

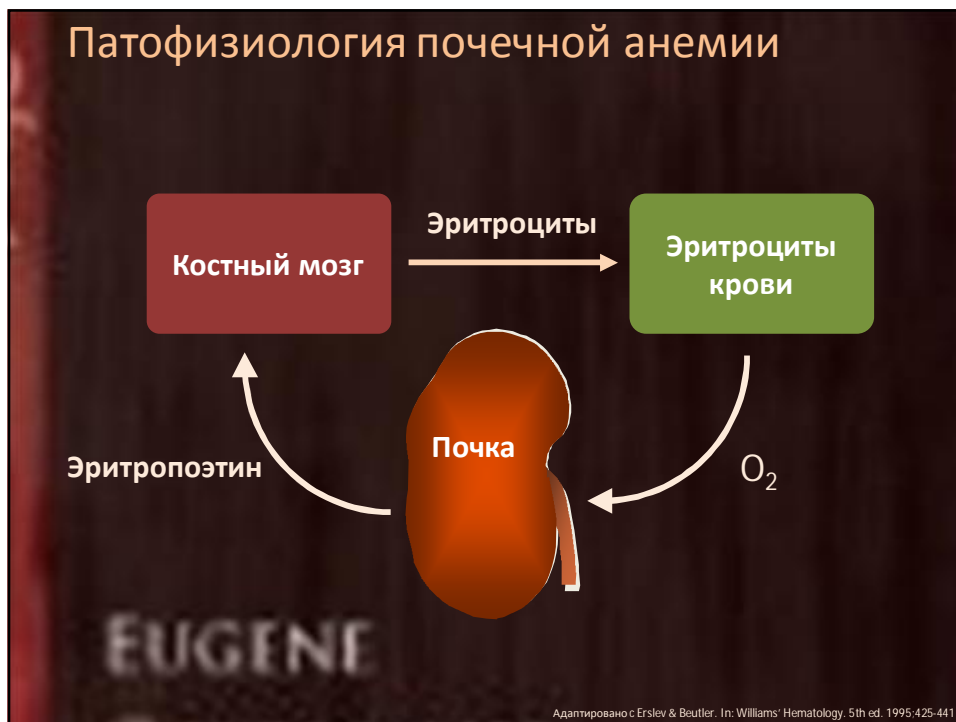
## АРГУМЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

EUGENE

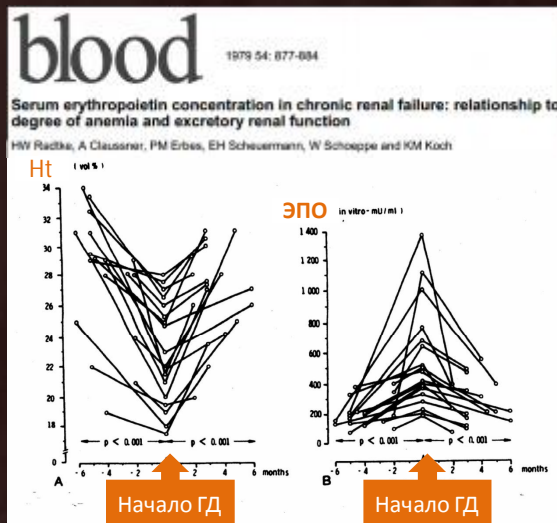
### Факторы, влияющие на развитие анемии у больных с ХБП

- Недостаточная продукция эндогенного ЭПО
- Дефицит железа
- Уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (60-80 дней)
- Дефицит витаминов, фолиевой кислоты
- Острые/хронические воспалительные заболевания
- Гемоглобинопатии ( $\alpha$ -талассемия и др.)
- Злокачественные новообразования
- Медикаментозная терапия (ингибиторы АПФ, иммуносупрессивная терапия)
- Тяжелый гиперпаратиреоз
- Гипотиреоз

Am J Kidney Dis 2001;37 (suppl 1):S182

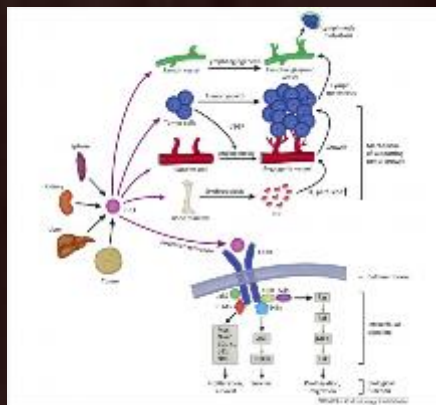


## “Зеркальная зависимость” уровней гематокрита от ЭПО у больных до и после начала лечения ГД



Radtke HW и соавт. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. Blood. 1979;54(4):877-884.

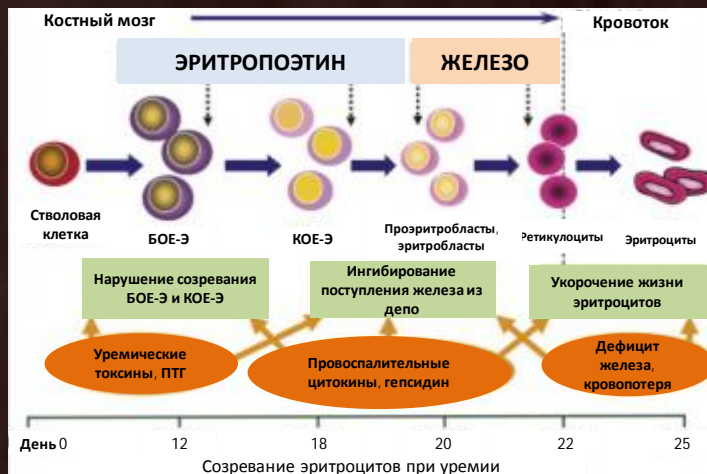
## Плейотропные эффекты эритропоэтина



Основным источником ЭПО в организме являются фибробластоподобные перитубулярные клетки коры и мозгового вещества почки. Кроме того, ЭПО вырабатывается в печени, селезенке и опухолях.

Адаптировано по Y. Cao Erythropoietin in cancer: a dilemma in risk therapy. Trends in Endocrinology & Metabolism, Volume 24, Issue 4, April 2013, 190-199; Murat O. Arcasoy Non-erythroid effects of erythropoietin Haematologica November 2010 95: 1803-1805

## Эритропоэз: влияние эритропоэтина, железа и других факторов на созревание эритроцитов



Адаптировано по K. Kalantar-Zadeh. Intravenous Iron Versus Erythropoiesis-Stimulating Agents: Friends or Foes in Treating Chronic Kidney Disease Anemia? *Advances in Chronic Kidney Disease*, Volume 16, Issue 2, March 2009, Pages 143-151

## Определение анемии

Гемоглобин

< 13 г/дл (мужчины)

< 12 г/дл (женщины)

ВОЗ, Женева, 1968 г.

