

Кафедра нефрологии МГМСУ им. Евдокимова
Сеть нефрологических и диализных клиник Б. Браун Авитум в РФ

Нефрогенная анемия – современные тренды терапии

Валерий Шило

Хабаровск, 28 сентября 2018

Конференция РДО в Дальневосточном
Федеральном Округе «Актуальные вопросы нефрологии»



Разделы презентации

Тренды в лечении анемии

Практические аспекты лечения нефрогенной анемии

**Новый отечественный биосимиляр дарбэпоэтина альфа BCD-066 –
эффективность и безопасность фармакоэкономические**

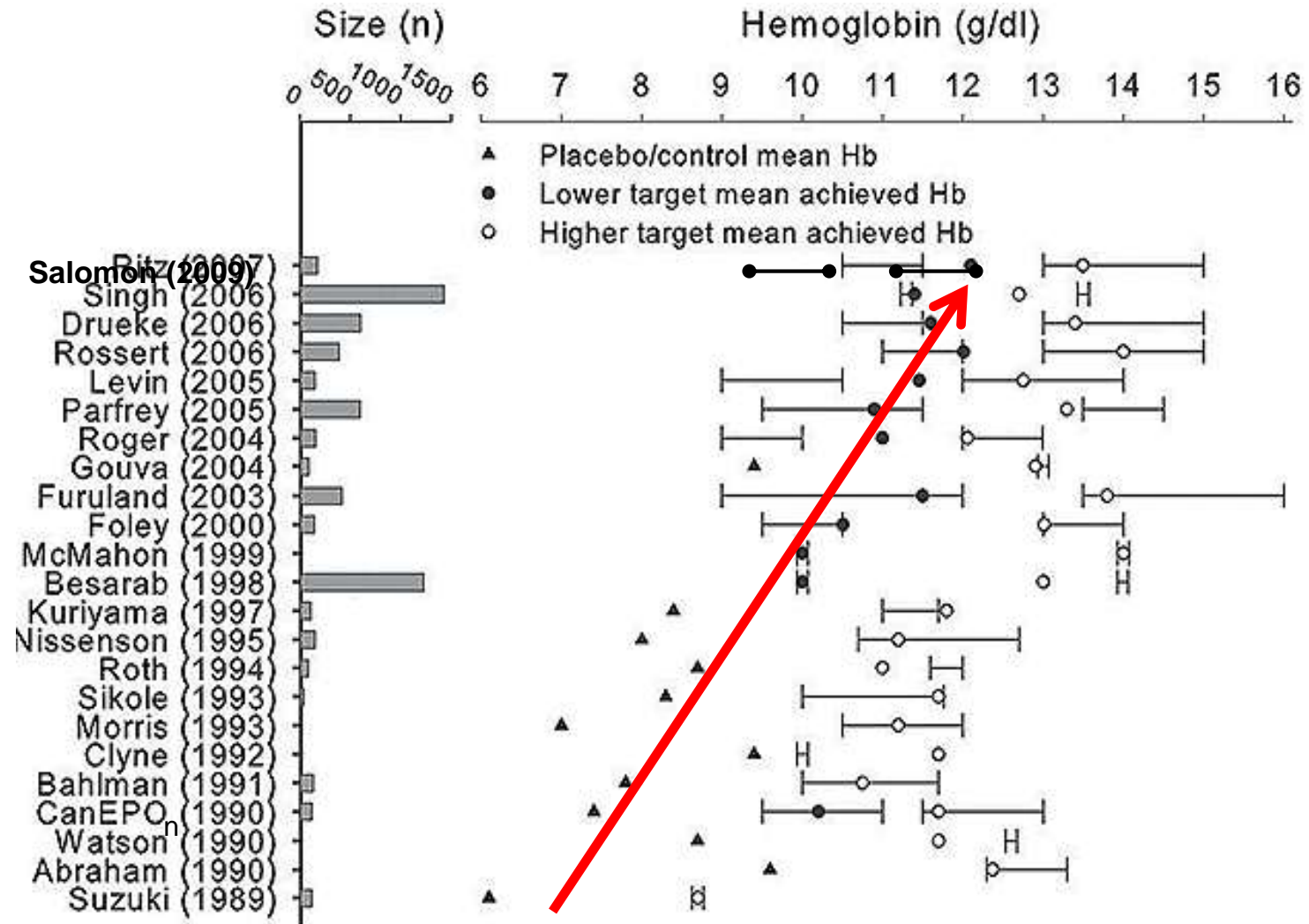
фармакоэкономические аспекты лечения нефрогенной анемии

Три ветви исследования EPO-Study

Достигнутые уровни Hb:

- 1) 7.4 г/дл (n=40) плацебо
- 2) 10.2 г/дл (n=40) – самое значимое улучшение самочувствия
- 3) 11.7 г/дл (n=38) – дискретное дальнейшее улучшение самочувствия

Нормализация уровня гемоглобина ?



HD **Besarab**

The New England Journal of Medicine

THE EFFECTS OF NORMAL AS COMPARED WITH LOW HEMATOCRIT VALUES IN PATIENTS WITH CARDIAC DISEASE WHO ARE RECEIVING HEMODIALYSIS AND EPOETIN

ANATOLE BESARAB, M.D., W. KLINE BOLTON, M.D., JEFFREY K. BROWNE, Ph.D., JOAN C. EGRE, Ph.D., ALLEN R. NISSENSON, M.D., DOUGLAS M. OKAMOTO, Ph.D., STEVE J. SCHWARZ, M.D., AND DAVID A. GOODKIN, M.D.

ABSTRACT

Background In patients with end-stage renal disease, anemia develops as a result of erythropoietin deficiency, and recombinant human erythropoietin (epoetin) is prescribed to correct the anemia partially. We examined the risks and benefits of normalizing the hematocrit in patients with cardiac disease who were undergoing hemodialysis.

Methods We studied 1233 patients with clinical evidence of congestive heart failure or ischemic heart disease who were undergoing hemodialysis: 618 patients were assigned to receive increasing doses of epoetin to achieve and maintain a hematocrit of 37 percent, and 615 were assigned to receive placebo. In the

ation of this study, we found that 69 percent of the patients had hematocrits of 27 to 33 percent, 15 percent had values below 27 percent, and 16 percent had values above 33 percent (unpublished data). Yet the normal ranges for hematocrit values are 37 to 48 percent for women and 42 to 52 percent for men,¹ prompting the question of whether increasing the doses of epoetin would benefit patients who are undergoing hemodialysis. Cerebral oxygen delivery among patients with ischemic cerebrovascular disease, for example, is maximal when the hematocrit is 40 to 45 percent.²

HD **Canadian-European**

Double-Blind Comparison of Full and Partial Anemia Correction in Incident Hemodialysis Patients without Symptomatic Heart Disease

Patrick S. Parfrey,* Robert N. Foley,[†] Barbara H. Wittreich,[‡] Daniel J. Sullivan,[§] Martin J. Zagar,[‡] and Dieter Frei,[‡] for the Canadian European Study Group

 16: 2180–2189, 2005

Попытки нормализации гемоглобина в популяции ХБП не улучшают клинические исходы, за исключением повышения качества жизни у молодых пациентов

