

# NEPHRO-NEWS

## Forum für Nephrologie und Hypertensiologie



### REPRINT

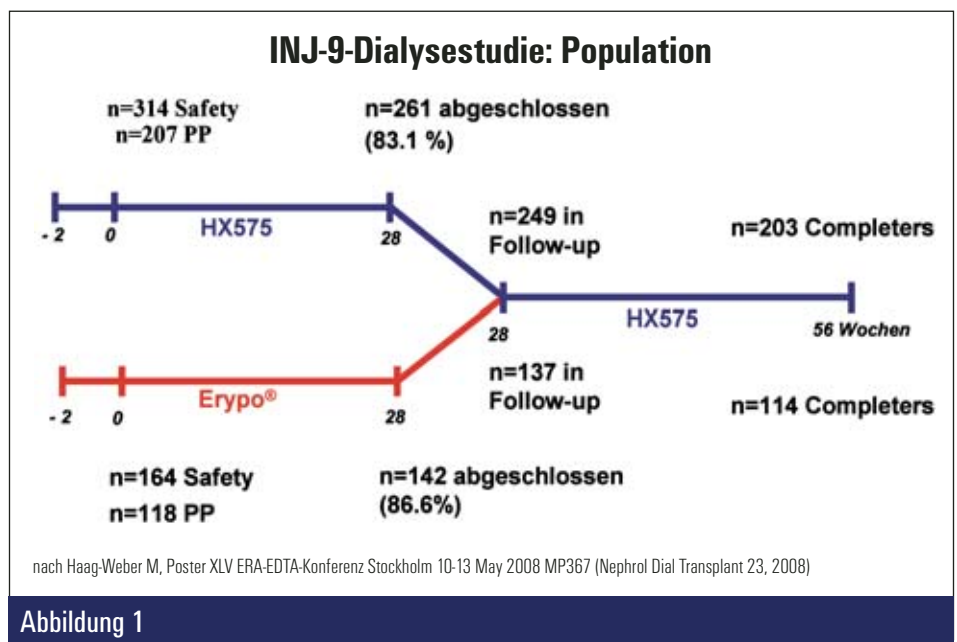
## Klinische Daten zum Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von intravenös appliziertem Epoetin alpha HX575

Das neu entwickelte rekombinante Epoetin alpha HX575 ist das erste Biosimilar, welches eine i. v.-Zulassung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Europäischen Union erhalten hat. Das Produkt wird unter den Handelsnamen Binocrit®, Epoetin alfa Hexal® und Abseamed® in Deutschland vermarktet.

Um die Effektivität und Sicherheit von HX575 im Vergleich zum Vergleichsprodukt Epoetin alpha (Erypo®, Janssen-Cilag/Ortho Biotech) nachzuweisen, wurde eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische Äquivalenzstudie im Rahmen der Anämiebehandlung bei Hämodialysepatienten durchgeführt. Die Applikationsart von Epoetin in dieser Studie war intravenös. In einer früheren Studie wurde bereits gezeigt, dass HX575 gut vertragen wird und die i. v.- Applikation effektiv war (*European Public Assessment report [EPAR] für Epoetin alpha 2008*).

### Studiendesign

Untersucht wurden stabile erwachsene Patienten, die seit mindestens 6 Monaten dreimal wöchentlich hämodialysiert wurden. Einschlusskriterien für die Studie waren stabile Hämoglobinwerte (10–13 g/dl) für mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn. Ferner wurde gefordert, dass die Patienten mit einer stabilen intravenösen Dosierung (< 25% Dosisänderung) der Referenzsubstanz Erypo dreimal wöchentlich für mindestens 8 Wochen vor Studienbeginn behandelt wurden. Weitere Einschlusskriterien waren Hämoglobinwerte im Zielbereich, CRP < 15 mg/l, Serumferritin > 100 µg/L oder Transferrinsättigung von > 20%. Ausgeschlossen wurden Patienten, die innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn Bluttransfusionen erhalten haben, oder wenn hämatologische, hepatische, immunologische oder infektiöse Vorerkrankungen bekannt waren. Immunsuppressive Therapie war weder bis zu 2



