



Kazimierz Ciechanowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Envarsus — przegląd badań i doświadczenia własne

Envarsus — an overview of evidence and personal experience

ABSTRACT

Envarsus is a novel formulation of prolonged-release tacrolimus, intended for once daily administration. With MeltDose technology, a solid dispersion of tacrolimus (“solid solution”) was obtained, which increased drug bioavailability and allowed for a dose

reduction. In comparative clinical trials in renal transplant patients, Envarsus showed comparable efficacy and safety as Prograf.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 1, 54–58

Key words: Envarsus, prolonged-release formulation of tacrolimus, immunosuppressive therapy

▶▶ Zastosowanie technologii MeltDose pozwala na zwiększenie: rozpuszczalności, wchłaniania i biodostępności takrolimusu ◀◀

WSTĘP

Takrolimus jest najpowszechniej stosowanym lekiem immunosupresyjnym z grupy inhibitorów kalcyneuryny. W Polsce dotychczas podawano przede wszystkim Prograf, 2 razy dziennie, oraz Advagraf, raz na dobę. Z dniem 1 stycznia 2016 roku zmienił się status refundacyjny obu najczęściej stosowanych preparatów takrolimusu z powodu wprowadzenia na listę zupełnie nowego leku o nazwie Envarsus, do podawania raz na dobę. Środowisko transplantologiczne, lekarze i pacjenci, muszą zatem dostosować się do nowej rzeczywistości. W niniejszej pracy zostaną przedstawione doświadczenia własne Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie jako jednego z największych ośrodków uczestniczących w badaniach nad nową formacją takrolimusu o roboczej nazwie LCP-Tacro, czyli preparatu Envarsus. W szczecińskiej klinice odsetek pacjentów leczonych takrolimusem podawanym raz dziennie jest największy — 50% chorych stosujących takrolimus przyjmuje Advagraf (w innych polskich ośrodkach odsetek ten wynosi ok. 20%).

TECHNOLOGIA MeltDose

Inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) należą do leków słabo rozpuszczalnych w wodzie, co niekorzystnie wpływa na ich biodostępność.

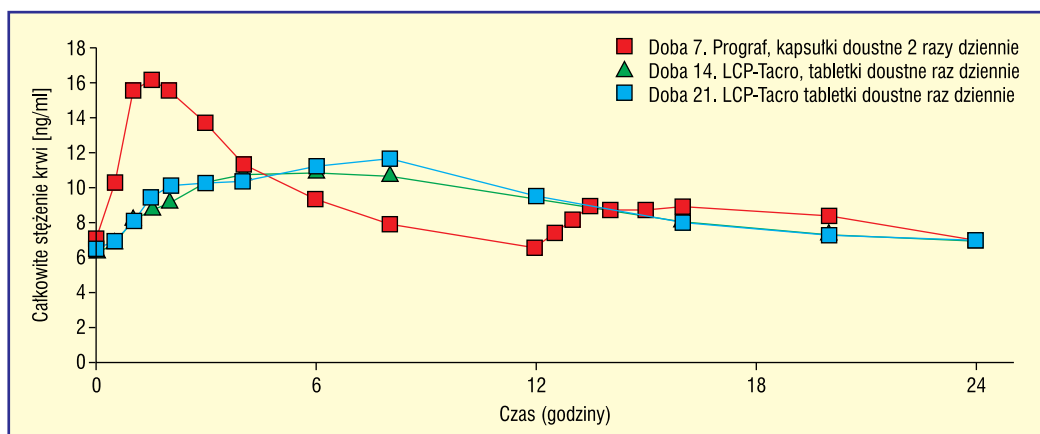
Takrolimus cechuje się zmiennym wchłanianiem z przewodu pokarmowego, ze średnią biodostępnością po podaniu doustnym w granicach 17–23% [1]. Niekorzystny dla pacjentów jest także fakt, że muszą przyjąć sporą liczbę tabletek. Miesiąc po przeszczepieniu nerki chory przyjmuje średnio 25 tabletek dziennie, a po roku — 16 [2].

