



Коррекция анемии: новые препараты, новые риски

Ряснянский В.Ю.
Кафедра внутренних болезней и нефрологии
Северо-Западный государственный медицинский университет им.
И.И. Мечникова

Что относится к новым препаратам?

- Новая группа стимуляторов эритропоэза
- Новая модификация рчЭПО с целью изменения его свойств
- Любой новый вариант оригинальной смеси изоформ рчЭПО
- Любой новый биоаналог рчЭПО

План

1. рчЭПО история появления
2. Проблемы клинического появления рчЭПО
3. Номенклатура, проблемы биоаналогов
4. Сравнительный анализ рисков рекомбинантных эпоэтинов
5. Новые группы препаратов, новые риски

Human Epo is an acidic glycoprotein with a molecular mass of 30.4 kDa.

РЧЭПО: ИСТОРИЯ ПОЯВЛЕНИЯ, НОМЕНКЛАТУРА

Этапы появления рекомбинантного человеческого эпоэтина

1. Получение чистого ЭПО
2. Идентификация генетического кода
3. Выделение человеческого гена и введение его в клеточные культуры для транскрипции и трансляции гена
4. Отбор клеточной культуры вырабатывающей биологически активную форму гормона – культура из клеток яичника китайского хомячка и создание уникального банка клеток
5. Сравнение химического состава и биологической активности нативного и рекомбинантного ЭПО
6. Начало промышленного производства

Патентная борьба: альфа и бета

Что патентовать?:

1. Последовательность аминокислот
2. Состав
3. Генная последовательность
4. Процесс производства
5. Метод использования

Первый патент, июль 1987

- Выделение и очистка человеческого ЭПО, патент на «состав» («composition of matter»)

Второй патент, октябрь 1987

- Генетическая последовательность человеческого ЭПО, патент на производство.

ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РЧЭПО

1986 г.: Первые осложнения при введении рчЭПО у пациентов на гемодиализе

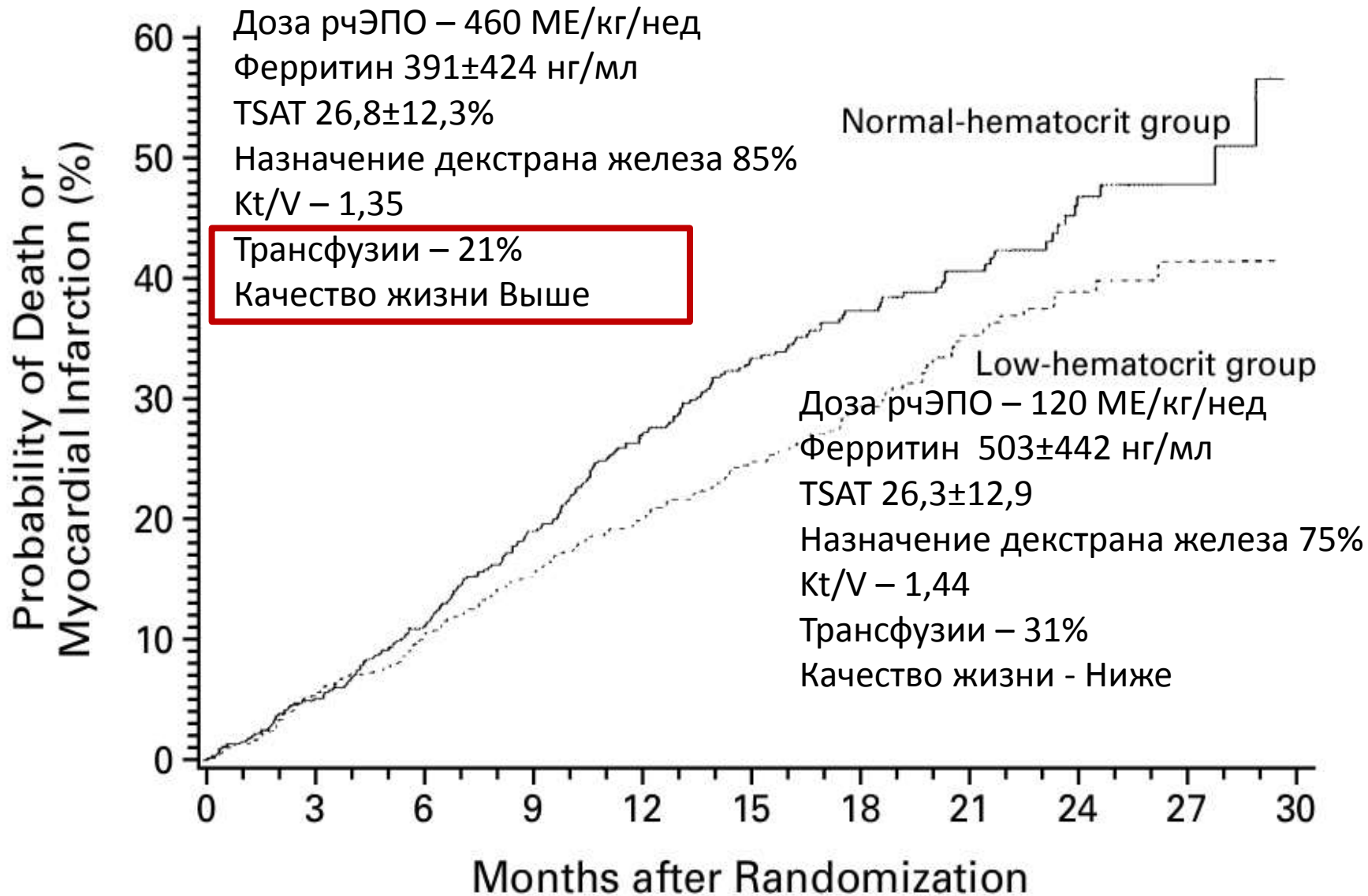
- 10 пациентов, 3 р/нед., нарастающие дозы от 3 до 193 МЕ/кг на введение
- 1 пациент эпизод гипертензивной энцефалопатии
- 2 пациента тромбоз А-В фистулы

1989 III фаза мультицентрового клинического исследования рчЭПО

- 333 пациента исходный гематокрит меньше 30%
- Дозы рчЭПО 150 или 300 МЕ/кг x 3 р/нед в/в в конце исследования 75 МЕ/кг (12.5 - 525 МЕ/кг)
- Исходный гематокрит (0.223 ± 0.002) повысился до 0.35, более чем на 0.06 в течение 12 недель у 97.4% пациентов.
- Трансфузии (1030 за 6 мес до начала терапии) прекратились у всех больных через 2 месяца
- 68 пациентов с перегрузкой железом - снижение ферритина на 39% после 6 мес терапии
- Отсутствие эффекта при дополнительных причинах – миелофиброз, фиброзирующий остеит, остеомиелит, острые или хронические кровопотери