CKD USA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease

Ajay K. Singh, M.B., B.S., Lynda Szczech, M.D., Kezhen L. Tang, Ph.D., Huiman Barnhart, Ph.D., Shelly Sapp, M.S., Marsha Wolfson, M.D., and Donal Reddan, M.B., B.S., for the CHOIR Investigators*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 16, 2006 VOL. 355 NO. 20

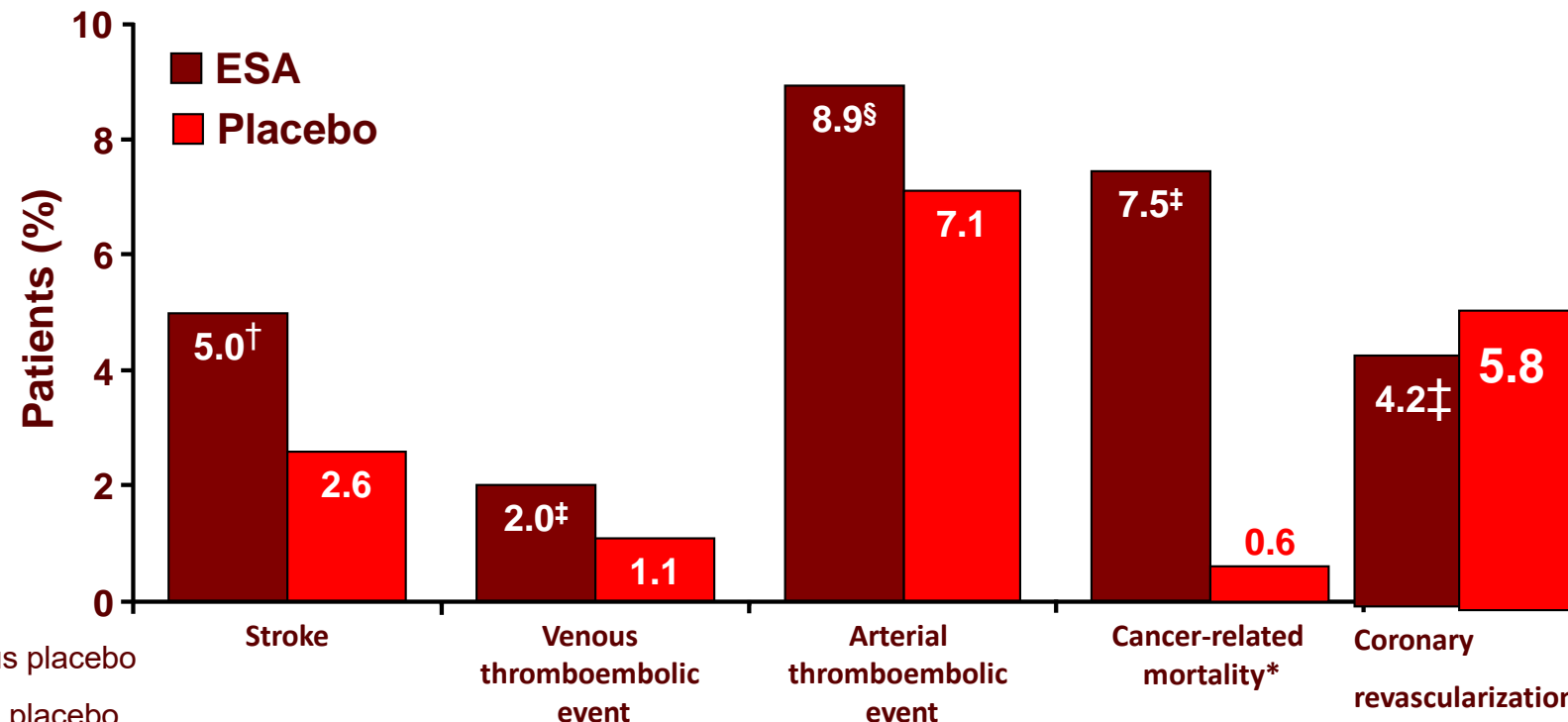
Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia

Tilman B. Drüeke, M.D., Francesco Locatelli, M.D., Naomi Clyne, M.D., Kai-Uwe Eckardt, M.D., Iain C. Macdougall, M.D., Dimitrios Tsakiris, M.D., Hans-Ulrich Burger, Ph.D., and Armin Scherhag, M.D., for the CREATE Investigators*

Besarab A et al. *N Engl J Med* 1998;339:584–590; Drüeke TB et al. *N Engl J Med* 2006;355:2071–2084; Parfrey et al. *JASN* 16: 2180, 2005; Singh AK et al. *N Engl J Med* 2006;355:2085–2098;

Данные по безопасности в исследовании TREAT

- Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT)
 - Randomized, placebo-controlled, double-blind trial: 623 sites, 24 countries, 4038 patients (2012 darbepoetin alfa)
 - Primary endpoint: composite outcomes of death or a cardiovascular event and of death or end-stage renal disease



[†], p<0.001 versus placebo

[‡], p=0.02 versus placebo

[§], p=0.04 versus placebo

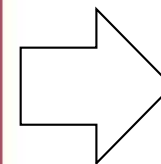
KDIGO 2012

Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease



- При необходимости лечения анемии сначала Fe, затем ЭСП
 - Баланс эффект/риски
 - Ферритин ≤ 500 ; TSAT $\leq 30\%$
- ЭСП с осторожностью при новообразованиях и ОНМК
- Целевой Hb
 - Избегать < 90 г/л и > 130 г/л
 - Поддерживать 90-115 г/л
- Индивидуализация (КЖ)
- Избегать быстрого наращивания доз ЭСП

Выбор ЭСП
Эффективность
Безопасность
Удобство применения
Стоимость



Только проверенные
биосимиляры!

Целевые уровни Hb: ERBP против KDIGO

ХБП



Не на диализе

На диализе

Должны быть приняты во внимание факторы риска развития инсульта, наличия активного новообразования, или история злокачественных новообразований, когда определяется соотношение польза/риск назначения ЭСА. Однако, это не абсолютные противопоказания к лечению ЭСА, и нефролог должен обсудить их пациентом, взвесив с ним соотношение польза/риск.

- Индивидуализация
- Уровень Hb не должен падать ниже 10 г/дл
- Не позволять падение Hb ниже 10 г/дл у пациентов низкого риска, у пациентов с очевидной пользой для качества жизни, начинать на более высоких уровнях Hb (не более 12 г/дл)
- у пациентов высокого риска инициация для поддержания Hb ~ 10 г/дл при поддерживающей терапии
- у пациентов с ИБС с ухудшающимися симптомами сопровождающимися анемией, старт ЭСА терапии начинать на более высоких уровнях Hb (не более 12 г/дл)

- Индивидуализация
- Не позволять падение Hb ниже 10 г/дл у пациентов

ERBP около 11 g/dl



KDIGO < 10 г/дл

- нет ЭСА терапии при Hb ≥ 10 г/дл
- индивидуализация при Hb < 10 г/дл

- у пациентов высокого риска инициация при Hb 9-10 г/дл для поддержания Hb ~ 10 г/дл при поддерживающей терапии

пациентов при более высоких Hb повышается качество жизни и ЭСА терапия может быть начата при выше 10 г/дл

Российские национальные рекомендации: целевой уровень гемоглобина

Рекомендации

Целевой уровень гемоглобина для всех пациентов с ХБП рекомендован в диапазоне 10-12 г/дл.