Producent preparatu Prograf, mając na względzie wygodę i adherencję pacjentów oraz „uciekając” przed naśladowcami (leki odwórcze), wprowadził na rynek postać leku podawanego raz na dobę — Advagraf. Nie jest to formacja doskonała, skoro w Polsce stosuje się ją u zdecydowanej mniejszości leczonych takrolimusem.

Przy produkcji nowego leku o nazwie Envarsus zastosowano technologię MeltDose. Polega ona na rozpuszczeniu takrolimusu w podłożu o niskiej temperaturze topnienia, a następnie zestaleniu w procesie tak zwanej

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Kazimierz Ciechanowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych PUM
Al. Powstańców Wlkp. 72,
70–111 Szczecin
tel./faks: +48 91 466 11 96
e-mail: kazcie@pum.edu.pl



Rycina 1. Stężenie takrolimusu we krwi przed zmianą leku (Prograf) oraz w 7. i 14. dobie po zmianie leku (na LCP-Tacro, obecna nazwa: Envarsus) [3]

kontrolowanej aglomeracji. W wyniku tego powstaje granulát, który z kolei prasuje się w tabletki o stabilnym profilu rozpuszczalności i wielkości cząstek. Uzyskany takrolimus w postaci układu dyspersyjnego o konsystencji stałej (tzw. stały roztwór) cechuje się większą rozpuszczalnością, lepszym wchłanianiem i zwiększoną biodostępnością (ryc. 1) [3].

Envarsus podany doustnie osiąga maksymalne stężenie we krwi po około 6 godzinach. Wstępny rozpad tabletek zaczyna się (w żołądku i/lub proksymalnej części jelita cienkiego) już po kilku minutach od połknięcia, a do całkowitej dezintegracji tabletki dochodzi w ciągu około 9 godzin (rozpada się w całym jelicie!) [4, 5]. Dzięki zastosowaniu technologii Melt-Dose dostępność biologiczna takrolimusu (u biorców przeszczepu nerki) jest o około 40% większa dla leku Envarsus w porównaniu z taką samą dawką produktu z takrolimusem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (Prograf) [5].

BADANIA KLINICZNE Z ZASTOSOWANIEM LEKU ENVARUS (NAZWA LEKU W FAZIE BADAŃ KLINICZNYCH: LCP-Tacro)

BADANIA FARMAKOKINETYCZNE

Biodostępność takrolimusu jest ograniczona (w każdej formulacji!). Jeżeli dodać do tego nie najlepszą aderenza, trzeba się spodziewać dużej zmienności stężeń takrolimusu we krwi i w następstwie różnej immunosupresji.

Wyniki badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki wskazują, że zamiana Prografu podawanego 2 razy na dobę na LCP-Tacro raz dziennie [3]:

- pozwala na zmniejszenie dawki leku o około 30% ($5,33 \pm 3,67$ vs. $7,39 \pm 4,97$ mg/d.), przy zachowaniu porównywalnej ekspozycji na lek, mierzonej polem pod krzywą stężenia (AUC_{0-24} , area under the curve 0–24): $209,05 \pm 31,30$ vs. $212,12 \pm 25,59$ ng \times h/ml; $p = 0,6588$;
- powoduje, że krzywa stężenia leku we krwi ulega istotnemu „spłaszczeniu”: C_{max}/C_{min} $2,03 \pm 0,75$ vs. $2,75 \pm 0,94$; $p < 0,0001$;
- wpływa na zmniejszenie fluktuacji stężeń: $73,24\% \pm 44,96$ vs. $127,41\% \pm 57,28$; $p < 0,0001$.

Wyniki badań farmakokinetycznych były bardzo zachęcające, stąd rozszerzono program badań, w których udział wzięła także Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PUM.