Monaten vor der Studie noch während der Studie erlaubt. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 – Test versus Referenz (Abb. 1). Im ersten Teil der Studie wurden die Patienten über 7 Monate doppelblind behandelt, wobei die ersten 6 Monate der Titration und die Wochen 25–28 der Evaluation dienten. Nach den 7 Monaten wurde ein 2. Teil der Studie angeschlossen, bei der alle Patienten mit HX575 entweder weiterbehandelt oder von Erypo auf HX575 umgestellt wurden. Insgesamt wurden 314 Pa-

Monaten vor der Studie noch während der Studie erlaubt.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 – Test versus Referenz (Abb. 1). Im ersten Teil der Studie wurden die Patienten über 7 Monate doppelblind behandelt, wobei die ersten 6 Monate der Titration und die Wochen 25–28 der Evaluation dienten. Nach den 7 Monaten wurde ein 2. Teil der Studie angeschlossen, bei der alle Patienten mit HX575 entweder weiterbehandelt oder von Erypo auf HX575 umgestellt wurden. Insgesamt wurden 314 Pa-

tienten mit HX575 und 164 mit Erypo behandelt. Den 2. Teil der Studie beendeten 317 Patienten (203 mit Weiterführung der HX575-Therapie und 114 mit Umstellung von Erypo auf HX575). Die Epoetin-Dosis wurde 1:1 von Erypo auf HX575 umgesetzt. Lagen die Hämoglobinwerte an zwei aufeinander folgenden Wochen außerhalb des Zielbereichs, wurde die Wochendosis um 25% verändert bis zu einer maximalen Dosis von 300 IU/kg/Woche. Hätte die Dosis über 300 IU/kg/Woche gesteigert werden müssen, wurde der Patient aus der Studie herausgenommen.

Untersuchungen auf Anti-Epoetin-Antikörper wurden zu Beginn, nach 12, 20, 28, 40, 48 und 56 Wochen durchgeführt. Als Nachweismethode für Anti-Epoetin-Antikörper wurde ein Radioimmunpräzipitationsassay (RIP) verwendet (*Tacey R, J Immunol Methods 283; 317-329, 2003*). Der Cutoff-Punkt für die spezifische Bindung des RIP-Assays wurde nach Analyse von 50 individuellen humanen Serumproben ermittelt (*Mire-Sluis A, J Immunol Methods 289:1-16, 2004*). Serumproben der Studienpatienten, die über dem 0,83% Cutoff-Level (*Mire-Sluis A, J Immunol Methods 289:1-16, 2004*) lagen, wurden weiter analysiert mittels eines validierten auf Zell-Basis beruhenden neutralisierenden Antikörperassays (NAB).

Der primäre Endpunkt der Studie Teil 1 war die absolute Veränderung des Hämoglobinwertes zwischen Screeningphase und Evaluationsperiode. Therapeutische Äquivalenz wurde postuliert, wenn der Unterschied der mittleren Hb-Veränderung zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht größer war als + 0,5 g/dl. Sekundäre Endpunkte waren der Verlauf der wöchentlichen Hb-Werte, Häufigkeit der Responder der Behandlung, Veränderung der Epoetin-Dosis und Erfordernis von Bluttransfusionen. Responder nach Definition I waren Patienten, bei denen der Ziel-Hb-Wert von 10 bis 13 g/dl zu Beginn und in der Evaluationsphase erreicht wurde. Grundlage für Definition II für Responder war die stabile Epoetin-Dosis (< 25% Dosisänderung) zu Beginn und in der Evaluationsphase.