Приближаться к верхней границе рекомендовано:

- у пациентов низкого риска (молодых, относительно сохранных),*
- пациентов со стенокардией и другими проявлениями ИБС, у которых снижение уровня гемоглобина приводит к усилению симптомов ишемии*
- пациентов, демонстрирующих улучшение качества жизни при более высоких значениях гемоглобина.*

У пациентов высокого риска, особенно больных с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инсультом, неишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию, применять ССЭ следует осторожностью. У таких больных уровень гемоглобина должен приближаться к нижней границе целевого диапазона.

У всех взрослых пациентов не рекомендовано применять ССЭ для умышленного повышения уровня гемоглобина >13 г/дл

Необходимость индивидуализации уровня Нв продиктована гетерогенностью популяции больных с ХБП



Разделы презентации

Тренды в лечении анемии

Практические аспекты лечения нефрогенной анемии

Новый отечественный биосимиляр дарбэпоэтина альфа BCD-066 –
эффективность и безопасность фармакоэкономические

фармакоэкономические аспекты лечения нефрогенной анемии

Стимуляторы эритропоэза

I. Препараты рчЭПО

Эпоэтин-альфа (Эпрекс)

Эпоэтин-бета (Рекормон)

Биоаналоги эпоэтинов

II. Дарбэпоэтин альфа (Аранесп)

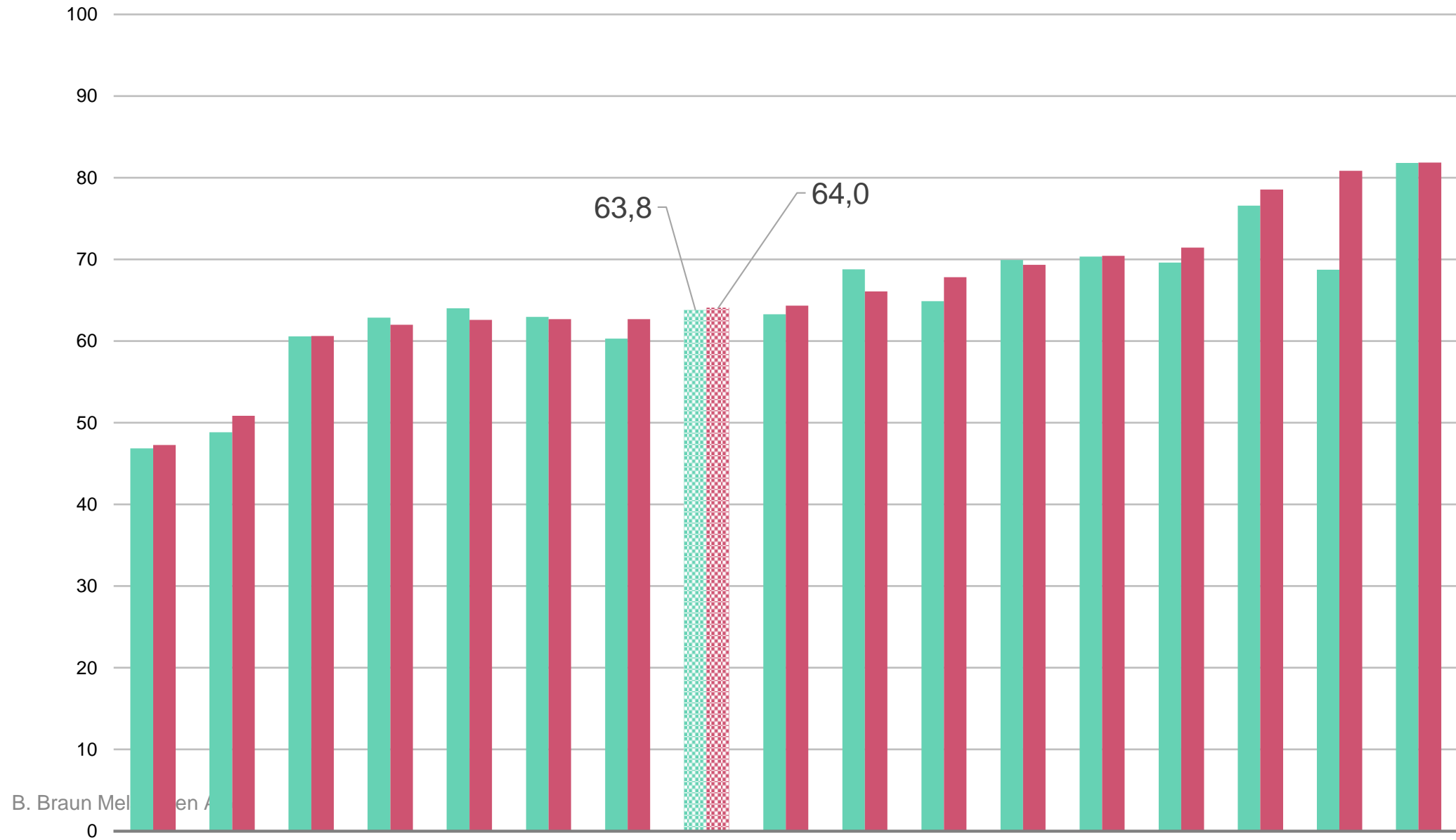
Биоаналоги дарбэпоэтина

III. CERA (Мирцера)

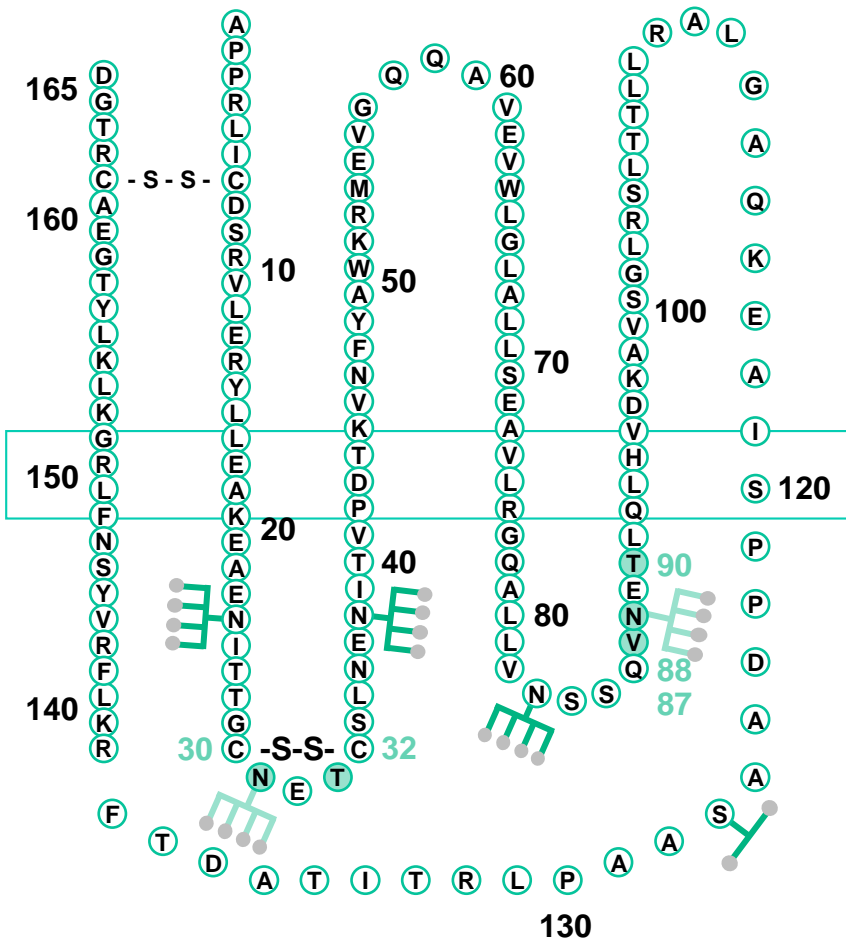
IV. Эпомиметические пептиды -Пегинсатид
(Гематид, Омонтис)