KONWERSJA Z TAKROLIMUSU 2 RAZY DZIENNIE DO LCP-Tacro RAZ DZIENNIE U PACJENTÓW PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

Wyniki badania zostały opublikowane w „American Journal of Transplantation” w 2013 roku [6]. Do badania (III fazy) włączono 326 pacjentów z 47 ośrodków transplantacyjnych (33 ze Stanów Zjednoczonych i 14 z Europy). Uczestnikami badania byli dorośli ze stabilną funkcją przeszczepionej nerki, od 3 miesięcy do 5 lat po przeszczepieniu, ze stężeniem takrolimusu (C_0) w zakresie 4–15 ng/ml. Pacjentów randomizowano w proporcji 1:1 do grupy kontynuującej dotychczasowe leczenie takrolimusem podawanym 2 razy dziennie ($n = 163$) bądź konwertowanej na LCP-Tacro raz dziennie ($n = 163$). Konwertowani na LCP-Tacro otrzymywali na począt-

▶▶LCP-Tacro (Envarsus) jest nie mniej skuteczny od Prografu◀◀

ku 0,7 (pacjenci rasy czarnej 0,85) dotychczas przyjmowanej dziennej dawki Prografu. Dawki następnie dostosowywano tak, aby utrzymać wyjściowe stężenie takrolimusu w zakresie 4–15 ng/ml (C_0). Przyjęto następujące punkty końcowe badania:

- proporcja pacjentów z niepowodzeniem leczenia: złożony punkt końcowy obejmujący zgon, niewydolność przeszczepu, ostre odrzucanie (Banff \geq 1A) oceniane lokalnie w ośrodku, utratę obserwacji;
- proporcje laboratoryjnych (bezpieczeństwo) działań niepożądanych: glikemia na czczo \geq 200 mg/dl, liczba płytek $<$ 100 G/l, liczba leukocytów $<$ 2,0 G/l, aktywność aminotransferaz \geq 100 U/l, cholesterol całkowity \geq 300 mg/dl, triglicerydy \geq 500 mg/dl, eGFR $<$ 30 ml/min.

Zgodnie z protokołem po 12 miesiącach badanie ukończyło 142 pacjentów stosujących LCP-Tacro i 154 otrzymujących Prograf.

Wyniki badania można streścić następująco:

- nie stwierdzono istotnych różnic ani w klinicznych, ani w laboratoryjnych punktach końcowych;
- w ciągu roku dobową dawkę LCP-Tacro była o prawie 20% niższa niż wyjściowa dawka Prografu, jakkolwiek w obu badanych grupach dobowe dawki takrolimusu ostatecznie się nie różniły: 4,7 (0,25) vs. 4,9 (0,23) mg/dobę.

W badaniu tym, mającym na celu określenie terapeutycznej równoważności („non-inferiority”) obu leków, jednoznacznie wykazano, że LCP-Tacro jest nie mniej skuteczne od Prografu.

LCP-Tacro DE NOVO RAZ DZIENNIE VS. TAKROLIMUS 2 RAZY DZIENNIE U PACJENTÓW PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

Do badania III fazy z podwójnie ślełą próbą, którego wyniki opublikowano w „American Journal of Transplantation” w 2014 roku [7], włączono 543 pacjentów z 68 ośrodków (268 pacjentów na LCP-Tacro i 275 na Prografie). Przyjęto następujące punkty końcowe badania:

- proporcje pacjentów z niepowodzeniem leczenia: złożony punkt końcowy obejmujący zgon, niewydolność przeszczepu, ostre odrzucanie (Banff \geq 1A) — ocena centralna (patolog „zaślepiony”), utrata obserwacji;
- występowanie zaburzeń metabolicznych.

Końcowe wnioski z badania są następujące:

- nie stwierdzono różnic w ocenianych parametrach — badany lek (LCP-Tacro) oka-

zał się tak samo skuteczny jak komparator (Prograf);

- skumulowana dawka LCP-Tacro była o 14% niższa niż Prografu.