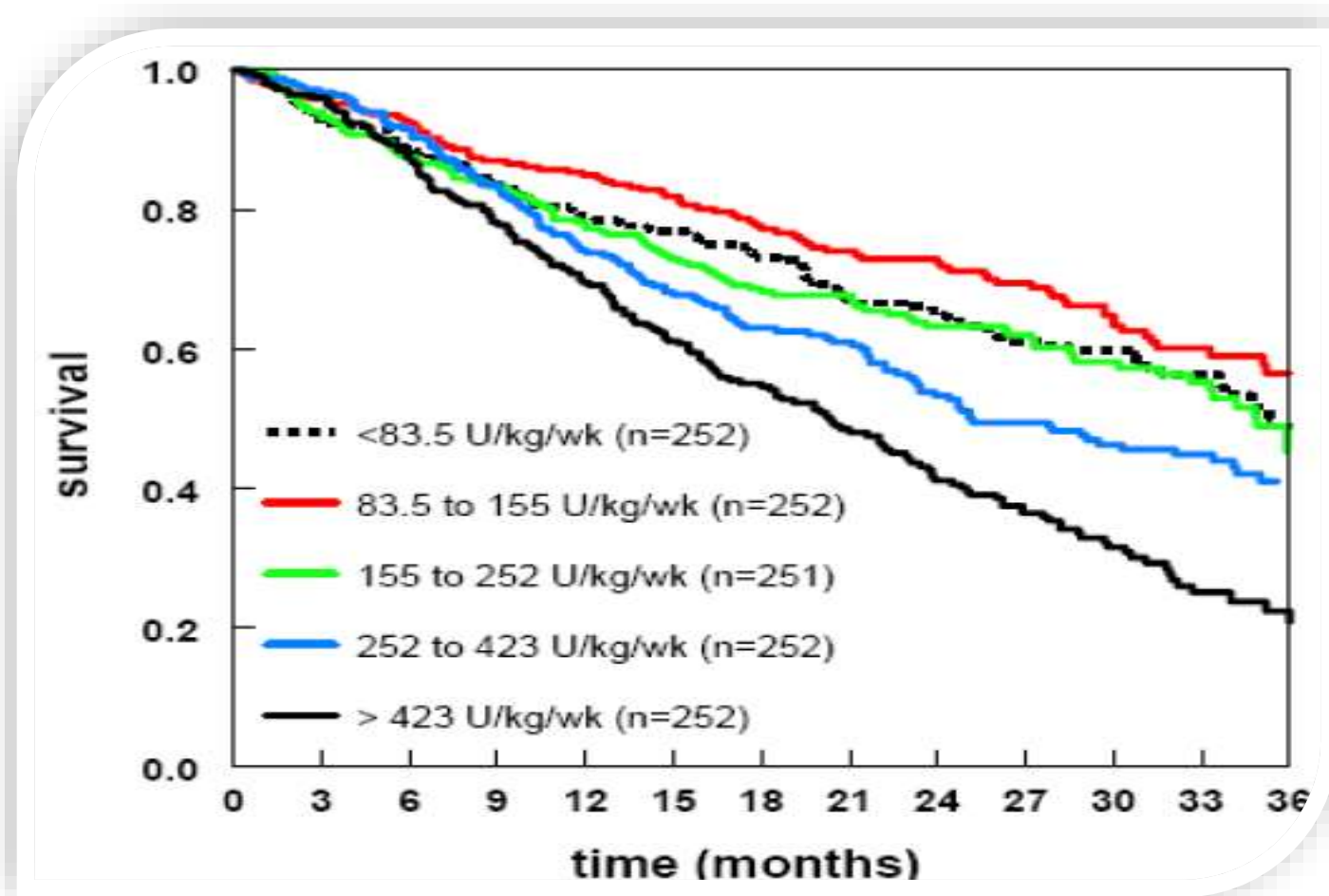
- **Миалгия 5%;**
- **Дефицит железа 43%;**
- **Повышение АД 35%;**
- **Судороги 5.4%.**
- **Небольшое но достоверное повышение креатинина, калия, фосфатов и тромбоцитов**

Сравнение групп с нормальным и низким гематокритом в исследовании NHCT (1998)



Выживаемость зависит от дозы (универсальный закон фармакологии)

Кумулятивная доза эпоэтина альфа и выживаемость
(NHCT Besarab, 1998)



Dose of Erythropoiesis-Stimulating Agents and Adverse Outcomes in CKD: A Metaregression Analysis

Ioannis Koulouridis, MD, Mansour Alfavez, MD, Thomas A. Trikalinos, MD, Ethan M. Balk, MD, MPH, Bertrand L. Jaber, MD, MS

Received 15 February 2012; accepted 25 July 2012; published online 24 August 2012.

[Abstract](#)[Full Text](#)[PDF](#)[Images](#)[References](#)[Supplemental Materials](#)

Background

Targeting higher hemoglobin levels with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) to treat the anemia of chronic kidney disease (CKD) is associated with increased cardiovascular risk.

Study Design

Metaregression analysis examining the association of ESA dose with adverse outcomes independent of target or achieved hemoglobin level.

Setting & Population

Patients with anemia of CKD irrespective of dialysis status.

Selection Criteria for Studies

We searched MEDLINE (inception to August 2010) and bibliographies of published meta-analyses and selected randomized controlled trials assessing the efficacy of ESAs for the treatment of anemia in adults with CKD, with a minimum 3-month duration. Two authors independently screened citations and extracted relevant data. Individual study arms were treated as cohorts and constituted the unit of analysis.

Predictors

ESA dose standardized to a weekly epoetin α -equivalent, and hemoglobin levels.

Outcomes

All-cause and cardiovascular mortality, cardiovascular events, kidney disease progression, or transfusion requirement.

Results

31 trials (12,956 patients) met the criteria. All-cause mortality was associated with higher (per epoetin α -equivalent 10,000-U/wk increment) first-3-month mean ESA dose (incidence rate ratio [IRR], 1.42; 95% CI, 1.10-1.83) and higher total-study-period mean ESA dose (IRR, 1.09; 95% CI, 1.02-1.18). First-3-month ESA dose remained significant after adjusting for first-3-month mean hemoglobin level (IRR, 1.48; 95% CI, 1.02-2.14), as did total-study-period mean ESA dose adjusting for target hemoglobin level (IRR, 1.41; 95% CI, 1.08-1.82). Parameter estimates between ESA dose and cardiovascular mortality were similar in magnitude and direction, but not statistically significant. Higher total-study-period mean ESA dose also was associated with increased rate of hypertension, stroke, and thrombotic events, including dialysis vascular access-related thrombotic events.

Limitations

Use of study-level aggregated data; use of epoetin α -equivalent doses; lack of adjustment for confounders.

Conclusions

In patients with CKD, higher ESA dose might be associated with all-cause mortality and cardiovascular complications independent of hemoglobin level.

Если средние дозы эпоэтина больше 10000 МЕ, то независимо от уровня гемоглобина относительный риск смерти повышается (IRR, 1,41-1,48)

Причины

1. Осложнения, обусловленные рчЭПО

- Повышение АД
- Тромбоэмболические осложнения
- Острая энцефалопатия и судорожный синдром
- Преходящий тромбоцитоз
- Снижение эффективности диализа
- Гиперкалиемия
- Гиперфосфатемия
- Неоангиогенез

2. Состояния, приводящие к резистентности

- Неадекватный диализ
- Воспаление
- Гиперпаратиреоз
- Аллюминоз
- Функциональный дефицит железа

Результат:

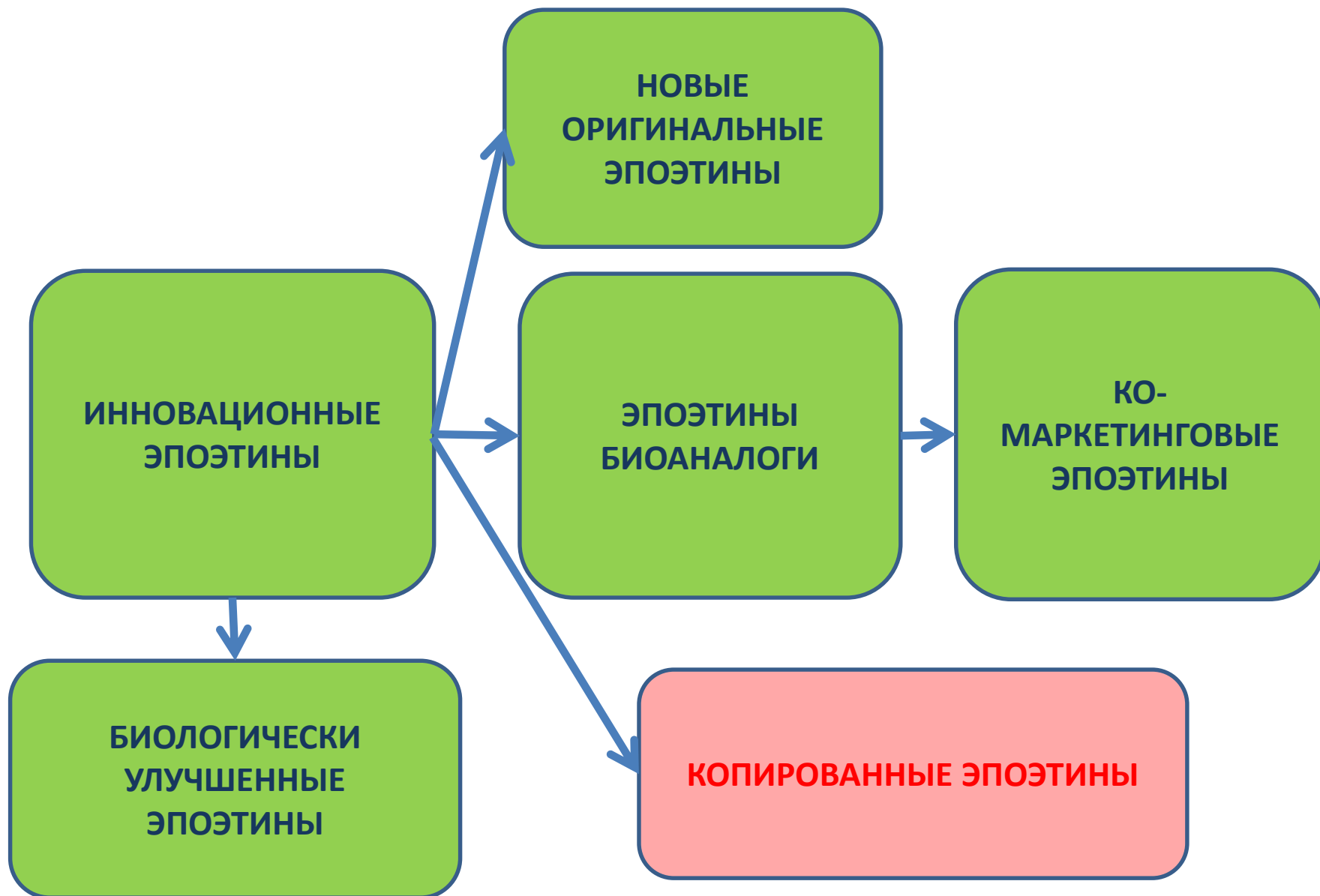
Наращение рисков **инсульта**, прогрессирования **онкологических заболеваний**, **тромбоза** сосудистого доступа

НОМЕНКЛАТУРА, ПРОБЛЕМЫ БИОАНАЛОГОВ

Принцип названия

- **Эпоэтин** - это международное непатентованное название лекарства (INN) для рекомбинатного человеческого эритропоэтина из клеточной линии эукариотов, чья аминокислотная последовательность идентична эндогенному человеческому эритропоэтину
- **Греческая буква** – обозначение варианта оригинальной смеси изоформ (которые отличаются степенью гликозилирования и сродством к рецепторам и периодом полувыведения), число которых может достигать до 14
- **Приставка** – обозначение того, что есть изменения в аминокислотной последовательности основной молекулы

Типы рекомбинантных эпоэтинов





Понятия, которые в РФ закреплены законодательно (с конца 2014 года)

- Биологические лекарственные препараты
- Биотехнологические лекарственные препараты
- **Референтный** лекарственный препарат
- Воспроизведенный лекарственный препарат
- **Биоаналоговый** (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог)
- **Взаимозаменяемый** лекарственный препарат

До 2014 года понятия биоаналог в РФ не существовало, а значит требования к регистрации копированных биопрепаратов не отличались от требований к регистрации воспроизведенных препаратов (дженериков)



Из ст. 18. Подача и рассмотрение заявления о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения

2. В заявлении о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения указываются:

13) **указание вида лекарственного препарата, представленного на регистрацию (референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, биологический лекарственный препарат, биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог), гомеопатический лекарственный препарат, лекарственный растительный препарат)**

Постановление Правительства Российской Федерации
от 28 октября 2015 г. № 1154



**О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для
медицинского применения**

4. Определение взаимозаменяемости биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата (биоаналога) осуществляется с учетом полученных по результатам проведения клинических исследований данных об **отсутствии у него клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности по сравнению с референтным лекарственным препаратом.**

Проблема мониторинга биоаналогов

What does the
black triangle mean?



Биопрепараты, одобренные
EMA после 1 января 2011 г
являются объектом
«дополнительного»
мониторинга

Вопрос: Как в РФ мониторировать биопрепараты?

1. Назначение препарата производится по МНН
2. При отпуске по рецепту врача разрешается отпуск любого препарата в рамках одного МНН
3. Проведение закупок препаратов в рамках государственных программ по МНН и цене
4. **Результат беспорядочная смена биопрепаратов одной группы у одного и того же пациента**

Парциальная красноклеточная аплазия

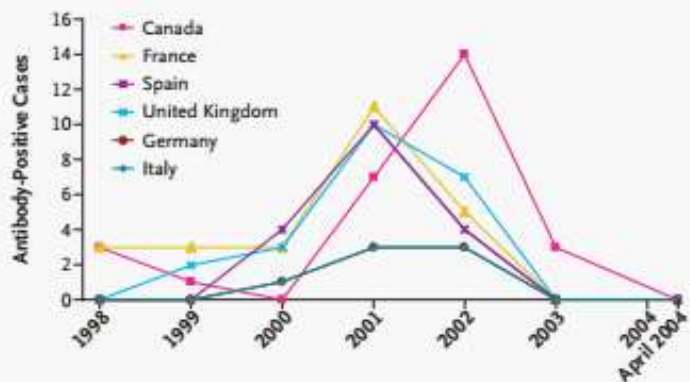


Figure 1. Cases of Antibody-Positive, Epex-Associated Pure Red-Cell Aplasia Identified in the Database of the Adverse Event Reporting System of the Food and Drug Administration between January 1998 and April 2004.

In Germany and Italy there were the same number of case reports within each year.

Вторичная, связанная с применением эпоэтина, ПККА – это редкий синдром анемии, ассоциированной с низким содержанием ретикулоцитов в периферической крови, отсутствием эритробластов в костном мозге, резистентностью к терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином и появлением нейтрализующих антител к эритропоэтину

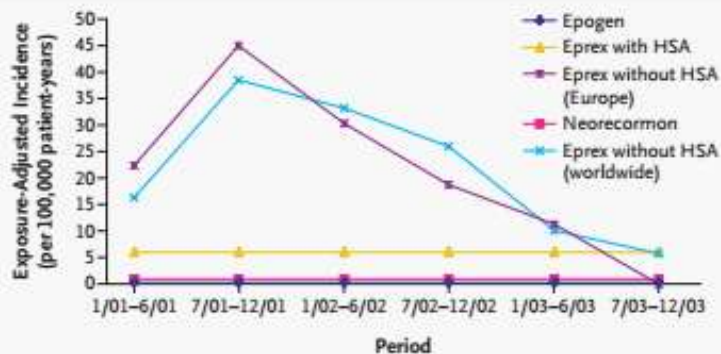


Figure 2. Estimates of the Worldwide Exposure-Adjusted Incidence of Epoetin-Associated Pure Red-Cell Aplasia According to the Product, between January 1, 2001, and December 31, 2003.

HSA denotes human serum albumin. Epogen is also marketed as Procrit, and Neorecormon as Recormon.

