stosowania leków wzrosło ono do wartości odpowiednio 16,5 i 16,9 g/dl; liczba erytrocytów wzrosła o 16% i 18%, hematokryt o 20% i 22% w stosunku do wartości wyjściowych (to jest o 6,1 i 6,0 punktów procentowych). W obu grupach obserwowano stopniowy wzrost liczby retikulocytów (o 22,1% w stosunku do wartości wyjściowej w grupie otrzymującej Binocrit i o 19,3% w grupie leczonej Eprexem) do 8. dnia leczenia; później nastąpił stopniowy i identyczny w obu grupach spadek wartości tego parametru. Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń przypisywanych stosowanemu leczeniu, była podobna w obu grupach; nie stwierdzono także występowania przeciwciał antyerytropoetynowych [20].

Według identycznego schematu badawczego przeprowadzono porównanie między podawanym podskórnym Binocritem i erytropoetyną beta (Neo Recormonem). Przy identycznej wyjściowej wartości Epo endogennej ($10,0 \pm 3,3$ m.j.m./ml dla grupy leczonej następnie Binocritem i $9,4 \pm 2,8$ m.j.m./ml dla pacjentów, którzy otrzymali Neo Recormon) maksymalne stężenie po podaniu pierwszej dawki leku zostało osiągnięte po 8 godzinach (Binocrit) lub po 10 godzinach (Epo beta) i wyniosło odpowiednio $75,9 \pm 40,6$ i $78,2 \pm 39,0$ m.j.m./ml. Średnie minimalne stężenia obu leków w dniach 7., 14., 18., 21. i 23. zawierały się w przypadku Binocritu w przedziale od $14,0 \pm 5,9$ do $15,7 \pm 8,3$ m.j.m./ml, a w przypadku NeoRecormonu — od $13,4 \pm 4,9$ do $16,7 \pm 9,1$

►► Niewątpliwie w związku z obecną rejestracją leku wyłącznie do podawania dożylnego za ważniejsze z praktycznego punktu widzenia należy uznać te badania, które dotyczą jego farmakokinetyki i farmakodynamiki przy tej właśnie drodze podawania ◀◀

mjm./ml. Profil farmakokinetyczny obu leków nie różnił się istotnie między sobą zarówno po podaniu pojedynczej dawki, jak i wielu dawek. Wyjściowe stężenie Hb wśród osób otrzymujących następnie Binocrit wyniosło $14,1 \pm 0,6$ g/dl, natomiast w grupie leczonej NeoRecormonem — $13,9 \pm 0,5$ g/dl. Wartości te wzrosły do odpowiednio $16,8 \pm 1,0$ i $17,2 \pm 1,0$ g/dl pod koniec okresu obserwacji. Proporcjonalnie i identycznie w obu grupach rosły także wartości hematokrytowe i liczba erytrocytów (aż do zakończenia obserwacji) oraz liczba retikulocytów (od 48. godziny po podaniu pierwszej dawki do 10. dnia badania). W grupie 73 osób, które zakończyły pełny okres obserwacji, odnotowano 83 zdarzenia niepożądane, przy czym w żadnej z grup nie stwierdzono większej częstości zdarzeń związanych z podawaniem jednego z preparatów ESA [21].

