

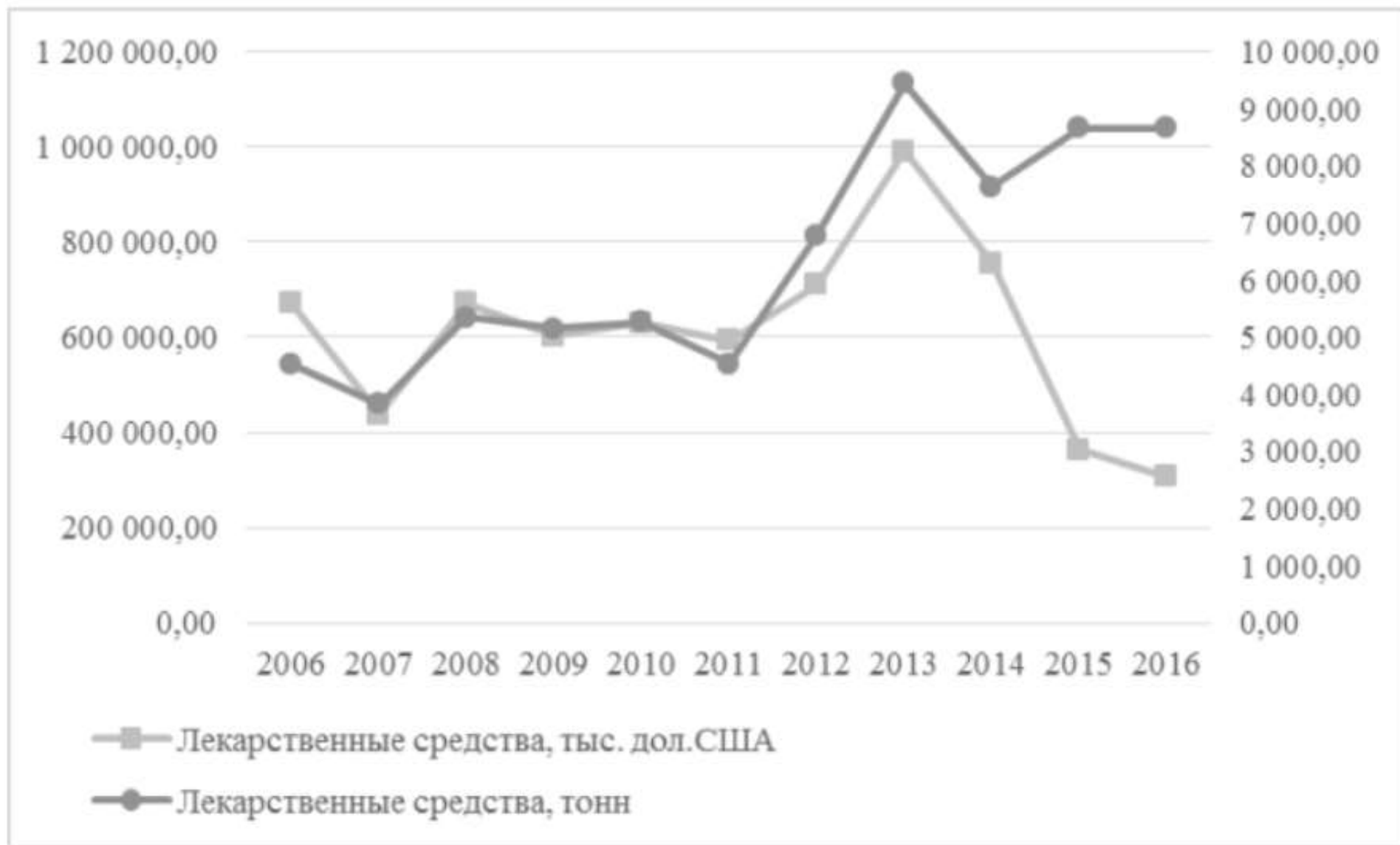
Кафедра нефрологии МГМСУ им. Евдокимова  
Сеть клиник Б. Браун Авитум в РФ  
Ассоциация Амонд  
Лекция частично поддержана компанией Биокад

# Эффективная коррекция нефрогенной анемии в тренде импортозамещения

**Валерий Шило**

Скандинавия декабрь 2018

# Динамика импорта РФ лекарственных средств в натуральном и денежном выражении за 2006-2016 гг.



## **Вопрос импортозамещения лекарственных средств обострился на фоне введения новых санкций против РФ 2018**

«Граждане нашей страны ждут от правительства, министерства здравоохранения наряду с другими министерствами четких мер по допуску лекарств на отечественный рынок, усиления работы по контролю качества лекарств и ценовой политики, и в конечном счете последовательного решения задачи импортозамещения», — заявил глава комитета по здравоохранению ГД Морозов.

Он обратил внимание на то, что обсуждение законопроекта об ответных мерах на санкционную политику США в отношении России обострило существующую проблему импортозамещения лекарственных средств.

**Во многих позициях лечения сложных пациентов, редких болезней, онкологической патологии РФ до сих пор остается зависимой от фармацевтических фирм других стран, и это в любом случае не отвечает национальным интересам и не способствует развитию собственной промышленности.**

В комитете создан и активно функционирует подкомитет по лекарственному обеспечению и фармацевтической промышленности, который неоднократно **обращал внимание исполнительной власти, министерства здравоохранения на необходимость поэтапного планомерного замещения импортных лекарственных препаратов на отечественные.** Такие же рекомендации были сформулированы в ходе работы экспертного совета комитета **по орфанным заболеваниям** — высокие цены на большинство лекарств, **монополия ряда фирм, в том числе американских, на рынке порождают неконструктивную ситуацию по обеспечению больных.**

Создание регистров патологии, **федеральная поддержка финансирования субъектов Российской Федерации в части лечения орфанных заболеваний должны идти параллельно регулированию ценообразования, в том числе путем создания отечественных аналогов и развития фармации.** Вопрос импортозамещения остается приоритетным для Госдумы

# Тренд на импортозамещение

Характеристика «Комплексной программы развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года»

## Цели

- увеличение в 8,3 раза объема потребления биотехнологической продукции;
- увеличение объема производства биотехнологической продукции в 33 раза;
- сокращение доли импорта в потреблении биотехнологической продукции на 50%;
- увеличение доли экспорта в производстве биотехнологической продукции более чем в 25 раз;
- выход на уровень производства биотехнологической продукции в размере около 1% ВВП к 2020 году и не менее 3% ВВП в 2030 году.

## Этапы реализации

- I этап – 2011-2015 гг. - развитие внутреннего спроса и экспорта биотехнологической продукции;
- II этап – 2016-2020 гг. – формирование институциональных условий для проведения глубокой модернизации технологической базы соответствующих отраслей промышленности за счет массового внедрения в производство методов и продуктов биотехнологий.

