

MIRCERA – innowacyjny lek w terapii niedokrwistości chorych z przewlekłą chorobą nerek

Katarzyna JANDA

Władysław SUŁOWICZ

Katedra i Klinika Nefrologii,
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

Słowa kluczowe:

- ciągły aktywator receptora erytropoetynowego (C.E.R.A.)
- niedokrwistość
- przewlekła choroba nerek
- MIRCERA

Key words:

- continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.)
- anaemia
- chronic kidney disease
- MIRCERA

C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) jest czynnikiem stymulującym erytropoezę (ESA) trzeciej generacji o znacznie wydłużonym czasie półtrwania (i.v. - 134 godz., s.c. - 139 godz.) w stosunku do dotychczas znanych preparatów EPO. Wyjątkowe właściwości C.E.R.A. związane z odmienną aktywnością na poziomie receptora, wolniejszym klirenssem i długim okresem półtrwania umożliwiają podawanie preparatu raz w miesiącu, w leczeniu podtrzymującym przy zachowaniu stabilnego stężenia hemoglobiny u chorych z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN). Badania kliniczne II fazy obejmujące łącznie 354 chorych pozwoliły ustalić skuteczną dawkę leku oraz jego bezpieczeństwo w okresie korekty niedokrwistości u chorych nie leczonych erytropoetyną oraz u pacjentów w leczeniu podtrzymującym przy zmianie z dotychczas stosowanego czynnika stymulującego erytropoezę. Badania kliniczne III fazy (2753 pacjentów) potwierdziły bezpieczeństwo i skuteczność C.E.R.A. w leczeniu korygującym niedokrwistość (AMICUS, ARCTOS) oraz w leczeniu podtrzymującym (MAXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA). Wysoka skuteczność terapeutyczna C.E.R.A., niezależna od wieku, płci lub współistniejącej cukrzycy oraz dobry profil bezpieczeństwa były podstawą do uzyskania pozytywnej opinii FDA i zarejestrowania preparatu pod nazwą handlową MIRCERA. Według aktualnych rekomendacji leczenie MIRCERĄ rozpoczyna się od dawki 0,6 µg/kg 2 x w miesiącu a po uzyskaniu docelowych wartości hemoglobiny lek podaje się 1 raz w miesiącu. (NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 95-101)

MIRCERA – an innovative agent in anaemia management in patients with chronic kidney disease

C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) is a third generation erythropoiesis stimulating agent (ESA) with extended half-life (i.v. - 134 h, s.c. - 139 h) as compare with traditional epoetins. Unique proprieties of C.E.R.A. with different receptor activity, lower clearance and extended half-life, enabled compound dosing once monthly in maintenance therapy with stable haemoglobin level in anaemic patients with chronic kidney disease (CKD). Phase II clinical study, concerning together 354 patients, assessed the safety and effective dose of C.E.R.A. in anaemia correction in ESA-naive patients both those on and those not on dialysis, as well as, in patients on maintenance therapy after conversion from other ESAs. Phase III clinical studies (2753 patients) confirmed safety and efficacy of intravenous and subcutaneous C.E.R.A. in anaemia correction (AMICUS, ARCTOS) and maintenance therapy (MAXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA). High efficacy of C.E.R.A. irrespective of age, sex, coexisting diabetes and good safety profile enable FDA approval and its registration under commercial name - MIRCERA. According company recommendation, treatment of anaemia with MIRCERA starting from 0,6 µg/kg b.w. 2 times a month and after obtaining target Hb level the dosing can be changed to one a month. (NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 95-101)

Niedokrwistość związana z przewlekłą chorobą nerek dotyczy około 90% pacjentów już przy wartości przesączania kłębuszkowego pomiędzy 25-30 ml/min [1]. W związku z udowodnionym wpływem anemii na zwiększone ryzyko występowania niewydolności krążenia, dysfunkcji lewej komory, śmiertelności i chorobowości z przyczyn naczyniowo-sercowych oraz czasokresu

hospitalizacji koniecznym staje się leczenie przyczynowe niedokrwistości [18]. Ponadto poprawa wskaźników morfologii (wartości hematokrytu i hemoglobiny) w sposób znaczący wpływa na poprawę jakości życia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) [25]. Stosowane dotychczasowo czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) cechują się stosunkowo krótkim czasem półtrwania, ko-

Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz
Katedra i Klinika Nefrologii UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 15 c
e-mail: wladsul@mp.pl

niecznością częstego podawania ESA i związanego z tym narażenia pacjenta przy podawaniu podskórnym na dodatkowy ból i zmniejszoną jakość życia. Ponadto obserwowane w toku leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę wahania stężeń Hb wpływają na zwiększenie współczynnika chorobowości i hospitalizacji. Retrospektywna analiza 152846 hemodializowanych pacjentów wykazała, że w trakcie 6 miesięcznej analizy tylko 6,5% pacjentów osiąga stabilny poziom Hb z zakresem 11-12,5 g/dl a wahania Hb obserwowane natomiast były aż u 89,7% chorych [6]. Większość pacjentów leczonych dotychczasowymi lekami stymulującymi erytropoezę dla utrzymania stabilnych stężeń Hb wymaga modyfikacji dawek w trakcie leczenia. Obniżanie natomiast stężenia Hb poniżej 11 g/dl wiąże się z wyższym ryzykiem śmiertelności [7,8]. Nowy lek stymulujący erytropoezę – ciągły aktywator receptora erytropoetynowego (*continuous erythropoietin receptor activator* – C.E.R.A.) jest czynnikiem stymulującym erytropoezę trzeciej generacji, o znacznie wydłużonym czasie półtrwania [22]. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta jest innowacyjnym lekiem – aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu. C.E.R.A. różni się od epoetyny zastosowaniem wiązania amidowego pomiędzy N-końcową grupą aminową lub α -aminową grupą lizyny, głównie Lys52 i Lys45 a kwasem metoksypolietylenomasłowym. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta jest kowalencyjnym koniugatem białka wytwarzanego metodą rekombinacji DNA w komórkach jajo- wych chomika chińskiego. Białko to jest sprzężone z glikolem metoksypolietylenowym (PEG - 30 kDa), w rezultacie tego procesu powstaje cząsteczka o masie około 60 kDa, dwukrotnie większej w porównaniu do erytropoetyny [20]. Wiązanie C.E.R.A. z receptorem erytropoetynowym w porównaniu do epoetyny beta charakteryzuje się mniejszym powinowactwem i wolniejszym tempem wiązania z nim. Obserwacje Jarscha i wsp. z wykorzystaniem badania rezonansu na powierzchni plazmonu (SPR – *surface plasmon resonance*) wykazały około 50-krotnie niższe całkowite powinowactwo C.E.R.A. dla wiązania z rozpuszczalnym receptorem erytropoetynowym w porównaniu do epoetyny beta. Przy użyciu układu biosensorów SPR (wykorzystującego pomiar zmian wskaźnika refrakcji dla oznaczenia zmiany masy przyłączonych cząsteczek do receptora) stałą równowagi dysocjacji (KD) dla interakcji C.E.R.A. określono na około 140 nM, natomiast dla epoetyny beta na około 2,9 nM co wskazuje na około 50-krotnie niższe całkowite powinowactwo do łączenia się z rozpuszczalnym zewnątrzkomórkowym receptorem erytropoetyny [13]. Ponadto C.E.R.A. wiąże się z rozpuszczalnym receptorem wolniej niż epoetyna beta natomiast wskaźnik dysocjacji dla ciągłego czynnika stymulującego erytropoezę jest o około 1,5-krotnie większy niż w przypadku epoetyny beta. Powyższe obserwacje wskazują, że różnica w powinowactwie dla wiązania z rozpuszczalnym receptorem erytropoetyny jest zależna głównie od wolniejszego tempa łączenia czynnika C.E.R.A. co wpływa na obniżenie stałej równowagi dysocjacji w porównaniu do epoetyny beta

Tabela I
Czas półtrwania poszczególnych preparatów stymulujących erytropoezę.
Half lives of different erythropoiesis stimulating agents.