V. Ингибиторы пролилгидралазы/
стабилизаторы HIV


Hemoglobin $\geq 10 \leq 12$ g/dl ($\geq 6,2 \leq 7,4$ mmol/l) in % (2016 vs 2017)



Дарбэпоэтин альфа обладает иной структурой молекулы, позволяющей дополнительное гликозилирование



 Дополнительная N-связанная углеводная цепь

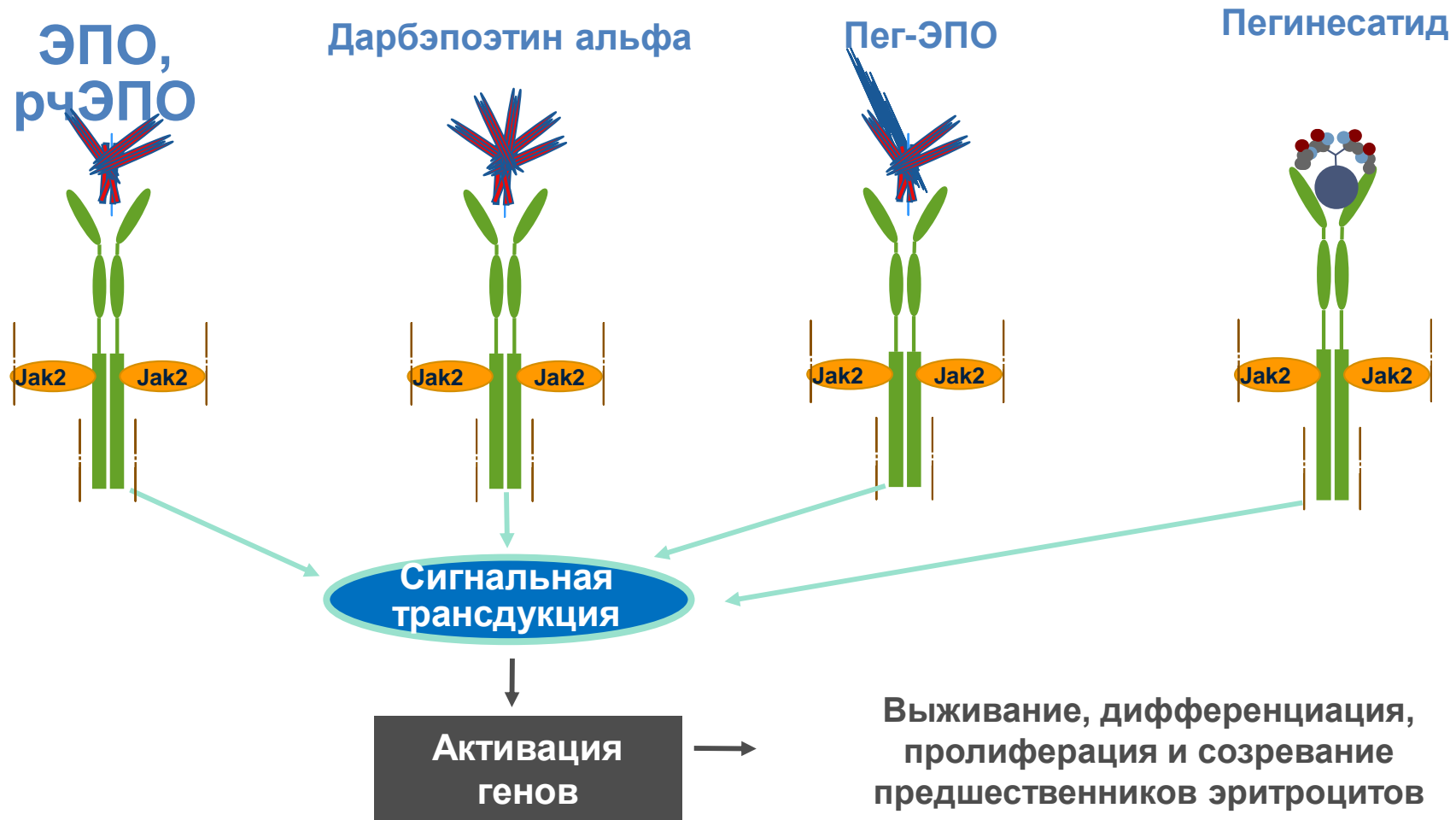
 Замененные аминокислоты

Замененные аминокислоты

- Ala—30---ASN
- His—32—Thr
- Pro—87—Val
- Trp—88—Asn
- Pro—90-- hr

Adapted from Lin F-K, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82:7580-7584 and Elliott S, et al. *Nature Biotechnol*. 2003;21: 414-421

Активация ЭПО рецептора - механизм, свойственный всем эритропоэз стимулирующим белкам