< 13,5 -13,2 г/дл  
(мужчины; старше 70 лет)

< 12,0 г/дл  
(женщины всех возрастов)

KDIGO, 2012

ERBP, 2013



Nutritional anaemias. (1968). Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 405, 5-37.  
Robinson, B. E. (2006). Epidemiology of chronic kidney disease and anemia. *J Am Med Dir Assoc*: S17-21; Bellizzi, V. Influence of the cyclic variation of hydration status on hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* PMID: 12200807 50272-6384(02)00080-X[pii]10.1053/ajkd.2002.34913\_40(3). 549-555.

## Анемия при ХБП

- Частота анемии у больных с ХБП очень высокая, при прогрессировании ХПН ( $\downarrow$  СКФ) уровень Hb снижается<sup>1</sup>
  - клинические проявления анемии появляются при ХБП 3<sup>2</sup>
  - до 50% больных с ХБП 3–5 имеют анемию<sup>3</sup>
- Анемия у больных с ХБП ассоциирована с достоверно высокими уровнями госпитализаций и смертности<sup>4</sup>
- Анемия при ХБП связана с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений<sup>5</sup>
- Качество жизни (QoL) у больных с ХБП и анемией низкое<sup>6</sup>

EUGENE

1. Astor et al. Arch Intern Med. 2002;162:1401-1408
2. Thorp et al. Dis Manag. 2006;9:115-121
3. McClellan et al. Curr Med Res Opin. 2004;20:1501-1510
3. Locatelli et al. Nephrol Dial Transplant. 2004;19:121-132
4. Silverberg. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(Suppl 2):ii7-12
5. Perlman et al. Am J Kidney Dis. 2005; 45:658-666

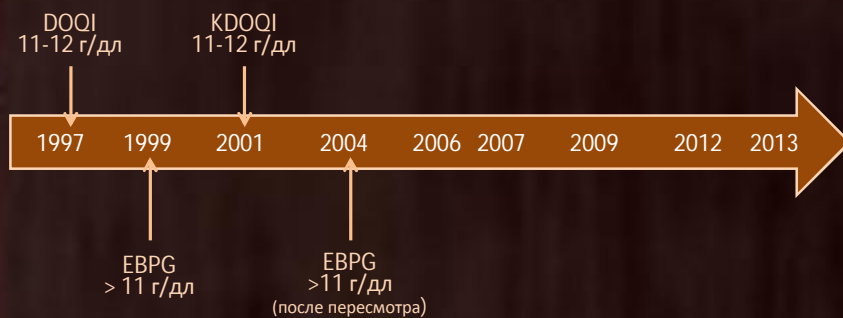
## Преимущества коррекции анемии у пациентов на ГД

- Уменьшение частоты гемотрансфузий<sup>1</sup>
- Улучшение качества жизни (QoL)<sup>2</sup> и когнитивных функций<sup>3</sup>
- Уменьшение размеров и улучшение функции сердца<sup>4,5</sup>
- Увеличение толерантности к физическим нагрузкам<sup>6</sup>
- Уменьшение частоты бактериальных и вирусных инфекций<sup>7</sup>

EUGENE

1. Eschbach JW и соавт. Ann Intern Med 1989;111:992-1000.
2. Evans RW и соавт. JAMA 1990;263:825-830
3. Marsh JT и соавт. Kidney Int 1991;39:155-163
4. Cannella G и соавт. Nephrol Dial Transplant 1991;6:31-37
5. Pascual J и соавт. Clin Nephrol 1991;35:280-287
6. Braumann KM и соавт. Nephron 1991;58:129-134
7. Veys N и соавт. Am J Kidney Dis 1992;19:358-363

## Изменение целевых уровней гемоглобина во времени



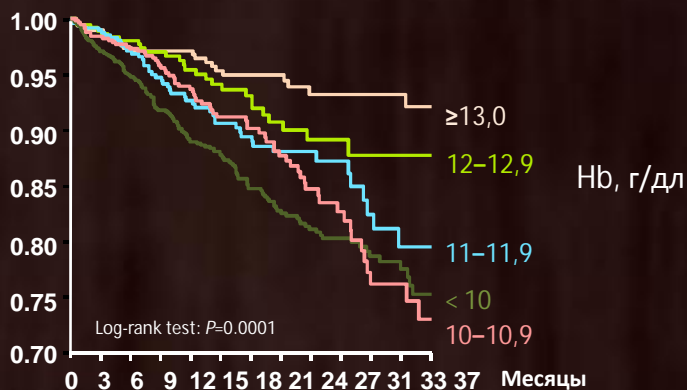
EUGENE

Besarab A. What Is So Bad About a Hemoglobin Level of 12 to 13 g/dL for Chronic Kidney Disease Patients Anyway? *Advances in Chronic Kidney Disease*, 16, 2, 2009, 131-142

## Уровень гемоглобина влияет на выживаемость пациентов с ХБП на додиализной стадии

Прогнозируемая продолжительность жизни

Кол-во больных = 3028  
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>



EUGENE

Levin et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:370-377

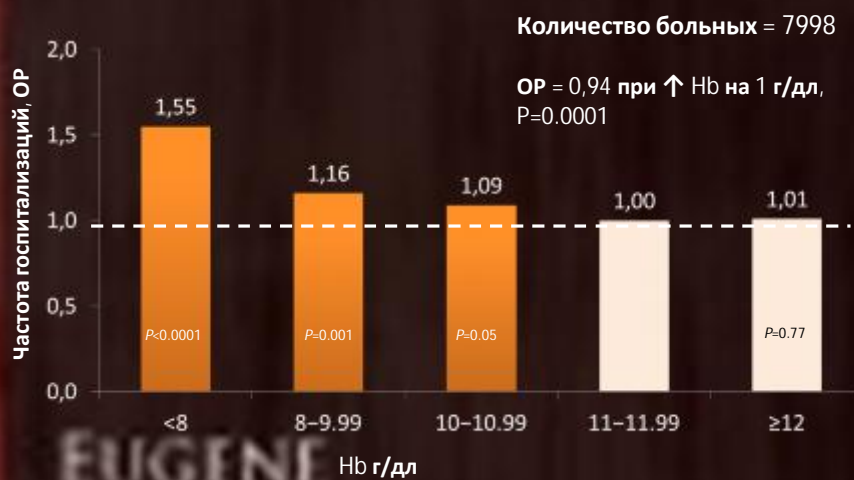
## DOPSS: Уровень гемоглобина влияет на выживаемость пациентов с ТПН на программном ГД



ОР=относительный риск

Locatelli et al. Nephrol Dial Transplant. 2004;19:121-132

## DOPPS: Риск госпитализации пациентов, получающих ЗПТ, увеличивается при уровне Hb <11 г/дл



Pisoni et al. Am J Kidney Dis. 2004;44:94-111

## US Normal Hematocrit trial: Сравнение влияния низких и нормальных уровней гематокрита у пациентов с заболеваниями сердца на программном ГД, получающих ЭПО



	Группа ↑ Ht (42%) N=634	Группа ↓ Ht (30%) N=631
Летальные исходы, n	221 (34,5%)	185 (29%)
Инфаркт миокарда (без летального исхода)	20 (3,2%)	16 (2,5%)

Besarab A. et al N Engl J Med 1998; 339: 584-90, FDA CDRAC Briefing Document 2007

