

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ЭПО ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ: PRO И CONTRA

Ряснянский Владимир Юрьевич,
медицинский директор группы компаний Нефромед
С. Петербург

Клинико-индустриальный симпозиум

"Современные технологии и медикаментозные средства в
нефрологии и диализе«

13.02.20. г.Санкт-Петербург, Лодейнопольская улица 5, Конгрессный
центр "ПетроКонгресс"

Лекция подготовлена при участии компании Р-ФАРМ



План

1. рчЭПО история появления, номенклатура
2. Проблемы клинического появления рчЭПО
3. Сравнительный анализ рекомбинантных эпоэтинов
4. Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета: вопросы конверсии
5. Разное

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

рЧЭПО: ИСТОРИЯ ПОЯВЛЕНИЯ, НОМЕНКЛАТУРА

Выделение ЭПО человека и синтез рчЭПО

- **1977** Takaji Miyake, Charles Kung, and Eugene Goldwasser выделили и очистили человеческий эритропоэтин из мочи больных апластической анемией
- **1983** две группы ученых (под руководством Fu-Kuen Lin и Kenneth Jacobs), клонировали и экспрессировали ген человеческого ЭПО клетках яичника китайского хомячка, что позволило получить рчЭПО
- **1986** Joseph W. Eschbach с коллегами в США, Christopher G. Winearls с коллегами в Англии показали, что рчЭПО может корректировать анемию при ХБП
- **1989** первый рекомбинантный человеческий эритропоэтин получил разрешение FDA для лечения нефрогенной анемии

Патентная борьба: альфа и бетта

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.

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





ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В целом у пациентов, получавших рчЭПО отмечается снижение риска смерти

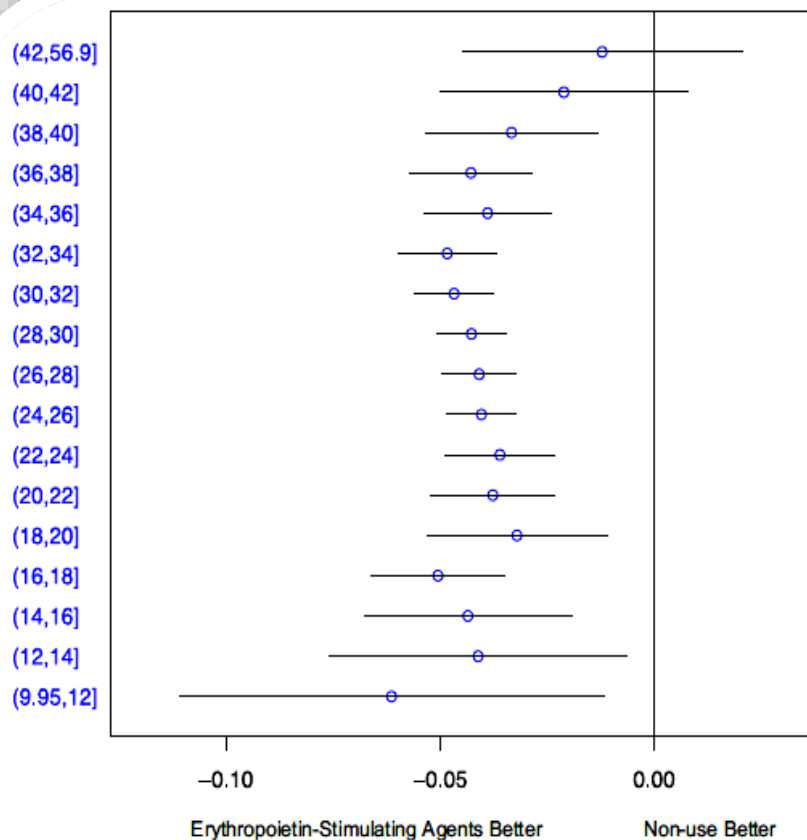


Fig. 3. Differences in the cumulative incidence of mortality comparing users of erythropoietin-stimulating agents with non-users by the initial hematocrit level, Renal Management Information System 2007–2011.

РКИ изменившие отношение к рчЭПО

Исследование	Дозы ЭСА	Гемоглобин	Риск
NHCT Besarab 1998 еро α (N = 1265)	460 vs 120 МЕ/кг/нед в/в или п/к	126 vs. 103	Общая летальность 1.27 (1.04 - 1.54)
CREATE Drucke 2006 еро β	5000 vs 2000 МЕ/нед	130 vs. 114	Общая летальность нет разницы
CHOIR Singh 2006 еро α (N = 1432)	11,215 vs 6276 МЕ/нед п/к	126 vs 113	Общая летальность 1.48 (0.97–2.27)
TREAT Pfeffer 2009 darbe α (N = 4038)	104-305 мкг/мес п/к	125 vs. 106	Общая летальность 1.05 (0.94 - 1.17) Инсульт 1.92 (1.38 - 2.68)