Krótkiego komentarza wymaga metodologia badania. Jakkolwiek badanie miało charakter podwójnie zaślepiony, to różnica pomiędzy wyjściową dawką LCP-Tacro wynoszącą 0,17 mg/kg/d. a dawką Prografu 0,1 mg/kg/d. pozwalała lekarzowi przy pierwszych pomiarach stężeń takrolimusu zorientować się, co dany pacjent przyjmuje. Prograf dawkowany był bowiem zgodnie z amerykańską charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), w której zalecano stosowanie mniejszej dawki początkowej leku niż w ChPL europejskiej, gdy stosowany jest on w połączeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF).

Czas trwania badania wydłużono do 24 miesięcy — jego wyniki opublikowano w 2015 roku w „American Journal of Kidney Diseases” [8].

Po dwóch latach leczenia nie stwierdzono różnic między badanymi grupami w zakresie ocenianych parametrów. Grupy różniły się jedynie całkowitą dawką takrolimusu, która była o 24% niższa w grupie stosującej LCP-Tacro ($p < 0,001$).

PODSUMOWANIE WYNIKÓW BADAŃ KLINICZNYCH

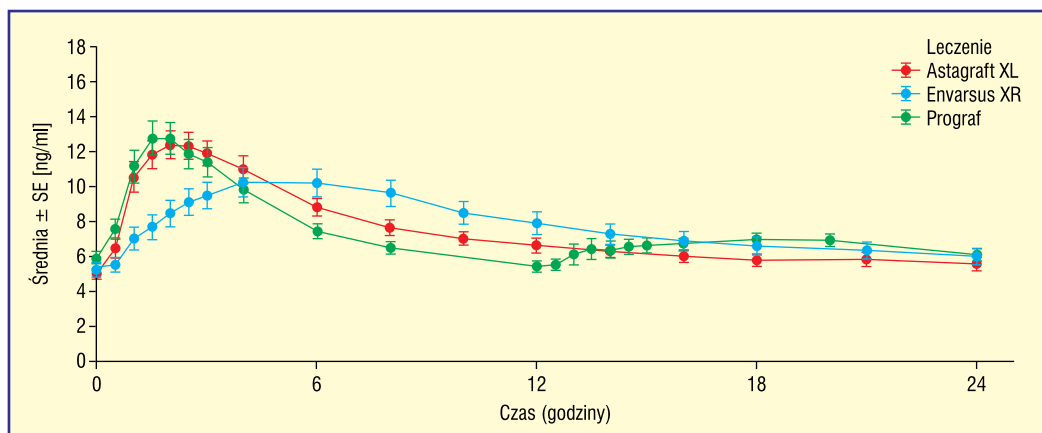
Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że:

- stosowanie leku LCP-Tacro (Envarsus) raz dziennie jest tak samo skuteczne i tak samo bezpieczne jak stosowanie preparatu Prograf 2 razy dziennie;
- dobową dawkę leku Envarsus jest niższa od dobowej dawki leku Prograf, chociaż nie we wszystkich badaniach dawka ta była niższa o 30%, jak wynika to z badań farmakokinetycznych.

Nie ma jeszcze pełnych danych przedstawiających wyniki konwersji z Advagrafu na Envarsus.

Na ostatnim Kongresie Europejskiego Towarzystwa Przeszczepiania Narządów (ESOT, *European Society for Organ Transplantation*) w Brukseli w 2015 roku zaprezentowano ciekawą pracę zespołu amerykańsko-duńskiego, porównującą farmakokinetykę konwersji:

- Prograf → Advagraf → Envarsus oraz
- Prograf → Envarsus → Advagraf [9].



Rycina 2. Krzywe stężeń takrolimusu we krwi, normalizowane względem ekspozycji na lek. Astagraft XL oraz Envarsus XR są nazwami handlowymi odpowiednio leków Advagraf i Envarsus funkcjonującymi na rynku amerykańskim [9]

Autorzy stwierdzili, że:

- aby uzyskać porównywalną ekspozycję na lek, konwersja wymagałaby zmiany dawki jak poniżej:
 - Prograf → Advagraf +8%,
 - Prograf → Envarsus -30%,
 - Advagraf → Envarsus -36%;
- poszczególne formułacje różnią się farmakokinetycznie, co znaczy, że nie mogą być w prosty sposób zamieniane (ryc. 2).