Rodzaj czynnika stymulującego erytropoezę	Nazwa handlowa preparatu	Czas półtrwania (h) i.v.	Czas półtrwania (h) s.c.	Badania referencyjne
Epoetin alfa ^a	Eprex	6,8 ± 0,6	19,4 ± 2,5	Halstenson C.E. et al. [10]
Epoetin beta ^a	Neorecormon	8,8 ± 0,5	24,2 ± 2,6	Halstenson C.E. et al. [10]
Darbepoetin alfa ^b	Aranesp	25,3 ± 2,2	48,8 ± 5,2	Macdougall I.C. et al. [21]
Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta ^a (aktywator receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu)	C.E.R.A.	134 ± 19	139 ± 20	Macdougall I.C. et al. [23]

^a - badanie dotyczyło zdrowych ochotników

^b - badanie dotyczyło pacjentów dializowanych otrzewnowo

[13]. Z kolei wykorzystanie linii ludzkich komórek białaczkowych (*UT-7-human acute myeloid leukemia cell line*) z ekspresją receptora erytropoetynowego na ich powierzchni, do określenia IC₅₀ (stężenie hamujące odpowiadające połowie stężenia maksymalnego) wykazało w porównaniu z epoetyną beta, że do równoważnego hamowania łączenia się ¹²⁵I-epoetyny beta z komórkami UT-7 konieczne są znacznie wyższe stężenia preparatu C.E.R.A. (odpowiednio 1,5 nM dla epoetyny beta i 200 nM dla C.E.R.A co odpowiada powyżej 100-krotnemu wyższemu stężeniu preparatu C.E.R.A. w porównaniu do epoetyny beta) [13]. W badaniach przedklinicznych *in vitro* Jarsch i wsp. [14] wykazali zredukowaną aktywność ciągłego czynnika stymulującego erytropoezę w porównaniu do epoetyny beta. Badając stężenie skuteczne (EC₅₀) dla stymulacji linii komórek UT-7 (odpowiednio od 300 pM do 500 pM dla C.E.R.A. i od 30 pM do 60 pM dla epoetyny beta) wykazano około 10-krotnie niższą aktywność swoistą w przypadku ciągłego aktywatora receptora erytropoetynowego. W teście proliferacji komórek CD34+ średnie wartości EC₅₀ były także wyższe (43,4-krotnie) w przypadku C.E.R.A. [14]. Natomiast w badaniach *in vivo* na zwierzętach wykazano większą aktywność C.E.R.A. oraz dłuższy półokres półtrwania w porównaniu do epoetyny beta. Badania na myszach z zastosowaniem porównywalnych dawek C.E.R.A. (pojedyncza dawka C.E.R.A. wynosiła 20 µg/kg podskórnie) i epoetyny beta wykazały wyższą liczbę retikulocytów, wczesnego markera erytropoezy (odpowiednio wzrost o 13% vs. 7,8% liczby retikulocytów) a efekt działania był o 3 dni dłuższy w przypadku ciągłego aktywatora receptora erytropoetyny [31].

Wyjątkowa farmakokinetyka preparatu C.E.R.A., polegająca na zredukowanym powinowactwie do receptora erytropoetynowego, wolniejszym wiązaniu z receptorem, szybkiej dysocjacji, możliwość ponownego związania z kolejnym receptorem oraz wydłużonym okresie półtrwania w surowicy, zapewnia skuteczniejsze i trwałe działanie poprzez ciągłą stymulację erytropoezy [11, 13]. Ponadto po dysocjacji ligandu od aktywowanego kompleksu receptora, wewnątrzkomórkowa odpowiedź sygnałowa trwa jeszcze przez szereg minut wskazując, że dłu-

gotrwałoby lub ciągle zajmowanie receptora nie jest konieczne do stymulacji erytropoezy [9]. Warto podkreślić także fakt, że w przypadku innych, szczególnie starszej generacji czynników stymulujących erytropoezę dochodzi do całkowitego związania receptora (przy stężeniach klinicznie istotnych) bez możliwości dodatkowej aktywacji receptora a przy znacznie krótszym okresie półtrwania wszystkie niezwiązane cząsteczki są eliminowane bez aktywowania receptora. W badaniach Macdougalla i wsp. dotyczących farmakodynamiki leku i obejmujących 16 pacjentów dializowanych otrzewnowo (w tym 15 leczonych ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową i 1 pacjenta w trakcie leczenia automatyczną dializą otrzewnową) wykazano, że nowy czynnik stymulujący, jakim jest preparat C.E.R.A. wykazuje najdłuższy półokres trwania pośród wszystkich zarejestrowanych leków z grupy ESA. Po podaniu podskórnym (s.c.) w dawce 0,8 µg/kg okres półtrwania leku wynosił 139 ± 20 godzin, natomiast po podaniu dożylnym (i.v.) 0,4 µg/kg – 134 ± 19 godzin. [23]. Badania dotyczące czasu półtrwania u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek były podobne jak u zdrowych ochotników – średni okres półtrwania leku wynosił około 130 godzin zarówno po podaniu dożylnym jak i po podaniu podskórnym [5]. Okres połowicznej eliminacji po podaniu dożylnym C.E.R.A. jest ponad 20 razy dłuższy niż w przypadku epoetyny alfa, 15-krotnie dłuższy od epoetyny beta i sześciokrotnie dłuższy niż darbepoetyny alfa, natomiast po podaniu podskórnym odpowiednio 7-krotnie w przypadku epoetyny alfa, 6-krotnie w stosunku do epoetyny beta i 3 razy dłuższy od darbepoetyny alfa (tabela I).

Ponadto badania Macdougalla i wsp. wykazały, że lek ten charakteryzuje się niskim klirensiem, odpowiednio po podaniu 0,4 µg/kg i.v. klirens leku wynosił 0,49 ± 0,06 ml/godz./kg a po podaniu 0,8 µg/kg s.c. – 0,90 ± 0,13 ml/godz./kg. Odpowiedź retikulocytów w postaci wzrostu ich bezwzględnej liczby zarówno po dożylnym jak i po podskórnym podaniu leku osiągała maksymalną wartość średnio po 8 dniach (odpowiednio 73% i 92% powyżej wartości wyjściowych dla podania i.v. i s.c. C.E.R.A.) a powracała do wartości zbliżonych do poziomu wyjściowego po około 21 dniach, przy czym

Tabela II
Badania kliniczne II fazy dotyczące preparatu C.E.R.A.
Phase II clinical study concerning C.E.R.A.