## CREATE: The Cardiovascular risk reduction by early anemia treatment with epoetin beta

**ORIGINAL ARTICLE**  
**Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia**  
 Drueke TB, Stenvinkel P, Francis L, et al. *N Engl J Med* 2006; 355:2071-84

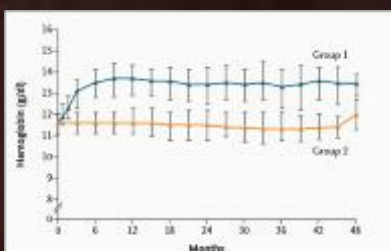
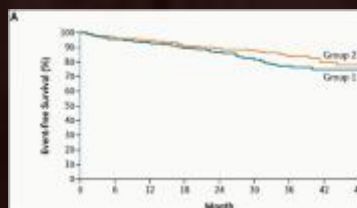
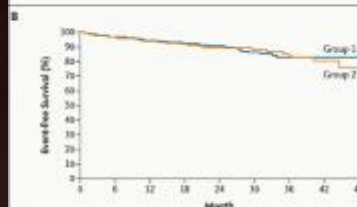


Figure 2. Median Hemoglobin Levels in the Intention-to-Treat Population during the Study.

In conclusion, we found that in patients with chronic kidney disease of stage 3 or 4 and mild-to-moderate anemia, the normalization of hemoglobin levels to 13.0 to 15.0 g per deciliter did not reduce cardiovascular events as compared with the use of a lower target range (10.5 to 11.5 g per deciliter). Thus, the CREATE study adds direct evidence to confirm the current best practice guidelines, which recommend partial correction of anemia and not routine normalization of hemoglobin levels.<sup>7,28</sup>



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Group 1	351	279	248	209	207	178	97	56	2
Group 2	352	286	272	257	235	177	121	61	2



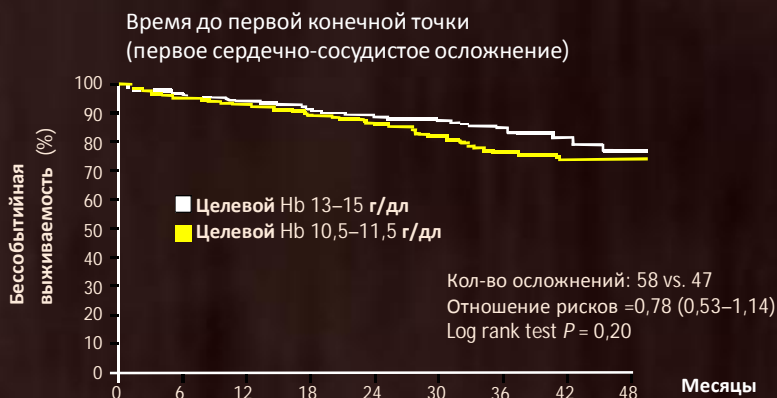
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Group 1	351	276	245	206	154	304	51	29	0
Group 2	352	284	257	228	181	129	74	37	0

Figure 3. Time to the Primary End Point of a First Cardiovascular Event before (Panel A) and after (Panel B) Crossing of Data on Patients at the Time of Initiation of Dialysis.

Drueke TB et al. N Engl J Med 2006; 355:2071-84



## CREATE: Нормализация уровня гемоглобина у пациентов с ХБП и анемией не приводит к уменьшению риска развития сердечно-сосудистых осложнений



Пациенты групп риска

Группа 1	301	279	268	249	207	158	97	56	2
Группа 2	302	286	272	257	223	177	121	61	2

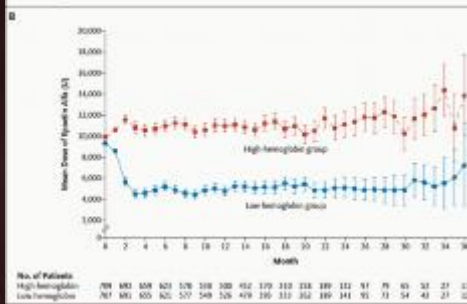
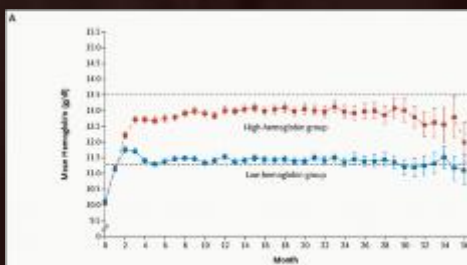
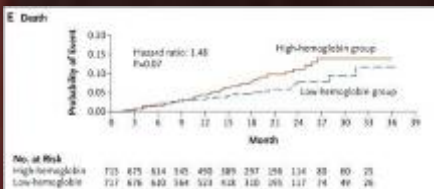
Drueke et al. N Engl J Med. 2006;355:2071-2084

## CHOIR: Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency

### Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease

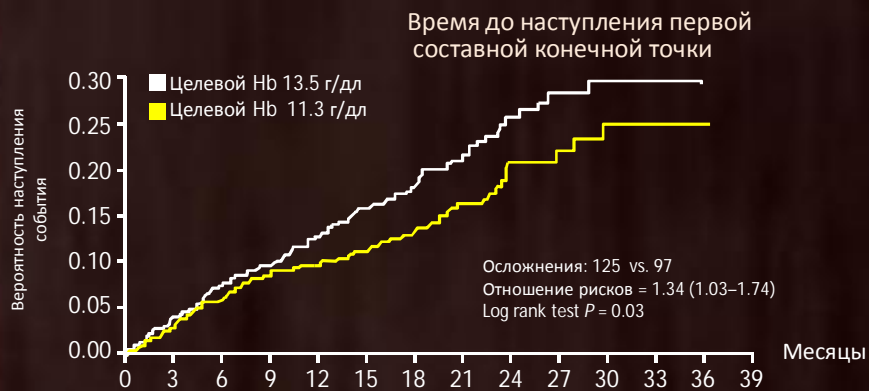
July 4, 2008, N Engl J Med. Lydia Komenda, M.D., Stephen J. Tang, Ph.D., Nelson Sacks, M.D., David Sacks, M.D., Martin Wolfen, M.D., and David Ross, M.D. for the CHOIR Investigators

N Engl J Med 2008; 359:2630-2642. DOI: 10.1056/NEJMoa0708252



Singh AK et al. N Engl J Med 2006;355:2085-98

### CHOIR: Риск сердечно-сосудистых осложнений при целевом Hb 13.5 г/дл у пациентов с ХБП 3-4 стадии выше, чем при Hb 11,3г/дл

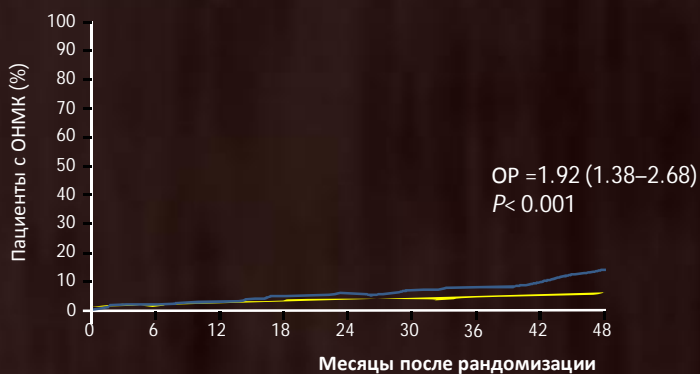


Пациенты групп риска

Группа 1	715	654	587	520	457	355	270	176	101	72	55	23
Группа 2	717	660	594	539	499	397	293	182	107	67	44	23