Не надо нормализовывать гемоглобин любыми средствами

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

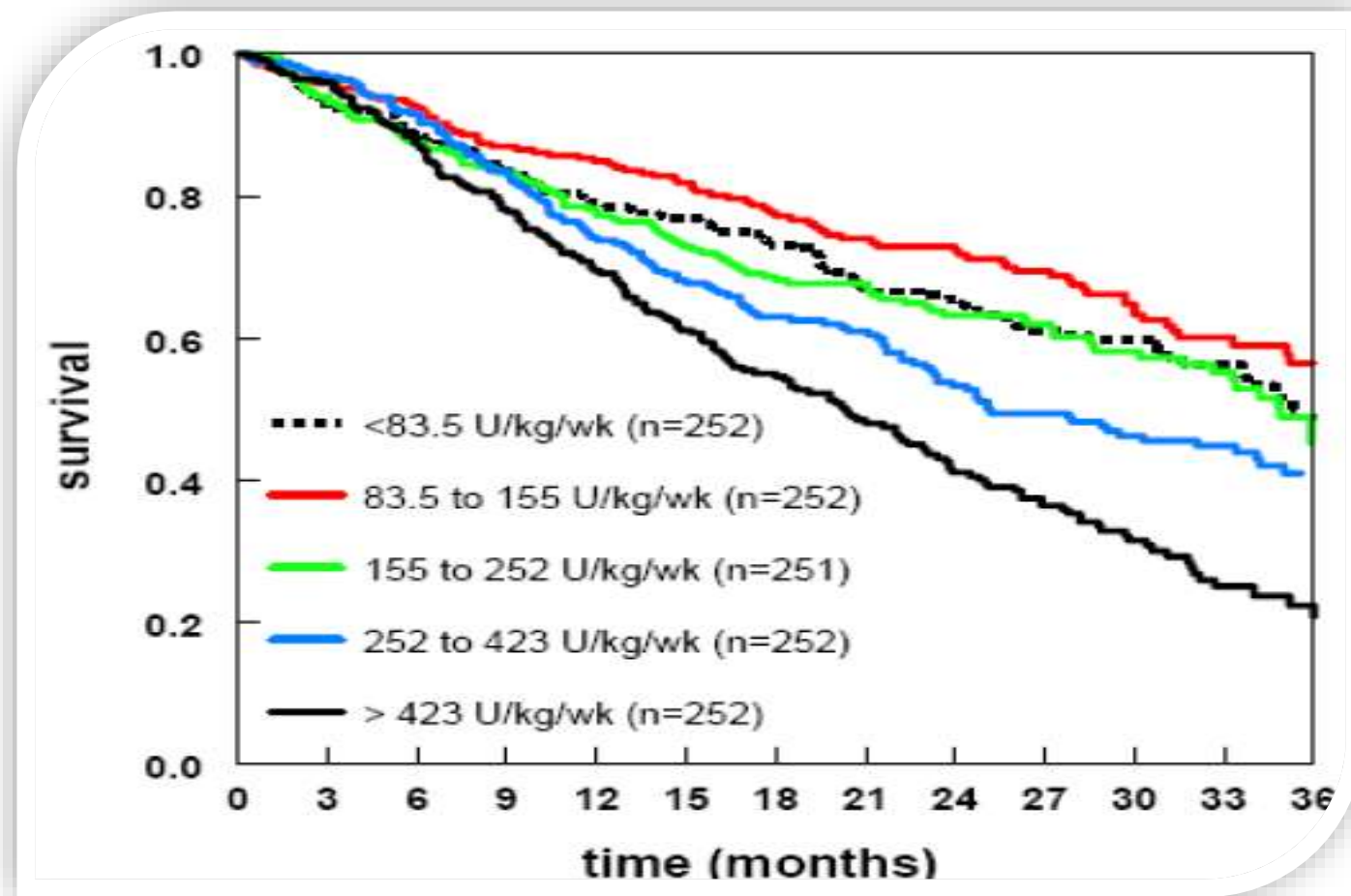
1989 III фаза мультицентрового клинического исследования рчЭПО

- 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**

Выживаемость зависит от дозы (универсальный закон фармакологии)

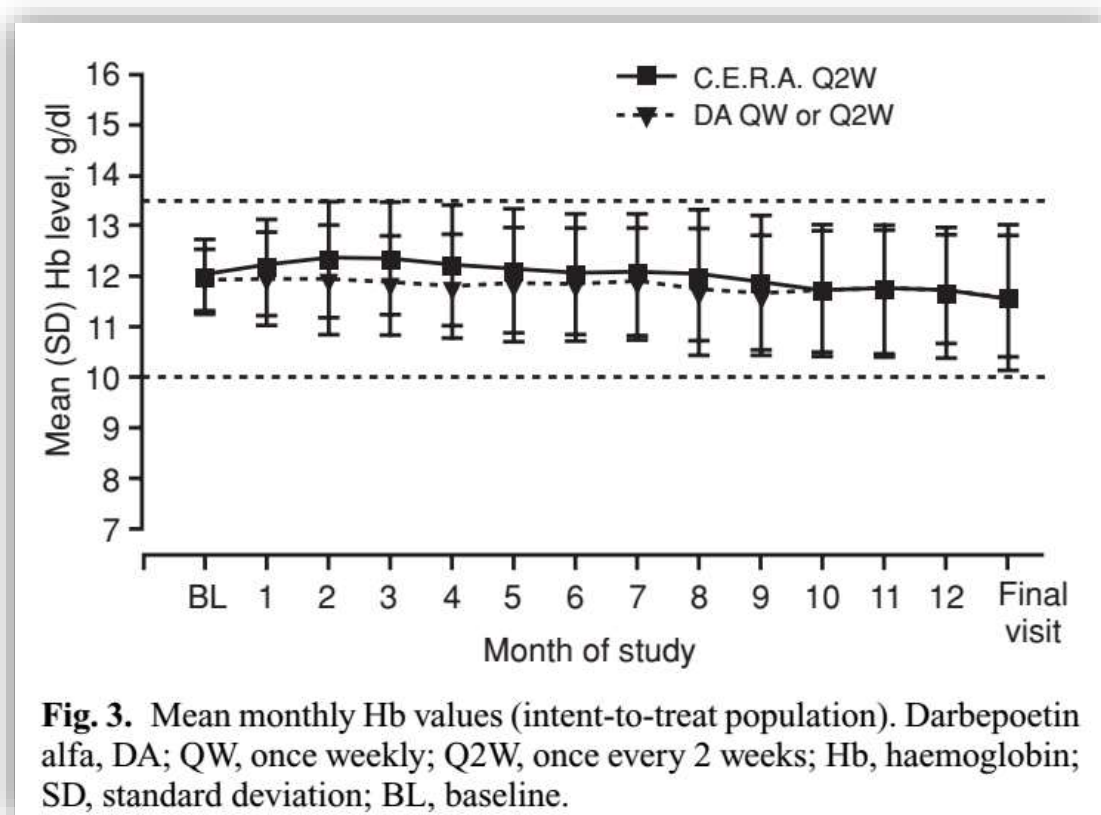
Кумулятивная доза эпоэтина альфа и выживаемость
(NHCT Besarab, 1998)



Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study

Bernard Canaud¹, Giulio Mingardi², Johann Braun³, Pedro Aljama⁴, Peter G. Kerr⁵, Francesco Locatelli⁶, Giuseppe Villa⁷, Bruno Van Vliem⁸, Alan W. McMahon⁹, Cécile Kerloëguen¹⁰ and Ulrich Beyer¹⁰ on behalf of the STRIATA Study Investigators*

В/в С.Е.Р.А. Поддерживает стабильный уровень гемоглобина у пациентов на диализе которые до этого лечились дарбопэтином альфа: результаты из РКИ 3 стадии STRIATA.



Причины летального исхода
в исследовании STRIATA.
Изменение спектра причин в
зависимости от уровня
гемоглобина

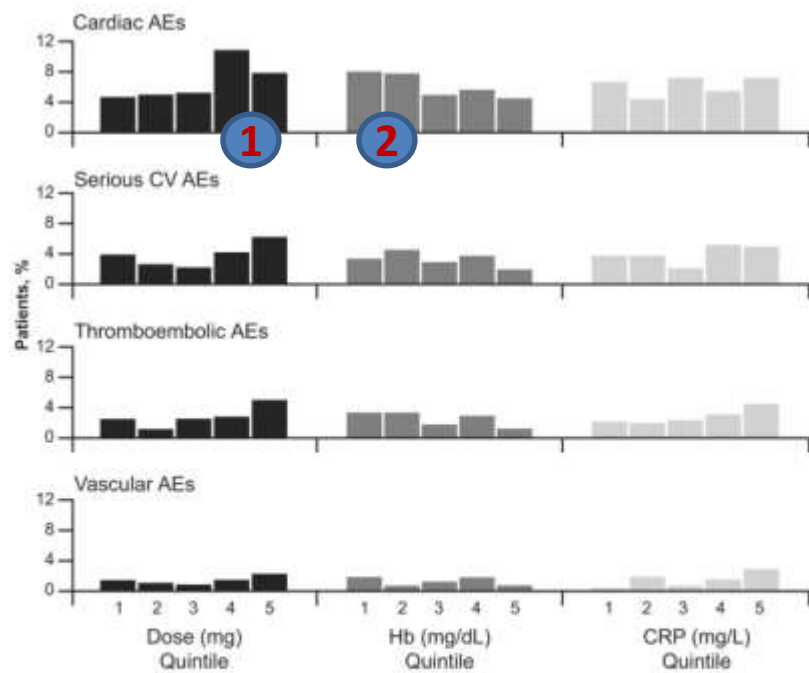
Table 6. Listing of all deaths during the study ranked by maximum Hb level within the 2 weeks before death (safety population)

Maximum Hb within previous 2 weeks (g/dl)	Cause of death (randomization group)
8.5	Cachexia (DA)
8.7	Malignant lung neoplasm (C)
8.8	Sepsis (DA)
8.9	Cardio-respiratory arrest (C)
9.5	Cachexia (DA)
9.7	Septic shock (C)
10.3 ^a	Infection (DA)
10.8	Sepsis (C)
10.5	Chronic renal failure (DA)
10.6	Chronic renal failure (DA)
10.6	Atherosclerosis (C)
10.8	Cardiac arrest (DA)
11.0	Myocardial infarction (C)
11.3	Sudden death (C)
11.6	Pneumonia (C)
12.0	Calciphylaxis (C)
12.1	Cardiac arrest (DA)
12.1	Cerebrovascular accident (DA)
12.1	Enterococcal sepsis (DA)
12.2	Pneumonia aspiration (DA)
12.6	Cardiopulmonary failure (C)
12.9	Cerebrovascular accident (DA)
14.8	Ventricular fibrillation (C)
14.9	Intestinal infarction (C)
15.6	Cerebral haemorrhage (C)

^aMaximum Hb level within the 4 weeks before death. Light shading denotes maximum Hb levels <11 g/dl within the 2 weeks before death; no shading denotes maximum Hb levels between 11 and 12 g/dl; dark shading maximum Hb levels >12 g/dl.

C, C.E.R.A.; DA, darbepoetin alfa.