Charles L. Bennett и др. N Engl J Med 2004;351:1403-8

| Действующее вещество | Период полувыведения (ч) | |
|-----------------------------------|--------------------------|------------|
| | M ± m | |
| | В/в | П/к |
| Эпоэтин альфа ² | 6.8 ± 0.6 | 19.4 ± 2.5 |
| Эпоэтин бета ² | 8.8 ± 0.5 | 24.2 ± 2.6 |
| Дарбопоэтин альфа ³ | 25.3 ± 2.2 | 48.8 ± 5.2 |
| CERA ¹ | 133 ± 9.8 | 137 ± 21.9 |

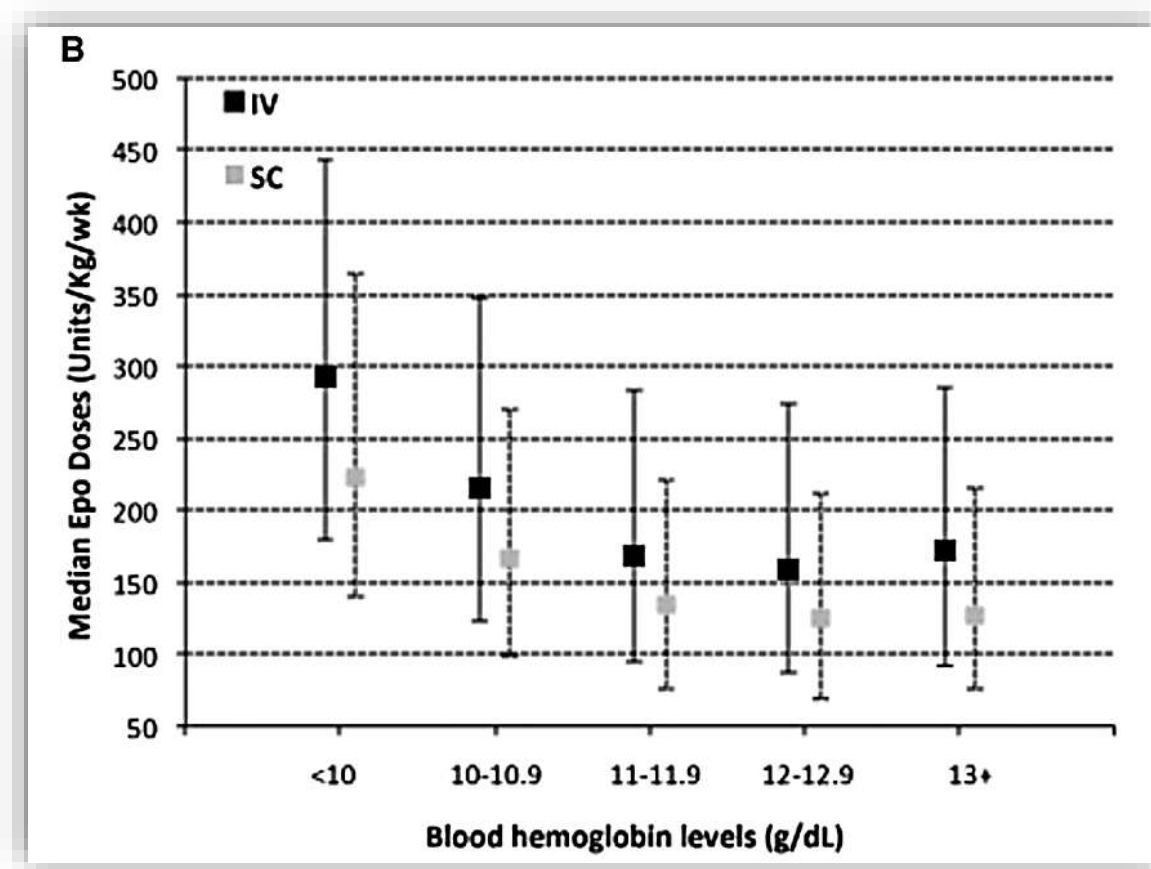
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЭПОЭТИНОВ

¹Dougherty et al 2004

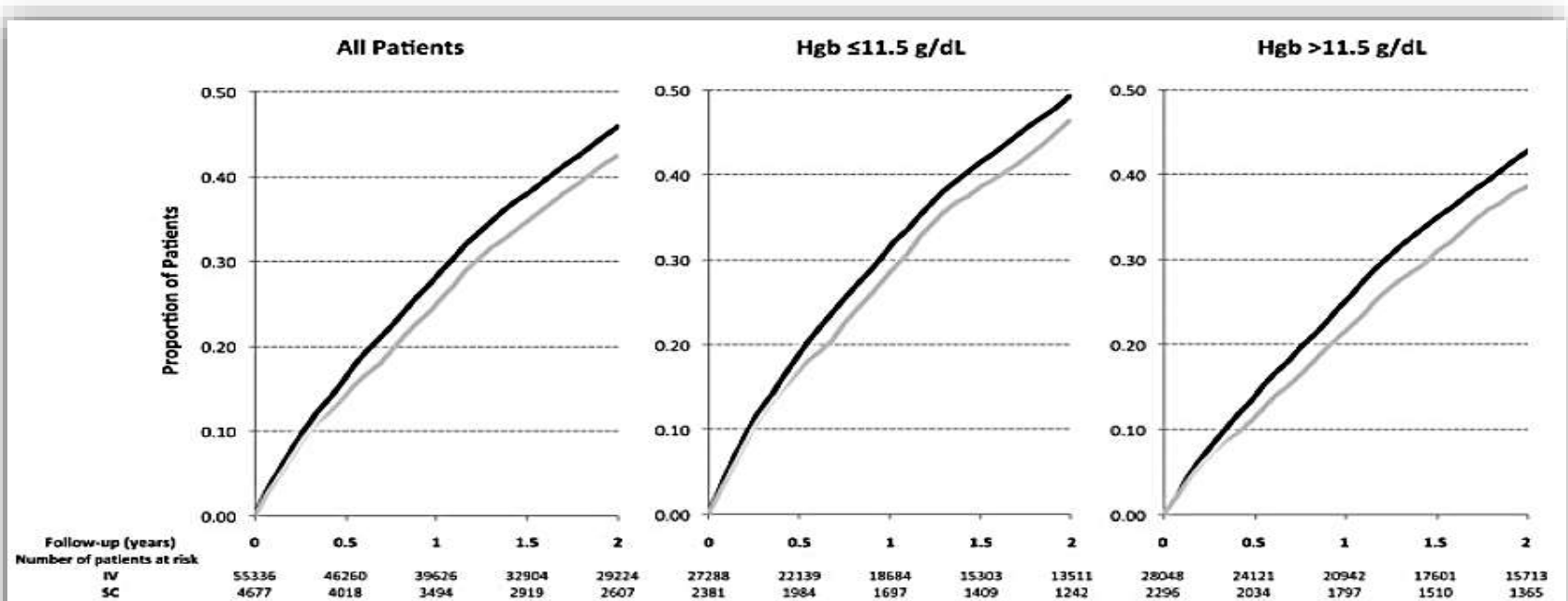
²Halstenson et al 1991

³Macdougall et al 1999

Средние дозы рчЭПО в зависимости от способа введения п/к или в/в (по данным CPM Project и USRDS)



Риск неблагоприятных событий выше при в/в введении рчЭПО, чем при п/кожном (по данным CPM Project и USRDS)



Cumulative adverse event rates are greater for patients treated with intravenous (IV) epoetin (Epo) versus subcutaneous (SC) Epo. Kaplan–Meier life table analysis of time to an adverse composite event (death or hospitalization for congestive heart failure, acute myocardial infarction, or cerebrovascular accident) during 2 years of follow up for patients treated with IV (black lines) versus SC Epo (gray lines). (A) All patients ($n=60,013$; $P<0.001$). (B) Hemoglobin (Hgb) ≤ 11.5 g/dl ($n=29,669$; $P<0.001$). (C) Hgb >11.5 g/dl ($n=30,344$; $P<0.001$).

