

## Ocena skuteczności preparatu Abseamed® - biopodobnej epoetyny alfa - w fazie podtrzymującej leczenia niedokrwistości u chorych przewlekle hemodializowanych

Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) są jednym z głównych składowych leczenia niedokrwistości nerkopochodnej. Szerokie spektrum tych leków obejmuje także preparaty biopodobne, w tym Abseamed® firmy Medice. Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności generycznej epoetyny alfa - Abseamed® - w fazie podtrzymującej leczenia niedokrwistości u chorych przewlekle hemodializowanych. Badanie obejmowało 36 chorych (22 mężczyzn i 14 kobiet) w wieku  $52,2 \pm 15,5$  lat, przewlekle hemodializowanych, leczonych przez okres co najmniej 6 miesięcy stabilnymi dawkami epoetyny beta, ze stężeniami hemoglobiny pomiędzy 10,5 a 11,5 g/dl. W chwili rozpoczęcia badania u wszystkich uczestników dokonano zmiany dotychczas stosowanej epoetyny beta na epoetynę alfa - Abseamed®, zachowując dotychczasowe dawki czynnika stymulującego erytropoezę. Wszyscy pacjenci przez cały czas trwania badania otrzymywali dożylną suplementację żelazem w celu utrzymania wartości saturacji transferyny powyżej 25%. W comiesięcznych porównaniach nie obserwowano różnic statystycznie w wartościach hematokrytu i hemoglobiny w trakcie leczenia poszczególnymi typami ESA. Średnie dawki obu epoetyn w ciągu całego czasu trwania badania nie zmieniały się znacząco. Początkowa i końcowa dawka ESA w czasie leczenia epoetyną beta (7559 j.m. vs. 7727 j.m.) i alfa (7727 j.m. vs. 7691 j.m.) nie różniły się statystycznie ( $p > 0,05$  dla obu porównań). Analiza statystyczna nie wykazała różnic pomiędzy średnimi dawkami tych epoetyn w porównywanych okresach trwania obserwacji ( $p > 0,05$  dla wszystkich porównań). Jednakże po przeliczeniu na kilogram suchej masy ciała na tydzień wykazano, że w 8 i 12 tygodniu leczenia chorzy wymagali wyższej średniej dawki leku Abseamed® niż epoetyny beta (odpowiednio  $p < 0,01$  i  $p < 0,05$ ), znamienna niższa była zaś dawka początkowa ( $p < 0,01$ ). Abseamed® - generyczna epoetyna alfa - okazał się skutecznym lekiem w terapii podtrzymującej leczenia niedokrwistości u chorych przewlekle hemodializowanych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 231-234)

### The evaluation of Abseamed® - biosimilar epoetin alfa - efficacy in maintenance phase of anaemia treatment in hemodialysis patients

Erythropoietin stimulating agents (ESA) are the fundamental part of renal anaemia treatment. The wide spectrum of ESA involves original and biosimilar products including Abseamed® (Medice). The aim of the study was to evaluate the efficacy of renal anaemia treatment with biosimilar epoetin alpha Abseamed® in hemodialysis patients. The study comprised of 36 patients (22 male and 14 female) aged  $52.2 \pm 15.5$  years, on chronic hemodialysis treated with stable doses of epoetin beta and hemoglobin concentrations within range from 10.5 to 11.5 g/dl. On the day of eligibility in all participants the treatment conversion from epoetin beta to alpha - Abseamed® - was proceeded. No changes of the ESA dose were done. To maintain transferrin saturation above 25% individually adjusted doses of iv administrated iron sucrose was established. No statistically significant differences in monthly made comparisons of hemoglobin and hematocrite values were noticed in the treatment course with both epoetins. Mean doses of both of epoetin did not change significantly during the whole treatment period. The initial and final doses of epoetin beta (7559 vs. 7727) and alpha (7727 vs. 7691) did not differ statistically ( $p > 0.05$  for both). The statistical analysis did not revealed differences in average doses of epoetins in adequate treatment periods ( $p > 0.05$  for all). However, the calculation of epoetin dose per dry body mass per week showed that the need of higher Abseamed® than epoetin beta doses in treatment weeks 8 and 12 ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$  respectively). In contrast Abseamed® initial dose was significantly lower ( $p < 0.01$ ). Abseamed® - biosimilar product epoetin alpha - proves its effectiveness in maintenance phase of renal anaemia treatment.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 231-234)