Faza leczenia	Badanie	Grupa pacjentów	Częstość dawkowania; droga podania leku	Liczba włączonych pacjentów	Czas trwania badania
Korekta niedokrwistości	BA 16528	Pacjenci niedializowani z PChN	1x/tydzień 1x/2tyg. 1x/3tyg. droga podskórna	65	18 tygodni 54 tygodnie - "extension period" (okres dodatkowy)
	BA 16260	Chorzy dializowani	1x/tydzień 1x/2tyg. 1x/3tyg. droga podskórna	61	12 tygodni
Leczenie podtrzymujące	BA 16286	Chorzy dializowani	1x/tydzień 1x/3tyg. 1x/4tyg. droga podskórna	137	19/21 tygodni 54 tygodnie - "follow up" (okres obserwacji bezpieczeństwa leku)
	BA 16285	Chorzy dializowani	1x/tydzień 1x/2tyg. droga dożylna	91	19 tygodni 12 m-cy "extension period"

nie znaleziono istotnych różnic w czasie odpowiedzi retikulocytów pomiędzy obiema drogami podania [23].

Wyjątkowe właściwości C.E.R.A. związane z odmienną aktywnością na poziomie receptora, wolniejszym klirenssem i długim okresem półtrwania, umożliwiają podawanie preparatu raz w miesiącu w leczeniu podtrzymującym przy zachowaniu stabilnej hemoglobiny u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Z kolei utrzymywanie stabilnych wartości hemoglobiny pozostaje nie bez znaczenia dla redukcji incydentów sercowo-naczyniowych występujących u chorych z PNN. Badanie skuteczności i bezpieczeństwa C.E.R.A. obejmowało cztery badania fazy II oraz sześć badań fazy III, dotyczących zarówno leczenia korekcyjnego jak i podtrzymującego (łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło ponad 2700 pacjentów z 369 ośrodków, z czego 1789 osób było leczonych ciągłym aktywatorem receptora erytropoetynowego).

Badania II fazy obejmujące łącznie 354 pacjentów (tabela II) pozwoliły ustalić wstępnie skuteczną dawkę początkową leku (u pacjentów, którzy nie byli leczeni wcześniej lekami z grupy ESA) oraz określić bezpieczeństwo jego stosowania u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

W badaniu fazy drugiej BA 16528 dotyczącym leczenia korekcyjnego niedokrwistości pacjentów (≥ 18 roku życia) z PChN (65 chorych niedializowanych i wcześniej nie otrzymujących żadnych preparatów ESA) i niskim poziomem Hb (8-11 g/dl), chorzy byli zrandomizowani do trzech grup otrzymujących dawki C.E.R.A. (0,15, 0,3 lub 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$ s.c.) podawanych w każdej z trzech powyżej wymienionych grup raz na tydzień, raz na dwa tygodnie oraz raz na trzy tygodnie. Po 6 tygodniach obserwacji wykazano znaczący związek pomiędzy wzrostem Hb w stosunku do wartości wyjściowych zależnie od dawki (0,31; 0,70 i 1,76 g/dl odpowiednio dla dawki 0,15; 0,3 lub 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$ s.c.), natomiast niezależnie od częstości podawania. Wskaźnik odpowiedzi erytropoezy wzrastał wraz ze wzrostem

dawki i wynosił odpowiednio 67, 72 i 90% odpowiednio dla dawek C.E.R.A. 0,15, 0,3 lub 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$ s.c. Ponadto w czasie dodatkowych 54 tygodni obserwowano stabilną kontrolę docelowego poziomu Hb oraz dobrą tolerancję leku. Nie znaleziono przeciwciał wytworzonych przeciwko C.E.R.A. u żadnego pacjenta [27]. W badaniu BA 16260, 61 chorych dializowanych było podanych obserwacji przez 12 tygodni, a wstępne dawki leku wynosiły w pierwszych 6 tygodniach (grupa I – 0,15, grupa II – 0,3 lub grupa III – 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$ s.c.) podawanych raz na tydzień, raz na dwa tygodnie oraz raz na trzy tygodnie z modyfikacją po 6 tygodniach w grupie pierwszej do 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$, 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{raz}$ na 2 tygodnie lub 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{raz}$ na 3 tygodnie, w drugiej grupie 0,30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$, 0,60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{raz}$ na 2 tygodnie lub 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{raz}$ na 3 tygodnie natomiast w grupie III – 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$, 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{raz}$ na 2 tygodnie lub 1,35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{raz}$ na 3 tygodnie. Średnia zmiana stężenia hemoglobiny w pierwszych 6 tygodniach wyniosła dla powyższych dawek i częstości podawania odpowiednio 0,83, 1,15 i 1,12 g/dl (odpowiednio dla grup: 0,15, 0,3, 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$ s.c.). W trakcie 12-tygodniowej obserwacji uzyskano wysoki procent odpowiedzi (definiowany jako wzrost Hb $\geq 1,0$ g/dl w stosunku do wartości wyjściowej w dwóch kolejnych oznaczeniach) wynoszący 72% dla dawkowania 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$ s.c. w porównaniu do 90% i 79% odpowiednio dla 0,3 i 0,45 continuous erythropoiesis receptor activator s.c. [4]. Badania fazy drugiej leczenia podtrzymującego obejmowały dwa wieloośrodkowe badania dotyczące chorych dializowanych – BA 16285 oraz BA 16286 i określały optymalne dawki oraz schematy podawania leku badanego przy zamianie z epoetyny przy utrzymaniu stabilnego poziomu Hb po konwersji. W badaniu BA 16285, w którym terapię ESA zastępowano z epoetyny alfa (podawanej dożylnie 3 razy w tygodniu) na C.E.R.A. podawaną dożylnie 1 raz w tygodniu oraz 1 raz na 2 tygodnie. Po 2 tygodniach fazy wstępnej, chorzy byli randomizowani do jednej z 3 grup