Одинаковая концентрация и лабораторный ответ вне зависимости от способа введения

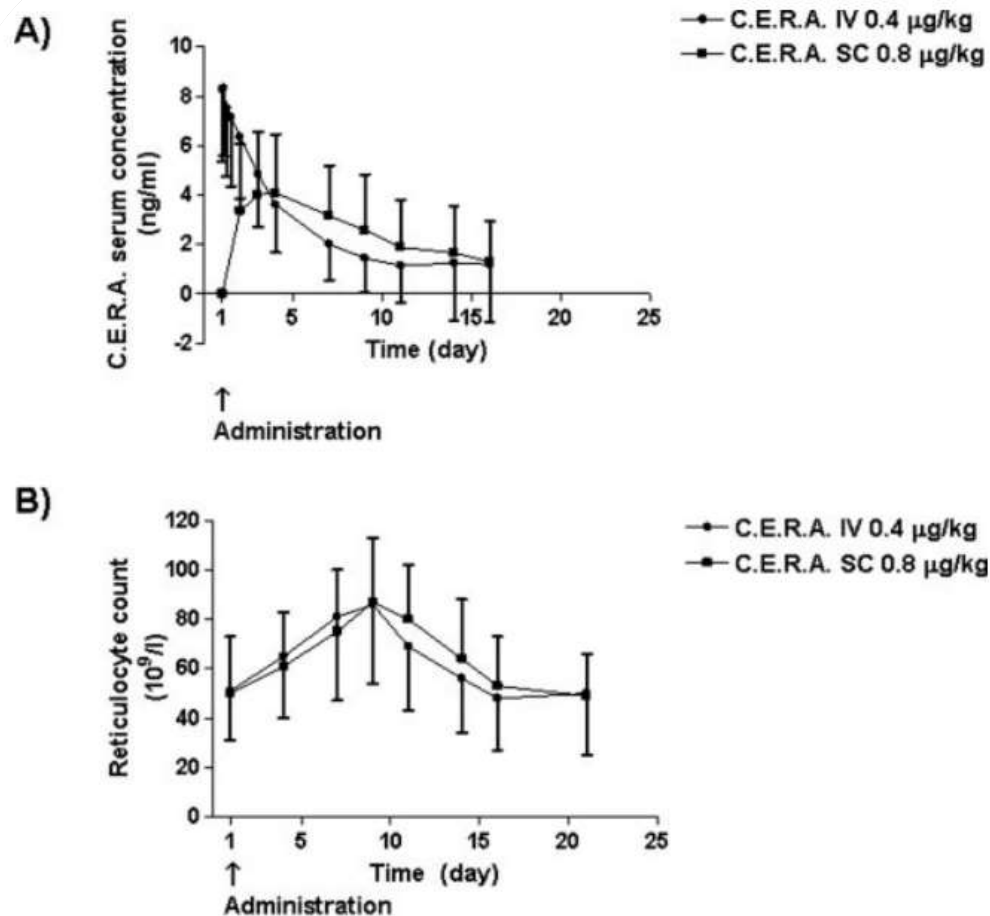


Figure 1. (A) Mean (SD) serum continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) concentration and (B) mean (SD) reticulocyte count after intravenous (IV) and subcutaneous (SC) administration in peritoneal dialysis patients.

Обычные вопросы при выборе препарата

- 1. Разница в спектре и частоте побочных явлений**
- 2. Эффективность**
- 3. Стоимость**
- 4. Удобство**

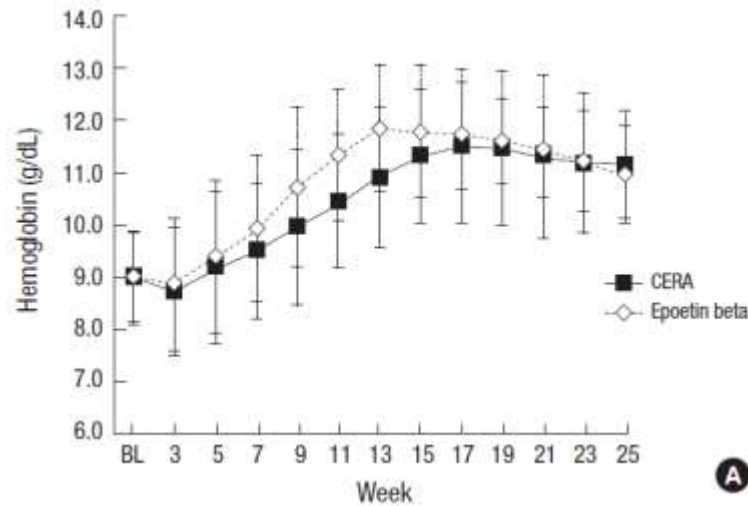
1. Общая летальность
2. Основные сердечно-сосудистые события
3. Тромбозы сосудистого доступа
4. Онкологические заболевания
5. Артериальная гипертензия
6. Гиперкалиемия
7. Гемотрансфузии
8. Потребность в препаратах железа
9. Гемоглобин в конце исследования
10. Изменения гемоглобина в период исследования
11. Достижение целевого уровня гемоглобина
12. Превышение целевого уровня гемоглобина
13. Доза эпоэтина в конце исследования меньше для мирцеры
14. Потребность в повышении дозы
15. Потребность в снижении дозы
16. Госпитализации
17. Показатели запасов железа в конце исследования и при дальнейшем наблюдении

Выводы

Доказательства о том, что СЕРА слабо влияет или не влияет на клинические исходы по сравнению с другими эпоэтинами имеют низкую степень достоверности

- Эффективность не отличается
- Сравнительная величина дозы ниже по сравнению с эпоэтинами короткого действия
- Особенности коррекции дозы препарата при сравнении с дарбопоэтином: реже требуется повышать, но чаще снижать дозу

Частота превышения целевых показателей сравнение рчЭПО и CERA



В группе Эпоэтин бета превышение целевого уровня (больше 130 г/л) чаще 15 (37%) vs 9 (23%)

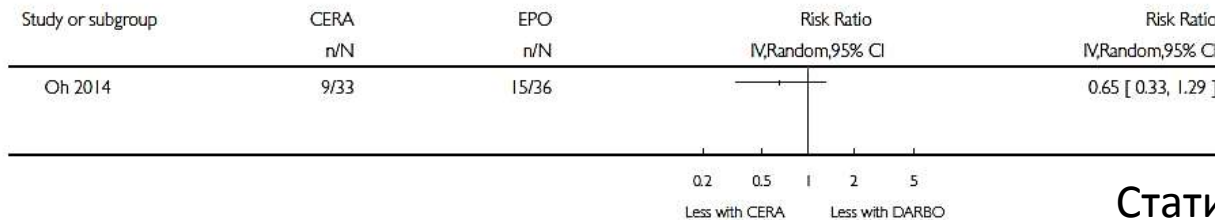
Oh J, Joo K-W, Chin H-J, et al. *Journal of Korean Medical Science*. 2014;29(1):76-83.

Analysis 1.12. Comparison 1 CERA versus epoetin alfa or beta, Outcome 12 Exceeding haemoglobin level target.

Review: Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease

Comparison: 1 CERA versus epoetin alfa or beta

Outcome: 12 Exceeding haemoglobin level target



Статистически недостоверное
преимущество

Частота превышения целевых показателей

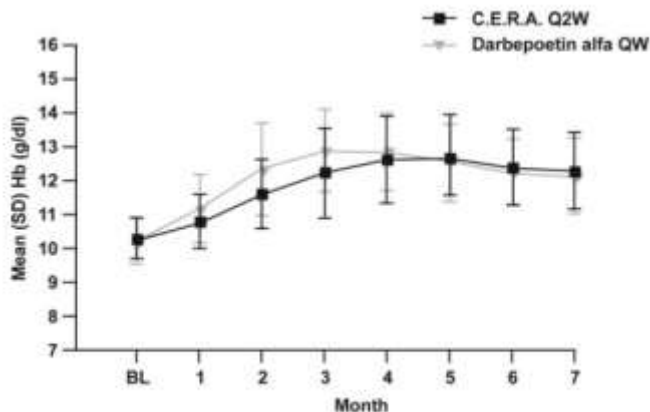


Figure 5. Mean Hb values during the correction and evaluation periods with C.E.R.A. and darbepoetin alfa (ITT population).

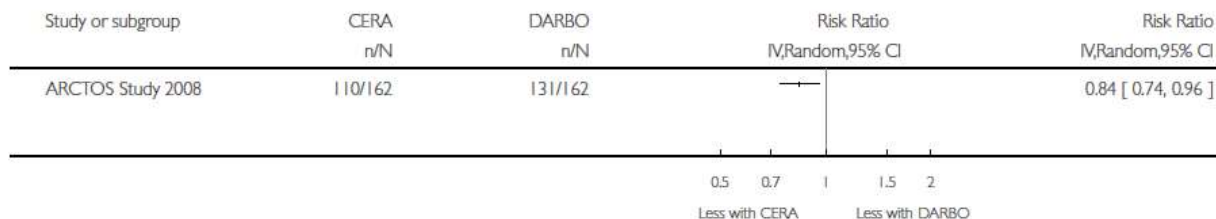
В группе дарбопоетина альфа превышение целевого уровня (больше 130 г/л) достоверно чаще как в период коррекции 33,5% vs 12,4% , так и за весь период исследования и 80,6 vs 67,7%

Analysis 2.10. Comparison 2 CERA versus darbepoetin alfa, Outcome 10 Exceeding haemoglobin level target.

