

Thesis Title Bioequivalence Study of the Biosimilar 4000 IU Recombinant Human Erythropoietin Alpha Espogen[®] and Eprex[®] in Healthy Thai Male Volunteers

Author Miss Kornkamon Jintatham

Degree Master of Science (Pharmacology)

Thesis Advisory Committee

Assoc. Prof. Noppamas Rojanasthien, M.D.	Chairperson
Asst. Prof. Sukit Roongapinun, M.D.	Member
Assoc. Prof. Maleeya Manorot, M.D.	Member
Assoc. Prof. Dr. Chaichan Sangdee	Member
Assoc. Prof. Dr. Supanimit Teekachunhatean, M.D.	Member

ABSTRACT

Anemia is common complication in people with kidney disease and has an increased rate of death and heart failure. Recombinant human erythropoietin can improve symptoms of anemia. The objective of this study was to compare the bioequivalence of two formulations of 4000-IU recombinant human erythropoietin alpha Espogen[®] (LG Life Sciences, Ltd., Korea) and Eprex[®] (Vetter Langenargen, Germany) after a single subcutaneous administration to twenty healthy Thai male volunteers in a randomized crossover fashion. The washout period between each treatment was 3 weeks. After drug administration, serial blood samples were collected over a period of 120 h. Plasma erythropoietin concentrations were determined by ELISA and pharmacokinetic parameters were analyzed by non-compartmental analysis. Bioequivalence analysis (ANOVA) was carried out using logarithmically transformed data of AUC and C_{max}. Bioequivalence was obtained according to 90% confidence interval of the difference between the formulations

within 0.8-1.25. The results showed that the average elimination half-lives of Espogen[®] (45.4 h) and Eprex[®] (43.0 h) were comparable. The median T_{max} of Espogen[®] (14.0 h, range 8-24 h) was slightly slower than those of Eprex[®] (12.0 h., range 6-24 h) with the mean (90% CI) for T_{max} difference of 2.4 (0.18-4.6) h (bioequivalence range ± 2.5 h). The ANOVA shows no statistically significant differences between the AUC and C_{max} values with respect to formulation effects of both preparations. The means (90% CI) for the ratio $\frac{T_{test}}{Reference}$ of AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} were 1.11 (1.04 –1.18), 1.13 (1.05-1.23), and 1.06 (0.95-1.17), respectively. These values were within the bioequivalence range, thus, our study demonstrates the bioequivalence of the two preparations.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษาชีวสมมูลของไบโอสิมิลาร์ 4000 ยูนิท รีคอมบิแนนท์อีวแมนอิริโทรโพอิดินแอลฟา เอสโพเจน[®] และยาอิเพรก[®] ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี

ผู้เขียน นางสาวกรกมล จินตธรรม

ปริญญา วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

รศ. พญ. นพมาศ โรจนเสถียร	ประธานกรรมการ
ผศ. นพ. สุกิจ รุ่งภินันท์	กรรมการ
รศ. พญ. มาลียาม โนรอด	กรรมการ
รศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี	กรรมการ
รศ. ดร. นพ. ศุภนimit ภิรมหุณหเชียร	กรรมการ

บทคัดย่อ

โรคโลหิตจางเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตและทำให้อัตราการเสียชีวิตและภาวะหัวใจวายเกิดเพิ่มขึ้นได้ ซึ่งรีคอมบิแนนท์อีวแมนอิริโทรโพอิดินสามารถบรรเทาอาการของโรคนี้ได้ การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาชีวสมมูลของไบโอสิมิลาร์ 4000 ยูนิท รีคอมบิแนนท์อีวแมนอิริโทรโพอิดินแอลฟา เอสโพเจน[®] และยาอิเพรก[®] ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดีโดยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังครั้งเดียว โดยศึกษาแบบสุ่มไขว้ เว้นระยะห่างการให้ยานาน 3 สัปดาห์ เก็บตัวอย่างเลือดก่อนฉีดยาและหลังจากฉีดยาเป็นระยะๆจนครบ 120 ชั่วโมง นำพลาสมาไปตรวจวัดความเข้มข้นของอิริโทรโพอิดินด้วยวิธี ELISA และวิเคราะห์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์แบบจำลองไม่ใช้ห้อง การวิเคราะห์ชีวสมมูลทำโดยทางสถิติเปรียบเทียบความแตกต่างของพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของอิริโทรโพอิดินและเวลาและค่าความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาที่แบ่งเป็นค่าล็อกและความแตกต่างของเวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาระหว่างรีคอมบิแนนท์อีวแมนอิริโทรโพอิดินแต่ละชนิดโดยวิธีอะโนวา จะถือว่ายาทั้งสองมีชีวสมมูลกัน ต่อเมื่อค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของสัดส่วนพารามิเตอร์ระหว่างยาทั้งสองอยู่ในช่วงที่ยอมรับตามหลักสากล คือ

0.80-1.25 ผลการศึกษาพบว่า ค่าครึ่งชีวิตของเอสโพเจน® (45.4 ชั่วโมง) และ อีเพรก® (43.0 ชั่วโมง) ไม่มีความแตกต่างกัน ค่ามัธยฐานของเวลาที่ระดับยาสูงสุดของ เอสโพเจน® มีค่าเท่ากับ 14 ชั่วโมง (พิสัย 8-12 ชั่วโมง) ซ้ำกว่ายาอีเพรก® ซึ่งมีค่าเท่ากับ 12 ชั่วโมง (พิสัย 6- 12 ชั่วโมง) อยู่เพียงเล็กน้อยโดยมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างค่ามัธยฐานของเวลาที่ระดับยาสูงสุดเท่ากับ 2.4 ชั่วโมง (ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 90 เท่ากับ 0.18-4.6 ชั่วโมง โดยมีช่วงของชีวิตสมมูลที่ยอมรับคือ ± 2.5 ชั่วโมง) เมื่อหาความแตกต่างของพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของอิริโทรโพอิตินและเวลา และค่าความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาระหว่างรีคอมบิแนนท์อิวแมนอิริโทรโพอิตินแต่ละชนิดโดยวิธีอะโนวา ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และอัตราส่วนของค่าเฉลี่ยของเอสโพเจน® ต่ออีเพรก® (ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 90) ของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-120 ชั่วโมง, พื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-8 ชั่วโมง และ ความเข้มข้นสูงสุด เท่ากับ 1.11 (พิสัย 1.04-1.18), 1.13 (1.05-1.23) และ 1.06 (0.95-1.17) ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในช่วงของชีวิตสมมูลที่ยอมรับคือ 0.80-1.25 การศึกษานี้จึงสรุปว่า ยาทั้งสองมีชีวสมมูลกัน