otrzymujących dawkę wstępną C.E.R.A. na podstawie dawki skalkulowanej z dawki sumarycznej tygodniowej epoetyny alfa i wcześniejszych badań na zdrowych ochotnikach – odpowiednio 0,25 $\mu\text{g}/150$ IU, 0,4 $\mu\text{g}/150$ IU i 0,6 $\mu\text{g}/150$ IU (średnia dawka w grupie A wynosiła 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$, grupie B – 29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$, grupie C – 53 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$). Zaobserwowano znaczącą zależność odpowiedzi w postaci wzrostu Hb od podanej dożylnie dawki ($p < 0,0001$) – średnie zmiany w stężeniach Hb wynosiły odpowiednio -0,8, -0,16 i +0,37 g/dl dla podanych powyżej grup pacjentów i zależność od schematu leczenia [2]. W drugim badaniu fazy II leczenia podtrzymującego (BA 16285) 137 pacjentów hemodializowanych z wcześniejszym leczeniem anemii nerkopochodnej epoetyną alfa lub beta 1 raz do 3 razy w tygodniu po 2 tygodniach okresu wstępnego randomizowano do 3 grup pacjentów z dawkami C.E.R.A. przeliczonymi na dawkę epoetyny: 0,4, 0,8 i 1,2 $\mu\text{g}/150$ IU dla odpowiednio grupy A, B, C (średnia dawka dla grupy A wynosiła 19 $\mu\text{g}/\text{tydzień}$, B – 32 $\mu\text{g}/\text{tydzień}$ oraz C – 48 $\mu\text{g}/\text{tydzień}$). C.E.R.A. podawano jeden raz na tydzień, 1 raz na 3 tygodnie oraz 1 raz na 4 tygodnie drogą podskórna. Czasokres obserwacji wynosił 19 tygodni za wyjątkiem kohorty pacjentów otrzymujących C.E.R.A. 1 raz na 4 tygodnie, gdzie okres badania wydłużono do 21 tygodni. Okres dodatkowej obserwacji obejmujący utrzymanie docelowego poziomu Hb (11-12 g/dl) obejmował kolejne 12 miesięcy. Stwierdzono znaczącą odpowiedź we wzroście Hb zależną od dawki we wszystkich 3 grupach ($p < 0,0001$) (zmiana w średnich stężeniach Hb wynosiła dla grupy A: -0,688 g/dl; grupy B: -0,12 g/dl i C: +0,94 g/dl), natomiast niezależną od schematu podawania leku (zmiana średnich stężeń wynosiła -0,02; +0,18 i -0,23 g/dl w trakcie podawania odpowiednio 1 raz w tygodniu, 1 raz na dwa tygodnie i 1 raz na 4 tygodnie). W 12-miesięcznym okresie dodatkowym docelowy poziom Hb (11-12 g/dl) był utrzymany w trakcie stosowania wszystkich schematów leczenia. Średni poziom Hb w tym okresie dla wszystkich pacjentów wyniósł 11,2 g/dl, natomiast dla chorych leczonych 1 raz w tygodniu – 11,3 g/dl, 1 raz na 2 tygodnie – 11,2 g/dl i 1 raz na 4 tygodnie – 11,2 g/dl. Dane te sugerują, że leczenie preparatem C.E.R.A. powoduje utrzymanie stabilnego poziomu Hb w zakresie docelowym (11-12 g/dl) przy podawaniu długotrwałym w schemacie 1 raz w miesiącu po bezpośredniej konwersji z leczenia innym lekiem sty mulującym erytropoezę [17].

Badania II fazy pozwoliły ustalić bezpieczeństwo i skuteczność dawki początkowej 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ podawanej podskórnie raz na dwa tygodnie w leczeniu korekcyjnym niedokrwistości związanej z PChN (dializowanych jak i niedializowanych) u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali preparatów z grupy ESA a także ocenić możliwość podawania leku przy dłuższych odstępach czasu pomiędzy dawkami oraz ustalić dawkowanie leku dla fazy III – raz na dwa tygodnie w okresie korekcyjnym i raz na dwa tygodnie lub raz na miesiąc w leczeniu podtrzymującym.

Badania fazy III oceniały bezpieczeństwo i skuteczność C.E.R.A. w leczeniu ko-

Tabela III

**Badania kliniczne III fazy dotyczące leczenia korekcyjnego.
Phase III corrections clinical study concerning C.E.R.A.**

Badanie	Grupa pacjentów	Lek porównawczy	Komparator dawkowanie; droga podania leku	C.E.R.A. częstość dawkowania; droga podania leku	Łączna liczba chorych w badaniu	Czas trwania badania
AMICUS BA 16736	Chorzy dializowani (HD lub PD)	Epoetyna alfa lub beta (n= 46 pacjentów)	3 razy/tydz. droga dożylna	1x/2tyg. - okres korekcji; 1x/2tyg. lub 1x/4tyg. - okres dodatkowy droga dożylna (n=135 pacjentów)	181	24 tyg. (okres korekcji) 28 tyg. - "extension period" (okres dodatkowy)
ARCTOS BA 16738	Pacjenci niedializowani z PChN	Darbepoetyna alfa (n=162 pacjentów)	1x/tydz. droga podskórna	1x/2tyg. - okres korekcji i oceny; 1x/2tyg. lub 1x/4tyg. - okres dodatkowy; (n=162 pacjentów) droga podskórna	324	28 tyg. (18 tyg. okres korekcji; 10 tyg. okres oceny) 24 tyg. - "extension period"

Tabela IV

**Badania kliniczne III fazy dotyczące leczenia podtrzymującego preparatem C.E.R.A.
Phase III maintenance clinical study concerning C.E.R.A.**

Badanie	Grupa pacjentów	Lek porównawczy	Komparator dawkowanie; droga podania leku	C.E.R.A. częstość dawkowania; droga podania leku	Łączna liczba chorych w badaniu	Czas trwania badania
MAXIMA BA 16739	Chorzy dializowani	Epoetyna alfa lub beta (n=226 pacjentów)	1-3x/tydz. droga dożylna	1x/2tyg. (n=223 pacjentów) 1x/4tyg. (n=224 pacjentów) droga dożylna	673	36 tyg. (28 tyg. okres dobierania dawki; 8 tyg. okres oceny) 16 tyg. - "follow up" (okres obserwacji bezpieczeństwa)
PROTOS BA 16740	Chorzy dializowani	Epoetyna alfa lub beta (n=191 pacjentów)	1-3x/tydz. droga podskórna	1x/2tyg. (n=190 pacjentów) 1x/4tyg. (n=191 pacjentów) droga podskórna	572	36 tyg. (28 tyg. okres dobierania dawki; 8 tyg. okres oceny) 16 tyg. - "follow up"
STRIATA BA 17283	Chorzy dializowani	Darbepoetyna alfa (n=156 pacjentów)	1x/tydz. lub 1x/2tyg. droga dożylna	1x/2tyg. (n=157 pacjentów) droga dożylna	313	36 tyg. (28 tyg. okres dobięcia dawki; 8 tyg. okres oceny) 16 tyg. - "follow up"
RUBRA BA 17284 jedyne badanie w którym używano PFS *	Chorzy dializowani	Epoetyna alfa lub beta (n=168 pacjentów)	1-3x/tydz. droga dożylna/droga podskórna	1x/2tyg. (n=168 pacjentów) droga dożylna/droga podskórna	336	36 tyg. (28 tyg. okres dobierania dawki; 8 tyg. okres oceny)

PFS* - pre filled syringes - napełnione strzykawki

rygującym (ARCTOS, AMICUS) oraz w leczeniu podtrzymującym (MAXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA) (tabela III, IV).