Singh et al. N Engl J Med. 2006;355:2085-2098

### TREAT: Частота ОНМК выше при применении дарбэпоэтина альфа для достижения целевого уровня Hb 13 г/дл у больных с СД II, ХБП 2-4 и анемией



Дарбэпоэтин	2012	1923	1787	1581	1247	863	590	341	141
Плацебо	2026	1914	1783	1575	1262	886	561	338	132

Pfeffer MA et al. N Engl J Med 2009;361:2019-32

## Сложные сердечно-сосудистые конечные точки и применение ЭСП

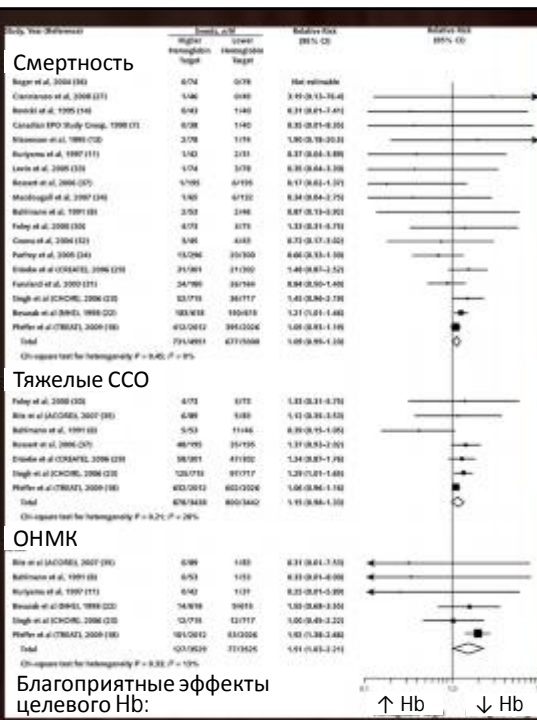
Исследование	US NHCT <sup>1</sup>	CREATE <sup>2</sup>	CHOIR <sup>3</sup>	TREAT <sup>4</sup>
Пациенты	N=1233 Больные с ХСН, ИБС на ГД	N=605 ХБП 3-4	N=1432 ХБП 3-4	N=4038 ХБП 2-4, СД II, анемия
Длительность	14 мес.	48 мес.	16 мес.	48 мес.
Цель	Гематокрит (Ht) 42% или 30%	Hb 13-15 г/дл или Hb 10,5-11,5 г/дл	Hb 13-15 г/дл или Hb 11,3 г/дл	Hb 13 г/дл плацебо
ЭСП	ЭПО-α	ЭПО-β	ЭПО-α	Дарбэпоэтин-α
Первичная конечная точка	Смерть или первый ИМ без летального исхода	Сложносоставная из 8 сердечно-сосудистых осложнений	Сложносоставная: смерть, ИМ, ОНМК, госпитализация из-за усугубления ХСН	Сложносоставная: смерть или ССО, смерть или прогрессирование ХПН до ТПН
Результаты	Высокий Ht ↑ летальность и наступление 1 эпизода ИМ	Нет различий по частоте первых ССО	Высокий Hb → больше осложнений, чем при низком (p=0,03)	Нет различий в частоте осложнений между ЭПО и плацебо
Выводы	Увеличение Ht до 42% на фоне ЭПО не рекомендуется	Более быстрое прогрессирование до ЗПТ	Увеличенный риск ССО без улучшения качества жизни	Увеличение риска ОНМК при лечении ЭПО (p=0,001)

<sup>1</sup> Besarab A. et al N Engl J Med 1998; 339: 584-90; <sup>2</sup> Drueke TB et al. N Engl J Med 2006;355:2071-84; <sup>3</sup> Singh AK et al. N Engl J Med 2006;355:2085-98; <sup>4</sup> Pfeiffer MA et al. N Engl Med 2009;361:2019-32

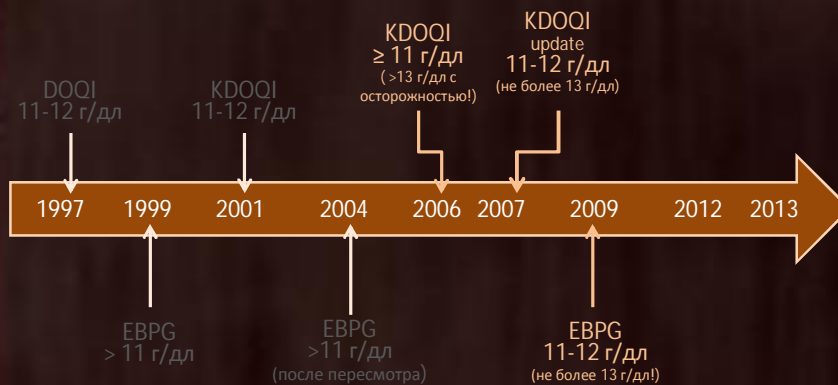
Мета-анализ рандомизированных исследований сравнения влияния высоких и низких уровней гемоглобина на клинические исходы у пациентов с ХБП

EUGENE

Ann Intern Med. 2010;153(1):23-33. doi:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252

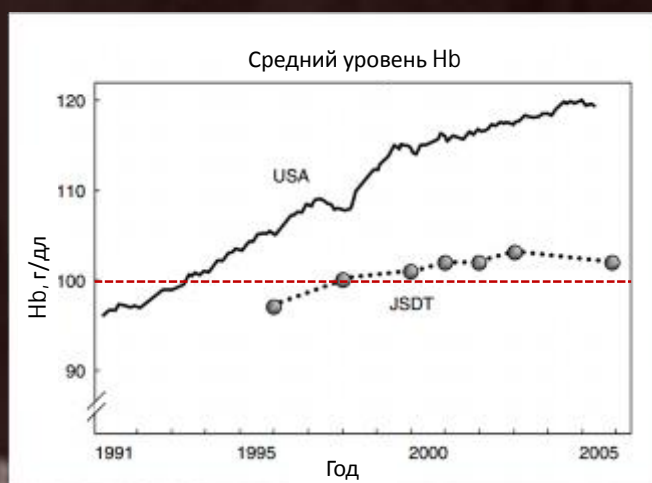


## Изменение целевых уровней гемоглобина во времени



Besarab A. What Is So Bad About a Hemoglobin Level of 12 to 13 g/dL for Chronic Kidney Disease Patients Anyway? *Advances in Chronic Kidney Disease*, 16, 2, 2009, 131-142