Niewątpliwie w związku z obecną rejestracją leku wyłącznie do podawania dożylnego za ważniejsze z praktycznego punktu widzenia należy uznać te badania, które dotyczą jego farmakokinetyki i farmakodynamiki przy tej właśnie drodze podawania. W jednym z nich w grupie 80 osób zastosowano po randomizacji Binocrit lub Eprex w dawce 100 j.m./kg według analogicznego schematu dawkowania jak w poprzednim badaniu (3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie). Przy identycznym wyjściowym stężeniu endogennej Epo w obu grupach po 5 minutach od podania osiągnęto stężenie maksymalne ($1953 \pm 621,2$ mjm./ml dla Binocritu i $2121 \pm 505,9$ mjm./ml dla Eprexu); stężenia te po 12 godzinach obniżyły się do odpowiednio $214,8 \pm 77,8$ i $242,7 \pm 71,5$ mjm./ml). Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu w ciągu 12 godzin po podaniu pierwszej dawki było dla Binocritu o 18% niższe w porównaniu z Eprexem. Farmakokinetyka zarówno po podaniu jednej dawki, jak i wielokrotnym dawkowaniu pozwoliła uznać Binocrit za biorównoważny w stosunku do Eprexu. Również parametry farmakodynamiczne obu leków były identyczne: przy wyjściowych wartościach Hb na poziomie $14,0 \pm 0,6$ i $14,0 \pm 0,5$ g/dl po 26 dniach stosowania Hb wzrosła do wartości maksymalnej $15,9 \pm 0,8$ g/dl w grupie otrzymującej Binocrit i $15,9 \pm 0,8$ g/dl w grupie osób otrzymujących Eprex. Obserwowano także równoległy w obu grupach wzrost w zakresie liczby erytrocytów, wartości hematokrytowe i retikulocytozy. W ogólnej liczbie 95 zdarzeń niepożądanych zarejestrowano 13 zdarzeń w grupie leczonej Binocritem i 31 w grupie otrzymującej Eprex, które uznano za

mające związek z podawanym ESA; w żadnym przypadku nie były to jednak zdarzenia istotne klinicznie [22]. Identyczne własności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne wykazano także w grupie zdrowych ochotników przy porównaniu podawanego dożylnie Binocritu oraz oryginalnych preparatów erytropoetyny alfa dostępnych w Stanach Zjednoczonych (Epo-gen) lub w Europie (Erypo/Eprex) [23].

W niezwykle ciekawej pracy opublikowanej w 2011 roku w *Pharmacological Research* Brinks i wsp. [24] poddali kompleksowej analizie 4 dostępne na rynku preparaty erytropoetyny: Eprex i Dynepo (preparaty oryginalne) oraz Binocrit i Retacrit (preparaty bionastępcze). Dynepo jest jedynym ESA uzyskiwanym z komórek ludzkich (*human fibrosarcoma cell lines*), natomiast wszystkie pozostałe leki są pozyskiwane z komórek jajnika chomika chińskiego. W ampułkostrzykawkach odpowiednich leków (1 ml zawierający 10 000 j.m./ml w przypadku Eprexu, Binocritu i Retacritu oraz 0,5 ml zawierające 20 000 j.m./ml w przypadku Dynepo) oceniono obecność ewentualnych agregatów i fragmentów odpowiednich białek (czyli form innych niż monomeryczna), rzeczywistą zawartość erytropoetyny w 1 ml roztworu, obecność izoform Epo oraz siłę działania leku *in vivo* (po podaniu zwierzętom laboratoryjnym). W żadnym z preparatów nie stwierdzono obecności fragmentów ani agregatów Epo, a więc obecne były wyłącznie monomery tych białek (spostrzeżenie to jest szczególnie ważne w kontekście PRCA, którą przypisywano przede wszystkim tworzeniu agregatów Epo w roztworze Eprexu po zmianie jego formuły). Analiza zawartości „Epo w Epo” metodą ELISA wykazała, że przy deklarowanej zawartości 10 000 j.m./ml w przypadku Eprexu średnio w 1 ml jest $13\,694 \pm 273$ j.m., w przypadku Binocritu $12\,942 \pm 216$ j.m., natomiast w przypadku Retacritu — $11\,122 \pm 20$ j.m.; w 1 ml Dynepo przy podanej przez producenta ilości 20 000 j.m. w rzeczywistości było $23\,208 \pm 906$ j.m. Jedynie w przypadku Binocritu stwierdzono obecność dodatkowej izoformy leku, o niższym ciężarze cząsteczkowym niż główna jego frakcja.