Rafał ZWIECH

Przemysław DRYJA

Dominik ŁACINA

Paweł NYKIEL

Karolina SEK-SZCZEPANOWSKA

Katarzyna BRATKOWSKA

Beata PIETRZAK

Sławomir CHRUL

Zakład Transplantologii Nerek  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Stacja Dializ  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1  
im. N. Barlickiego  
P.o. Kierownik: Dr med. Rafał Zwiech

**Słowa kluczowe:**

- hemodializy
- niedokrwistość
- epoetyna beta
- Abseamed®

**Key words:**

- hemodialysis
- anemia
- epoetin beta
- Abseamed®

**Adres do korespondencji:**

Dr med. Rafał Zwiech  
Zakład Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego  
w Łodzi, Stacja Dializ  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr1. im. N. Barlickiego  
90-153 Łódź, Kopcińskiego 22  
e-mail: rzwiech@mp.pl

## Wstęp

Chorzy w stadium V przewlekłej choroby nerek, dializowani, wymagają leczenia niedokrwistości opartego przede wszystkim na uzupełnianiu niedoborów żelaza. Korygowanie wtórnej nadczynności przytarczyc, zapobieganie i leczenie infekcji, właściwy dobór leków hipotensyjnych (ograniczenie inhibitorów konwertazy angiotensyny) oraz podawanie czynników stymulujących erythropoetę (ESA) stanowi nieodzowny element terapii [5,8]. W chwili obecnej spektrum preparatów ESA obejmuje epoetynę alfa i beta, darbepoetynę alfa oraz glikol metoksy-polietylenowy epoetyny beta [8]. W przypadku epoetyny alfa, oprócz leków oryginalnych dostępne są także leki biopodobne, między innymi preparat Abseamed® firmy Medice. Biorąc pod uwagę restrykcyjność prawa europejskiego w dziedzinie wytwarzania farmaceutyków i czynników biologicznych można mieć pewność co do bezpieczeństwa i jakości leków biopodobnych [1]. Leki te charakteryzują się korzystnym stosunkiem jakości - cena, więc biorąc pod uwagę aspekt farmakoekonomiczny mogą być rozpatrywane jako alternatywa dla leków oryginalnych. Zagadnieniem dyskusyjnym pozostaje zaś ich skuteczność często zwyczajowo poddawana w wątpliwość.

## Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności biopodobnej epoetyny alfa - Abseamed® - w fazie podtrzymującej leczenia niedokrwistości u chorych przewlekle hemodializowanych.

## Materiał i metoda

Spośród wszystkich 144 chorych hemodializowanych w Oddziale Dializ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Nr 1 w Łodzi, do badania zakwalifikowano 40 pacjentów leczonych przez okres co najmniej 6 miesięcy stabilnymi dawkami epoetyny beta oraz ze stężeniami hemoglobiny pomiędzy 10,5 a 11,5 g/dl. W chwili rozpoczęcia badania u wszystkich chorych dokonano zmiany dotychczas stosowanej epoetyny beta na epoetynę alfa - Abseamed®, zachowując dotychczasowe dawki czynnika stymulującego erythropoetę. Badania przeprowadzono w formie randomizowanej, otwartej próby, którą ukończyło 36 chorych (22 mężczyzn i 14 kobiet) w wieku  $52,2 \pm 15,5$  lat, przewlekle hemodializowanych 3 razy w tygodniu średnio po 4 godziny 30 minut. Średni czas leczenia nerko-zastępczego u tych chorych wynosił 9,4 miesiąca. Szczegółową charakterystykę grup badanych przedstawiono w tabeli I. Wszyscy pacjenci przez cały czas trwania badania obejmujący łącznie 12 miesięcy otrzymywali dożylną suplementację żelazem (cukrzan żelaza) w dobranych indywidualnie dawkach, a skuteczność leczenia oceniano monitorując saturację transferryny (Tsat). Za wartość docelową przyjęto Tsat > 25%. U wszystkich chorych monitorowano co 6 miesięcy stężenia iPTH. Optymalizacja suchej masy ciała oraz właściwy dobór leków hipotensyjnych, w zależności od indywidualnych wskazań, pozwolił na utrzymanie wartości ciśnienia tętniczego krwi w zakresach referencyjnych dla chorych hemodializowanych wg K/DOQI tj. maksymalnie 140/90 mmHg przed i 130/80 mmHg po hemodializie [4]. W przypadku