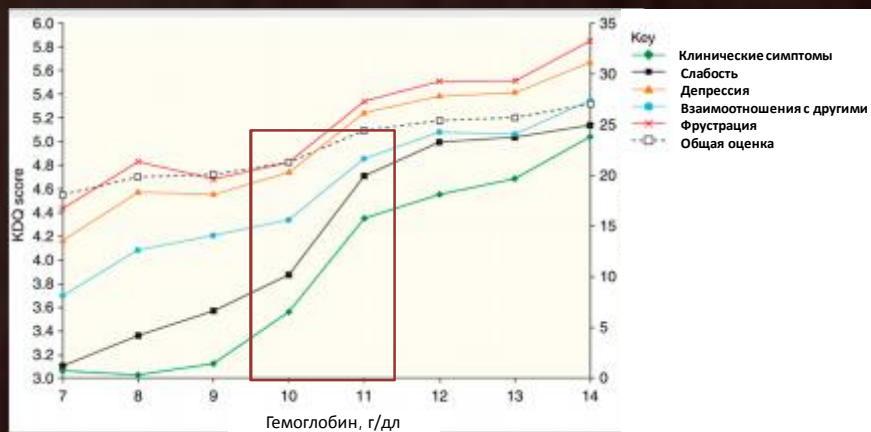
## Сравнение средних уровней гемоглобина по данным, США (USRDS) и Японии (JSDT) в динамике



Iseki K, Kohagura K Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney International*, Supplement 2007 (3):S4-S9.



## Взаимосвязь между качеством жизни и средним уровнем гемоглобина у пациентов с ХБП, получающих препараты ЭПО



EUGENE

Leaf, D.E. Kidney International 2009; 75:15-24

## Решение о назначении терапии ЭСП у диализных пациентов



- Онкологическая настороженность
- ↑ частоты сердечно-сосудистых осложнений
- Тромбозы
- Качество жизни
- ↓ частоты гемотрансфузий

EUGENE

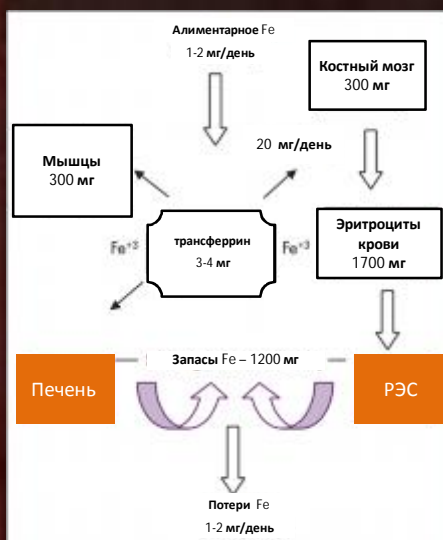
Leaf, D.E. Kidney International 2009; 75:15-24, Besarab A. et al N Engl J Med 1998; 339:584-90, FDA CDRAc Briefing Document 2007; Khuri F. N Engl J Med 2007; 356:2445-2448

## Различия в средних уровнях гемоглобина в зависимости от показателей феррокинетики у пациентов со СКФ $\leq 70$ мл/мин

	Женщины		Мужчины	
	$\Delta$ Hb (г/дл)	P	$\Delta$ Hb (г/дл)	P
Ферритин $\geq 100$ нг/мл & Насыщение трансферрина $\geq 20\%$	норма		норма	
Ферритин $< 100$ нг/мл & Насыщение трансферрина $\geq 20\%$	- 0,2	0,002	- 0,1	0,3
Ферритин $\geq 100$ нг/мл & Насыщение трансферрина $< 20\%$	- 0,3	0,001	- 0,4	0,004
Ферритин $< 100$ нг/мл & Насыщение трансферрина $< 20\%$	- 0,6	$< 0,0001$	- 0,8	$< 0,0001$

Hsu et al. J Am Soc Nephrol 2002;13:2783-86

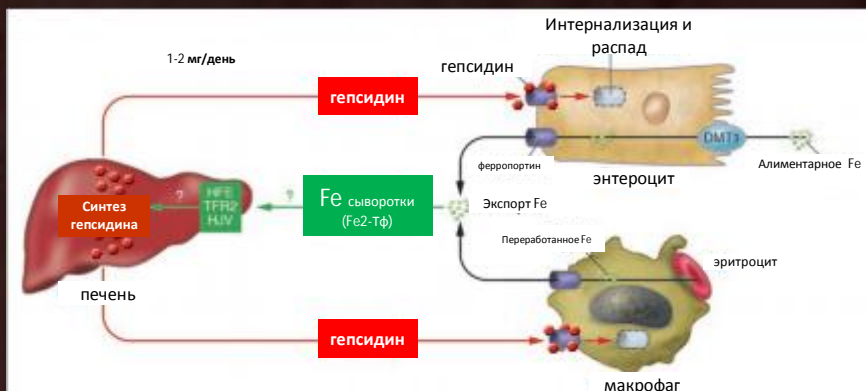
## Причины потерь железа у больных с ТПН



- Нарушение всасывания и абсорбции алиментарного Fe в 12 п.к. – аутоиммунный атрофический гастрит, H. pylori
- Снижение концентрации трансферрина - уменьшение транспорта Fe
- Кровопотери (во время процедур ГД, забора крови для лабораторных исследований, при формировании сосудистого доступа, желудочно-кишечные кровотечения и др.)
- Повышение скорости оборота железа для поддержания адекватного количества эритроцитов крови
- Острые/хронические воспалительные заболевания

Walter H. Horl, Clinical Aspects of Iron Use in the Anemia of Kidney Disease JASN February 2007;18:2:382-393  
B. M. Denker Iron Therapy in Chronic Kidney Disease: Nephrology Rounds, 2005;3:5:1-6

## Ключевая роль гепсидина в регуляции обмена Fe



- гепсидин образуется в печени, макрофагах, адипоцитах
- обладает антимикробным действием
- связывается с транспортером железа ферропортином
- ингибирует абсорбцию железа в 12 п.к. и высвобождение железа из ретикуло-эндотелиальной системы
- ↑ при воспалении, инфекциях, высоком уровне железа
- ↓ при анемии, гипоксии, железодефиците

Vaulont S, J Clin Invest 2005;115:2079-2082

## Контроль баланса железа: целевые значения в динамике

	EBPG 2004 <sup>1</sup>	KDOQI 2006 <sup>2</sup>	ERBP 2009 <sup>3</sup>	KDIGO 2012 <sup>4</sup>	ERBP 2013 <sup>5</sup>
<b>Ферритин, мкг/мл</b> целевые / пороговые значения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нижняя граница 100 мкг/л</li> <li>• 200-500 мкг/л</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нижняя граница 100 мкг/л</li> <li>• 200-500 мкг/л</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;100 мкг/л (ХБП 1-4)</li> <li>• &gt;200 мкг/л (ХБП 5)</li> <li>• ≤ 500 мкг/л</li> </ul>	Верхний порог <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 500 мкг/л</li> </ul>	Начало терапии: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 200 мкг/л (ХБП 1-4)</li> <li>• &lt; 300 мкг/л (ХБП 5)</li> </ul> Верхний порог: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 500 мкг/л</li> </ul>
<b>TSAT, %</b> Целевые/ пороговые значения	Целевой показатель <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20%</li> </ul>	Целевой показатель <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 20%</li> </ul>	Целевой показатель <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;20%</li> </ul>	Верхний порог <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 30%</li> </ul>	Верхний порог <ul style="list-style-type: none"> <li>• TSAT &lt;25%</li> <li>• Не более 30%</li> </ul>