## Приоритетные направления

- биофармацевтика и биомедицина

## Меры поддержки

- стимулирование спроса (государственные закупки, установление новых стандартов и технических регламентов; финансовая поддержка отраслей, содействие локализации иностранных производителей)
- повышение конкурентоспособности биотехнологических предприятий (гранты и беспроцентные займы для финансирования программ НИОКР малых и средних компаний; усиление приоритета развития биотехнологий в деятельности институтов развития, поддержка экспорта, развитие инновационной инфраструктуры)
- развитие образования (создание новых образовательных стандартов и программ)
- развитие науки (увеличение государственного финансирования науки; разработка стратегических программ исследований)

### Государственная программа

Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы

### Подпрограмма/ФЦП

ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»

### Фокус подпрограммы/ФЦП

- фармацевтическая продукция
- медицинские изделия

**Проекты организации производства биотехнологических препаратов из списка ЖНВЛП,  
поддержанные Министерством промышленности и торговли РФ**

МНН	Группа препарата	Зарубежный производитель	Российский производитель	Дата исполнения контракта
Базиликсимаб	иммунодепрессанты	Novartis	Р-Фарм	2014
Пэгинтерферон альфа-2а	интерфероны	Roche	Р-Фарм	2014
Ранибизумаб	моноклональные антитела	Novartis	Р-Фарм	2015
Инсулин Аспарт	инсулины	Novo Nordisk	Р-Фарм	2015
Инсулин Гларгин	инсулины	Sanofi	Р-Фарм	2015
Инсулин Аспарт двухфазный	инсулины	Novo Nordisk	Биокад	2015
Энфувиртид	ингибиторы слияния	Roche	Ф-Синтез	2015
Микофеноловая кислота	иммунодепрессанты	Novartis	Ф-Синтез	2015
Глюкагон	гормоны	Novo Nordisk	ИБХ РАН	2014
Этанерцепт	иммунодепрессанты	Pfizer	Генериум	2014
Такролимус	иммунодепрессанты	Astellas Pharma	Изварино Фарма	2014
Фактор свертывания крови VII	факторы свертывания крови	Baxter	Биокад	2015
Инсулин Лизпро	инсулины	Eli Lilly	ГЕРОФАРМ-Био	2015
Инсулин Лизпро двухфазный	инсулины	Eli Lilly	ГЕРОФАРМ-Био	2015
Джозамицин	антибиотики	Astellas Pharma	Омутнинская научная опытно-промышленная база (ОНОПБ)	2014

Тобрамицин	антибиотики	Novartis	ОНОПБ	2014
Рифамицин	антибиотики	Recordati	ОНОПБ	2014
Медроксипрогестерон	гормоны	Pfizer	ОНОПБ	2015
Натамицин	антибиотики	Astellas Pharma	Р-Фарм	2014
Алтеплаза	фибринолитики (терапевтические ферменты)	Boehringer Ingelheim	НПЦ «Фармзащита»	2013
Пэгинтерферон альфа-2b	интерфероны	Merck	НПЦ «Фармзащита»	2013
Фоллитропин альфа	гормоны	Merck KGaA	Биокад	2013
Имиглюцераза	терапевтические ферменты	Sanofi	МБЦ «Генериум»	2013
Цетуксимаб	моноклональные антитела	Merck KGaA	Р-Фарм	2015
Сеннозиды А и В	слабительные средства	GSK	АВВА РУС	2015
Фактор свертывания крови IX	факторы свертывания крови	Baxter	ИБХ РАН	2013

Источник: [zakupki.gov.ru](http://zakupki.gov.ru), Frost & Sullivan.



# Основные драйверы и ограничители развития отрасли биотехнологий в России

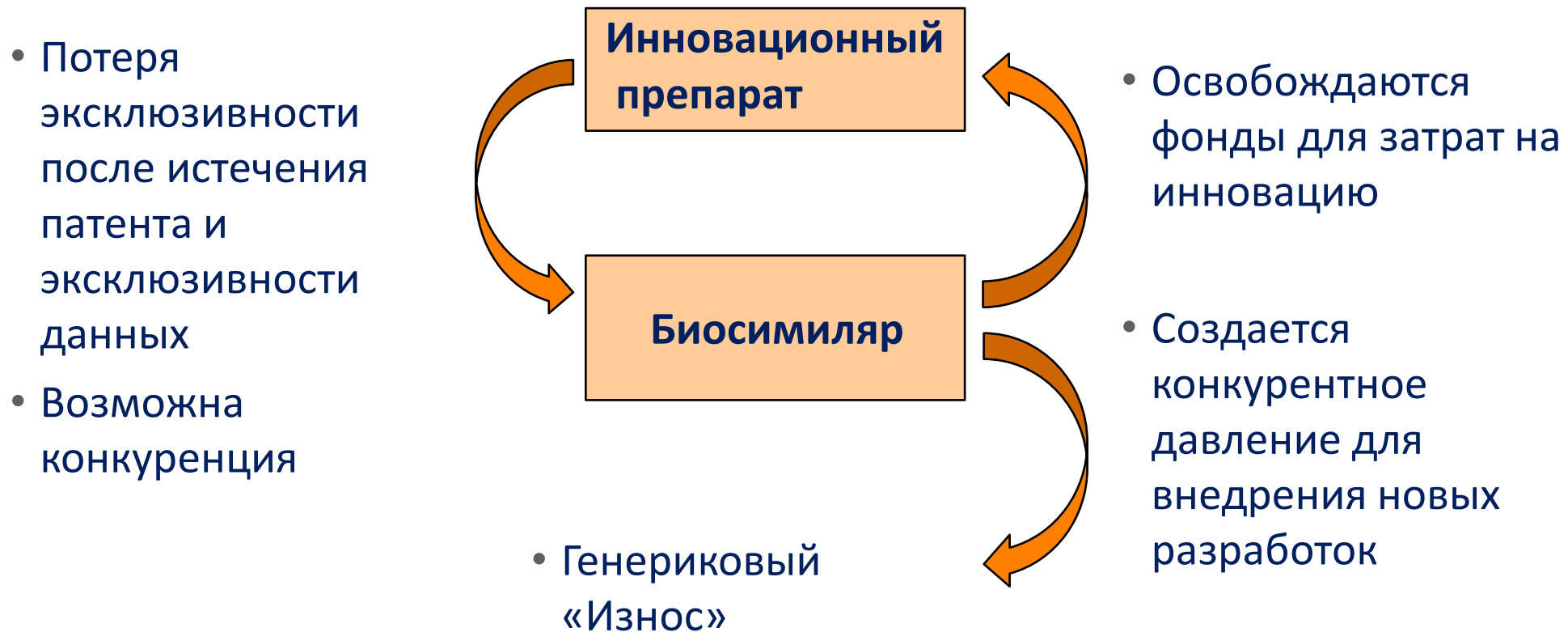
## Драйверы

- Растущие расходы государства на закупку дорогостоящих препаратов по программам дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО).
- Государственное финансирование программ импортозамещения биотехнологических лекарств.
- Кластерная политика, способствующая привлечению зарубежных инвестиций.
- Инвестиции институтов развития, позволяющие обеспечить финансирование молодых инновационных компаний, а также организовать трансфер зарубежных технологий.
- Расширение национального календаря прививок, стимулирующее рост рынка вакцин.
- Фокус на превентивную медицину способствует расширению сегмента лабораторной диагностики, включая создание новых диагностических систем, поиск новых биомаркеров.
- Растущее число хирургических вмешательств – фактор роста спроса на медицинские изделия из биосовместимых и биоразлагаемых материалов.
-