Tabela I

Dane demograficzne grupy badanej.  
Demographic data of the study group.

	liczba chorych	wiek		średni czas dializoterapii	
		lata	SD	miesiące	SD
mężczyźni	22	51,6	16,6	9,1	2,5
kobiety	14	53,9	14,9	10,3	3,7
razem	36	52,2	15,5	9,4	2,8

Tabela II

Saturacja transferryny (%) w grupie badanej ± odchylenie standardowe.  
Transferrin saturation (%) in the study group ± standard deviation.

	miesiąc		
	0	3	6
epoetyna beta	29,2 ± 3,3	31,6 ± 2,9	29,9 ± 3,1
Abseamed®	29,9 ± 3,1	30,8 ± 2,4	28,5 ± 3,0

Tabela III

Średnie iPTH (pg/ml) w grupie badanej ± odchylenie standardowe.

Mean iPTH serum concentration (pg/ml) in the study group ± standard deviation.

	miesiąc	
	0	6
epoetyna beta	365 ± 129	349 ± 148
Abseamed®	349 ± 148	359 ± 142

Tabela IV

Średnia dawka epoetyn (j.m.)/tydzień w grupie badanej ± odchylenie standardowe.

Mean epoetin dose (IU) per week in the study group ± standard deviation.

	Miesiąc					
	1	2	3	4	5	6
epoetyna beta	7559±2998	7885±3164	7958±2798	7601± 3024	7551 ± 2995	7727 ± 3440
Abseamed®	7727±3440	8096±3234	8202 ± 3130	7554 ± 3259	7454 ± 3139	7691 ± 3203

jeżeli chorzy otrzymywali lek z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokera receptora angiotensyny dawki tych leków nie by zmieniane w trakcie trwania badania.

U wszystkich chorych stopień wydializowania oceniany był za pomocą wskaźnika KT/V i wynosił od 1,1 do 1,3. Wszyscy pacjenci dializowani byli na aparatach Fresenius 4008, standardowym płynem wodorowęglanowym o zawartości Ca - 1,25 mmol/l, Mg - 0,75 mmol/l. Oznaczenie parametrów biochemicznych i morfologii krwi wykonywano przed zabiegiem hemodializy za pomocą rutynowo stosowanych technik laboratoryjnych. Chorych poddawano ocenie co 1 miesiąc. Ze względu na ciężkie powikłania infekcyjne dializoterapii - wymagające hospitalizacji - z badania wykluczono 4 chorych (okres leczenia epoetyną beta -1chory, alfa 3 chorych).

### Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej z wyliczeniem średniej arytmetycznej (X) oraz odchylenia standardowego od średniej (SD). Następnie porównywano wyniki badań wewnątrzgrupowo i w poszczególnych okresach leczenia w przyjętych odstępach czasowych postępując się testem t-Studenta dla zmiennych porównanych. Znamienność statystyczną przyjmowano na poziomie istotności  $p < 0,05$ .