1. Locatelli F, NDT 2004;19:1-47-2. National Kidney Foundation Am J Kidney Dis 2006;47:S11-145. 3. Locatelli F, NDT 2009;24:348-54.  
4. KDIGO Kidney Int Suppl 2012;2:292-298. 5. Locatelli F, NDT 2013doi: 10.1093/ndt/gft033



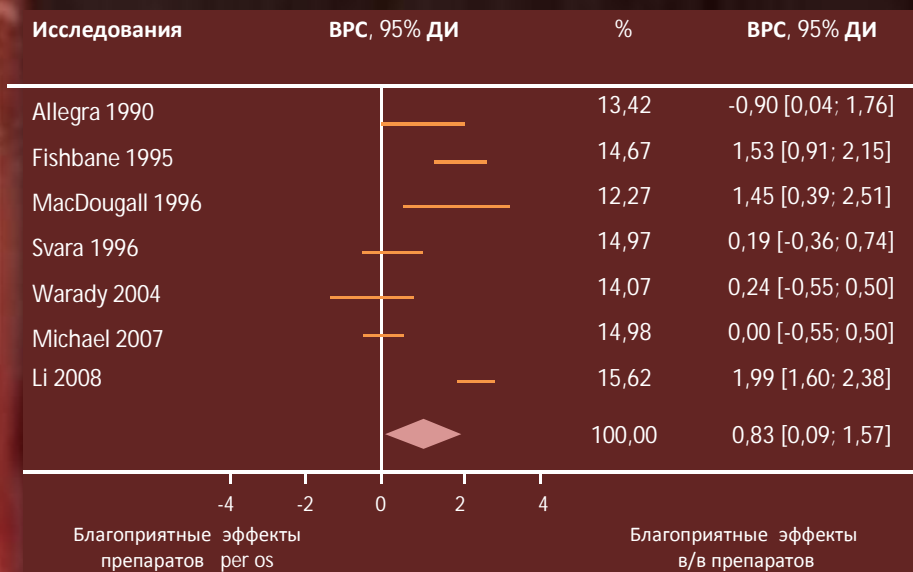
## Терапия препаратами железа у пациентов на ГД – предпочтительно внутривенное введение

- Внутривенное введение железа у пациентов на ГД может уменьшить выраженность анемии даже в отсутствии терапии эритропоэз-стимулирующими средствами (ЭСС)
- Внутривенное железо усиливает ответ на ЭСС даже у пациентов без дефицита железа

EUGENE

KDIGO Anemia Work Group Kidney Int Suppl 2012;2:292-8

## Достоверное увеличение уровня Hb при лечении в/в препаратами железа в сравнении с пероральным приемом у пациентов на ГД



Rozen-Zvi B, Am J Kidney Dis 2008;52:897-906

## Евгений Голдвассер Eugene Goldwasser

14.10.1922 – 17.10.2010

## Эритропоэтин

Гликопротеин, состоящий из 165 аминокислот и 4 цепочек углеводов, с молекулярной массой 32-36000 дальтон, регулирующий эритропоз в зависимости от потребности организма в кислороде посредством механизма обратной связи

Fishbane S. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009;18:112-115

## Эритропоэтины и новые эритропоэз-стимулирующие средства

### ЭСС на белковой основе:

эритропоэтины ( $\alpha, \beta, \delta, \Omega$ )  
 биоаналоги  
 дарбэпоэтин  $\alpha$   
 активатор рецепторов эритропоэтина  
 длительного действия (CERA)  
 синтетический эритропоэтический белок (SEP)

Рекомбинантные синтезированные  
 белковые эритропоэтины:

EPO-EPO  
 GM-CSF-EPO  
 Fc-EPO  
 CTNO528

### ЭСС с малой молекулярной массой:

на белковой основе (Гематид)  
 не на белковой основе

### Другие препараты, стимулирующие эритропоэз:

Ингибиторы пролилгидролазы (стабилизаторы HIF)  
 Ингибиторы GATA  
 Ингибиторы HCP  
 Терапия генами ЭПО

### Эритропоэтин( $\alpha, \beta$ и др.)

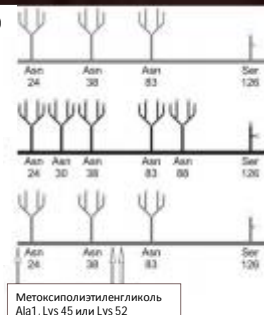
Тот же набор  
 аминокислот, что и в  
 человеческом ЭПО

### Дарбэпоэтин

Измененная  
 последовательность  
 аминокислот

### Активатор рецепторов ЭПО длит. действия (CERA)

Посттрансляционные  
 фармацевтические  
 изменения структуры



Maccougall J Clin J Am Soc Nephrol 3: 200-207:2008;  
 Jelkmann W. Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 2749-2753

## Истечение сроков патентной защиты оригинальных эритропоэтинов – что дальше ?

Компания – "пионер" в разработке	Лекарственное средство	Показания	Патент в Европе	Патент в США
Genentech	Nutropin® (соматропин)	Нарушения роста	истек	истек
Abbott	Abbokinase® (урокиназа)	Тромбозы	истек	истек
Eli Lilly	Humulin® (рекомбинантный инсулин)	Сахарный диабет	истек	истек
Genzyme	Ceredase® (альфуцераса); Cerezyme® (имиглицераза)	Болезнь Гоше	истек	истек
AstraZeneca	Streptase® (стрептокиназа)	Тромбозы	истек	истек
Biogen / Roche	Intron A® (IFN- $\alpha$ -2b)	Гепатиты В и С	истек (Франция) 2007 (Италия)	истек
Serono	Serostim® (соматотропин)	СПИД	NA	истек
Eli Lilly	Humatrope® (соматотропин)	Нарушения роста	NA	истек
Amgen	Eprex®, Procrit®	Анемия	истек	2013
J&J	EPREX®	Анемия	истек	-
Roche	NeoRecormon® (эритропоэтин)	Анемия	истек	-
Genentech	TNKase® (tenecteplase TNK-tPA)	Острый инфаркт миокарда	истек	2005
InterMune	Actimmune® (IFN- $\gamma$ -1b)	Хроническое гранулематозное заболевание), злокачественный остеопетроз	истек	2005, 2006, 2012
Genentech	Activase®, Alteplase® (tPA)	Острый инфаркт миокарда	истек	2005, 2010
Chiron	Proleukin® (IL-2)	ВИЧ	истек	2006, 2012
Amgen	Neupogen® (филграстим G-CSF)	Анемия, лейкопения, нейтропения	истек	2015

Schellekens H. Trends Biotechnol 2004;22:406-10.

Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 2749–2753  
doi:10.1093/ndt/gfn392  
Advance Access publication 25 June 2007

## Recombinant EPO production—points the nephrologist should know

Wolfgang Jelkmann

**Истечение патентов “оригинальных” препаратов ЭПО I поколения**

**ЭСС II поколения**

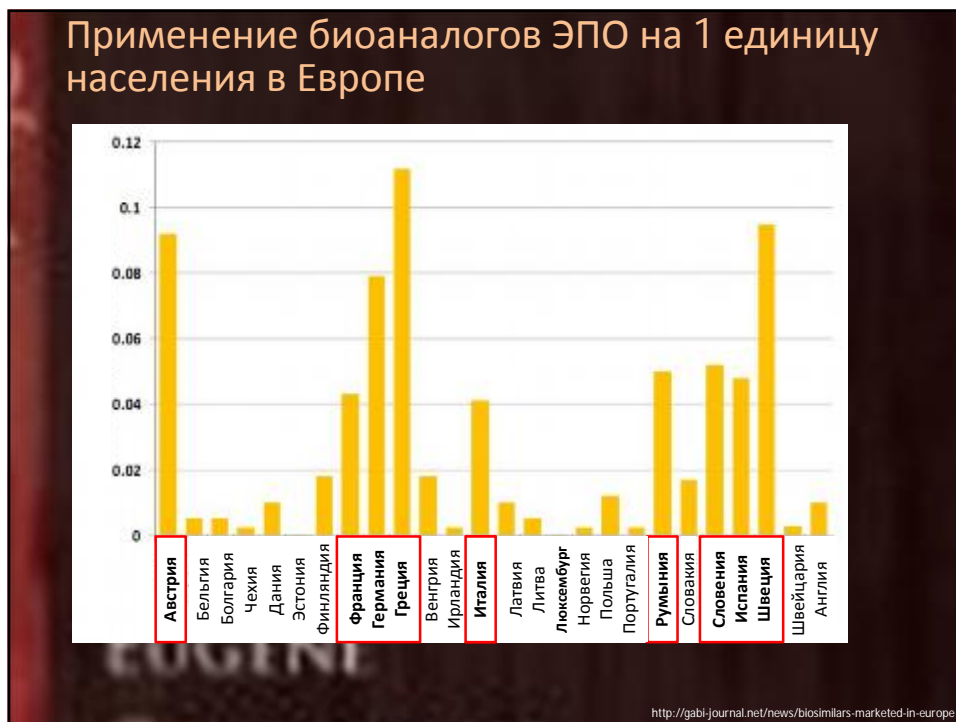
**“Биоаналоги”**

дарбэпоэтин α (2001 год), активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия ,CERA (2007) и др.

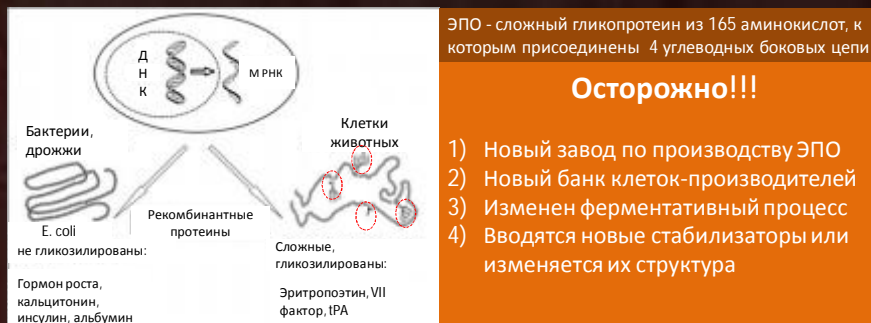
«Биоаналог - биотехнологический медицинский продукт, схожий с произведенным впервые (оригинальным) препаратом и представленный на регистрацию после истечения срока действия патента оригинального препарата»

EUGENE

Jelkmann W. Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 2749–2753



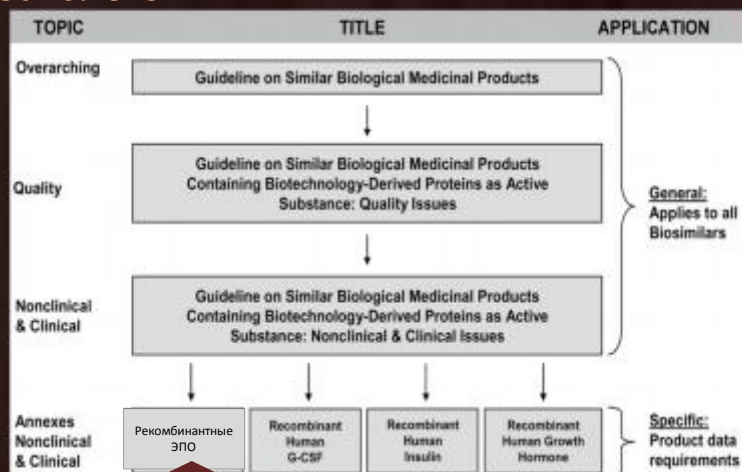
## Почему эритропоэтины различаются?



- Большой молекулярный вес
- Сложная трехмерная структура (3D)
- Сложный процесс производства: вырабатываются клетками животных (яичника хомяка), гетерогенные линии клеток, используются разные трансфицированные плазмиды, условия культивирования, процессы выделения и очистки
- Сложно оценивать физико-химическими аналитическими методами или бионаборами
- Следование "внутренним" лабораторным стандартам, сложности поддержание условий "холодовой цепи"
- Неотъемлемый риск иммуногенности

Crommelin DJA, et al. Int J Pharm 2003;266:3-16.  
Jelkmann W. Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 2749-2753

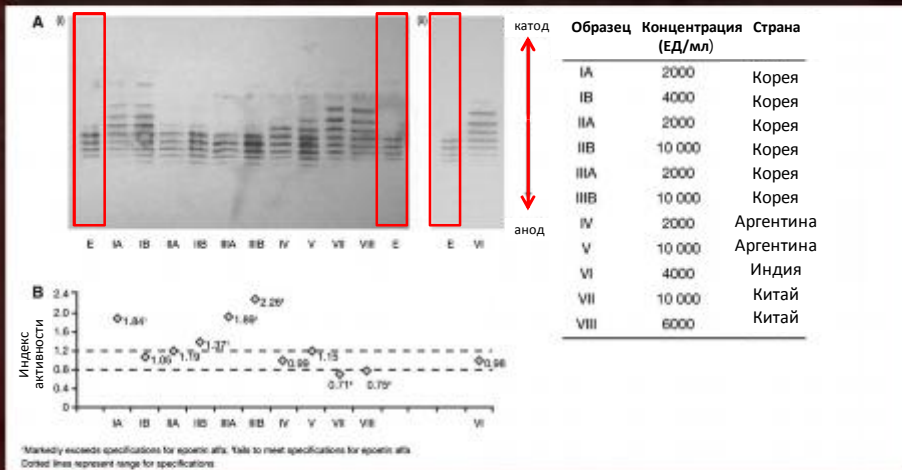
## Регистрация биоаналогов в Европе (ЕМЕА) – руководства по разработке и утверждению биоаналогов



Эффективность и безопасность должна быть доказана не менее чем в 2 рандомизированных, параллельных клинических исследованиях в сравнении биоаналога и оригинального препарата.