W badaniach fazy III dotyczących leczenia korekcyjnego oceniano działanie leku badanego u pacjentów dializowanych - hemodializowanych lub dializowanych otrzewnowo (AMICUS) lub niedializowanych (ARCTOS), którzy wcześniej nie otrzymywali leków z grupy ESA. Odpowiedź na leczenie była definiowana wskaźnikiem Hb, któremu odpowiadał wzrost Hb o minimum 1g/dl od poziomu wyjściowego i stężenie Hb ≥ 11 g/dl bez przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w okresie korekcji (pierwsze 24 tygodnie) w badaniu AMICUS oraz w czasie korekcji i oceny w badaniu ARCTOS (obejmujących pierwsze 28 tygodni) [15,24]. W badaniu AMICUS pacjenci byli randomizowani do dwóch ramion w stosunku 3:1 do grup otrzymujących dożylnie C.E.R.A. (135 pacjentów) w dawce 0,4 μ g/kg 1 x na 2 tygodnie i epoetynę alfa (5 pacjentów) lub beta (41 pacjentów) 3 x w tygodniu w okresie 24 tygodniowego stopniowania dawek i korekcji. Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie preparatem C.E.R.A. randomizowano następnie do grup otrzymujących lek badany 1 raz w miesiącu lub 1 raz na dwa tygodnie przez kolejne 28 tygodni. Odpowiedź w postaci odpowiedniego wzrostu

Hb dotyczyła w fazie korekcji 93,3% pacjentów leczonych preparatem C.E.R.A. 1 raz na 2 tygodnie, w porównaniu z 91,3% chorych leczonych epoetyną dożylnie 3 razy w tygodniu. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 57 dni (8,1 tygodnia) w przypadku podawania C.E.R.A. i 31 dni (4,4 tygodni) po podawaniu epoetyny, a średnie dawki leku w czasie odpowiedzi wynosiły odpowiednio 0,6 μ g/kg co 2 tygodnie dla C.E.R.A. i 123,0 IU/kg/tydzień dla epoetyny. Średnie stężenia Hb uzyskiwane na koniec fazy korekcyjnej wynosiły odpowiednio dla pacjentów leczonych C.E.R.A. 12,09 \pm 1,35 g/dl i 11,96 \pm 1,11 g/dl leczonych epoetyną. W ciągu pierwszych 8 tygodni maksymalny wzrost Hb powyżej 13 g/dl wystąpił u 17,4% pacjentów leczonych epoetyną oraz u 8,2% chorych otrzymujących C.E.R.A. (p=0,095). Natomiast w czasie trwania całej fazy korekcyjnej około 60% pacjentów porównywalnie w obydwóch grupach dotyczyło wystąpienie maksymalnego wzrostu Hb powyżej 13 g/dl. Konieczność przetoczeń masy erytrocytarnej (jednej lub więcej) była porównywalna w obydwóch grupach, odpowiednio 5,2% w grupie pacjentów otrzymujących C.E.R.A. i 4,3% - epoetynę. W obydwóch grupach najczęściej ze zdarzeń niepożądanych obserwowano wystąpienie nadciśnienia tętniczego, więk-

szość zdarzeń miało łagodne lub średnie nasilenie (C.E.R.A. 14%, epoetyna 15%) i nie było związane z leczeniem ESA natomiast ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 16% chorych leczonych C.E.R.A. i 9% - epoetyną, w tym dwa zostały sklasyfikowane jako związane z leczeniem (C.E.R.A. - okluzja naczyniowego graftu, epoetyna - zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej) [15].

W badaniu ARCTOS (obejmujący 18 tygodniowy okres korekcji, 10 tygodniowy okres oceny) pacjenci z PChN niedializowani i bez wcześniejszego leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę byli randomizowani 1:1 do dwóch ramion 162 pacjentów otrzymywało podskórnie C.E.R.A. (0,6 μ g/kg) 1 raz na dwa tygodnie oraz 162 chorych 1 raz na tydzień darbepoetynę alfa (w dawce 0,45 μ g/kg). Pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na C.E.R.A. randomizowano następnie do grup otrzymujących lek badany 1 raz na 2 tygodnie i 1 raz na 4 tygodnie przez dodatkowy okres 24 tygodni. Odpowiedź na leczenie w fazie korekcyjnej dotyczyła 97,5% chorych otrzymujących darbepoetynę alfa i 96,3% preparat C.E.R.A. Mediana czasu do wystąpienia docelowej wartości Hb wynosiła 43 dni (6,1 tygodni) dla C.E.R.A. i 29 dni (4,1 tygodni) dla darbepoetyny alfa (p<0,0001). Na koniec fazy oceny średnie stężenia Hb wynosiły odpow-

wiednio 12,18 g/dl w grupie pacjentów leczonych C.E.R.A. i 12,01 g/dl – przy podawaniu darbopoetyny alfa. Łagodny wzrost poziomu Hb podczas stosowania preparatu C.E.R.A. w trakcie pierwszych 8 tygodni obserwacji wiązał się ze znaczną redukcją epizodów przekroczenia wartości Hb – 13 g/dl (12,4% dla C.E.R.A. w porównaniu do 33,5% leczonych darbopoetyną alfa ($p < 0,0001$), również w trakcie całej 28-tygodniowej obserwacji wykazano znaczącą różnicę – u 67,7% pacjentów leczonych C.E.R.A. i 80,6% – darbopoetyną alfa wystąpiło przekroczenie wartości Hb powyżej 13 g/dl. ($p < 0,0082$). W fazie korekcyjnej i oceny ponadto wykazano znacznie mniejszą konieczność przetoczeń masy erytrocytarnej u chorych leczonych C.E.R.A. (odpowiednio 2,5% w porównaniu z 6,8% pacjentów leczonych darbopoetyną). W fazie dodatkowej średni poziom Hb pozostawał stabilny i w trakcie fazy dodatkowej wynosił 11,8 g/dl dla C.E.R.A. podawanej 1 raz na 2 tygodnie, 11,7 g/dl przy stosowaniu 1 raz na 4 tygodnie i 12,1 g/dl dla darbopoetyny alfa podawanej 1 raz na tydzień lub 1 raz na 2 tygodnie. Najczęściej ze zdarzeń niepożądanych występowało nadciśnienie tętnicze, obrzęki obwodowe, biegunka, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, a nasilenie tych objawów było łagodne lub średnie. Zdarzenia poważne były częściej raportowane w grupie chorych leczonych darbopoetyną alfa – 35,8% w porównaniu do C.E.R.A. – 30,4% i tylko kilka z nich były związane z leczeniem (w przypadku C.E.R.A. – jedno – 0,6% – wysypka plamista a w przypadku darbopoetyny alfa – dwa – 1,2% – obrzęk naczynioruchowy i nadciśnienie) [24].

Badania fazy III dotyczące leczenia podtrzymującego MAXIMA, PROTOS, STRIATA i RUBRA (charakterystyka badań ujęta jest w tabeli IV) potwierdziły skuteczność C.E.R.A. porównywalną do epoetyny alfa, epoetyny beta i darbopoetyny alfa pod względem utrzymywania stabilnego poziomu Hb w trakcie leczenia [3,16,28,30].