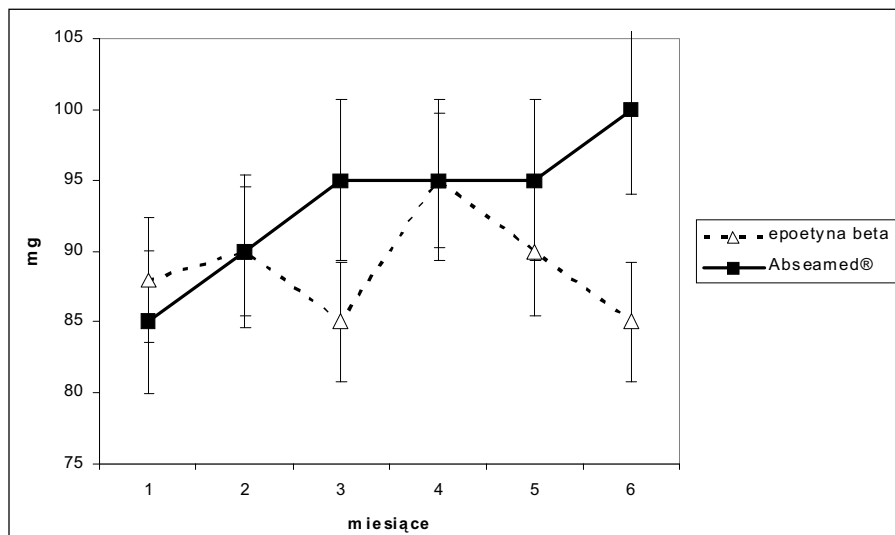
## Wyniki

### Suplementacja cukrzanem żelaza

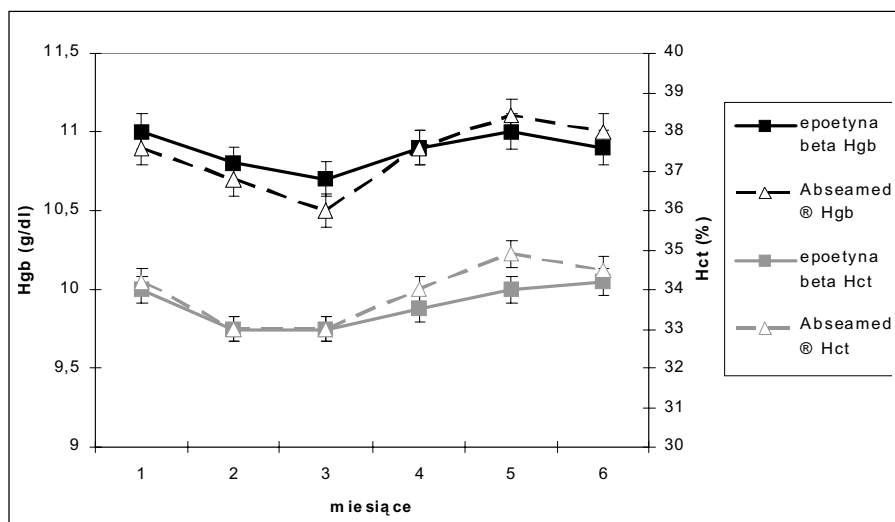
Leczenie dożylnie żelazem prowadzono przez cały okres badania tj. 12 miesięcy, optymalizując dawkę tak, by osiągnąć zalecane wartości saturacji transferryny. Średnie dawki w poszczególnych miesiącach leczenia z uwzględnieniem podziału wg stosowanego ESA przedstawia rycina 1. Utrzymanie założonej minimalnej Tsat powyżej 25%, w trakcie leczenia preparatem Abseamed®, wymagało wyższych średnich dawek żelaza niż w czasie leczenia epoetyną beta w miesiącach 3, 5 i 6 ( $p < 0,05$  dla wszystkich porównań). Tendencja ta była szczególnie widoczna pod koniec okresu obserwacji - rycina 1. W czasie leczenia epoetyną beta nie odnotowano różnic pomiędzy początkową a końcową średnią dawką dożylną preparatu żelaza. W przypadku 6-cio miesięcznej kuracji lekiem Abseamed® różnica w średniej dawce cukrzanu żelaza pomiędzy początkiem i końcem suplementacji wyniosła 15 mg. Był to znamienny wzrost dawki leku ( $p < 0,05$ ).