W przypadku potencjału leku *in vivo* rzeczywista siła działania wobec deklarowanej przez producenta 10 000 j.m./ml wynosiła $12\,884$ j.m./ml dla Eprexu (zakres dla zbadanych ampułkostrzykawk od 10 860 do 15 285 j.m.), w przypadku Binocritu $11\,404$ j.m. (zakres 9458–13 752 j.m.), a w odniesieniu do Retacritu — $11\,016$ j.m. (zakres 8942–13 571 j.m.);

z kolei Dynepo w ilości 20 000 j.m./ml miało siłę działania odpowiadającą 15 694 j.m. (13 421–18 352 j.m.). Oznacza to zatem, że w przypadku różnych preparatów ESA można mieć do czynienia zarówno z niezamierzonym ich przedawkowaniem, jaki i niedodawkowaniem. W przypadku Eprexu rzeczywista siła działania jest o 29% wyższa w stosunku do deklarowanej, w przypadku Dynepo — aż o 22% niższa. Oba zjawiska mogą mieć naturalnie swoje istotne konsekwencje kliniczne [24]. W sumie jednak przeprowadzona analiza wskazała na wysoką i porównywalną jakość ocenianych leków.

BINOCRIT U PACJENTÓW Z NIEDOKRWISTOŚCIĄ NERKOPPOCHODNĄ

Spośród wielu badań klinicznych dotyczących skuteczności stosowania Binocritu w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej (prezentowanych na światowych i europejskich zjazdach nefrologicznych) jednym z nielicznych dotychczas opublikowanych jest obserwacja Haag-Weber i wsp. [25]. Autorzy zastosowali Binocrit lub referencyjny preparat erytropoetyny alfa (Erypo/Eprex) w grupie 478 pacjentów hemodializowanych w 56 ośrodkach dializ w Austrii i Niemczech. Do badania włączano stabilnych pacjentów już otrzymujących terapię erytropoetyną alfa, którzy przez co najmniej 12 tygodni poprzedzających randomizację mieli stężenie Hb w przedziale 10–13 g/dl i przez co najmniej 8 tygodni otrzymywali dożylnie erytropoetynę alfa w dawce nieprzekraczającej 300 j.m./kg ciężaru ciała na tydzień (a dawka leku nie była zmieniana w tym okresie o więcej niż 25%). Jak w większości tego typu badań, pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie, charakteryzowali się niskimi stężeniami białka C-reaktywnego w surowicy i adekwatnymi zasobami żelaza. Badanie zostało podzielone na trzy fazy: okres doboru dawki (tygodnie 1.–24.) i oceny skuteczności leku (tygodnie 25.–28.), a następnie — długofalowej oceny bezpieczeństwa (tygodnie 29.–56.). Chorzy byli randomizowani do leczenia Binocritem w dawce równoważnej dotychczasowej dawce Erypo/Eprexu lub do kontynuowania referencyjnej erytropoetyny (leczenie miało charakter podwójnie ślepej próby do 28. tygodnia). W tygodniach 29.–56. wszyscy pacjenci otrzymywali już wyłącznie Binocrit. Pierwszorzędowym punktem końcowym pierwszego okresu badania była zmiana w stężeniu Hb w okresie pomiędzy randomizacją i tygodniami 25.–28. W badaniu wzięło udział 314 pacjentów, któ-

rzy otrzymali w wyniku randomizacji Binocrit, oraz 142 chorych leczonych Erypo/Eprexem (randomizacja w stosunku 2:1). Do fazy oceny bezpieczeństwa włączono 249 pacjentów uprzednio leczonych Binocritem i 117 otrzymujących w tygodniach 1.–28. Eprex/Erypo.