Badanie MAXIMA dotyczyło chorych dializowanych leczonych wcześniej epoetyną alfa lub beta 1-3 x w tygodniu drogą dożylną. Pacjenci zostali zrandomizowani do 3 grup: leczonych C.E.R.A. 1 raz na 2 tygodnie, 1 raz na 4 tygodnie oraz epoetyną 1-3 razy w tygodniu drogą dożylną. Pacjenci, którzy otrzymywali łączną tygodniową dawkę epoetyny poniżej 8000 IU rozpoczęli leczenie C.E.R.A. 1 raz na 2 tygodnie w dawce 60 µg; 1 raz na 4 tygodnie – 120 µg; pacjenci leczeni epoetyną dawką 8000-16000 IU/tydzień rozpoczęli leczenie C.E.R.A. odpowiednio 100 µg/ 1 x na 2 tygodnie i 200 µg/ 1 x na 4 tygodnie, chorzy z dawką epoetyny powyżej 16000 IU/tydzień – 180 µg/ 1 x na 2 tygodnie i 360 µg/1 x na 4 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena skorygowanej średniej zmiany wartości Hb pomiędzy fazą wstępną a fazą oceny w porównywalnych grupach i wynosiła odpowiednio dla pacjentów leczonych C.E.R.A. 1 raz na dwa tygodnie: -0,071 g/dl, 1 raz na cztery tygodnie: -0,025 i epoetyną alfa lub beta: -0,075. Drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena liczby pacjentów utrzymujących średnie stężenia Hb w fazie oceny w granicach ± 1 g/dl w stosunku do stężeń w fazie wstępnej i wy-

nosiła odpowiednio 67,9% (133 pacjentów ze 196 badanej populacji) dla podawania C.E.R.A. 1 raz na 2 tygodnie, 67,6% (127 chorych ze 188) 1 raz na cztery tygodnie oraz 67,3% (138 z 205 pacjentów) leczonych epoetyną co potwierdza skuteczność C.E.R.A. w utrzymywaniu stabilnej Hb nawet przy konwersji z epoetyny podawanej 3 razy w tygodniu na C.E.R.A. – 1 raz w miesiącu drogą dożylną. Średnie stężenie Hb w fazie wstępnej (tydz. - 4-0) przy stosowaniu C.E.R.A. 1 raz na dwa tygodnie wyniosł 12,0 g/dl, w okresie oceny (tydz. 29-36) – 11,9 g/dl i oceny długoterminowej (tydz. 37-52) – 11,8 g/dl; w przypadku stosowania 1 raz na cztery tygodnie, średnie stężenie Hb w poszczególnych fazach wynosiło odpowiednio 11,86 g/dl; 11,9 g/dl i 11,61 g/dl a w przypadku stosowania epoetyny – 12,0 g/dl; 11,9 g/dl i 11,8 g/dl. Dane te wskazują, że preparat C.E.R.A. przy stosowaniu 1 na 4 tygodnie zapewnia stabilną, trwałą kontrolę poziomu Hb w zakresie docelowym. Liczba pacjentów wymagających co najmniej jednego przetoczenia w okresie stopniowania dawek i oceny była niska i wynosiła odpowiednio 9,5% dla C.E.R.A. 1 raz na 2 tygodnie, 7,3% w przypadku stosowania 1 raz na cztery tygodnie oraz 7,6% w przypadku stosowania epoetyny. Ponadto w badaniu MAXIMA wykazano brak wpływu wieku, płci, występowania cukrzycy na odpowiedź na leczenie lekiem badanym. Obserwacje te wydają się szczególnie istotne w aspekcie zwiększonej zapadalności i chorobowości dotyczące niedokrwistości związanej z PChN u pacjentów w podeszłym wieku, mężczyzn oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub cukrzycą. Średni poziom Hb w okresie oceny wyniosł u pacjentów poniżej 65 roku życia – 11,95 g/dl, między 65 a 74 r.ż. – 11,41 g/dl, ≥ 75 roku życia – 11,56 g/dl; u mężczyzn – 11,75 g/dl, kobiet – 11,76 g/dl; osób chorujących na cukrzycę 11,73 g/dl; bez cukrzycy 11,77 g/dl. Występowanie zdarzeń niepożądanych o małym i średnim nasileniu było porównywalne w każdej grupie badanych i dotyczyło w 92% chorych leczonych C.E.R.A. 1 raz na 2 tygodnie i 1 raz na 4 tygodnie oraz 95% leczonych epoetyną, a zdarzeń poważnych odpowiednio w 46%; 40% i 44%. Najczęściej występowała biegunka, zapalenie błony śluzowej gardła i nosa, nadciśnienie, zakrzepica przetoki tętniczo-żylny, infekcja górnych dróg oddechowych, ból głowy, przewodnienie, kurcze mięśni [16]. Wśród zdarzeń poważnych występowała posocznica, zapalenie płuc i zakrzepica przetoki tętniczo-żylny. Tylko 6 zdarzeń niepożądanych było związanych z prowadzeniem leczenia w tym 5 dotyczyło C.E.R.A. i 1 epoetyny.

W badaniu PROTOS o podobnych założeniach jak badanie MAXIMA a dotyczącym pacjentów dializowanych leczonych epoetyną alfa lub beta drogą podskórną 1-3 razy w tygodniu zrandomizowanych do 3 grup w proporcji 1:1:1: leczonych C.E.R.A. 1 raz na 2 tygodnie, 1 x na 4 tygodnie i epoetyną 1-3 razy w tygodniu drogą podskórną (dotychczasowe leczenie. Dawki początkowe C.E.R.A. były tak samo przeliczone jak w badaniu MAXIMA. Średnie stężenie Hb w fazie oceny w granicach ± 1 g/dl w stosunku do stężeń w fazie wstępnej wynosiło odpowiednio 75,6% dla podawania C.E.R.A. 1 raz na 2 tygodnie, 66,1% 1 raz na cztery tygo-

dnie oraz 72,2% leczonych epoetyną, co potwierdza skuteczność C.E.R.A. w utrzymywaniu stabilnej Hb przy stosowaniu C.E.R.A. zarówno 1 raz na 2 tygodnie jak i 1 raz na 4 tygodnie drogą podskórną. Ocena skorygowanej średniej zmiany wartości Hb pomiędzy fazą wstępną a fazą oceny w porównywalnych grupach wynosiła odpowiednio dla pacjentów leczonych C.E.R.A. 1 raz na dwa tygodnie: 0,032 g/dl, 1 raz na cztery tygodnie: -0,131 i epoetyną alfa lub beta: -0,109. Średnie stężenie Hb w fazie wstępnej (tydz. - 4-0) i oceny (tydz. 29-36) przy stosowaniu C.E.R.A. 1 raz na dwa tygodnie wyniosł 11,7 g/dl a oceny długoterminowej (tydz. 37-52) – 11,6 g/dl; w przypadku stosowania 1 raz na cztery tygodnie, średnie stężenie Hb w poszczególnych fazach wynosiło odpowiednio 11,6 g/dl; 11,5 g/dl i 11,5 g/dl a w przypadku stosowania epoetyny – 11,6 g/dl; 11,5 g/dl i 11,6 g/dl. Liczba chorych wymagających co najmniej jednego przetoczenia w okresie doboru dawki i oceny wynosiła odpowiednio 6,3% dla C.E.R.A. – 1 raz na 2 tygodnie, 10,5% w przypadku stosowania 1 raz na cztery tygodnie oraz 9,9% w przypadku stosowania epoetyny. Podobnie jak w badaniu MAXIMA wykazano brak wpływu wieku, płci oraz występowania cukrzycy na odpowiedź w trakcie stosowania leku badanego. Średni poziom Hb w okresie oceny wyniosł u pacjentów poniżej 65 roku życia i w przedziale wiekowym między 65 a 74 r.ż. – 11,42 g/dl, a ≥ 75 roku życia – 11,30 g/dl; u mężczyzn – 11,41 g/dl, kobiet – 11,37 g/dl; osób chorujących na cukrzycę 11,55 g/dl; bez cukrzycy 11,33 g/dl [30]. Dane z powyższych badań wykazują, że u pacjentów po bezpośredniej konwersji z epoetyny na preparat C.E.R.A. podawany dożylnie lub podskórnym utrzymuje się stabilny poziom Hb, nawet w trakcie podawania leku raz w miesiącu.