Das Sicherheitsprofil erfasste die Dokumentation der unerwünschten Ereignis-

**Tabelle 1:**  
**INJ-9-Dialysestudie: Demografische Daten (Safety Population)**

	<b>HX575 (N = 314)</b>	<b>Erypo® (N = 164)</b>
<b>Altersverteilung</b>		
18-39 Jahre	28 ( 9%)	10 ( 6%)
40-64 Jahre	117 (37%)	74 (45%)
≥ 65 Jahre	169 (54%)	80 (49%)
<b>Primärerkrankung</b>		
Diabetes	76 (24%)	31 (19%)
Bluthochdruck	36 (12%)	25 (15%)
Interstitielle Nephritis	19 ( 6%)	9 ( 6%)
Chron. Glomerulonephritis	70 (22%)	44 (27%)
Zystennieren	26 ( 8%)	10 ( 6%)
Andere	87 (28%)	45 (27%)
<b>Zeit seit Primärdiagnose</b>	<b>105 (± 92) Monate</b>	<b>82 (± 67) Monate</b>
<b>Zeit seit Dialysestart</b>	<b>56 (± 57) Monate</b>	<b>54 (± 59) Monate</b>

nach Haag-Weber M, Poster XLV ERA-EDTA-Konferenz Stockholm 10-13 May 2008 MP367 (Nephrol Dial Transplant 23, 2008)

**Tabelle 2: INJ-9-Safety-Auswertung:**  
**Überblick über die häufigsten gemeldeten unerwünschten Ergebnisse**

Ereignis	Behandlung			
	HX575(n=314)		Erypo® (n=164)	
	n	%	n	%
Non-site specific procedural complications	94	29.9	46	28.0
Muskel bezogene Anzeichen und Symptome	78	24.8	39	23.8
Obere Atemwegsinfektion	71	22.6	41	25.0
Durchfall (ausschl. durch Infektion verursacht)	63	20.1	22	13.4
Übelkeit und Erbrechen	52	16.6	30	18.3
Untere Atemwegsinfektion und Lungenentzündung	44	14.0	29	17.7
Kardiovaskuläre Komplikationen	45	14.3	25	15.2
Vascular hypotensive disorders	48	15.3	21	12.8
Anzeichen und Symptome am Bewegungsapparat und Bindegewebe	41	13.1	24	14.6

(min. 10% der Patienten nach 28 Wochen Behandlung)

• **INJ-9: HX575 ist verträglich. Vergleichbares Sicherheitsprofil wie das Referenzpräparat**

nach Haag-Weber M, Poster XLV ERA-EDTA-Konferenz Stockholm 10-13 May 2008 MP367 (Nephrol Dial Transplant 23, 2008)

se, Analyse der Laborparameter, sowie Epoetin-Antikörper.