# Ограничители

- **Непрозрачный механизм государственных закупок вместе с отсутствием гарантированного сбыта – факторы, сдерживающие частные компании инвестировать в разработки. Между тем, в области биофармацевтики, наличие спроса со стороны государства и механизма лекарственного страхования – основной драйвер роста для инновационных компаний.**
- Неблагоприятная макроэкономическая и политическая ситуация создают риски при
- реализации инвестиционных проектов в России.
- Устаревшая промышленная база отечественных биотехнологических компаний, не
- сертифицированных по GMP, существенно ограничивает выпуск инновационных
- препаратов и вывод их на зарубежные рынки.
- Высокая зависимость от импорта, например, в области производства биотехнологических
- субстанций.
- Недостаток квалифицированных кадров, отсутствие современных образовательных
- программ препятствует внедрению биотехнологий на действующих производствах.
- Существенный дефицит финансирования НИОКР, в частности подразделений РАН.<sup>10</sup>

## **Биосимиляры помогают высвободить деньги в системе здравоохранения для доступа пациентов к инновационным препаратам**



МНН	Торговое наименование ЛП	Производитель
Эпоэтин альфа	Эпокрин	ФГУП "ГосНИИ ОЧБ" ФМБА России - Россия
	Эпрекс	Вл. - ООО "Джонсон & Джонсон" - Россия; Пр. - Vetter Pharma-Fertigung (Германия); Уп. - Cilag (Швейцария)
	Эральфон	ЗАО "ФармФирма "Сотекс" - Россия
	Аэприн	Laboratorio Tuteur S.A.C.I.F.I.A. (Аргентина)
	Бинокрит	SANDOZ GmbH (Австрия)
	Репозитин-СП	ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА ФГУП - Россия
	Эпокомб	Био Сидус С.А. (Аргентина)
Эпоэтин бета	Веро-Эпоэтин	ООО "ЛЭНС-Фарм" - Россия
	Рекормон	F.HOFFMANN La-ROCHE (Германия)
	Эпостим	ООО "Фармапарк" - Россия
	Эритростим	ФГУП НПО "Микроген" МЗ - Россия
	Эритропоэтин	ЗАО "Биннофарм" - Россия
	Эпоэтин бета	ФГУП НПО "Микроген" МЗ - Россия
Дарбэпоэтин альфа	Аранесп	Amgen Europe B.V. (Нидерланды)
Эпоэтин бета [метоксиполиэтиленгликоль]	Мирцера	F.HOFFMANN La-ROCHE (Германия)

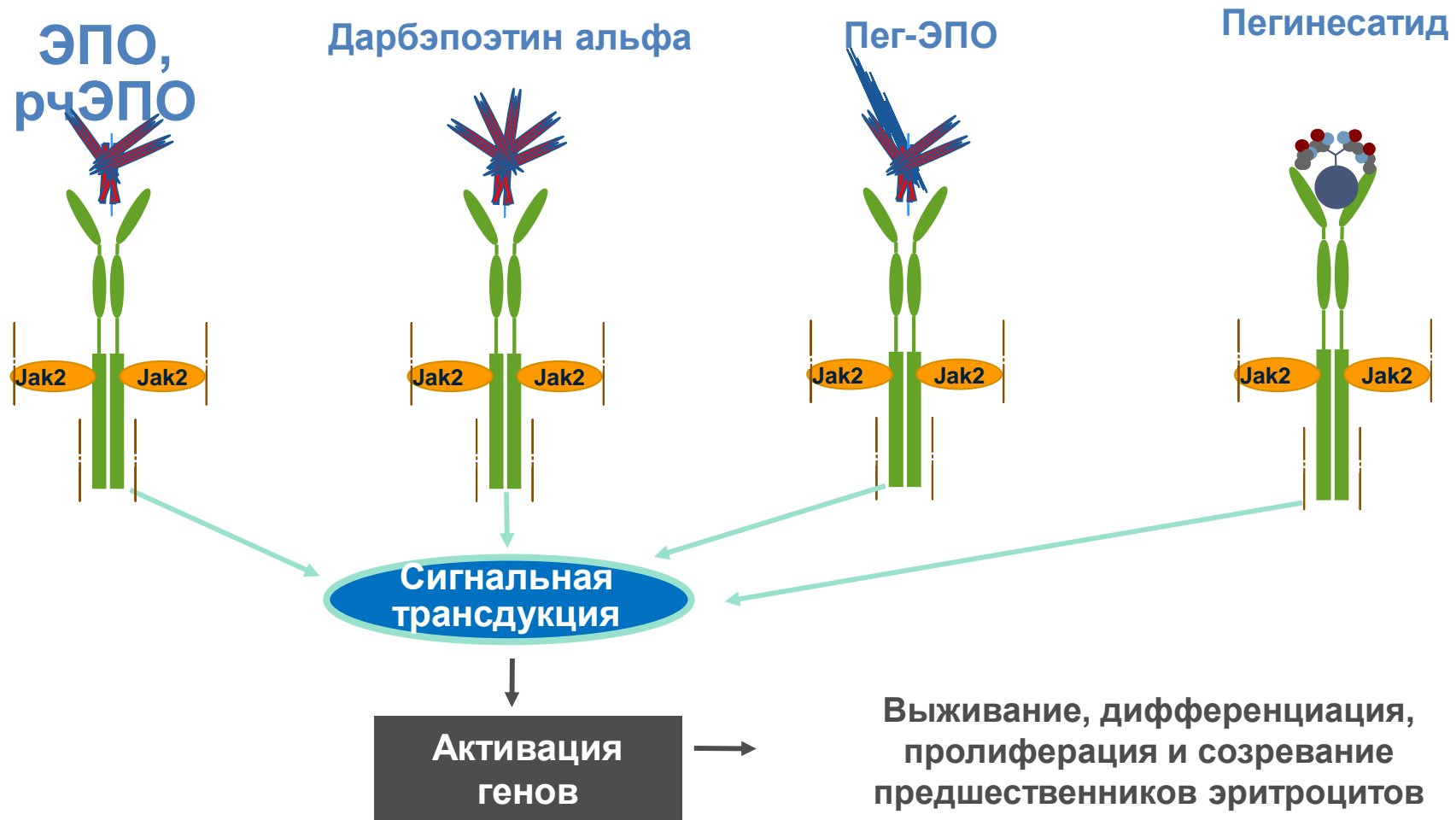
Эпоэтин омега\* (Epoetinum omega)

Эпомакс 📄

Эпоэтин тета\* (Epoetinum theta)