### Saturacja transferryny

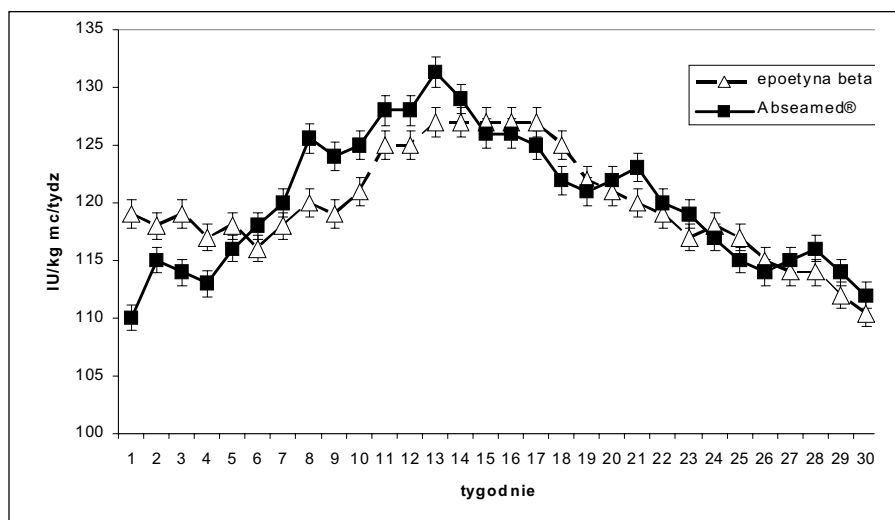
Oceniana co trzy miesiące saturacja transferryny wykazała odpowiednią suplementację żelazem przez cały okres trwania badania. Średnie wartości procentowe Tsat zarówno podczas trwania leczenia epoetyną beta jak i alfa, mieściły się w zakresie



**Rycina 1**  
Średnia dożylna dawka cukrzanu żelaza na tydzień w czasie leczenia epoetyną beta i preparatem Abseamed®.  
Mean iron sucrose iv dose per week during treatment with epoetin beta and Abseamed®.



**Rycina 2**  
Średnia hemoglobina i hematocryt w grupie badanej w czasie leczenia epoetyną beta i preparatem Abseamed®.  
Mean hemoglobin and hematocrit in the study group during treatment with epoetin beta and Abseamed®.



**Rycina 3**  
Zmiany średniej dawki epoetyn (j.m.) w grupie badanej w przeliczeniu na kilogramy suchej masy ciała na tydzień w czasie leczenia epoetyną beta i preparatem Abseamed®.  
Mean epoetin dose (IU) changes in study group per kilogram of dry body mass per week during treatment with epoetin beta and Abseamed®.

referencyjnym. Nie zanotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy średnimi saturacjami transferyny w czasie leczenia epoetyną beta i preparatem Abseamed® ( $p>0,05$  dla wszystkich porównań) - tabela II. W trakcie leczenia epoetyną beta wartości saturacji transferyny z 1 i 6 miesiąca (tj. początku i końca obserwacji) były bardzo zbliżone i nie różniły się znamienie ( $p>0,05$ ). Podobna obserwacja dotyczyła czasu leczenia epoetyną alfa ( $p>0,05$ ) - tabela II.

#### iPTH

W trakcie trwania badania średnie wartości iPTH przekraczały stężenia zalecane przez K/DOQI, ale co istotne, nie uległy one istotnym zmianom. Porównanie iPTH w czasie leczenia epoetyną beta i alfa nie wykazało różnic znamienych statystycznie w jego stężeniu ( $p>0,05$  dla wszystkich porównań) - tabela III.