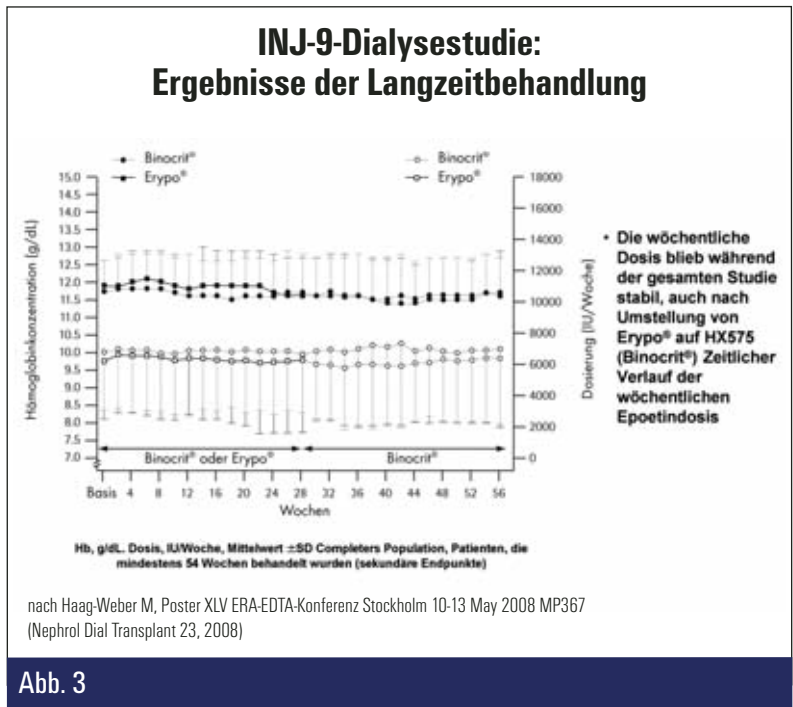
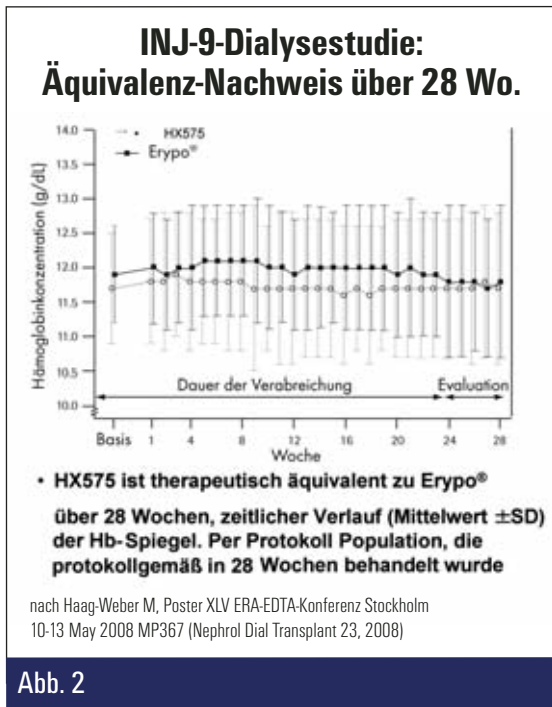
## Ergebnisse

Die demographischen und die medizinischen Basisdaten waren in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 1).

## Effektivität von HX575

Die primäre Endpunktanalyse basierte auf der per Protokoll behandelten Patientenpopulation. Es wurden alle Patienten analysiert, die die Studie ohne Protokollverletzung beendet hatten. Abbildung 2 zeigt, dass die mittleren Hb-Werte und auch die Epoetindosis in beiden Gruppen stabil geblieben sind. Die mittleren Hb-Werte lagen in der HX575-Gruppe zwischen 11,6 und 11,9 g/dl und in der Referenzgruppe zwischen

11,7 und 12,1 g/dl. Die mittlere wöchentliche Epoetin-Dosis lag zu Beginn in der HX575-Gruppe bei 7054 ± 3667 IU/Woche und in der Referenzgruppe bei 6623 ± 3629 IU/Woche. Die Differenz war statistisch nicht signifikant. Die mittlere absolute Dosisänderung zwischen Basis und Evaluationsperiode lag bei -469,9 ± 148,8 IU/Woche in der HX575-Gruppe und bei -642,2 ± 181,5 IU/Woche in der Referenzgruppe. Diese Ergebnisse zeigen, dass keine relevante Differenz hinsichtlich Dosisänderung in beiden Gruppen bestand. Die Äquivalenz bezüglich des primären Endpunktes konnte demonstriert werden (mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen: 0.084 g/dL; 95% CI: [-0.170; 0.338]). Während der doppelblinden Phase der Studie lag die Res-



ponderrate (mittlerer Hb-Wert 10 - 13 g/dl bei Studienbeginn und nach 7 Monaten) in beiden Gruppen bei 81%. Die Responderrate, definiert anhand der Dosisänderung, lag bei der HX575-Gruppe bei 69,6% und in der Referenzgruppe bei 64,4%. Die Transfusionsrate in dieser Zeit war bei 6,3% in der HX575-Gruppe und bei 3,1% in der Erypo-Gruppe.