Обобщённые данные 13 РКИ 3 стадии оценивающих назначение С.Е.Р.А. С частотой 1 раз в месяц у пациентов получающих гемодиализ (n 2060)



Quintiles	1	2	3	4	5
C.E.R.A dose (mg)	<70	70–110	110–125	125–185	>185
Hb (g/dL)	<10.65	10.65–11.2	11.2–11.7	11.7–12.25	>12.25
CRP (mg/L)	<2.26	2.26–4.14	4.14–7.21	7.21–14	>14

Fig. 4 Percentage of patients with CV AEs per dose, Hb and CRP quintile. The proportion of patients experiencing cardiac, serious CV, thromboembolic, and vascular AEs is shown by quintiles of Hb, C.E.R.A. dose and CRP. *AE*

adverse event, *C.E.R.A.* continuous erythropoietin receptor activator, *CRP* C-reactive protein, *CV* cardiovascular, *Hb* hemoglobin

Увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений при нарастании дозы (1) и низком гемоглобине (2) – данные метаанализа 13 РКИ

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

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)

Уроки

1. Низкий гемоглобин – фактор риска осложнений
2. Нормализовывать гемоглобин нельзя
3. Главная польза с позиций доказательной медицины – снижение риска гемотрансфузий

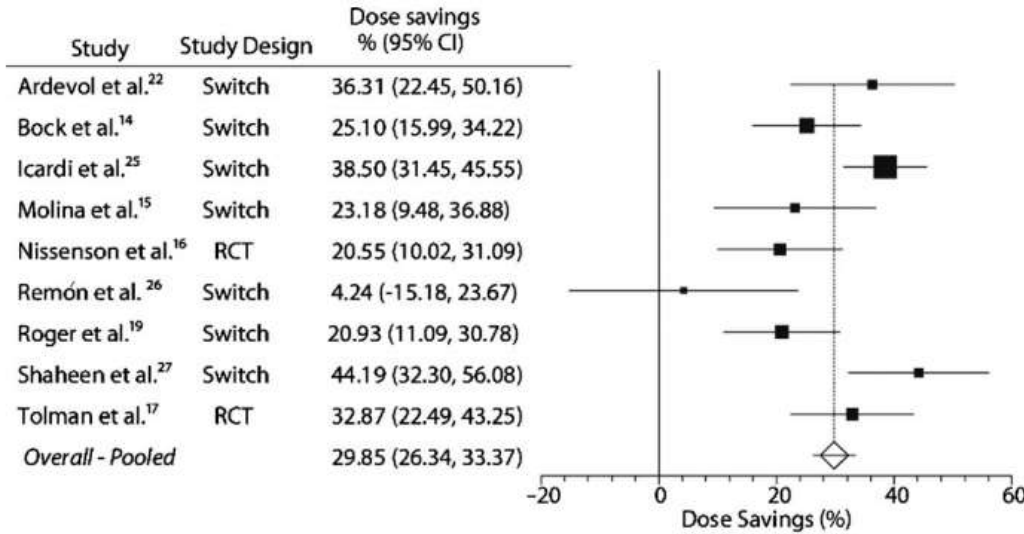
Кто в группе риска:

- 1) Низкая чувствительность и высокие дозы рчЭПО
- 2) Быстрая коррекция гемоглобина
- 3) ОНМК в анамнезе
- 4) Онкологические заболевания в анамнезе
- 5) Дисфункция сосудистого доступа

A meta-analysis of the relative doses of erythropoiesis-stimulating agents in patients undergoing dialysis

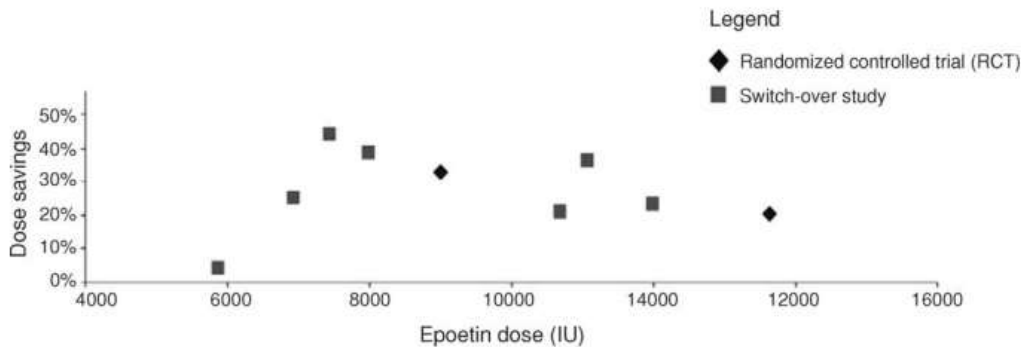
Xavier Bonafont¹, Andreas Bock², Dave Carter³, Reinhard Brunkhorst⁴, Fernando Carrera⁵, Michael Ikodjian⁶, Bart Molemans⁷, Bastian Deitel¹ and Sean Robbins¹

¹Department of Pharmacy, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ²Kantonsspital Aarau, Aarau, Switzerland; ³Amgen Ltd, Uxbridge, UK; ⁴Klinikum Hannover-Oststadt, Hannover, Germany; ⁵Endrenal, Dialysis Unit, Leiria, Portugal; ⁶Pharmedicon, Research & Consulting Inc., Oakville, Ontario, Canada and ⁷Amgen Europe GmbH, Zug, Switzerland
Correspondence and offprint requests to: Xavier Bonafont; E-mail: xbonafont.germanistas@gnpcat.cat



% = percentage; 95% CI = 95% confidence interval; RCT = randomized controlled trial; Switch = Switch-over study

Fig. 2. Estimated dose savings for studies selected for analysis.