#### Hemoglobina i hematocryt

W obydwu okresach obserwacyjnych z zastosowaniem epoetyny beta i następnie alfa, średnie wartości hemoglobiny zawierały się w przedziale wyznaczonym jako referencyjny tj. 10,5-11,5 g/dl. W comiesięcznych porównaniach nie obserwowano różnic znamienych statystycznie w wartościach hematocrytu i hemoglobiny w trakcie leczenia poszczególnymi typami ESA - rycina 2.

#### Epoetyna

Średnie dawki epoetyn w ciągu całego czasu trwania badania, zarówno w czasie leczenia epoetyną beta jak i alfa, nie zmieniły się znamienie. Początkowa i końcowa dawka ESA w czasie leczenia epoetyną beta (7559 j.m. vs. 7727 j.m.) i alfa (7727 j.m. vs. 7691 j.m.) nie różniły się znamienie ( $p>0,05$  dla obu porównań). Analiza statystyczna nie wykazała różnic w średnich dawkach tych epoetyn w porównywanych okresach trwania obserwacji ( $p>0,05$  dla wszystkich porównań) - tabela IV. Jednakże po przeliczeniu dawki ESA na kilogram suchej masy ciała na tydzień wykazano, że w 8 i 12 tygodniu leczenia pacjenci wymagali znamienie wyższej średniej dawki leku Abseamed® niż epoetyny beta (odpowiednio  $p<0,01$  i  $p<0,05$ ). Znamiennie niższa była zaś dawka początkowa (1 tydzień) epoetyny alfa niż beta ( $p<0,01$ ).

#### Dyskusja

Do leczenia niedokrwistości nerkopochodnej stosowane są obecnie krótko i długo-działające czynniki stymulujące erytropozę. Choć obserwuje się tendencję do coraz to częstszego stosowania tych drugich [8], to należy pamiętać, że w niektórych sytuacjach leczenie nimi może być mniej korzystne z uwagi na trudny do kontroli wzrost hemoglobiny wywołany dużą bezwładnością tych typów ESA [3,7,10]. W ciągu 12 miesięcy trwania badania, niezależnie od typu epoetyny, nie zanotowano znaczących wahań średnich stężeń hemoglobiny w grupie badanej. Dane z piśmiennictwa dowodzą, że utrzymanie stabilnych, należnych stężeń hemoglobiny u chorych z niewydolnością nerek [4] zmniejsza śmiertelność oraz koreluje ze zmniejszonym ryzykiem hospitalizacji i niewydolności lewokomorowej [2,3,10].

Badane przez nas epoetyny mają nie-

malże trzykrotnie krótszy czas półtrwania po podaniu dożylnym niż podskórnym [9], jednakże ze względu na komfort pacjenta rutyną jest podaż dożylna pomimo konsekwencji ekonomicznych [4,6]. Ponadto podaż podskórna może skutkować większą zmiennością stężeń hemoglobiny, co jest czynnikiem zdecydowanie niekorzystnym i mającym wpływ na przeżycie chorych [3,10]. W naszym badaniu, leczenie dożylnie preparatami epoetyn spowodowało, że przez cały okres obserwacji średnie stężenia hemoglobiny nie wykroczyły poza założone wartości docelowe tj. 10,5-11,5 g/dl. Skuteczność ESA nie ulega wątpliwości w przypadku zastosowania leków oryginalnych, zaś w przypadku leków biopodobnych pozostaje sprawą otwartą. Przeprowadzone porównanie wskazuje, że w utrzymaniu stabilnych stężeń hemoglobiny lek biopodobny Abseamed® wykazał się podobną skutecznością co preparat oryginalny. Co więcej w porównywanych okresach zbliżone były także bezwzględne dawki tygodniowe badanych epoetyn. Analiza dawki terapeutycznej ESA przeliczona na kilogram suchej masy ciała na tydzień wykazała jednak, że w okresie 30 tygodni leczenia epoetyną alfa dwukrotnie (w drugim i trzecim miesiącu) konieczne były wyższe skorelowane z masą ciała średnie dawki tego leku. Konieczność zastosowania większych dawek epoetyny alfa wyniknęła z obniżenia się średniego stężenia hemoglobiny do granicznej wartości 10,5 g/dl (najniższa w całym okresie obserwacji) i niezbędnej korekty dawki epoetyny. Niemniej w kolejnych miesiącach dawka leku Abseamed® obniżała się i nie odbiegała od średnich dawek epoetyny beta w danych okresach porównawczych. Konieczność korekty dawki epoetyny alfa i wyższe średnie dawki w 8 i 12 tygodniu mogą być następstwem zbyt niskiej dawki początkowej