Im 2. Teil der Studie (alle Patienten wurde mit HX575 behandelt) blieben die Hb-Werte und die Epoetinosis auch nach Umstellung von Erypo auf HX575 weiterhin konstant (Abb. 3). HX575 ist somit vergleichbar zu Erypo in Bezug auf stabile Hb-Werte und Dosisänderungen. Während der gesamten Studie wurden 451 Patienten mit HX575 behandelt. Dies entspricht 338 Patientenjahren.

#### Sicherheit von HX575

Alle Patienten, die auch nur eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Sicherheitsanalyse mit eingeschlossen. Während der gesamten Studie wurden 451 Patienten mit HX575 entsprechend 338 Patientenjahren und 164 Patienten mit der Referenzsubstanz (81,6 Patientenjahre) behandelt.

Unerwünschte Ereignisse wurden bei 93% in der HX575-Gruppe und bei 95% in der Erypo-Gruppe beobachtet. Die meisten unerwünschten Ereignisse wa-

ren mild. Die Inzidenz von Medikamenten-bezogenen unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen vergleichbar (0,21 Ereignisse pro Behandlungsjahr in der HX575-Gruppe, 0,11 Ereignisse pro Behandlungsjahr in der Referenzgruppe).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 37% in der HX575-Gruppe und bei 35% in der Erypo-Gruppe gefunden. Die Inzidenz pro Behandlungsjahr lag in der HX575-Gruppe bei 1,6 und in der Referenzgruppe bei 1,23. In der HX575-Gruppe sind 8,9% und in der Referenzgruppe 6,1% der Patienten verstorben. Die häufigste Todesursache waren kardiovaskuläre Ereignisse mit einer Inzidenz von 2,9% in der HX575-Gruppe und 3,0% in der Referenzgruppe. Alle Patienten, die an kardiovaskulären Problemen verstorben sind, hatten eine kardiale Vorerkrankung. Die Art der unerwünschten Ereignisse war ebenso vergleichbar in beiden Gruppen. Die gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren typisch für die Dialysepatienten und für eine Behandlung mit Epoetin (Tabelle 2).

Bei sechs Patienten wurden vorübergehend nicht-neutralisierende Antikörper gefunden (zwei in der HX575-Gruppe und vier in der Erypo-Gruppe). Bei keinem dieser Patienten wurden neutralisierende Antikörper festgestellt und kein

Patient zeigte Zeichen eines Hämoglobin- oder Retikulozyten-Abfalls oder andere Symptome einer Pure Red Cell Aplasia (PRCA). Es ergaben sich keine relevanten Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen Erypo und HX575.

#### Zusammenfassung

Unter i. v.-Therapie ist die therapeutische Wirksamkeit, die Sicherheit und das Nebenwirkungsprofil vergleichbar zum Referenzprodukt (Erypo). Die Dosierung bleibt nach Umstellung von Erypo auf HX575 auch über 56 Wochen stabil. Gemeldete unerwünschte Ereignisse sind typisch für Dialysepatienten und typisch für eine Epoetin-Behandlung. Es wurden keine relevanten Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen HX575 und Erypo gefunden. Es wurden unter i. v.-Therapie keine PRCA nachgewiesen. Insgesamt wurden im Rahmen dieser Studie Sicherheitsdaten über 338 Patientenjahre mit HX575 dokumentiert. Eine weitere klinische Studie, bei der 1500 Hämodialysepatienten über sechs Monate intravenös mit HX575 behandelt werden, ist derzeit in der Rekrutierungsphase.