Эпоративо ★ 📄 📄

# Активация ЭПО рецептора - механизм, свойственный всем эритропоэз стимулирующим белкам

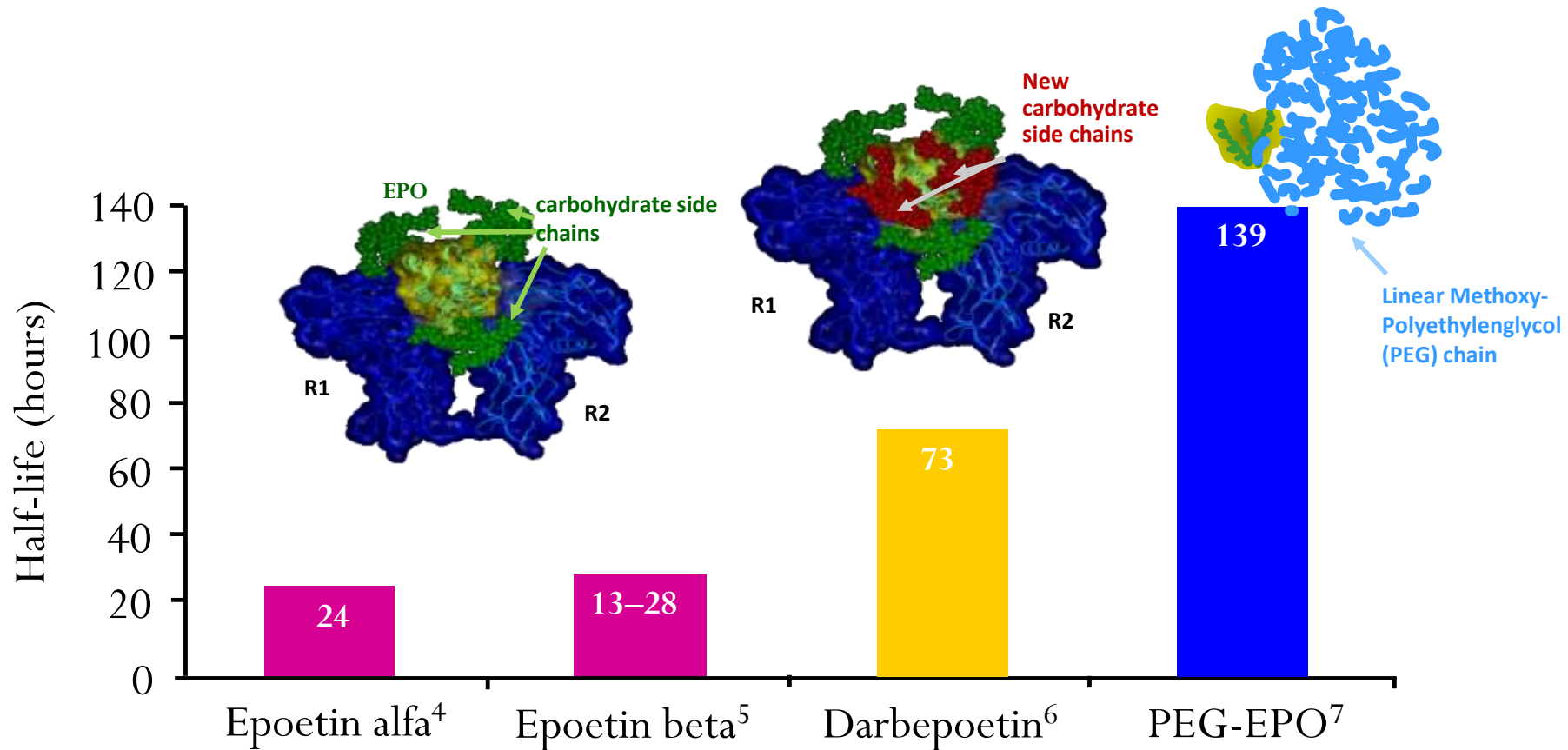


Constantinescu et al. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10(1):18–23. Elliott et al. *Exp Hematol* 2008;36:1573–84.

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



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

# Стимуляторы эритропоэза

## I. Препараты рчЭПО

Эпоэтин-альфа (Эпрекс)

Эпоэтин-бета (Рекормон)

Биоаналоги эпоэтинов

## II. Дарбэпоэтин альфа (Аранесп)

**Биоаналоги (биосимиляры) дарбэпоэтина**

## III. CERA (Мирцера)

IV. Эпомиметические пептиды -Пегинсатид  
(Гематид, Омонтис)

V. Ингибиторы пролилгидралазы/  
стабилизаторы HIV

# Принципы разработки биоаналогов в нефрологии

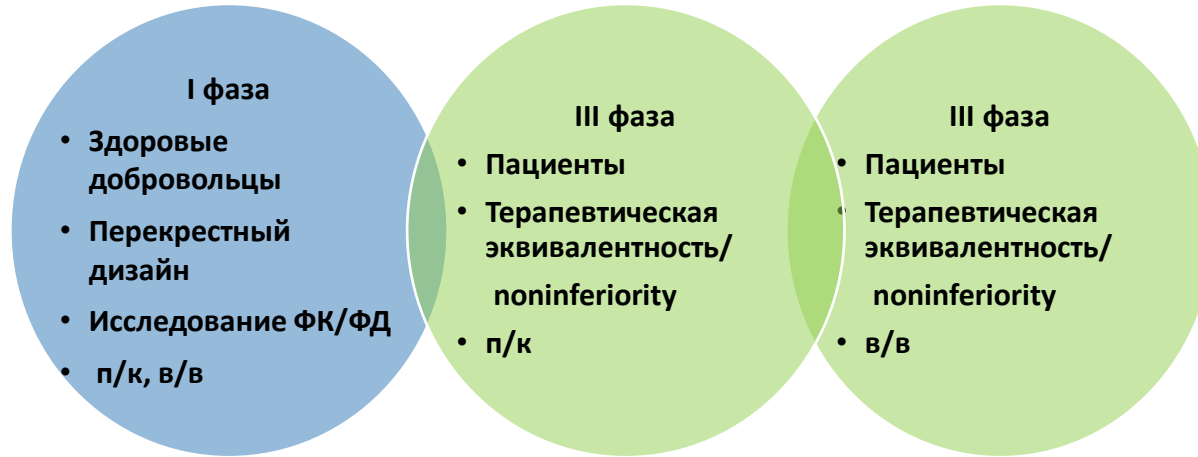




## Сравнительные доклинические исследования показали, что VCD-066 не имеет отличий от референтного препарата дарбэпоэтина альфа по всем исследованным параметрам

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

## BСD-066-2: Клиническое исследование III фазы

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



n=196

ХБП 5д

Предшествующая терапия рчЭПО ≥ 3 мес:

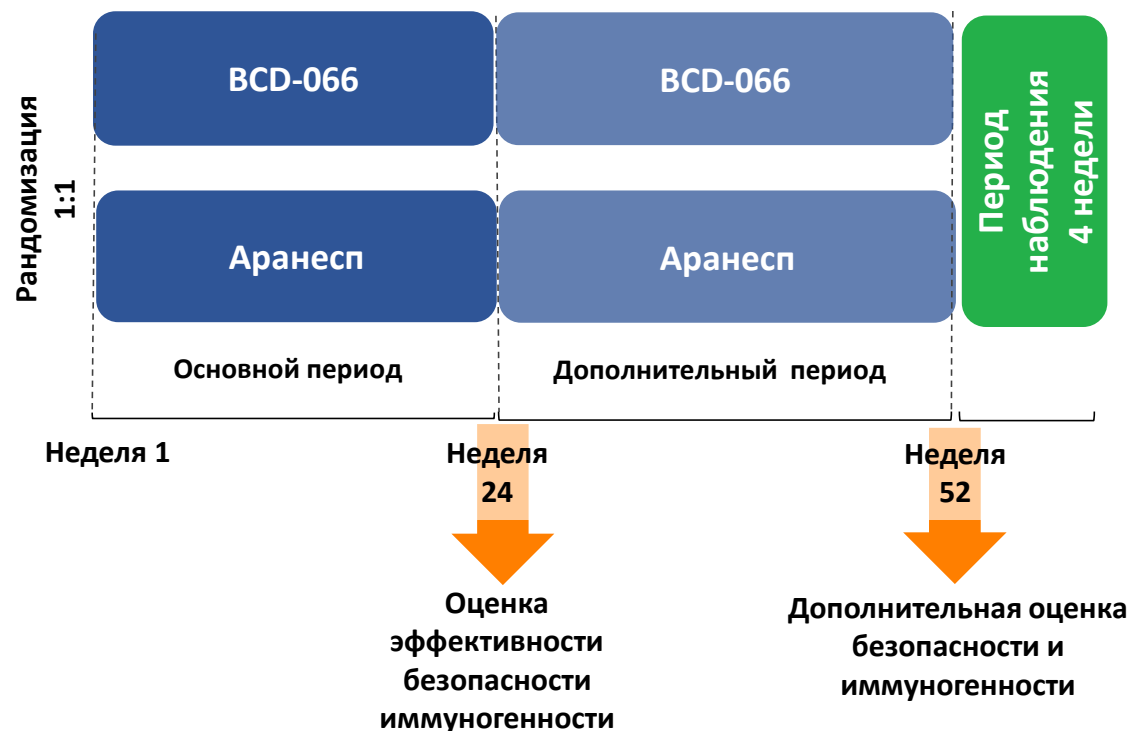
93,37% – рчЭПО короткого действия

6,63% - ЭСС длительного действия

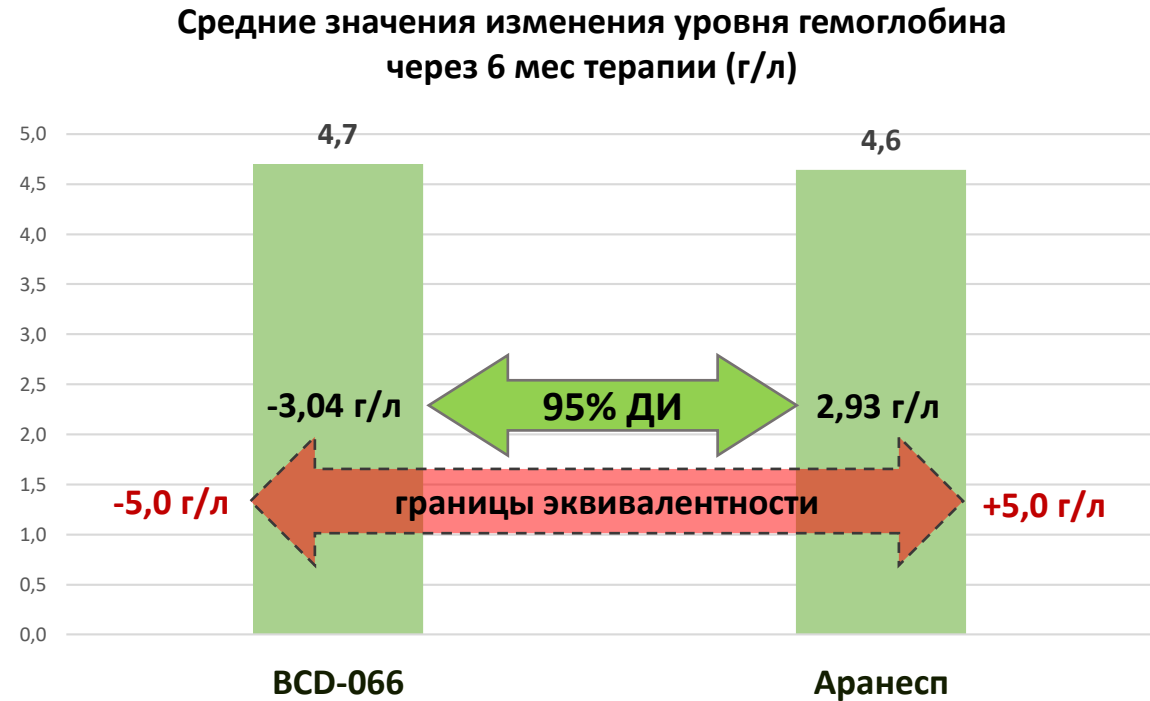
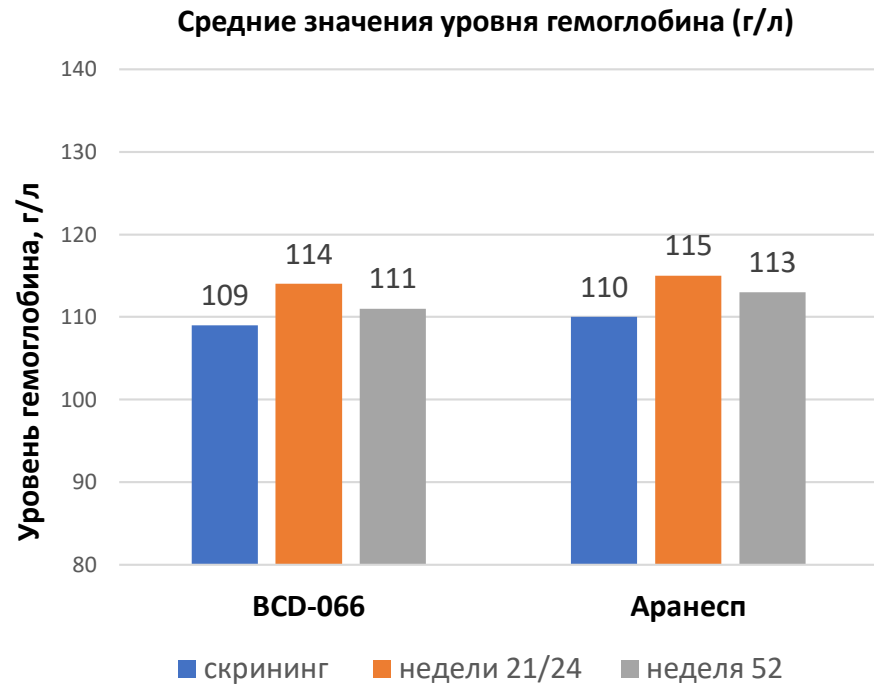