Review: Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease

Comparison: 2 CERA versus darbepoetin alfa

Outcome: 10 Exceeding haemoglobin level target



Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, et al. C.E.R.A. Corrects Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis: Results of a Randomized Clinical Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* : CJASN. 2008;3(2):337-347. doi:10.2215/CJN.00480107.

**НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ, НОВЫЕ
РИСКИ**

Классификация стимуляторов эритропоэза

Экзогенные стимуляторы рецепторов ЭПО

Эпоэтин и аналоги

ЭПО - миметики

Стимуляторы эндогенного ЭПО

Ингибиторы пролил-гидроксилазы (фермент разрушающий HIF)

Ингибиторы GATA (фактор транскрипции, в т.ч. ингибирует транскрипцию ЭПО)

Агенты с другими механизмами действия

Анти-гепсидиновые препараты

Анти-активиновые препараты

Эпо-миметик пегинесатид у пациентов с анемией получающих гемодиализ (клинические исследования 3 фазы)

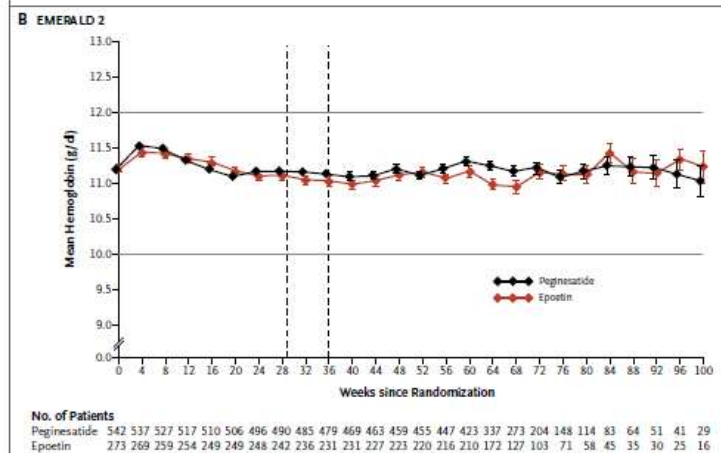
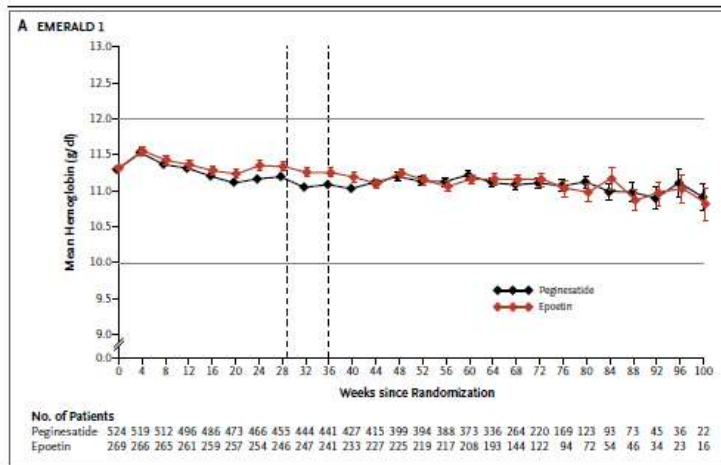
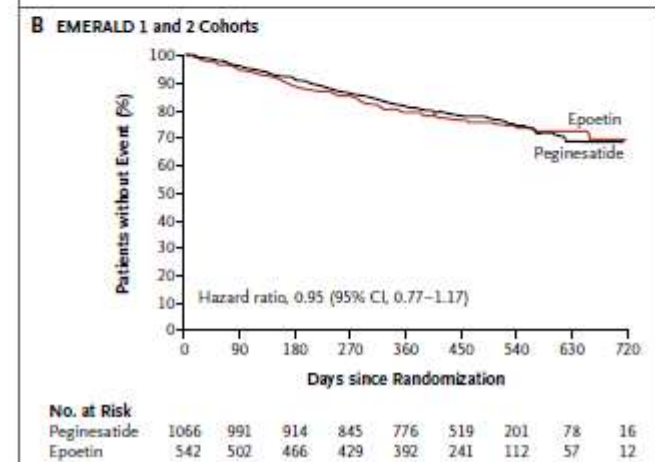
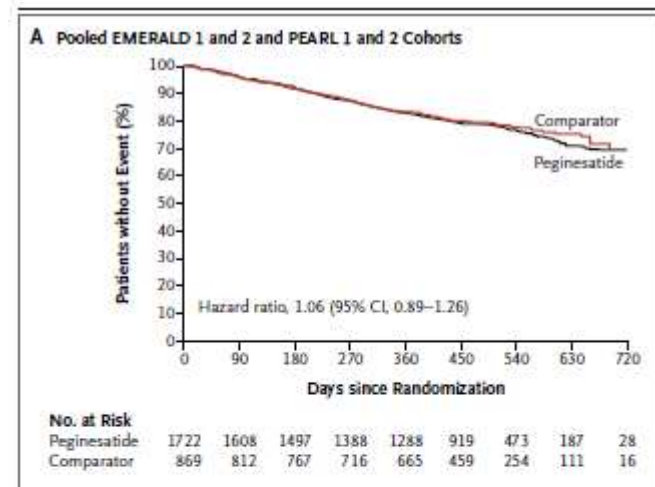


Figure 2. Mean Hemoglobin Level, According to Study Week.

Data are shown for patients in the EMERALD 1 study (Panel A) and the EMERALD 2 study (Panel B). Dashed vertical lines indicate the evaluation period (weeks 29 to 36). Horizontal solid lines indicate the target range for the hemoglobin level (10 to 12 g per deciliter). 1 bars indicate standard errors.



Анафилаксия и гипотензия после назначения Пегинесатида (Гематид) анализ пострегистрационных осложнений