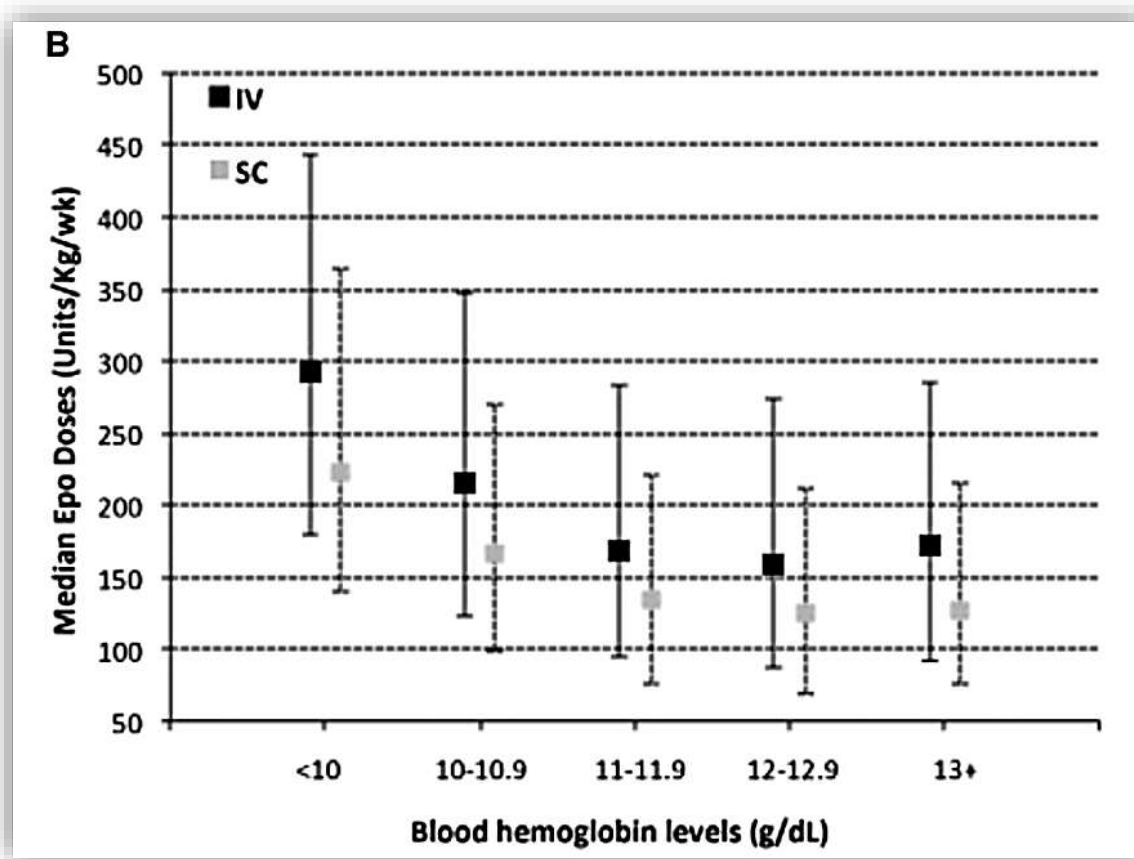


Each article included in the meta-analysis is plotted according to the initial epoetin dose at baseline (RCTs) or the epoetin dose at switch to darbepoetin. The percentage (%) dose savings represents the reduction in dose achieved when using an initial conversion ratio of 200:1.

Fig. 3. Dose savings in the nine studies included in the meta-analysis.