DOŚWIADCZENIA WŁASNE Z PREPARATEM LCP-Tacro

Zespół Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PUM w Szczecinie uczestniczył w badaniach z konwersją z Prografu do LCP-Tacro (Badanie 3001), a także ze stosowaniem LCP-Tacro *de novo* (Badanie 3002). Liczba osób zrekrutowanych do badania była 4-krotnie wyższa od średniej. Do pierwszego badania zrekrutowano 27 chorych Kliniki, czyli ponad 8% wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu obejmującym 47 ośrodków.

Do drugiego badania (*de novo*), w którym wzięło udział 68 ośrodków, włączono 34 pacjentów Kliniki (ponad 6% wszystkich uczestników).

Udział w programie klinicznym umożliwił zdobycie doświadczenia:

- w stosowaniu nowej formułacji takrolimusu (Envarsus);
- w prowadzeniu konwersji Prograf → Envarsus;
- w konwertowaniu Envarsus → Prograf i Envarsus → Advagraf po zakończeniu badania.

Doświadczenia szczecińskiego ośrodka dotyczą tylko 30 pacjentów leczonych Envarsusem, więc nie można pokusić się o szczegółową analizę statystyczną — zwłaszcza że brak jest pełnych danych z badania „zaślepionego” (LCP-Tacro *de novo*).

Można jednak potwierdzić, że „odwrotne” konwersje, czyli z Envarsusu na Prograf i z Envarsusu na Advagraf wymagają zwiększenia dawki takrolimusu, według obserwacji autorów, odpowiednio, o około 20–25% i 25–30%.

Wyniki autorów nie różnią się od przedstawionych w innych publikacjach [6–8]. Autorzy są przekonani co do skuteczności, bezpieczeństwa i wygody stosowania takrolimusu podawanego raz na dobę (Advagraf, Envarsus) — 50% pacjentów Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PUM przyjmuje takrolimus w ten sposób. W badaniach klinicznych adherencja do terapii takrolimusem podawanym raz na dobę jest wysoka — takie leczenie ukończyło około 90% włączonych do badania.

POTENCJALNE KORZYŚCI ZE STOSOWANIA PREPARATU ENVARUSUS

Inhibitory kalcyneuryny — cyklosporyna i takrolimus — mają uboczne działania diabetogenne, nefrotoksyczne i neurotoksyczne. To ostatnie najczęściej manifestuje się drżeniem rąk, stąd też w niektórych krajach (np. w Norwegii) pacjenci prowadzą dzienniczki, w których sami wpisują wyniki badań oraz zalecenia. Pozwala to lekarzowi prowadzącemu na szybką kliniczną ocenę drżeń — objawu neurotoksyczności związanego ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny. Podatność na neurotoksyczność

jest cechą osobniczą, ale nie ulega wątpliwości, że stężenia leku (wysokość, wahania) mają wpływ na to powikłanie. Z wszystkich formułacji takrolimusu Envarsus cechuje się najniższymi szczytowymi stężeniami leku we krwi i najstabilniejszymi poziomami [5, 9]. Daje więc nadzieję, że przy jego stosowaniu, zwłaszcza długotrwałym, niekorzystne następstwa mogą być najrzadsze i o najmniejszym nasileniu. Wyniki badania STRATO wskazują, że konwersja z takrolimusu podawanego 2 razy dziennie na LCP-Tacro prowadzi do zmniejszenia nasilenia drżenia rąk [10].

PODSUMOWANIE

Stosowanie nowej formułacji tarolimusu — preparatu Envarsus w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu do stosowania raz dziennie — jak wynika z badań klinicznych oraz własnych obserwacji, daje takie same wyniki terapii jak stosowanie Prografu 2 razy dziennie czy Advagrafu raz dziennie.