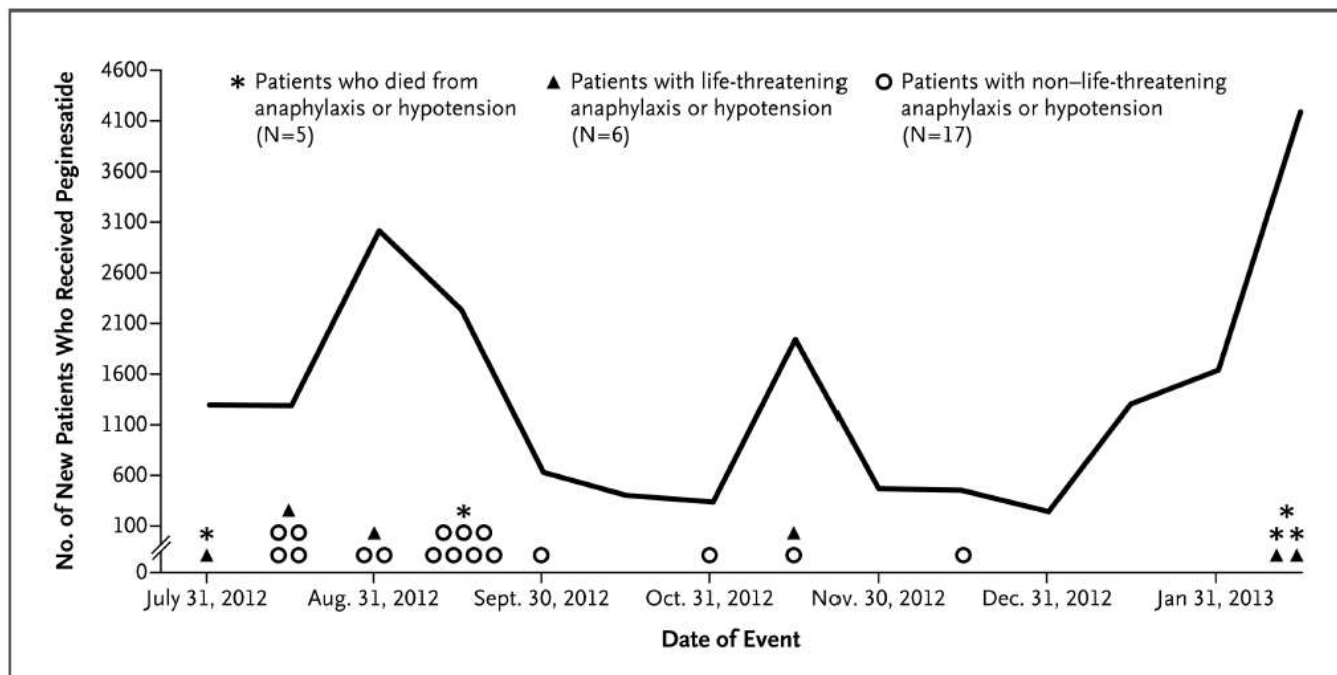
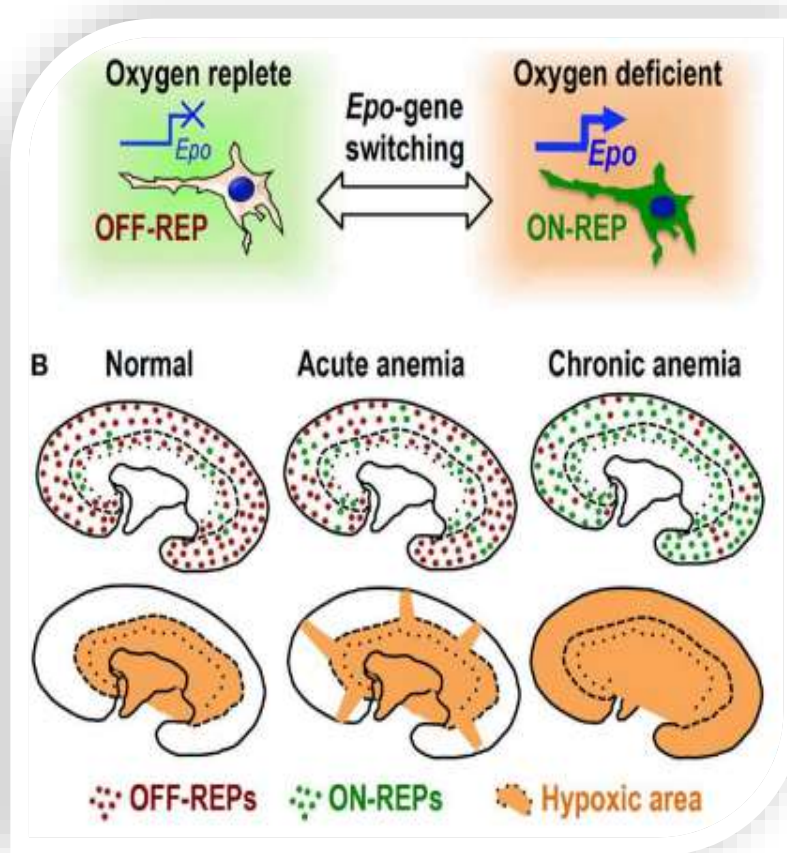


Figure 1. Fatal, Life-Threatening, and Non-Life-Threatening Occurrences of Anaphylaxis and Hypotension in Patients Who Received a First Dose of Peginesatide. Deaths and life-threatening and non-life-threatening events were reported to the Food and Drug Administration.

ЭПО продуцирующие клетки и гипоксия



1. При нормальной оксигенации число ЭПО продуцирующих клеток невелико, по локализации они ограничены глубокими участками кортикального и частично наружными участками медуллярного слоя
2. При гипоксии их число возрастает экспоненциально, они распространяются от глубоких кортикальных участков до почечной капсулы
3. При нефросклерозе потребность в кислороде падает, поэтому чувствительность к кислородной емкости крови снижается
- 4. Стабилизация HIF-1 α позволяет активировать «спящие» ЭПО продуцирующие клетки в этих условиях**

Поиск ЭПО продуцирующих клеток в свой время встретил ряд затруднений. Это было обусловлено тем, что их количество зависит от выраженности гипоксии и процессов нефросклероза, который развивается при ХБП.

HIF как регулятор эритропоэза

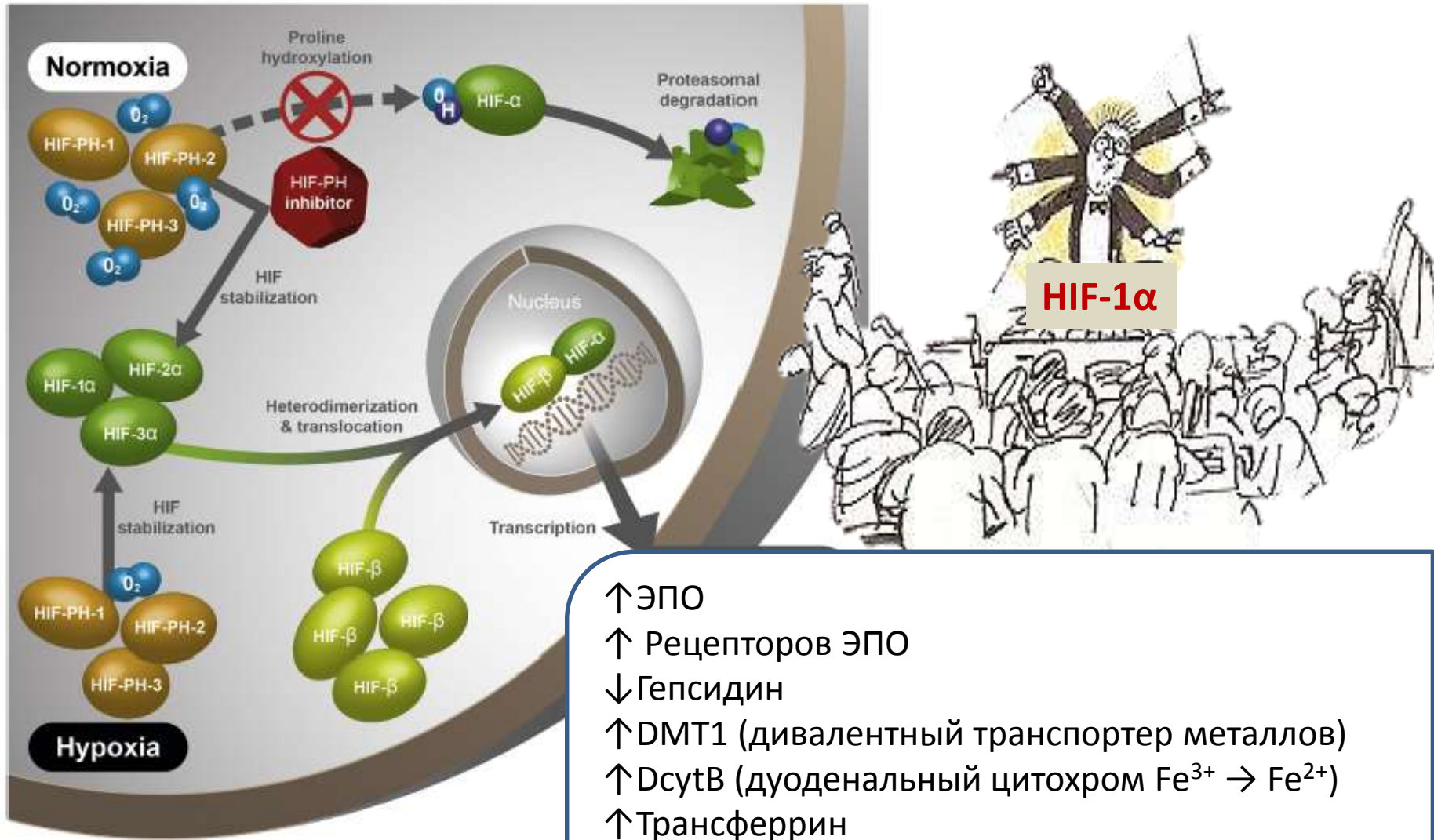


Figure 1. Hypoxia-inducible factor (HIF) pathway. Abbreviations: DcytB, duodenal cytochrome B; EPO, erythropoietin; PH, prolyl hydroxylase.