Pierwszorzędownym celem badania STRIATA było udowodnienie skuteczności w utrzymywaniu stabilnych stężeń Hb podawanej dożylnie C.E.R.A. jeden raz na 2 tygodnie po konwersji z darbopoetyny alfa stosowanej raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Drugorzędowym celem było określenie bezpieczeństwa i tolerancji stosowanego leczenia. Wyznaczone punkty końcowe były analogiczne jak w badaniu MAXIMA i PROTOS. Średnie stężenie Hb w fazie wstępnej (tydz. - 4-0) wynosiło 12,02 g/dl przy stosowaniu C.E.R.A. 1 raz na dwa tygodnie, w fazie oceny (tydz. 29-36) - 12,06 g/dl a oceny długoterminowej (tydz. 37-52) – 11,72 g/dl; w przypadku stosowania darbopoetyny alfa raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie średnie stężenie Hb w poszczególnych fazach wynosiło odpowiednio 11,94 g/dl; 11,84 g/dl i 11,7 g/dl. Ocena skorygowanej średniej zmiany wartości Hb pomiędzy fazą wstępną a fazą oceny w porównywalnych grupach wynosiła odpowiednio dla pacjentów leczonych C.E.R.A.: 0,06 g/dl, darbopoetyną alfa: -0,12. Liczba chorych wymagających co najmniej jednego przetoczenia w okresie doboru dawki i oceny wynosiła odpowiednio 12,4% dla C.E.R.A. oraz 10,3% w przypadku stosowania darbopoetyny. Na podstawie badania STRIATA wykazano porównywalną skuteczność w leczeniu preparatem C.E.R.A.

Tabela V

Zasady dawkowania leku MIRCERA przy konwersji z innego czynnika stymulującego erytropoezę.
Recommended MIRCERA doses after conversion from other erythropoiesis stimulating agents.

Wcześniejsza tygodniowa dawka darbepoetyny alfa podawanej dożylnie lub podskórnie (µg/tydzień)	Wcześniejsza tygodniowa dawka epoetyny podawanej dożylnie lub podskórnie (i.m./tydzień)	Miesięczna dawka preparatu MIRCERA podawanego dożylnie lub podskórnie (µg/ 1x raz w miesiącu)
< 40	< 8000	120
40 - 80	8000-16000	200
> 80	> 16000	360

stosowanego 1 raz na 2 tygodnie i darbepoetyny alfa podawanej 1 raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie drogą dożylną [3].

Na podstawie badania RUBRA z kolei wykazano porównywalną skuteczność badanego leku w utrzymywaniu stabilnych stężeń Hb (po bezpośredniej konwersji z epoetyny stosowanej 1-3 razy w tygodniu) podawanego 1 raz na 2 tygodnie drogą dożylną lub podskórnie w postaci ampułkostrzykawek do epoetyny stosowanej 1-3 razy w tygodniu sc. lub iv. Średnia zmiana wartości Hb pomiędzy fazą wstępną a fazą oceny w porównywalnych grupach wynosiła odpowiednio dla pacjentów leczonych C.E.R.A.: 0,088 g/dl, epoetyną: -0,030 g/dl natomiast średnie stężenie Hb w fazie wstępnej (tydz. - 4-0) wynosiło 11,8 g/dl przy stosowaniu C.E.R.A. a w fazie oceny (tydz. 29-36) – 11,9 g/dl a w przypadku epoetyny dla obydwoh faz wynosiło 11,9 g/dl [28]. Na podstawie analizy wszystkich czterech badań III fazy dotyczących leczenia podtrzymującego z zastosowaniem C.E.R.A. określono także tempo spadku poziomu Hb po wstrzymaniu leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę po przekroczeniu wartości Hb – 14 g/dl. Po odstawieniu leków z grupy ESA przy powyższym założeniu, czas do obniżenia wartości Hb poniżej 13 g/dl wynosił dla leczenia C.E.R.A. 1 raz na 2 tygodnie około 5 tygodni, przy stosowaniu 1 raz na 4 tygodnie- około 4-5 tygodni, a w grupach referencyjnych – epoetyny lub darbepoetyny alfa 4-6 tygodni. Długi okres półtrwania C.E.R.A. nie zmniejszał więc tempa spadku poziomu Hb po odstawieniu leku co wydaje się niezwykle istotne dla profilu bezpieczeństwa stosowania powyższego preparatu [12].

Wnioski

Badania fazy III potwierdziły:

- skuteczność dawki początkowej 0,6 mikrograma/kg/raz na dwa tygodnie w leczeniu korekcyjnym, bez względu na drogę podania,
- skuteczność C.E.R.A. w leczeniu podtrzymującym przy zastosowaniu raz na miesiąc bez względu na drogę podania (dożylną czy podskórnie),
- podobną skuteczność C.E.R.A. w porównaniu do wcześniej zarejestrowanych leków z grupy ESA (badanie non-inferiority), przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa,
- wysoką skuteczność terapeutyczną leku niezależną od wieku, płci lub współwystępowania cukrzycy,
- rzadsze występowanie przy leczeniu C.E.R.A. w porównaniu do innych leków grupy ESA, przekroczenia wartości Hb powyżej 13 g/dl.

Badania fazy III dotyczące leczenia podtrzymującego wykazały ponadto, że możli-

we jest włączenie C.E.R.A. raz na miesiąc nawet u chorych leczonych epoetyną 1-3 razy w tygodniu, przy zachowaniu stabilności stężeń Hb.

Te bardzo korzystne wyniki badań klinicznych nad preparatem C.E.R.A. dały podstawę do pozytywnej akceptacji przez FDA i rejestracji go jako leku pod nazwą handlową MIRCERA do leczenia niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Z uwagi na rzadsze podawanie leku należy również podkreślić mniejsze narażenie pacjenta na ból przy drodze podskórnej a co za tym idzie poprawę jakości życia. Badania Pannier i wsp. wykazały także mniejsze nasilenie bólu podczas podawania C.E.R.A. w porównaniu do darbepoetyny alfa [26]. W oparciu o przeprowadzone badania ustalono obowiązujące aktualnie zasady konwersji dawek preparatów ESA przy włączeniu preparatu MIRCERA do leczenia (tabela V).