BСD-066/Аранесп: 1 р/нед п/к

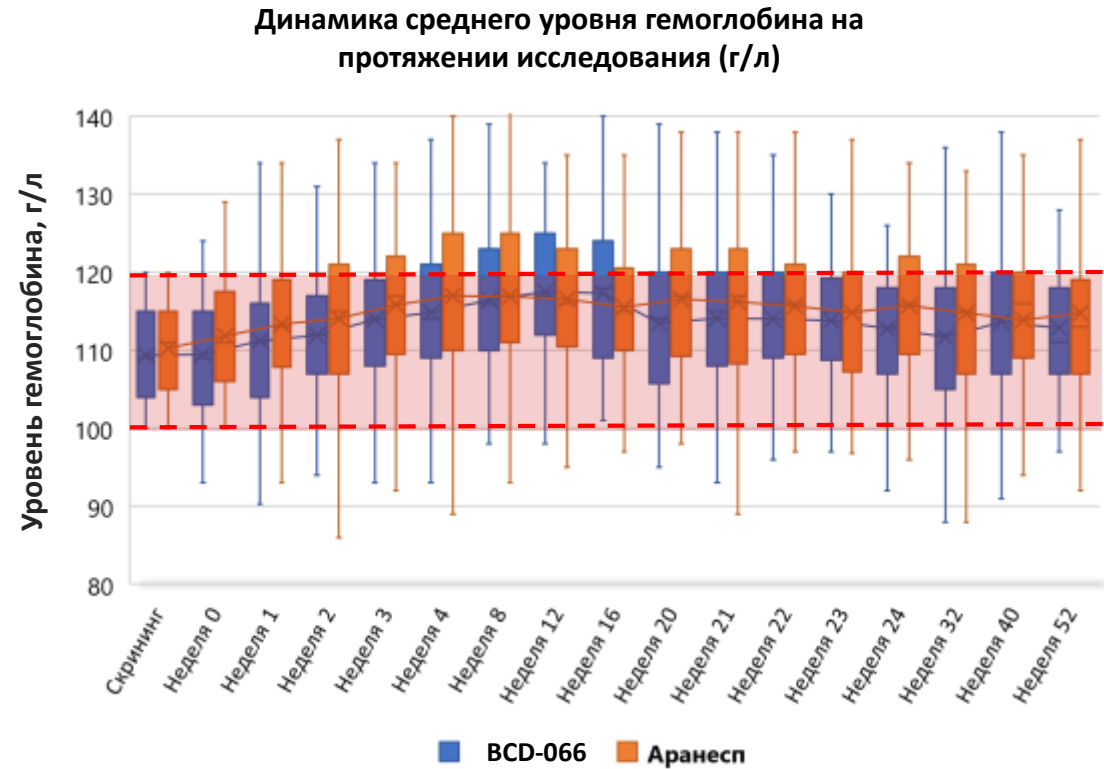
Предшествующая терапия	Доза дарбэпоэтина альфа в КИ BСD-066-2
Аранесп	Доза оставалась прежней
рчЭПО короткого действия	$\frac{\text{еженедельная доза рчЭПО (МЕ/нед)}}{200}$



# 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
<b>BCD-066</b>	21,149 [14,8-30,0]	20 [10,0-28,571]
<b>Аранесп</b>	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 безопасности терапии (неделя 0 – неделя 52), популяция mITT (n=195)

Нежелательное явление, связанные по мнению исследователей с исследуемой терапией	Группа терапии		Значение p (двусторонний точный критерий Фишера)
	VCD-066, n = 98	Аранесп, n = 97	
Гиперкалиемиа			
2 ст.	1 (1,02%)	2 (2,06%)	0,497
3 ст.	2 (2,04%)	3 (3,09%)	
Гипергликемия 2 ст.	2 (2,04%)	1 (1,03%)	1,000
Гипогликемия 2 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Зуд 1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
↑Hb по сравнению с целевым уровнем 1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Головная боль 1 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Головокружение 2 ст.	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Острая респираторная инфекция 2 ст.	1 (1,02%)	1 (1,03%)	1,000
↓коэффициента насыщения трансферрина	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000
Ревматоидный артрит 2 ст, ↑СРБ 1 ст <sup>1</sup>	1 (1,02%)	0 (0,0%)	1,000

<sup>1</sup>несмотря на отсутствие патогенетической связи, связь определена как «возможная» в связи с тем, что манифестация заболевания произошла вскоре после начала терапии препаратом дарбэпоэтина альфа в рамках КИ



## 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

# Формы дефицита железа у пациентов на диализе



1. Абсолютный дефицит
2. Функциональный дефицит
3. Нарушение реутилизации железа - воспаление  
/ гепсидин