**Назначение
пролонгированных форм
позволяет снижать
относительную дозу
препарата по сравнению с
рчЭПО.**

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



Суточные колебания эндогенного уровня ЭПО у здоровых лиц

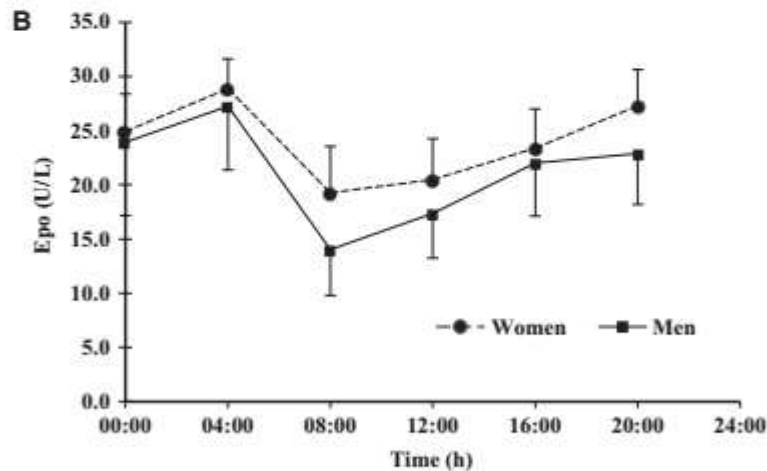
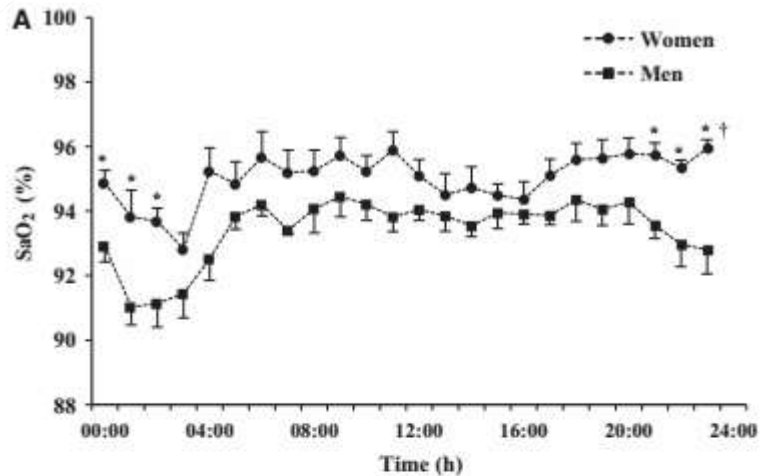
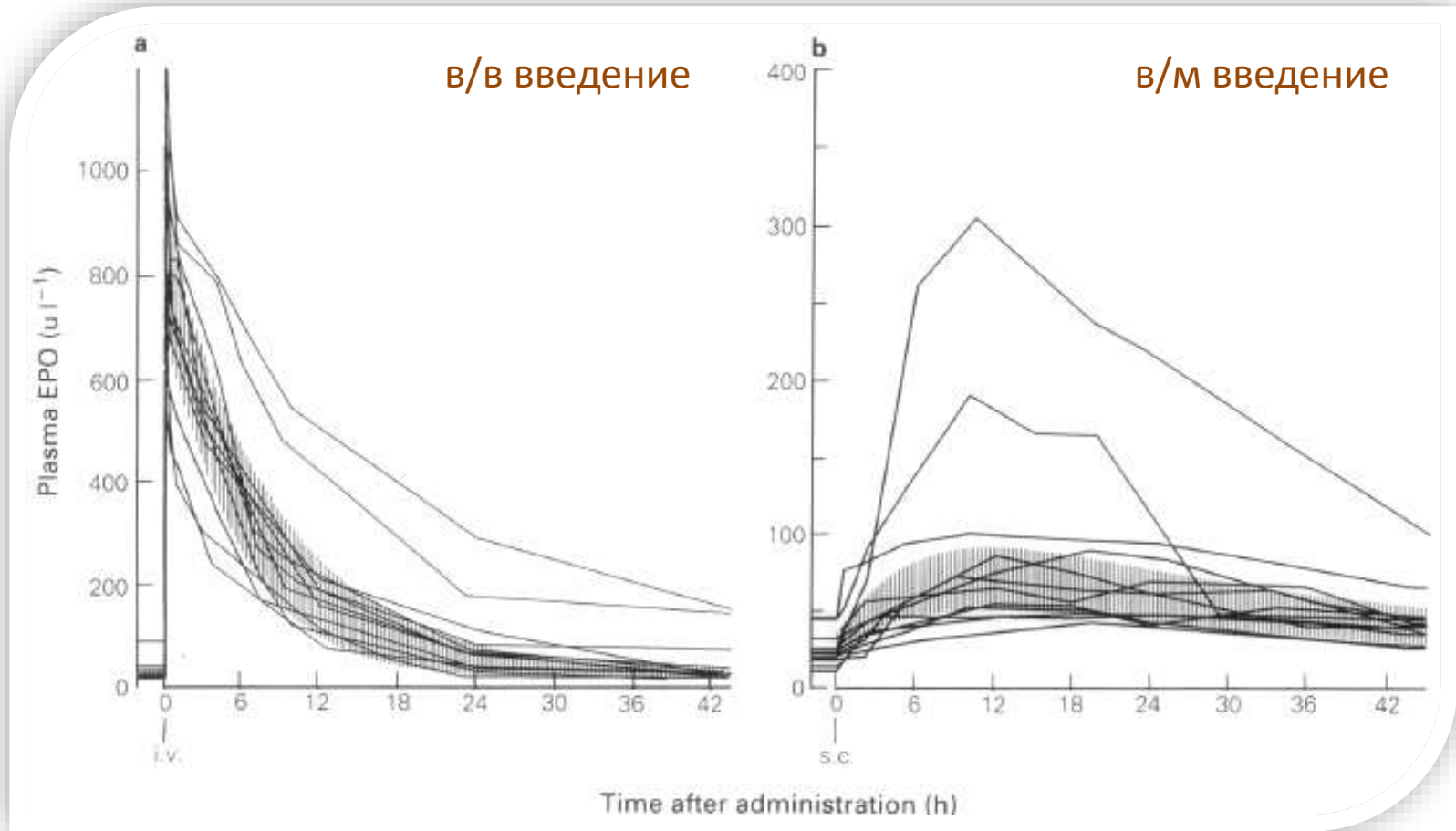


Figure 1. Diurnal changes of arterial oxygen saturation (SaO₂, A) and erythropoietin (Epo) concentration (B) in six men (squares) and nine women (filled circles). Means and SE. SaO₂ was only measured in five males and seven females. Asterisks indicate significant differences between sexes for single hours ($P < 0.05$ or better).

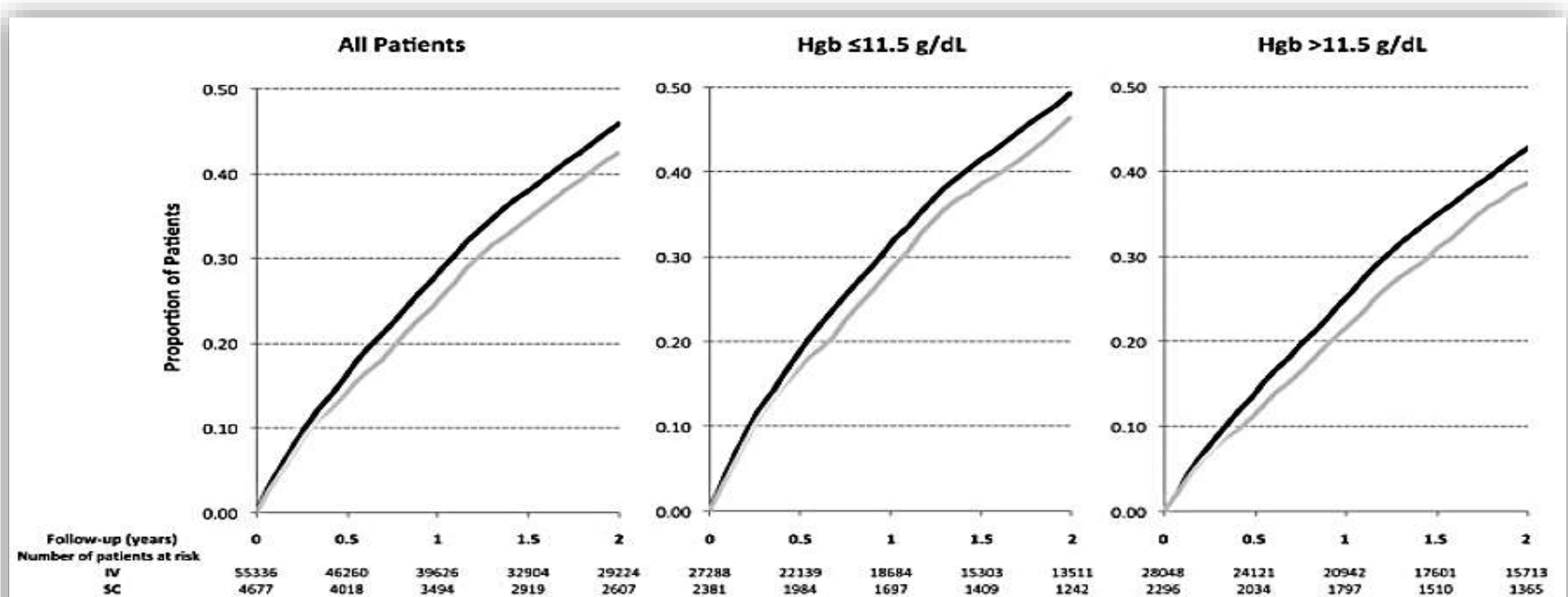
В идеале назначение рчЭПО должно повторять ситуацию небольших суточных колебаний, но на практике это недостижимо