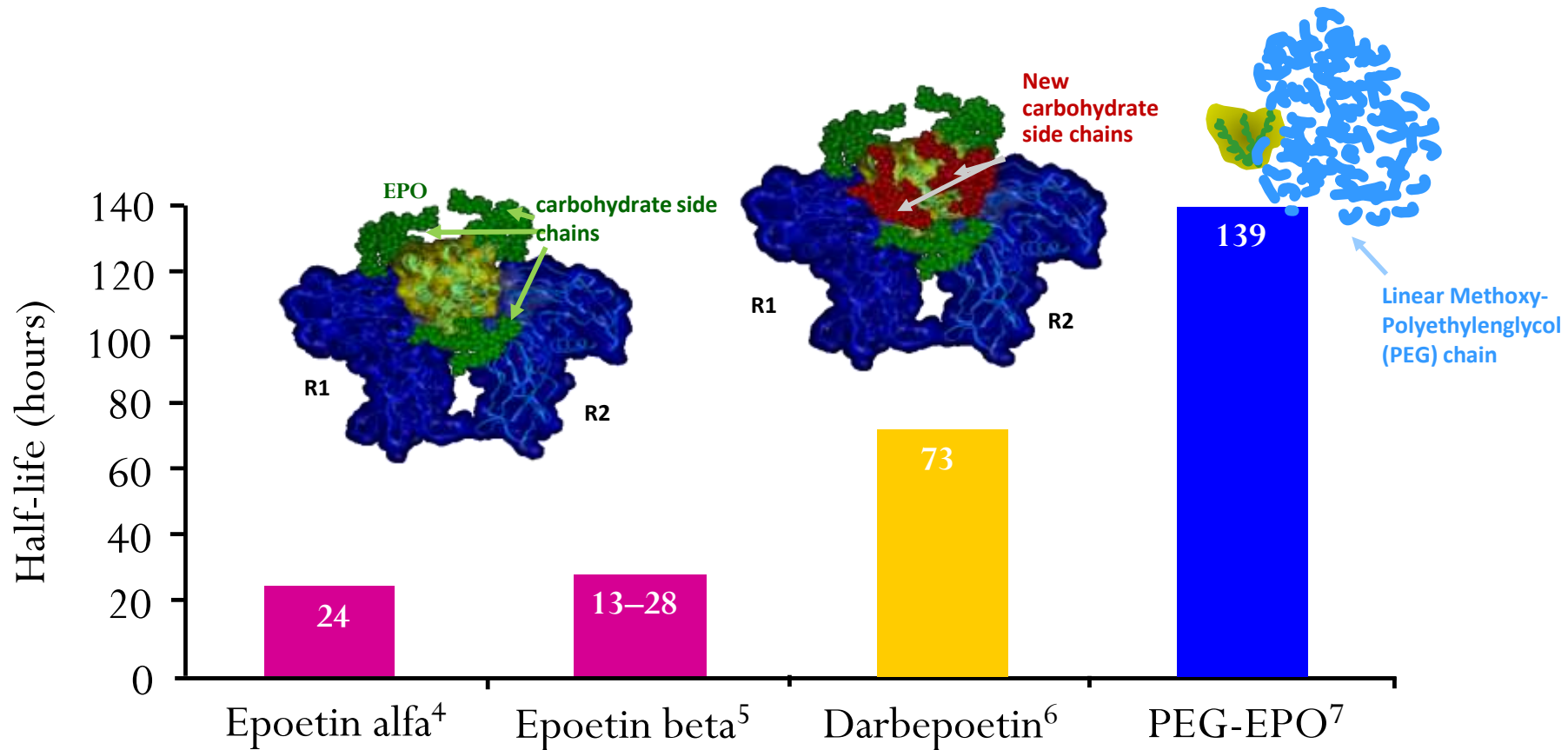


Constantinescu et al. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10(1):18–23. Elliott et al. *Exp Hematol* 2008;36:1573–84.

Tillmann et al. *Kidney Int* 2006;69:60–7. Qui et al. *J Biol Chem* 1998;273:11173–6. Wrighton et al. *Nat Biotechnol* 1997;15:1261–5.

Kiss et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:331–40. MacDougall. *Am J Kidney Dis* 2012;59(3):444–51.

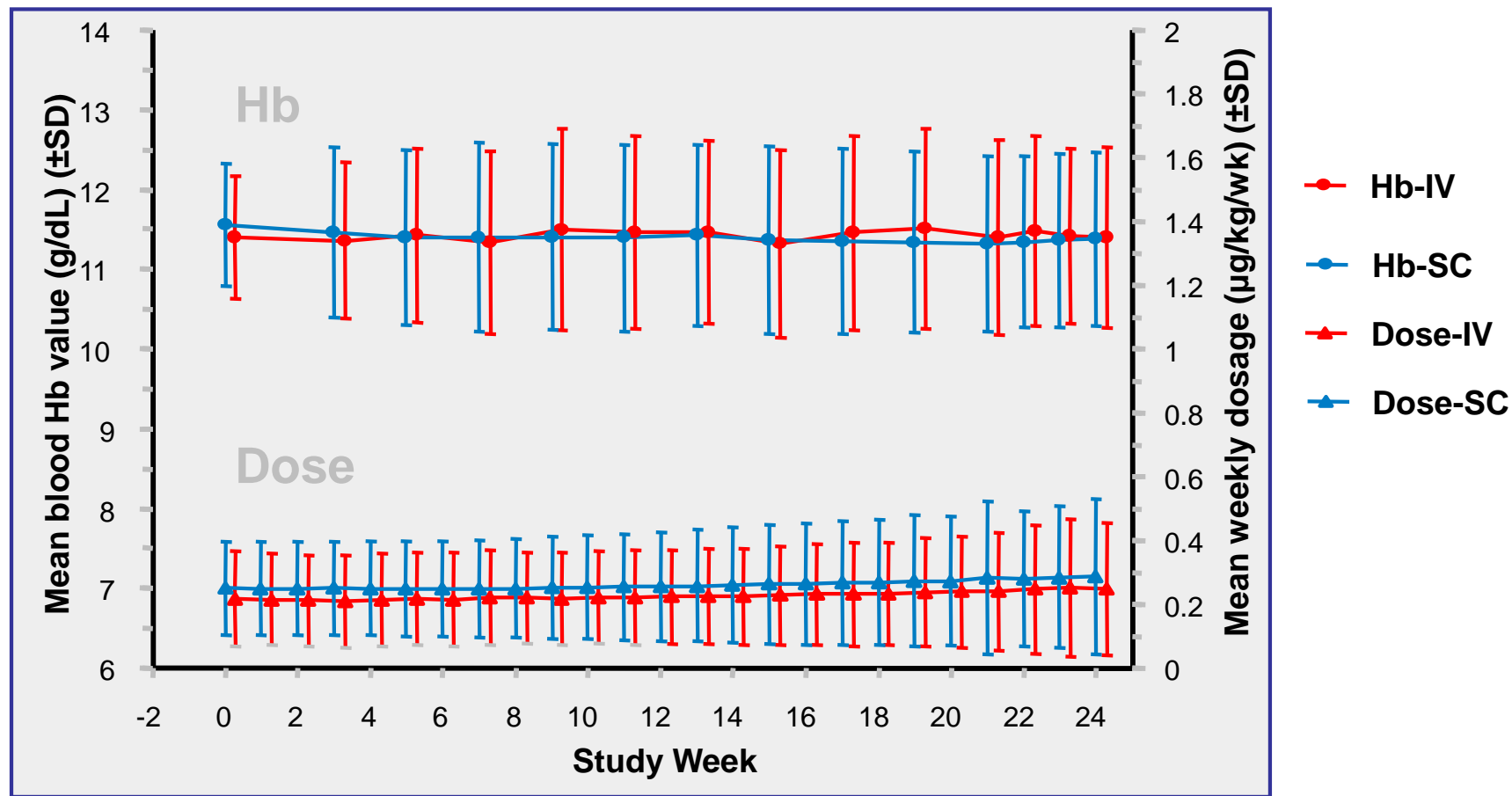
...Однако ССЭ имеют различный фармакокинетический профиль



¹Agarwal AK, et al. *J Intern Med* 2006; ²Carrera F, et al. *NDT* 2006; ³Locatelli F, et al. *Kidney Int* 2001; ⁴Eprex® (Epoetin alfa) SmPC, Janssen-Cilag; ⁵NeoRecormon® (epoetin beta) SmPC, Roche; ⁶Aranesp® (darbepoetin alfa) SPC Amgen. ⁷Mircera® (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta) SPC, Roche