H. Mellstedt, D. Niederwieser & H. Ludwig. The challenge of biosimilars. Annals of Oncology 19: 411-419, 2008

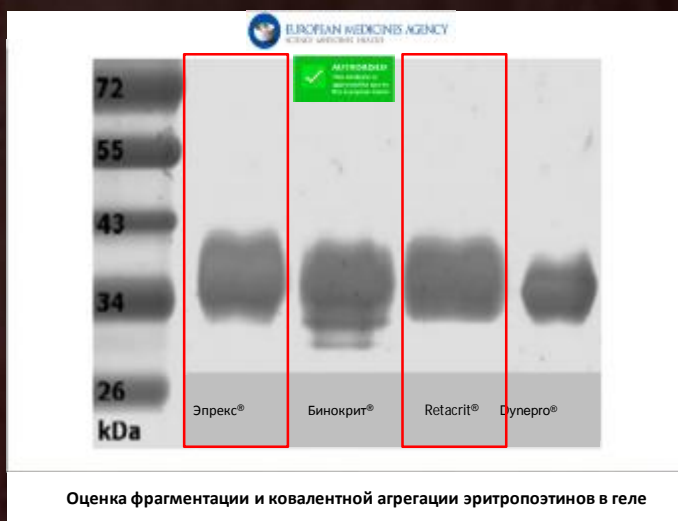
## Сравнение 11 не зарегистрированных в Европе и США эритропоэтинов с Эпрекс®



**EUGENE**

Combe C, Tredree RL, Schellekens H. Biosimilar epoetins: an analysis based on recently implemented European Medicines Evaluation Agency guidelines on comparability of biopharmaceutical proteins. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 954-962; Schellekens H. Biosimilar therapeutics—what do we need to consider? *NDT Plus* (2009) 2 [Suppl 1]: i27-i36

## Сравнение оригинальных препаратов и их биоаналогов (Эпрекс® vs Бинокрит®; Дунepro® vs Retacrit®)

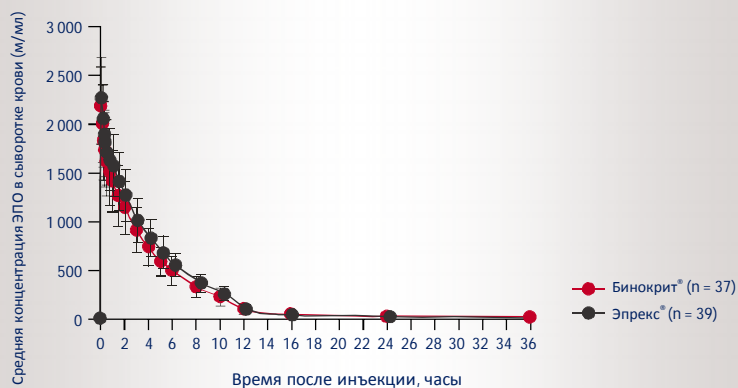


Brinks V. Quality of original and biosimilar epoetin products *Pharm Res* (2011) 28:386-393  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000725/human\\_med\\_000675.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000725/human_med_000675.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)

## Доказанная биоэквивалентность препарата БИНОКРИТ® (фармакокинетика)

### Клиническое исследование I фазы INJ-5

- Средняя концентрация эпоэтина в крови при введении
- внутривенных повторных доз на 24 день лечения



Sörgel et al. BMC Clin Pharmacol 2009; 9: 10

## Доказанная биоэквивалентность препарата БИНОКРИТ® (фармакодинамика)

### Клиническое исследование I фазы INJ-5

- Средние фармакодинамические параметры при введении
- повторных внутривенных доз

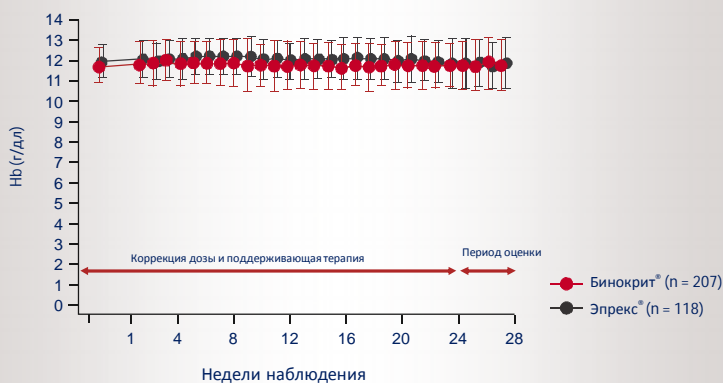


Бинокрит® (n=37) Эпрекс® (n=39)

Sörgel et al. BMC Clin Pharmacol 2009; 9: 10

## Доказанная терапевтическая эквивалентность препарата БИНОКРИТ® Клиническое исследование III фазы INJ-9

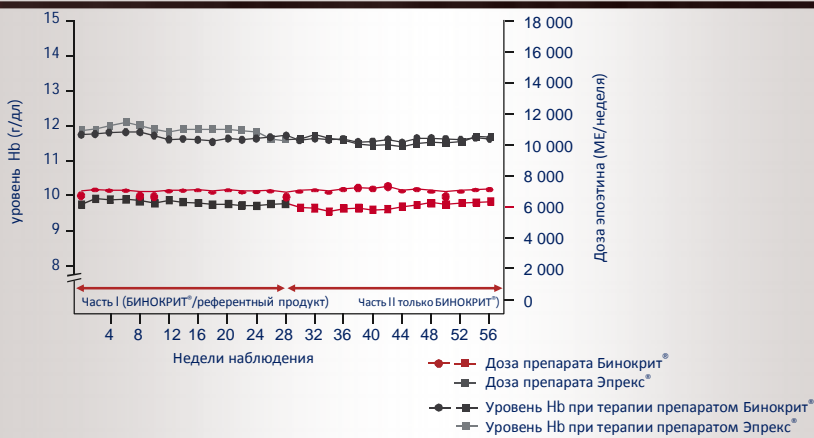
### •Средняя концентрация Hb в сыворотке крови



Haag-Weber et al. Clin Nephrol 2009; 72: 380-90

## Доказанная эффективность препарата БИНОКРИТ® Клиническое исследование III фазы INJ-9

### •Стабильность дозы препарата и уровня гемоглобина в сыворотке крови



Adapted from Haag-Weber et al. Clin Nephrol 2009; 72: 380-90



## Заключение:

- Необходимо придерживаться комплексного подхода в лечении анемии (в/в препараты железа + ЭСС) для поддержания целевого уровня Hb от 10 до 11,5 г/дл
- Более высокие уровни Hb (>13,0 г/дл) ассоциированы с достоверно более частыми сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с ХБП
- Рекомендуется использование ЭСС и препаратов железа только с безопасным и эффективным профилем
- Важен индивидуальный подход (оценка риск vs польза) к лечению анемии пациентов с ХБП (пациенты с СД, ХСН или ИБС и анемией; онкологическими заболеваниями)

EUGENE

- Каковы причины (предикторы? прогностические факторы?) низких уровней Hb?
- Будет ли влиять уменьшение воздействия этих факторов на увеличение уровней Hb? На исходы? Или и на то, и на другое?
- Оптимален ли один целевой уровень Hb для всех пациентов с ХБП, как на додиализной стадии, так и на диализе?

EUGENE