После однократной инъекции рчЭПО (50 МЕ/кг) мы создаем супрафизиологические концентрации



Особенно при в/в введении короткодействующих ЭСП

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 ($n=30,344$; $P<0.001$).

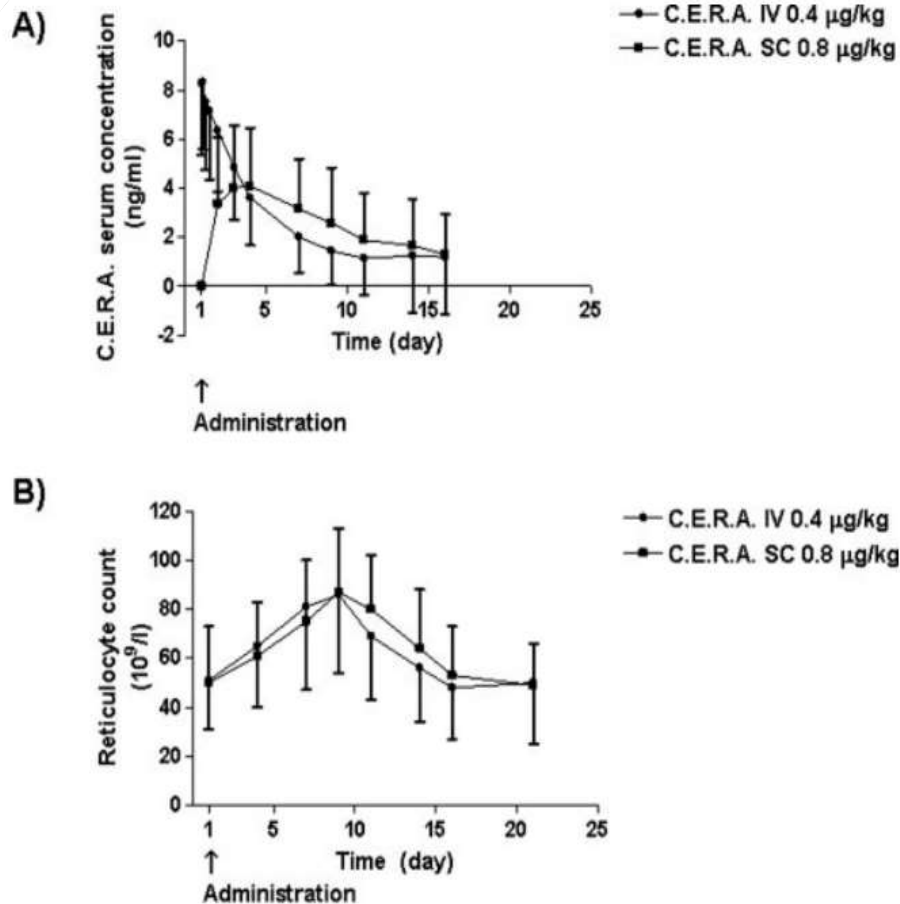


Figure 1. (A) Mean (SD) serum continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) concentration and (B) mean (SD) reticulocyte count after intravenous (IV) and subcutaneous (SC) administration in peritoneal dialysis patients.

C.E.R.A. -
 A) относительно быстро
 выравнивающаяся
 концентрация
 B) одинаковый
 лабораторный ответ
 (прирост ретикулоцитов)
 вне зависимости от способа
 введения