**Prof. Marianne Haag-Weber**  
Klinikum St. Elisabeth  
Straubing  
marianne.haag-weber@kfh-dialyse.de

# Binocrit®

Ein neues Epoetin alfa

- Qualität
- Sicherheit\*
- Wirksamkeit

#### FACHKURZINFORMATION

**BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Binocrit 1000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Binocrit 2000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Binocrit 3000 I.E./0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Binocrit 4000 I.E./0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Binocrit 5000 I.E./0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Binocrit 6000 I.E./0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Binocrit 8000 I.E./0,8 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Binocrit 10 000 I.E./1 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. **ZUSAMMENSETZUNG:** 1 Fertigspritze enthält 1000 I.E. / 2000 I.E. / 3000 I.E. / 4000 I.E. / 5000 I.E. / 6000 I.E. / 8000 I.E. / 10000 I.E. entsprechend 8,4 µg / 16,6 µg / 25,2 µg / 33,6 µg / 42,0 µg / 50,4 µg / 67,2 µg / 84,0 µg Epoetin alfa. **DARREICHUNGSFORM:** Injektionslösung in einer Fertigspritze, Klare, farblose Lösung. **WIRKSTOFFGRUPPE:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, ATC-Code: B03XA01. **ANWENDUNGSGBIET:** Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei Kindern und Erwachsenen unter Hämodialysebehandlung und bei Erwachsenen unter Peritonealdialysebehandlung. Behandlung der schweren symptomatischen renalen Anämie bei Erwachsenen mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Behandlung der Anämie und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen oder multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes (z.B. kardiovaskulärer Status, vorbestehende Anämie bei Beginn der Chemotherapie) besteht. Zur Reduktion von Fremdblut kann Binocrit vor einem großen elektiven orthopädischen Eingriff bei Erwachsenen ohne Eisenmangel angewendet werden, bei denen ein hohes Risiko von Transfusionskomplikationen zu erwarten ist. Es sollte nur bei Patienten mit mittelschwerer Anämie (z. B. Hb 10-13 g/dl) und einem erwarteten Blutverlust von 900-1800 ml angewendet werden, die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten, die unter der Behandlung mit irgendeinem Erythropoetin an einer Erythroblastopenie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) erkranken, sollten kein Binocrit oder ein anderes Erythropoetin erhalten. Unkontrollierter Bluthochdruck. Patienten, bei denen keine adäquate Thromboseprophylaxe durchgeführt werden kann. Bei Patienten, die für einen größeren elektiven orthopädischen Eingriff vorgesehen sind und die nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können, ist die Anwendung von Epoetin alfa bei folgenden Vor-, Begleit- oder Grunderkrankungen kontraindiziert: schwere koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, vaskuläre Erkrankung der Karotiden oder zerebrovaskuläre Erkrankung; bei Patienten mit vor kurzem eingetretenem Herzinfarkt oder zerebrovaskulärem Ereignis. **SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT:** Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Daraus folgt: Bei Patientinnen mit chronischer Niereninsuffizienz sollte Epoetin alfa in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt. **INHABER DER ZULASSUNG:** Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl. **ABGABE:** Rezept- und Apothekenpflichtig. **LOKALE ANSPRECHPARTNER:** Sandoz GmbH, Brunner Strasse 59, A-1235 Wien. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

\* „Sicherheit“ im Sinne der Gesamtheit der Faktoren und Prozesse, die geeignet sind, die Arzneimittelanwendung so zu gestalten, dass nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft ein optimaler therapeutischer Effekt erzielt wird und bei bestimmungsgemäßem Gebrauch der Nutzen das Risiko übersteigt (vgl. Richter-Böhm, pharmazeutisch-medizinisches Lexikon 1989). Wirksamkeit und klinische Sicherheit in Bezug auf Nebenwirkungsprofil und Immunogenität von Binocrit® konnte in umfangreichen klinischen Studien gezeigt werden. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch besteht daher ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Als Maßnahme zur Gewährleistung der sicheren Anwendung von Binocrit® wird, wie bei allen Biopharmazeutika, ein behördlich approbierter Risiko-Management-Plan umgesetzt (EPAR European Public Assessment Report-Binocrit®).

Mit Verantwortung in die Zukunft



**SANDOZ**