# Нарушение реутилизации железа - гепсидин

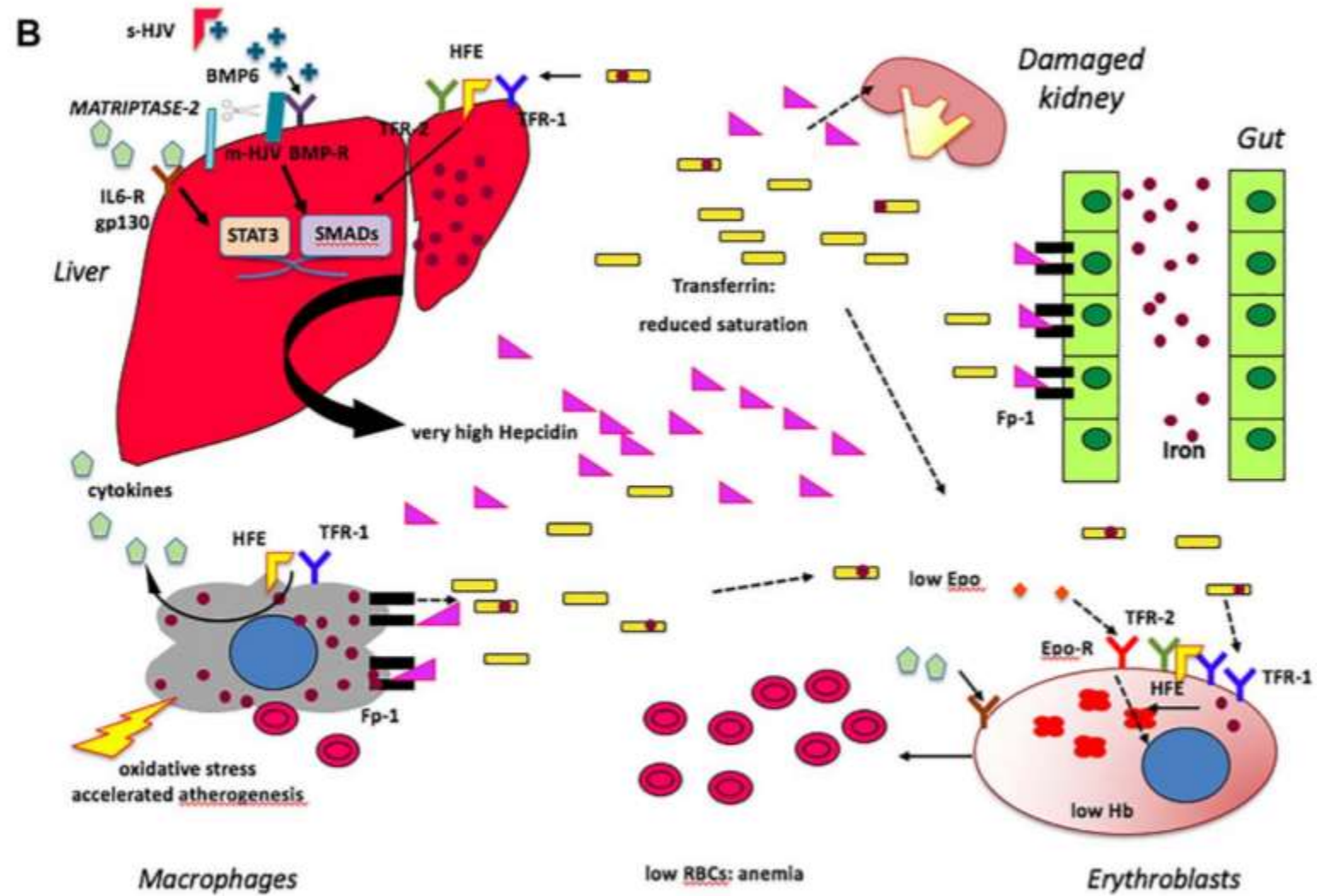
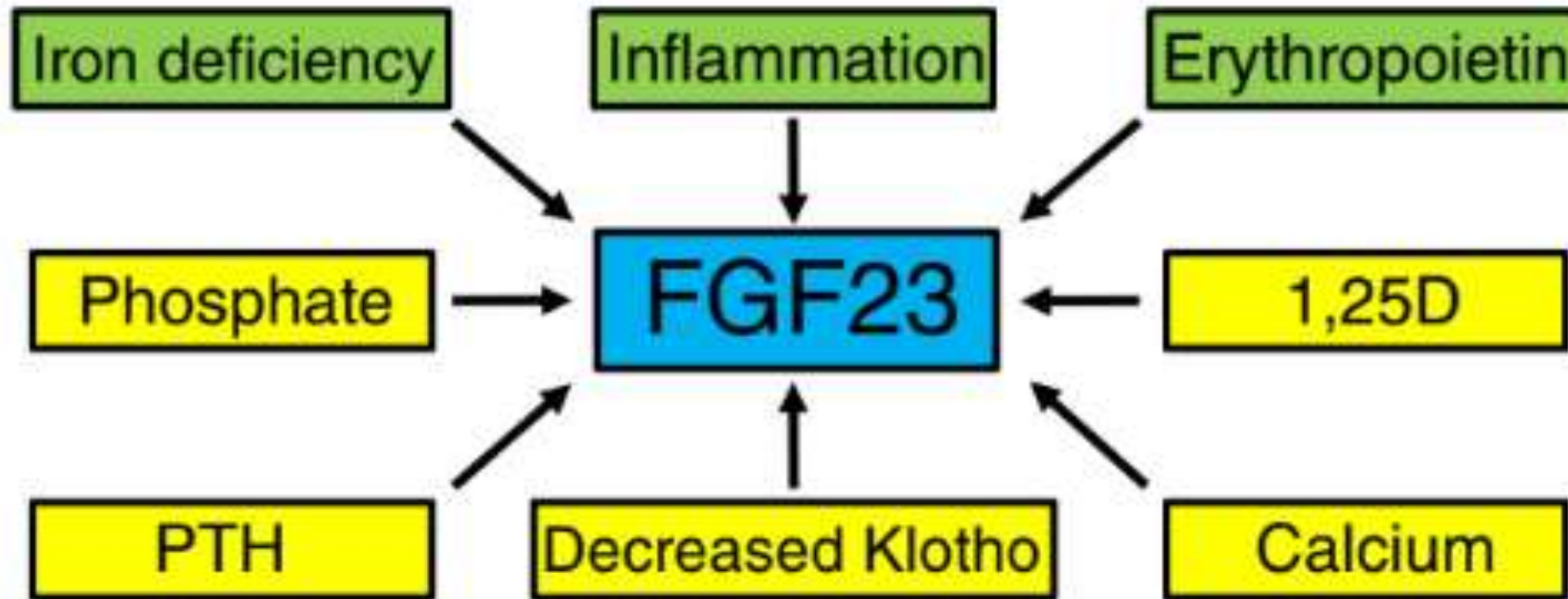


Figure 1 Continued.

# Стимулы продукции FGF23 – МКН и не только МКН —



Non-renal-Related Mechanisms of FGF23 Pathophysiology  
Mark R. Hanudel<sup>1</sup> & Marciana Laster<sup>1</sup> & Isidro B. Salusky

Current Osteoporosis Reports 2018 Springer  
<https://doi.org/10.1007/s11914-018-0492-2>

**Table 1** Indications to iron therapy in CKD patients

Organization	Indication to iron therapy	Upper limits
KDIGO, <sup>7</sup> 2012	<p>ESA-naïve and ESA therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ferritin &lt;500 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;30%</li> </ul>	<p>Serum ferritin 500 ng/mL TSAT 30%</p>
ERBP, <sup>8</sup> 2013	<p>ESA-naïve</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD-ND <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ferritin &lt;200 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;25%</li> </ul> </li> <li>• CKD-5D <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ferritin &lt;300 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;25%</li> </ul> </li> </ul> <p>ESA therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD all stages <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ferritin &lt;300 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;30%</li> </ul> </li> </ul>	<p>Serum ferritin 500 ng/mL TSAT 30%</p> <p>Serum ferritin 500 ng/mL TSAT 30%</p>
KDOQI, <sup>13</sup> 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD all stages <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ferritin &lt;500 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;30%</li> </ul> </li> </ul>	<p>None (if high ferritin, weigh potential risks and benefits of persistent anaemia, ESA dosage, comorbid conditions, and health-related quality of life)</p>
Canadian Guidelines, <sup>14</sup> 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD all stages <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum ferritin &lt;500 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;30%</li> </ul> </li> </ul>	<p>None</p>
NICE, <sup>11</sup> 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD all stages <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum Ferritin &lt;200 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;20% (unless ferritin &gt;800 ng/mL)</li> <li>• %HRC less than 6% (unless ferritin</li> </ul> </li> </ul>	<p>Serum ferritin 500–800 ng/mL</p>
CARI, <sup>9</sup> 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum Ferritin &lt;200 ng/mL</li> <li>• TSAT &lt;20%</li> </ul>	<p>Serum Ferritin 1200 ng/mL TSAT 30%</p>

ORIGINAL ARTICLE

# Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis

Iain C. Macdougall, M.D., Claire White, B.Sc., Stefan D. Anker, M.D., Sunil Bhandari, Ph.D., F.R.C.P., Kenneth Farrington, M.D., Philip A. Kalra, M.D., John J.V. McMurray, M.D., Heather Murray, M.Sc., Charles R.V. Tomson, D.M., David C. Wheeler, M.D., Christopher G. Winearls, D.Phil., F.R.C.P., and Ian Ford, Ph.D., for the PIVOTAL Investigators and Committees\*

ABSTRACT

# Вторичная конечная точка – Серьезные побочные эффекты (безопасность)

## Secondary safety end points

Vascular access thrombosis — no. (%)	262 (24.0)	218 (20.8)	1.15 (0.96 to 1.38)	0.12
Hospitalization for any cause — no. (%)	651 (59.6)	616 (58.8)	1.01 (0.90 to 1.12)	0.90
Hospitalization for infection — no. (%)	323 (29.6)	307 (29.3)	0.99 (0.82 to 1.16)	0.92



## PIVOTAL Study Заключение



In conclusion, this trial showed that, among patients undergoing hemodialysis, the use of a high-dose regimen of intravenous iron administered proactively resulted in a significantly lower dose of erythropoiesis-stimulating agent and a lower incidence of blood transfusion than the use of a low-dose regimen administered reactively. Mortality and the incidence of nonfatal cardiovascular events and infections did not differ significantly between the two treatment groups.