Уровень гемоглобина можно поддерживать при введении ДА 1 раз в 2 недели

HD
Q2W



Разделы презентации

Тренды в лечении анемии

Практические аспекты лечения нефрогенной анемии

**Новый отечественный биосимиляр дарбэпоэтина альфа BCD-066 –
эффективность и безопасность фармакоэкономические**

фармакоэкономические аспекты лечения нефрогенной анемии

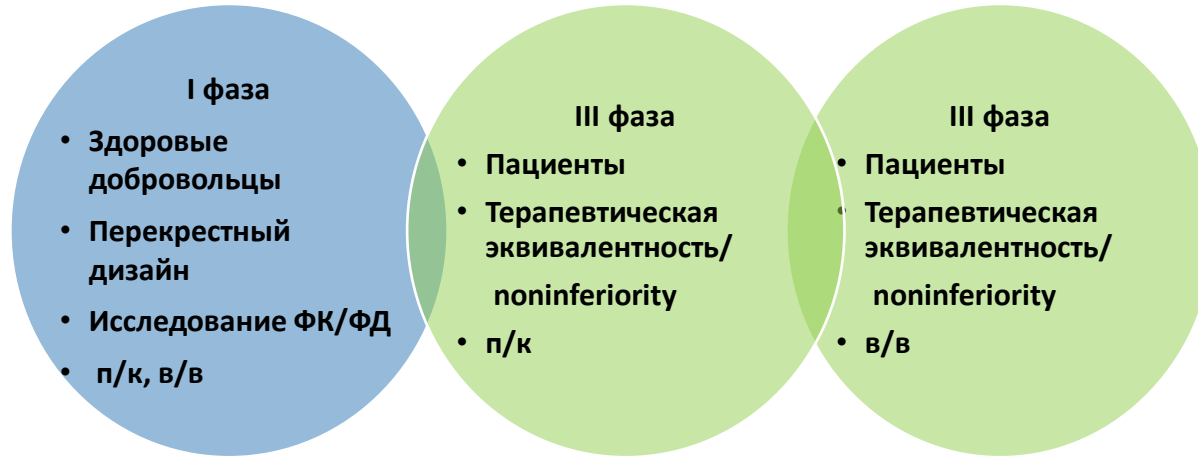
Принципы разработки биоаналогов в нефрологии



Сравнительные доклинические исследования показали, что VCD-066 не имеет отличий от референтного препарата дарбэпоэтина альфа по всем исследованным параметрам

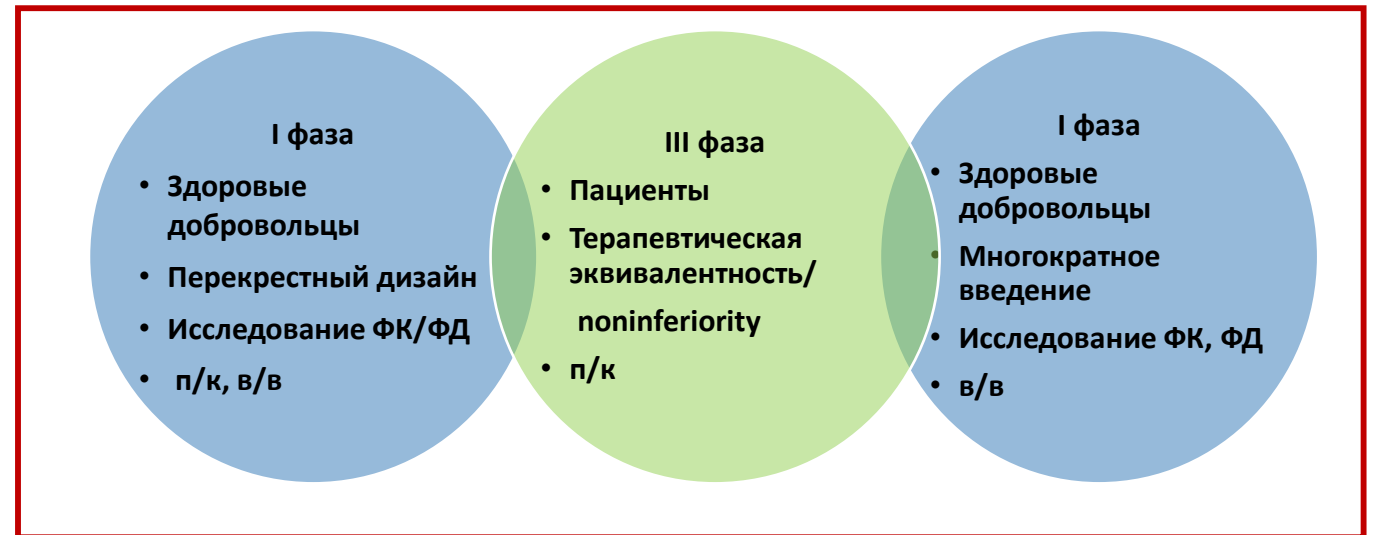
	Тип исследования	Объект/субъект исследования	Результаты
<i>In vitro</i>	Исследования белка	<ul style="list-style-type: none"> - Чистота и гомогенность - Молекулярная масса - Аминокислотный состав - Содержание свободных сульфгидрильных групп и дисульфидных связей - Профиль гликозилирования - Анализ изоформ - Вторичная и третичная структуры - Специфическая активность 	Молекулы дарбэпоэтина альфа в составе препаратов VCD-066 и Аранесп эквивалентны
	Доклиническая фармакокинетика	Мыши	Фармакокинетический профиль препаратов VCD-066 и Аранесп эквивалентен
<i>In vivo</i>	Острая токсичность	Мыши Крысы	<ul style="list-style-type: none"> • Специфическое стимулирующее действие в отношении красного костномозгового ростка, отсутствие различий в силе эффекта • Отсутствие токсических эффектов в отношении общего состояния животных, а также строения и функционирования основных органов и систем при подкожном и внутривенном путях введения
	Хроническая токсичность	Крысы Собаки	<ul style="list-style-type: none"> • Аналогичный спектр токсикологического действия • Отсутствие значимых изменений клинических и лабораторных показателей
	Местно-раздражающее действие	Мыши Крысы Собаки	Отсутствие местно-раздражающего действия обоих препаратов
	Иммуногенность	Крысы	Частота появления антител к рчЭПО, обусловленного введением высоких доз заведомо чужеродного для данного вида животных белка, для обоих препаратов не различалась

Общие рекомендации для клинических исследований биоаналогов рекомбинантных эритропоэтинов



ИЛИ

Клиническая разработка
препарата BCD-066
(дарбэпоэтин альфа)



В рамках клинической разработки препарата VCD-066 проведено 2 исследования I фазы