W okresie od randomizacji do końca 28. tygodnia badania średnie stężenia Hb były zbliżone w obu grupach i zawierały się w przedziale od 11,6 do 11,9 g/dl wśród osób otrzymujących Binocrit i pomiędzy 11,7 i 12,1 g/dl wśród pacjentów leczonych Eprexem/Erypo. Odpowiednio u 80,7% i 81,4% chorych stężenia Hb zawierały się w granicach 10–13 g/dl przez cały ten okres. Jednocześnie u 69,6% pacjentów stosujących Binocrit i 64,4% otrzymujących Eprex/Erypo, pozostających we wspomnianym przedziale stężeń Hb, dawki obu preparatów Epo nie różniły się więcej niż o 25% od stosowanych w momencie randomizacji (co było miarą stabilnego zapotrzebowania na oba porównywane leki). Średnia dawka Epo w chwili randomizacji wynosiła 7054 ± 3667 j.m./tydzień (mediana 6000 j.m./tydzień) w grupie otrzymującej Binocrit i 6623 ± 3629 j.m./tydzień (mediana 6000 j.m./tydzień) w grupie lezonej Erypo/Eprexem. Przeciętna dawka Erypo/Eprexu w ciągu 28. tygodni obserwacji była niższa od dawki Binocritu o 172,3 j.m./tydzień. Zamiana Erypo/Eprexu na Binocrit w 29. tygodniu u pacjentów początkowo otrzymujących oryginalną Epo alfa także nie spowodowała istotnych wahań w stężeniu Hb oraz zmian w dawkowaniu leku. W trakcie obserwacji (do 56. tygodnia) nie zarejestrowano znaczących różnic w całkowitej częstości występowania zdarzeń niepożądanych, ich poszczególnych kategorii oraz w liczbie przetoczeń krwi lub w koncentracji krwinek czerwonych. U 2 pacjentów leczonych Binocritem i 4 otrzymujących Erypo/Eprex obserwowano przejściowe pojawienie się przeciwciał anti-Epo, przy czym w żadnym przypadku nie były to przeciwciała neutralizujące. Ponadto nie obserwowano u pacjentów spadku liczby retikulocytów i innych objawów PRCA [25].

Za największą obserwację dotyczącą oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia niedokrwistości nerkopochodnej preparatem Binocrit należy uznać wieloośrodkowe badanie, w którym konwersji na omawiany bionastępczy preparat erytropoetyny alfa dokonano w grupie 1695 pacjentów otrzymujących uprzednio Erypo/Eprex, NeoRecormon lub Aranesp. W okresie 6-miesięcznej obserwacji nie obserwowano istotnych wahań w stężeniu hemoglobiny w porównaniu z okresem przed zmianą ESA. Liczba pacjen-

▶▶Badania nad bezpieczeństwem i skutecznością preparatu Binocrit prowadzono także u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej, leczonych paliatywną chemioterapią◀◀

tów w zakładanym docelowym przedziale stężeń Hb (10–12 g/dl) wzrosła podczas terapii Binocritem z 57,5% z okresu przed konwersją do 59,7%, 64,1% i 66,8% odpowiednio w 2., 4. i 6. miesiącu obserwacji. W opisanym badaniu wzięło udział 15 ośrodków z Polski. Wyniki zostały zaprezentowane na ostatnim kongresie *American Society of Nephrology* w Denver [26].

Warto także wspomnieć, że badania nad bezpieczeństwem i skutecznością preparatu Binocrit prowadzono także u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej, leczonych paliatywną chemioterapią. Także w tej grupie pacjentów wykazano jednakową skuteczność i bezpieczeństwo leku bionastępczego i Erypo/Eprexu [27].

PODSUMOWANIE

Analiza dokumentacji klinicznej bionastępczego preparatu erytropoetyny alfa o nazwie Binocrit pozwala sądzić, że jest to bezpieczny czynnik stymulujący erytropoezę o potwierdzonej skuteczności klinicznej. Należy jednak pamiętać, że — tak jak stało się to już wielokrotnie w historii farmakoterapii — do pełnej i rzetelnej oceny niezbędne są wielomiesięczne czy wieloletnie okresy terapii dużych grup pacjentów. Binocrit pozostaje obiecującym lekiem w stosunku do preparatów referencyjnych, które charakteryzują się wieloletnim doświadczeniem i setkami tysięcy leczonych pacjentów.