(1 tydzień), znamiennej niższej niż epoetyny beta. Powodem tego była konieczność utrzymania, po konwersji, w I miesiącu leczenia preparatem Abseamed® dawki końcowej z leczenia epoetyną beta (tydzień 30).

Leczenie niedokrwistości nerkopochodnej jest leczeniem wieloczynnikowym [5]. Wykluczenie z badania chorych z ciężkimi infekcjami, normalizacja ciśnienia tętniczego krwi zminimalizowanymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny i utrzymanie ich stabilnych - niezmiennych - dawek, oraz monitorowanie stężeń parahormonu jako wykładnika wtórnej nadczynności przytarczyc, przyczynia się do uwiarygodnienia stabilizacji zapotrzebowania na czynniki stabilizujące erytropoezę [5]. Wszyscy chorzy w chwili kwalifikowania do naszego badania i w jego trakcie spełniali powyższe kryteria stabilności zapotrzebowania na ESA. Po spełnieniu powyższych kryteriów podstawowym zagadnieniem w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej za pomocą ESA staje się optymalizacja leczenia żelazem. Utrzymanie stabilnych wartości wysycenia transferyny z wartościami średnimi powyżej 25% osiągnęliśmy suplementując u wszystkich chorych dożylnie cukrzank żelaza. Do utrzymania wyznaczonych docelowych stężeń hemoglobiny, przy porównywalnych dawkach ESA, zauważalna była konieczność zwiększenia dawek żelaza w czasie leczenia preparatem Abseamed®. Trudno jednoznacznie określić, czy zapewnienie wyższych dawek żelaza konieczne jest do bardziej efektywnego działania leku Abseamed®, czy też konieczne było to ze względu na wystymulowaną w okresie leczenia epoetyną beta erytropoezę. Podsumowując przeprowadzone przez nas badanie, można stwierdzić, iż konwersja leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę z epoetyny beta do biopodobnej epoetyny alfa

nie spowodowała zmian parametrów morfologii krwi w grupie chorych hemodializowanych przy zachowaniu podobnych dawek.

## Wnioski

Abseamed® - biopodobna epoetyna alfa - okazał się być skuteczny w fazie podtrzymującej leczenia niedokrwistości u chorych przewlekle hemodializowanych.

## Piśmiennictwo

1. European Medicines Agency (EMA) Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04. EMA 2005.
2. Holland D.C., Lam M.: Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15, 650.
3. Kalantar-Zdeh K., Arnoff G.R.: Hemoglobin variability in anemia of chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 479.
4. KDOQI Clinical Practice Guideline and Practical Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: update of Hemoglobin target. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 50, 471.
5. Lankhorst C.E., Wish J.B.: Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev.* 2010, 24, 39.
6. Locatelli F., Aljama P., Barany P. et al.: Revised European Best Practice Guidelines for Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, ii1.
7. Locatelli F., Del Vecchio L.: Optimizing the management of renal anemia: challenges and new opportunities optimizing renal anemia management. *Kidney Int.* 2008, 74, S33.
8. Macdougall I.C., Ashenden M.: Current and upcoming erythropoiesis stimulating agents, iron products, and other novel anemia medications. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2009, 16, 117.
9. Patel T., Hirter A., Kaufman J et al.: Route of epoetin administration influences hemoglobin variability in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2009, 29, 532.
10. Yang W., Israni R.K., Brunelli S.M. et al.: Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18, 3164.