КИ	Участники	Дизайн КИ	Результаты
VCD-066-1 (Фаза I)	Здоровые добровольцы (n=74)	Международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое перекрестное КИ ФК, ФД и переносимости после <u>однократного п/к и в/в введения препаратов VCD-066 и Аранесп</u>	<ul style="list-style-type: none">• Доказана эквивалентность ФК и ФД• Аналогичные профили безопасности• Отсутствие иммуногенности
VCD-066-3 (Фаза I)	Здоровые добровольцы (n=56)	Двойное слепое сравнительное рандомизированное в параллельных группах исследование ФК, ФД, переносимости и безопасности после <u>многократного в/в введения препаратов VCD-066 и Аранесп</u>	<ul style="list-style-type: none">• Доказана эквивалентность ФК и ФД• Аналогичные профили безопасности• Отсутствие иммуногенности

BСD-066-2: Клиническое исследование III фазы

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах эффективности и безопасности препаратов BСD-066 и Аранесп в терапии анемии у больных ХБП, находящихся на гемодиализе



n=196

ХБП 5д

Предшествующая терапия рчЭПО ≥ 3 мес:

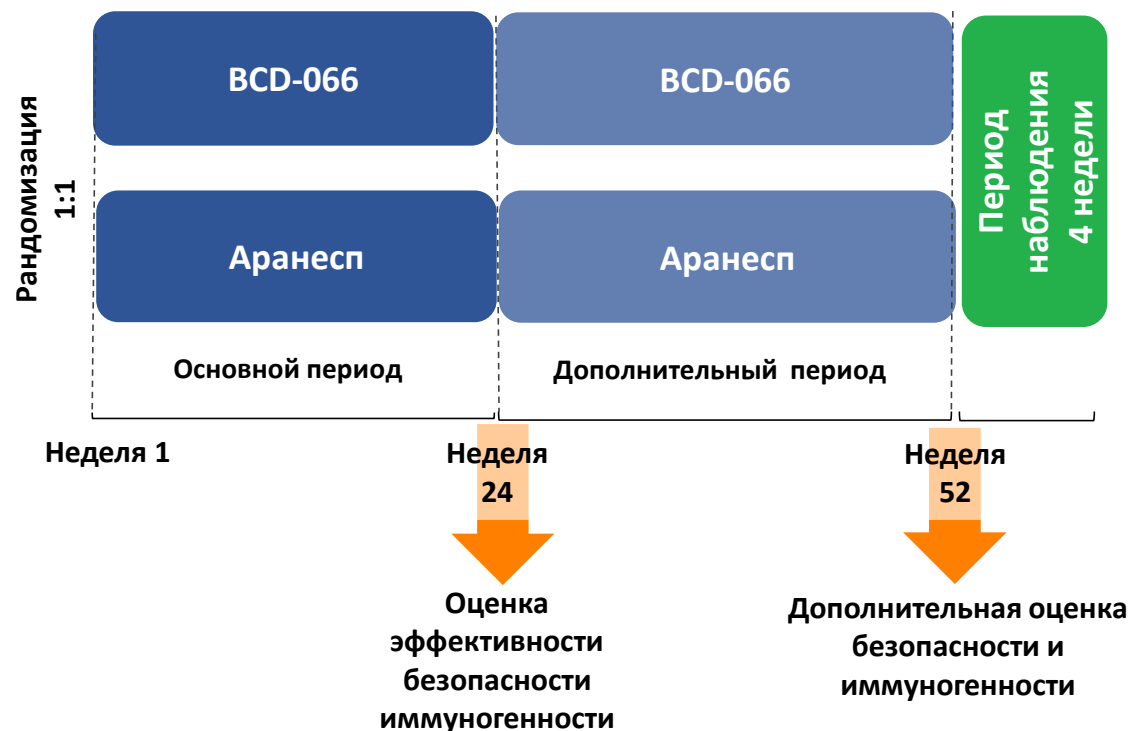
93,37% – рчЭПО короткого действия

6,63% - ЭСС длительного действия

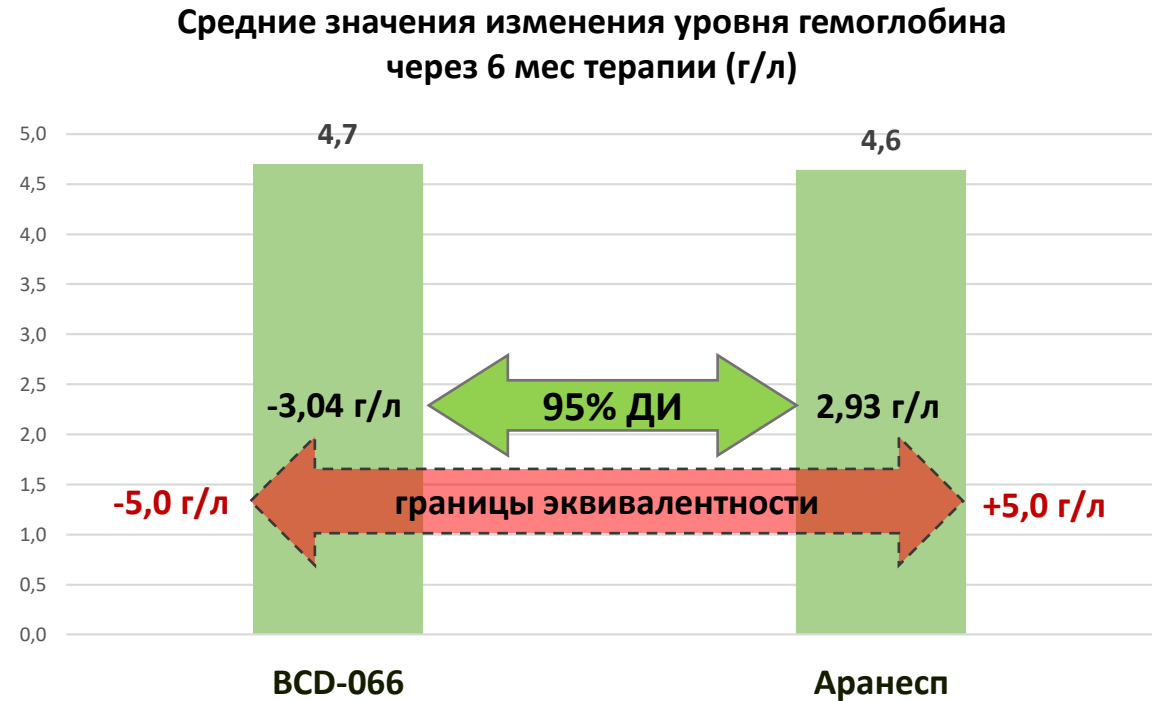
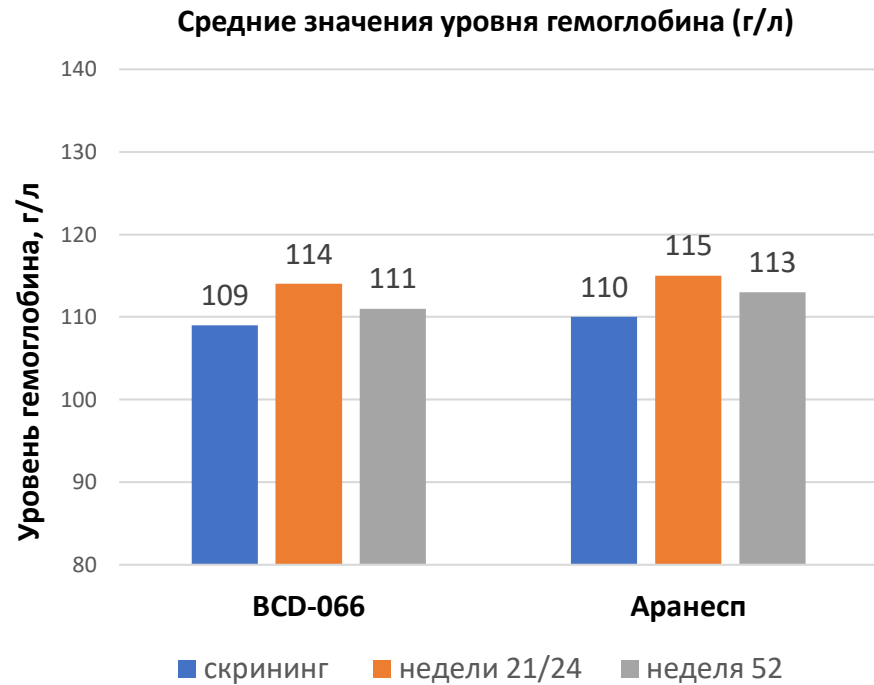