STRESZCZENIE

Wraz z upływem ochrony patentowej na leki wytwarzane metodami biotechnologicznymi na rynku farmaceutycznym pojawiło się wiele preparatów określanych jako biopodobne lub bionastępcze. Szczególnie zainteresowanie nefrologów budzi możliwość zastosowania leków bionastępczych w terapii niedokrwistości nerkopochodnej. W niniejszym opracowaniu omówiono stan wiedzy na temat profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego

jednego z bionastępczych preparatów erytropoetyny alfa o nazwie Binocrit oraz jego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu pacjentów z niedokrwistością nerkopochodną. Omawiany lek charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa, a jego skuteczność nie odbiega od referencyjnych preparatów erytropoetyny.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 3, 277–283

Słowa kluczowe: niedokrwistość nerkopochodna, czynniki stymulujące erytropoezę, erytropoetyna alfa, leki bionastępcze

Piśmiennictwo

1. Grieb P. Krótkie kompendium na temat leków biopodobnych. *Forum Nefrol.* 2011; 193–197.
2. Collins A.J., Li S., St Peter W. i wsp. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36–39%. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 2465–2473.
3. Xia H., Ebben J., Ma J.Z., Collins A.J. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1309–1316.
4. Delano B.G. Improvements in quality of life following treatment with r-HuEpo in anemic hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1989; 14: 478–485.
5. Moreno F., Sanz-Guajardo D., Lopez-Gomez J.M. i wsp. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of Spanish Society of Nephrology. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 335–342.
6. Massimetti C., Pontillo D., Feriozzi S. i wsp. Impact of human erythropoietin treatment on left ventricular hypertrophy and cardiac function in dialysis patients. *Blood Purif.* 1998; 16: 317–324.
7. Pascual J., Teruel J.L., Moya J.L. i wsp. Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. *Clin. Nephrol.* 1991; 35: 280–287.
8. Ma J.Z., Ebben J., Xia H., Collins A.J. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 610–619.
9. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. i wsp. The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 584–590.
10. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. i wsp. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2085–2098.
11. Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N. i wsp. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2071–2084.
12. Ritz E., Laville M., Bilous R.W. i wsp. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the anemia correction in diabetes (ACORD) study. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 194–207.
13. Phrommintikul A., Haas S.J., Krum H. Mortality and target hemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381–388.
14. Pfeffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. i wsp. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2019–2032.
15. Eckard K.-U., Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 865–869.

16. Casadevall N., Nataf J., Viron B. i wsp. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 469–475.
17. Bennett C.L., Cournoyer D., Carson K.R. i wsp. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood* 2005; 10: 3343–3347.
18. Bennett C.L., Luminari S., Nissenson A.R. i wsp. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1403–1408.
19. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press. Res.* 2007; 30: 267–272.
20. Sörgel F., Thyroff-Friesinger U., Vetter A. i wsp. Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple subcutaneous administrations. *Pharmacology* 2009; 83: 122–130.
21. Sörgel F., Thyroff-Friesinger U., Vetter A. o wsp. Biosimilarity of HX575 (human recombinant epoetin alfa) and epoetin beta after multiple subcutaneous administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 47: 391–401.
22. Sörgel F., Thyroff-Friesinger U., Vetter A. i wsp. Bioequivalence of HX575 (recombinant human epoetin alfa) and a comparator epoetin alfa after multiple intravenous administrations: an open-label randomised controlled trial. *BMC Clin. Pharmacol.* 2009; 9: 10.
23. Lissy M., Ode M., Roth K. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of one US-marketed and two European-marketed epoetin alfas. A randomized prospective study. *Drugs Res. Dev.* 2011; 11: 61–75.
24. Brinks V., Hawe A., Basmeleh A.H. i wsp. Quality of original and biosimilar epoetin products. *Pharm Res.* 2011; 28: 386–393.
25. Haag-Weber M., Vetter A., Thyroff-Friesinger U. for the INJ-9-Study Group. Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Clin. Nephrol.* 2009; 72: 380–390.
26. Roth K., Locatelli F., Hörl W.H. Prospective multicentre study of HX575 (human recombinant epoetin alpha) treatment in patients with chronic kidney disease (CKD) applying a target hemoglobin of 10–12 g/dl. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 432A–433A.
27. Weigang-Kohler K., Vetter A., Thyroff-Friesinger U. HX575, recombinant human epoetin alfa, for the treatment of chemotherapy-associated symptomatic anaemia in patients with solid tumors. *Onkologie* 2009; 32: 168–174.