Zastosowanie technologii MeltDose rzeczywiście poprawia biodostępność takrolimu-

su z preparatu Envarsus, co skutkuje zmniejszeniem dawki, według doświadczeń autorów o 15–30% przy konwersji Prografu na Envarsus [np. zamiast 5 mg Prografu (3 mg + 2 mg) można podać 4 mg Envarsusu] i o 20–35% przy konwersji Advagrafu na Envarsus (np. zamiast 6 mg Advagrafu 4 mg Envarsusu). Konwersje odwrotne: Envarsus na Prograf oraz Envarsus na Advagraf wymagałyby zwiększenia dawek o odpowiednio: 20–25% [np. 4 mg Envarsusu zamienić na 5 mg Prografu (3 mg + 2 mg)] i 25–30% (np. 4 mg Envarsusu na 5 mg Advagrafu). **Należy pamiętać, że konwersje wymagają monitorowania stężenia leku!** Dawkowanie preparatu Envarsus *de novo* zaczyna się od 0,17 mg/kg/dobę raz dziennie.

Odsetek pacjentów leczonych preparatami takrolimusu podawanymi raz dziennie mógłby być znacznie wyższy niż obecnie — w większości ośrodków zamiast 20% mogłoby to być około 50%. Wydaje się, że stosowanie Envarsusu, nowej formułacji takrolimusu mającej lepsze własności farmakokinetyczne, może ten odsetek znacznie zwiększyć.

STRESZCZENIE

Envarsus jest nową formułacją takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu, do podawania raz dziennie. Dzięki zastosowaniu technologii MeltDose uzyskano takrolimus w postaci stałej dyspersji („roztwór stały”), co zwiększyło biodostępność leku i umożliwiło redukcję dawki. W badaniach klinicznych bezpośred-

nio porównawczych z lekiem Prograf potwierdzono porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Envarsus u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 1, 54–58

Słowa kluczowe: Envarsus, takrolimus o przedłużonym działaniu, leczenie immunosupresyjne

Piśmiennictwo

1. Prograf, prescribing information. Astellas Pharma US, Inc; Northbrook, IL: 2013.
2. Hardinger K.L., Hutcherson T., Preston D. i wsp. Influence of pill burden and drug cost on renal function after transplantation. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 427–432.
3. Gaber A.O., Alloway R.R., Bodziak K. i wsp. Conversion from twice-daily tacrolimus capsules to once-daily extended-release tacrolimus (LCPT): a phase 2 trial of stable renal transplant recipients. *Transplantation* 2013; 96: 191–197.
4. Nigro V., Glicklich A., Weinberg J. Improved bioavailability of MeltDose once-daily formulation of tacrolimus (LCP-Tacro) with controlled agglomeration allows for consistent absorption over 24 hrs: a scintigraphic and pharmacokinetic evaluation [abstract no. B1034]. *American Transplant Congress* 2013.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Envarsus.
6. Bunnapradist S., Ciechanowski K., West-Thielke P. i wsp. Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended-release tacrolimus (LCPT): the phase III randomized MELT trial. *Am. J. Transpl.* 2013; 13: 760–769.
7. Budde K., Bunnapradist S., Grinyo J.M. i wsp. Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplant: one-year results of phase III, double-blind, randomized trial. *Am. J. Transpl.* 2014; 14: 2796–2806.
8. Rostaining L., Bunnapradist S., Grinyo J.M. i wsp. Novel once-daily extended-release tacrolimus versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplant: two-year results of phase 3, double-blind, randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2015. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.10.024.
9. Tremblay S., Alloway R.R., Young S. i wsp. A steady-state pharmacokinetic comparison of all FK-506 formulation (ASTCOFF study): an open label, prospective, randomized, two arm, three period crossover study [abstract no. BO416]. *ESOT* 2015.
10. Langone A., Steinberg S.M., Gedaly R. i wsp. Switching Study of Kidney Transplant Patients with Tremor to LCP-Tacro (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clin. Transplant.* 2015; 29: 796–805.