- ↑ ЭПО
- ↑ Рецепторов ЭПО
- ↓ Гепсидин
- ↑ DMT1 (дивалентный транспортер металлов)
- ↑ DcytB (дуоденальный цитохром $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$)
- ↑ Трансферрин
- ↑ Рецепторы к трансферрину
- ↑ Церулоплазмин ($Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$)

HIF активатор каскада метастазирования новообразований и воспаления при ревматоидном артрите

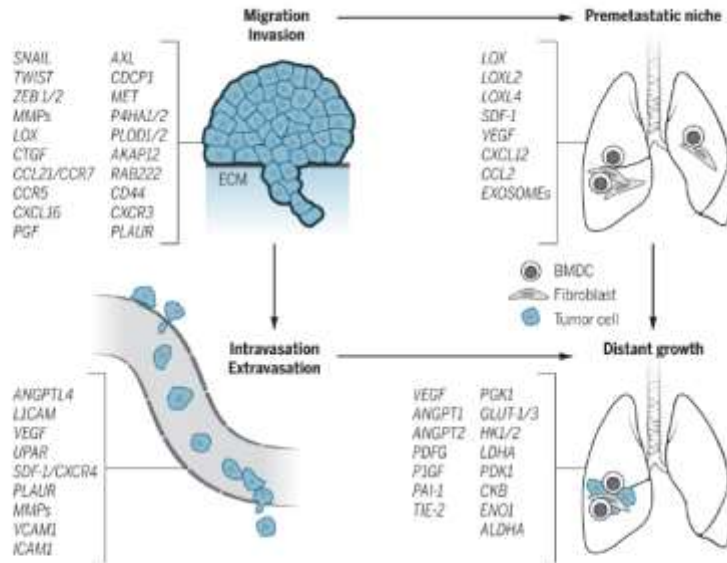
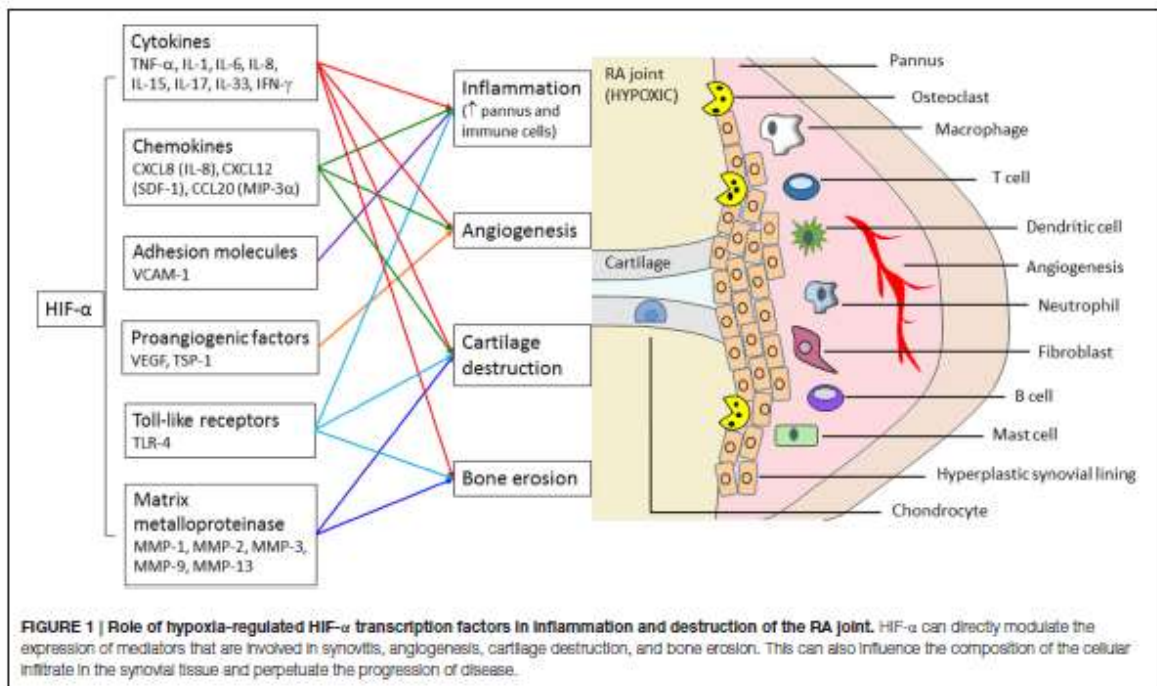
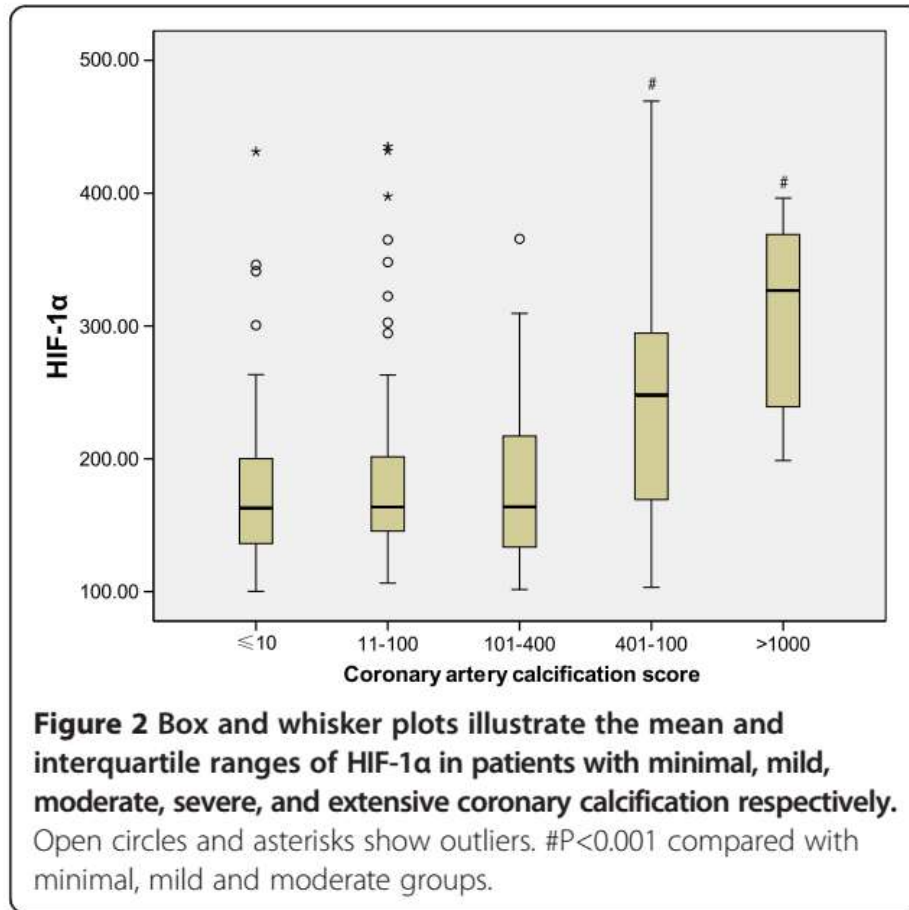


Fig. 2. HIF signaling regulates multiple steps within the metastatic cascade



Rankin and Giaccia Science. 2016 April 8; 352(6282): 175–180.
 Hua and Dias Frontiers in Pharmacology 2016 Volume 7 Article184

Взаимосвязь кальцификации коронарных сосудов и HIF-1 α у пациентов с СД 2 типа



Выводы

1. Долгий путь клинического применения рчЭПО позволяет говорить о том, что основные риски этих препаратов нам известны
2. Выбор среди препаратов в этой группе обусловлен соображениями экономии и удобства
3. Для биопрепаратов вопросы взаимозаменяемости и пострегистрационного мониторинга имеют исключительное значение
4. Существующий порядок назначения по МНН для биоаналогов неприемлем
5. Появление стимуляторов эритропоэза с другими механизмами действия – это риски, которые не гарантируются соблюдением всех требований при регистрации
6. Риски новых препаратов имеют долгосрочную перспективу, что при стандартном РКИ длительностью год невозможно выявить