## PIVOTAL Study Заключение

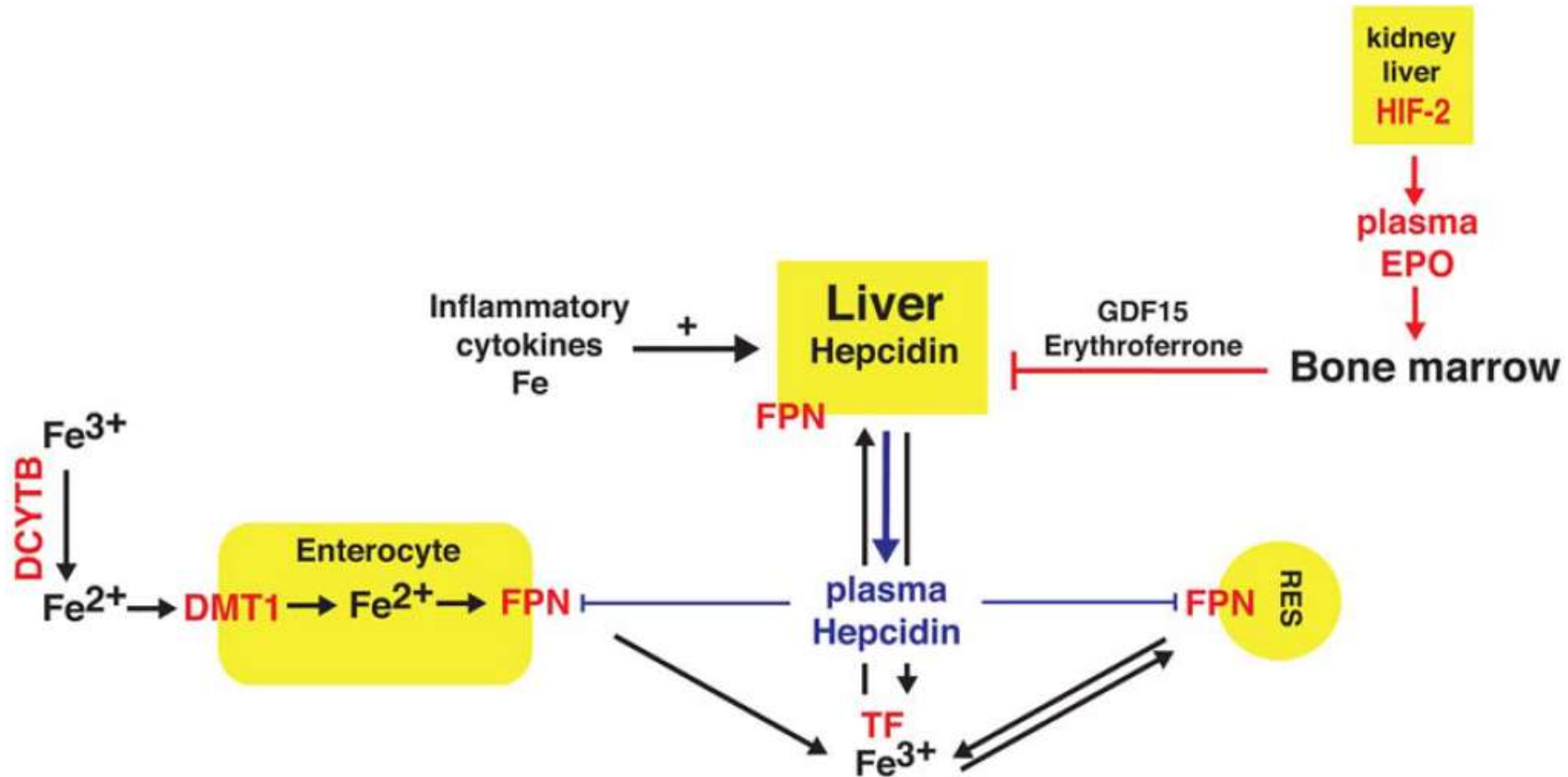
---

В заключение, это исследование показало, что у пациентов, получающих гемодиализ, использование про-активного режима высокой дозы внутривенного железа привело к достоверному уменьшению дозы эритропоэз-стимулирующего агента и более низкой частоте переливания крови, чем использование режима низких доз, вводимых консервативно.

Смертность и частота нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний события, также инфекций достоверно не различались между двумя группами лечения.

# HIF координирует эритропоэз с обменом железа

- divaler



divalent metal transporter-1 (DMT1)  
duodenal cytochrome b (DCYTB)

growth differentiation factor 15 (GDF15)

# «ИМИТАЦИЯ ВЫСОТЫ»: таблетки от анемии

Новые ССЭ, приводящие к активации эндогенной продукции ЭПО: в зависимости от дозы, имитируют подъем на высоту **1500-4500 м над уровнем моря**



# Ингибиторы ПГ – стабилизаторы HIF

**Table 1** HIF-PHIs in clinical development for the treatment of anemia

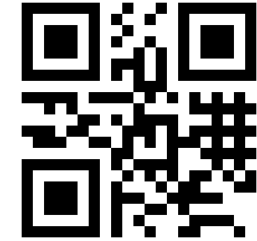
Compound	Ref.	Development status	HIF- $\alpha$ stabilization	HIF-PHD targets
<b>AKB-6548</b> (Vadadustat) Akebia Therapeutics	86,88,89	Phase 3	HIF-2 $\alpha$ > HIF-1 $\alpha$	PHD3 > PHD2
<b>GSK-1278863</b> (Daprodustat) GlaxoSmithKline	81,90–92	Phase 3	HIF-1 $\alpha$ and HIF-2 $\alpha$	PHD2 and PHD3
<b>FG-4592</b> (Roxadustat) Fibrogen/Astellas Pharma/ AstraZeneca	82,85	Phase 3	HIF-1 $\alpha$ and HIF-2 $\alpha$	PHD1, 2 and 3
<b>BAY 85-3934</b> (Molidustat) Bayer Pharma	93–95	Phase 2	HIF-1 $\alpha$ and HIF-2 $\alpha$	PHD2 > PHD1/PHD3
<b>JTZ-951</b> Japan Tobacco, Inc. /Akros Pharma, Inc.	96	Phase 2	Not published	Not published
<b>Zyan1</b> Cadila Healthcare	97,98	Phase 1	Not published	Not published
<b>JNJ-42905343</b> Janssen Pharmaceutica	99	Pre-clinical	HIF-1 $\alpha$ and HIF-2 $\alpha$	PHD1, 2 and 3
<b>DS-1093</b> Daiichi Sankyo, Inc.	–	Discontinued for anemia, under evaluation for other indications	Not published	Not published

# Ингибиторы HIF RN (Роксадустат)

---

- Моделирует гипоксические условия
- Прием внутрь 3-7 раз в неделю
- **Активирует транспортные протеины, а том числе трансферрин, снижает уровни гепсидина**
- **Снижает уровень холестерина**
- Активирует другие чувствительные к гипоксии гены
- Требуются долговременные исследования по безопасности
- находится на 3 фазе клинических исследований

Let's share expertise  
and learn more at



Давайте делиться опытом  
и узнавать больше на ресурсе

[www.bbraun.com](http://www.bbraun.com)

СПАСИБО  
ЗА ВАШЕ ВНИМАНИЕ