Obecnie MIRCERA jest dostępna na rynku w strzykawkach do podaży dożylniej lub podskórnej o objętości 0,3 ml i zawartości leku: 50 µg, 75 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg i 250 µg.

Z uwagi na rzadsze podawanie leku (1-2 razy w miesiącu) personel sprawujący opiekę nad chorymi może poświęcić zaoszczędzony czas na inne czynności, co może poprawić jakość opieki nad pacjentami. Nie bez znaczenia jest również obniżenie kosztów terapii oraz poprawa komfortu pacjenta, który w miejsce 152 iniekcji na rok (przy podaży epoetyny 3 razy w tyg.) może otrzymać podobną skuteczność leczenia dzięki 12 zastrzykom na rok.

Na zakończenie warto podkreślić, że zarejestrowany nowy lek MIRCERA o unikalnych właściwościach z uwagi na możliwość podawania tylko jeden raz w miesiącu wzbogaca w istotny sposób możliwości leczenia niedokrwistości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

W badaniach klinicznych II i III fazy poprzedzających rejestrację leku istotny wkład wniosły polskie ośrodki nefrologiczne włącznie z autorami obecnego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Astor B.C., Muntner P., Levin A. et al.: Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Arch. Intern. Med. 2002, 162, 1401.
2. Besarab A., Salifu M.O., Lunde N.M. et al.: for the 16285 Study Investigators: Efficacy and tollerability of intravenous continuous erythropoiesis receptor activator: a 19-week, phase II, multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12-month extension phase in patients with chronic renal disease. Clin. Ther. 2007, 29, 626.

3. Canaud B., Braun J., Locatelli F. et al.: Intravenous (iv) C.E.R.A. (continuous erythropoiesis receptor activator) administered once every 2 weeks maintains stable haemoglobin (Hb) levels in patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis. Nephrol. Dial. Transplant. 2006, 21, iv 157 (Abstr. SP425).
4. De Francisco A.L.M., Sulowicz W., Klinger M. et al.: Continuous Erythropoiesis Receptor Activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: a randomized, multi-centre, multi-dose, phase II study. Int. J. Clin. Pract. 2006, 60, 1687.
5. Dougherty F.C., Reigner B., Jordan P., Pannier A.: CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator): Dose-response, pharmacokinetics and tolerability in phase I multiple ascending dose studies. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2004, 23, 14S (Abstr.).
6. Ebben J.P., Gilbertson D.T., Foley R.N., Collins A.J.: Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006, 1, 1205.
7. Fishbane S., Berns J.S.: Evidence and implications of hemoglobin cycling in anaemia management. Nephrol. Dial. Transplant. 2007, 22, 2129.
8. Gilbertson D.T., Ebben J.P., Foley R.N. et al.: Hemoglobin level variability: associations with mortality. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008, 3, 133.
9. Gross A.W., Lodish H.F.: Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). J. Biol. Chem. 2006, 281, 2024.
10. Halstenon C.E., Macres M., Katz S.A. et al.: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. Clin. Pharmacol. Ther. 1991, 50, 702.
11. Haselbeck A., Reigner B., Jordan P.: Pre-clinical and phase I pharmacokinetic and mode-of-action studies of CERA (continuous erythropoiesis receptor activator), an innovative erythropoietic agent with an extended serum half-life. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2003, 22, 748 (Abstr. 3006).
12. Heifets M., Dougherty F.C., Beyer U., Bexon M. on behalf of the PROTOS< MAXIMA, STRIATA and RUBRA study investigators: Hemoglobin (Hb) decline after withholding C.E.R.A. administration is not influenced by the long half life of C.E.R.A. World Congress of Nephrology 2007, April 21-25.
13. Jarsch M., Brandt M., Lanzendörfer M., Haselbeck A.: Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-β determined by surface plasmon resonance and competition binding assay. Pharmacology 2008, 81, 63.
14. Jarsch M., Kubbies M., Lanzendörfer M. et al.: C.E.R.A. acts differently at the erythropoietin (EPO) receptor compared with epoetin beta: UT-7 and CD34+ cell stimulation assays. J. Am. Soc. Nephrol. 2006, 17, 619A (Abstr. SA-PO209).
15. Klinger M., Arias M., Vargemezis V. et al.: Efficacy of intravenous methoxypolyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. Am. J. Kidney Dis. 2007, 50, 6, 989.
16. Levin N.W., Fishbane S., Canedo F.V. et al.: Intravenous methoxy polyethylene glycol - epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kid-

- ney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 2007, 370, 1415.
17. **Locatelli F., Villa G., de Francisco A.L.M. et al. on behalf of the BA 16286 Study Investigators:** Effect of a continuous erythropoiesis receptor activator (C.E.R.A.) on stable haemoglobin in patients with CKD on dialysis: once monthly administration *Curr. Med. Res. Opin.* 2007, 23, 969.
 18. **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.
 19. **Macdougall I.C.:** C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr. Hematol. Rep.* 2005, 4, 436.
 21. **Macdougall I.C., Eckardt K.U.:** Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* 2006, 368, 947.
 22. **Macdougall I.C., Gray S.J., Elston O. et al.:** Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10, 2392.
 23. **Macdougall I.C., Reigner B., Dougherty F.C.:** Consistent pharmacokinetic properties of C.E.R.A. (Continuous Erythropoietic Receptor Activator) in healthy volunteers and in patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2006, 47, A41.
 24. **Macdougall I.C., Robson R., Opatrna S. et al.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1, 1211.
 20. **Macdougall I.C., Walker R., Provenzano R. et al.:** C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin. J. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 337.
 25. **Moreno F., Sanz-Guajardo D., Lopez-Gomez J.M. et al.:** 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 the Spanish Society of Nephrology. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000, 11, 335.
 26. **Pannier A., Jordan P., Dougherty F.C. et al.:** Subcutaneous injection pain with C.E.R.A., a continuous erythropoietin receptor activator, compared with darbepoietin alfa. *Curr. Med. Res.* 2007, 23, 3025.
 27. **Provenzano R., Besarab A., Macdougall I.C. et al. on behalf of the 16528 study group:** The continuous erythropoietic receptor activator (C.E.R.A.) corrects anemia extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study. *Clin. Nephrol.* 2007, 67, 306.
 28. **Spinowitz B., Coyne D.W., Lok C.E. et al.:** C.E.R.A. maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks. *Am. J. Nephrol.* 2008, 28, 280.
 29. **Sulowicz W.:** C.E.R.A. (Continuous Erythropoietic Receptor Activator): A new perspective in anaemia management. *BANTAO J.* 2006, 4, 78.
 30. **Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.P. et al.:** Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 7, 637.
 31. **Tare N., Pill J., Haselbeck A.:** Preclinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of CERA (continuous erythropoietin receptor activator), a new erythropoietic agent for anaemia management in patients with kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18(Suppl. 4), 166 (Abstr. M526).
 32. **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.