BСD-066/Аранесп: 1 р/нед п/к

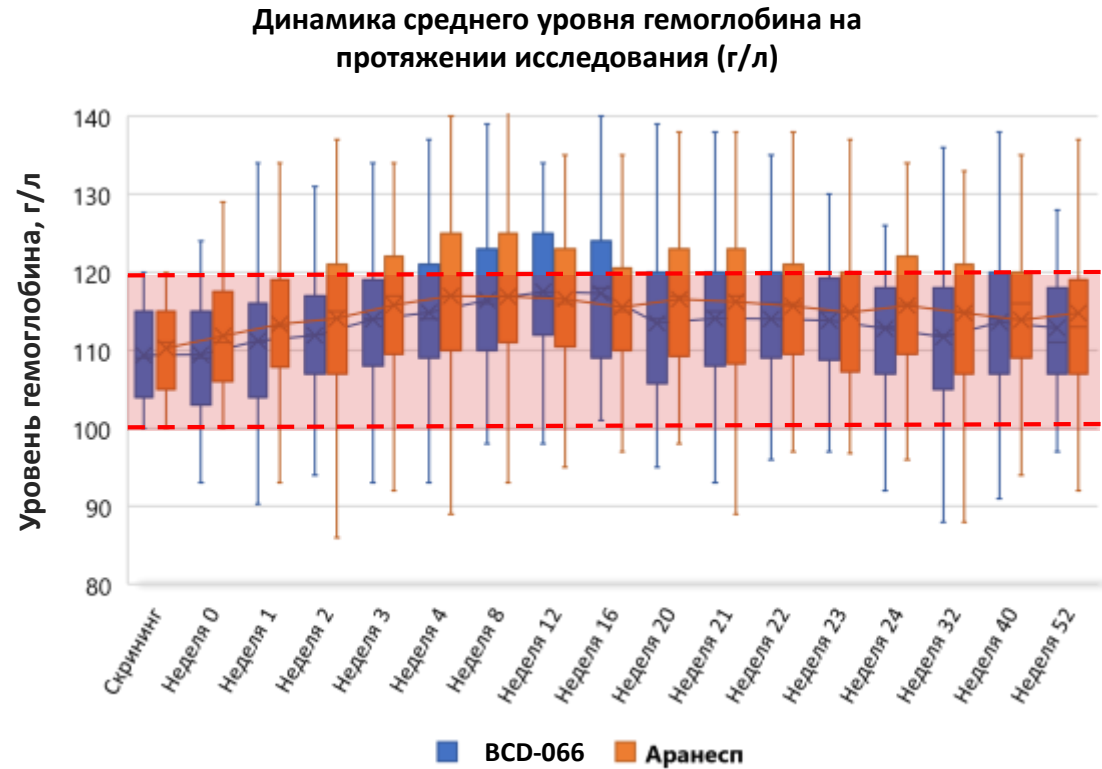
Предшествующая терапия	Доза дарбэпоэтина альфа в КИ BСD-066-2
Аранесп	Доза оставалась прежней
рчЭПО короткого действия	$\frac{\text{еженедельная доза рчЭПО (МЕ/нед)}}{200}$



Доказана эквивалентная терапевтическая эффективность препаратов VCD-066 и Аранесп



Средний уровень гемоглобина не выходил за рамки целевых значений (100-120 г/л) на протяжении 52 недель исследования



	Средняя доза дарбэпоэтина альфа, мкг	
	неделя 0 – неделя 24	неделя 25- неделя 52
BCD-066	21,149 [14,8-30,0]	20 [10,0-28,571]
Аранесп	21,2 [12,4-30]	16,429 [8,75-30]
Значение р, критерий Манна-Уитни	0,6891	0,3829

Наиболее клинически значимые нежелательные явления, зарегистрированные на протяжении 52 недель терапии

Нежелательное явление, связанные по мнению исследователей с исследуемой терапией	Группа терапии		Значение p (двусторонний точный критерий Фишера)
	BCD-066, n = 98	Аранесп, n = 97	
↑ АД			
1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	0,646
2 ст.	3 (3,06%)	3 (3,09%)	
3 ст.	7 (7,14%)	5 (5,15%)	
Тромбоз сосудистого доступа	0 (0,0%)	1 (1,03%)	0,497
Смерть*	0 (0,0%)	1 (1,03%)	0,497

популяция mITT (n=195)

* у пациентки с сопутствующей ИБС, стенокардией III ФК, стенозом АК, генерализованным атеросклерозом, артериальной гипертензией, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, ХСН II ФК причина смерти не установлена, в связи с тем, что аутопсия не проводилась.

Оценка иммуногенности

- Забор крови для оценки иммуногенности производился в день 1 (до 1-го введения препарата) и далее каждые 8 недель
- Оценка частоты образования САТ и НАТ к дарбэпоэтину альфа.
- В анализ иммуногенности включены все пациенты, получившие хотя бы одно введение исследуемого препарата или препарата сравнения, и у которых имелись результаты исследования на скрининге и, хотя бы на одном из последующих визитов включены 192 пациента
- **Исследование иммуногенности не выявило формирования связывающих антител ни у одного из пациентов**

Заключение

- ✓ Доказана эквивалентность физико-химических свойств, параметров ФК и ФД препаратов VCD-066 и Аранесп
- ✓ В рамках КИ с участием пациентов с анемией почечного генеза, находящихся на гемодиализе, установлена терапевтическая эквивалентность и сравнимый профиль безопасности препаратов VCD-066 и Аранесп
- ✓ Перевод пациентов с рчЭПО короткого действия на дарбэпоэтин альфа позволяет поддерживать уровень гемоглобина в пределах целевых значений (100-120 г/л) в течение как минимум 52 недель терапии при благоприятном профиле безопасности

Разделы презентации

Тренды в лечении анемии

Практические аспекты лечения нефрогенной анемии

**Новый отечественный биосимиляр дарбэпоэтина альфа BCD-066 –
эффективность и безопасность фармакоэкономические**

фармакоэкономические аспекты лечения нефрогенной анемии