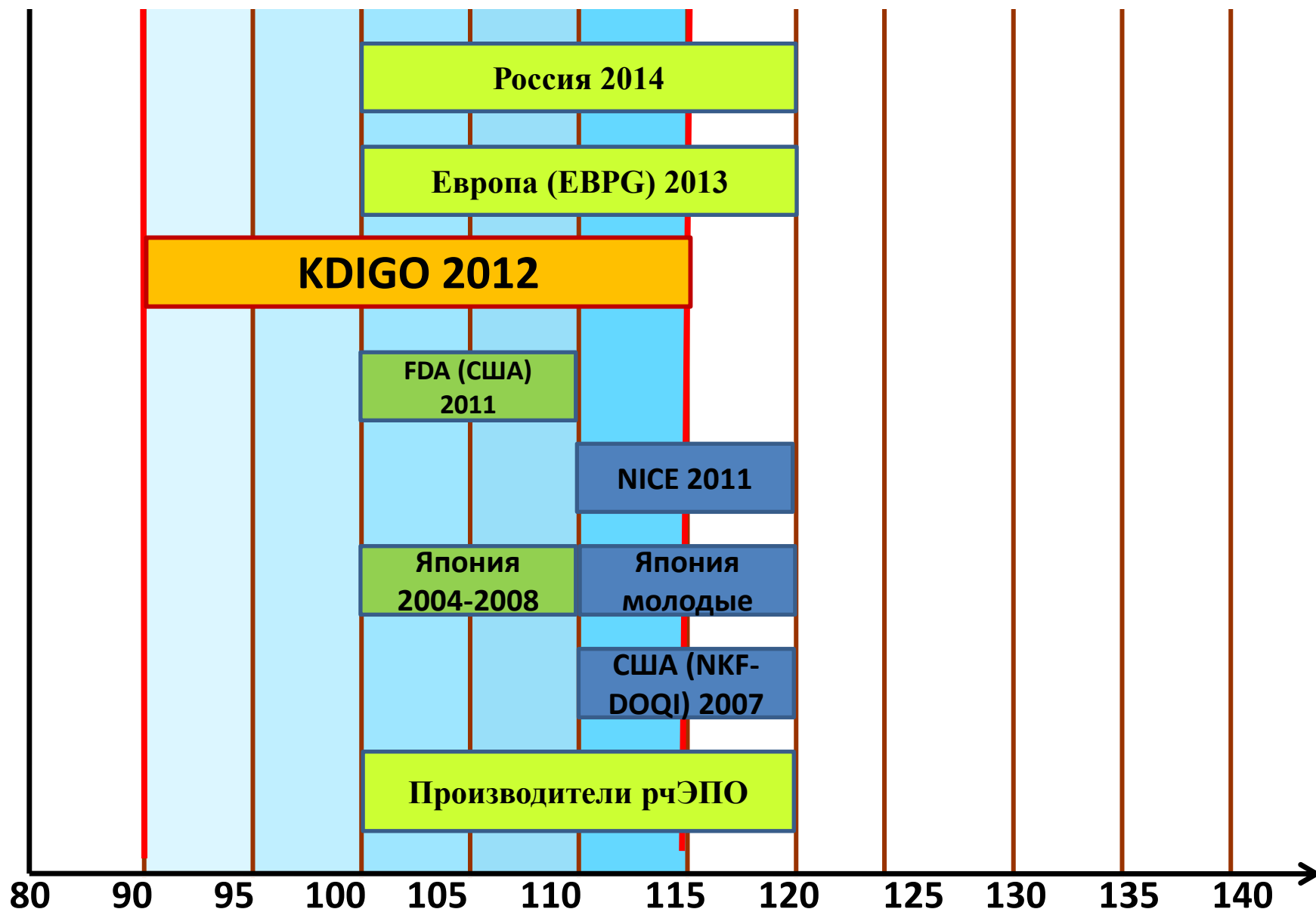
ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ГЕМОГЛОБИНА

Это тот оптимальный уровень, который позволяет пациенту вести обычную для него жизнь, не приводит к декомпенсации со стороны других органов и систем, а также к риску осложнений

С позиции физиологии и органов мишеней

1. Создаёт оптимальные соотношения между **транспортной ёмкостью** крови и **вязкостью** (для создания условий максимальной оксигенации периферических органов и тканей при **минимальной работе** сердца)
2. Создаёт оптимальные условия для **оксигенации** почки и **максимально эффективного почечного плазматока** (плазматока в диализаторе)

Диапазон целевых значений гемоглобина по данным разных рекомендаций



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МИРЦЕРА®

Регистрационный номер

ЛСП-002182/08

ЛСП-003049/09

Торговое наименование

Мирцера®

Международное непатентованное название

-

Химическое название

Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета

Лекарственная форма

Раствор для внутривенного и под

Стандартный режим дозирования

Пациенты, не получающие стимулятор эритропоэза в настоящее время

Пациенты, не находящиеся на диализе

Рекомендуемая начальная доза: 1.2 мкг/кг п/к 1 раз в месяц, целевой Hb >110 г/л (6.83 ммоль/л). Возможен альтернативный режим дозирования препарата Мирцера® в начальной дозе 0.6 мкг/кг в/в или п/к 1 раз в 2 недели целевой Hb >110 г/л (6.83 ммоль/л).

Пациенты, находящиеся на диализе

Рекомендуемая начальная доза: 0.6 мкг/кг в/в или п/к 1 раз в 2 недели, целевой Hb >110 г/л (6.83 ммоль/л).

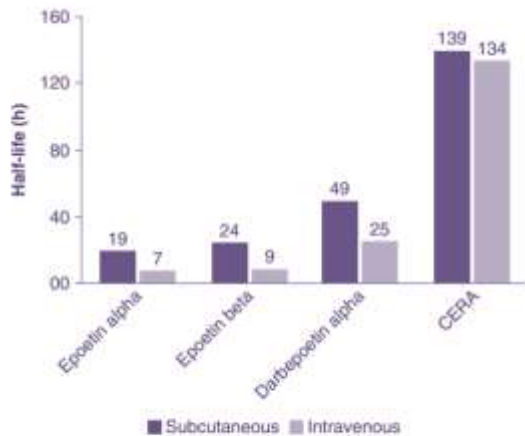


Figure 1. Half-life of epoetin alpha and beta [56], darbepoetin [57] and CERA [30].

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

Topf 2008

Обычные вопросы при выборе препарата

1. Безопасность
2. Эффективность
3. Практические вопросы применения – кому и как (конвертация)
4. Удобство
5. Стоимость

Обобщённые данные 13 РКИ 3 стадии оценивающих назначение С.Е.Р.А. с частотой 1 раз в месяц у пациентов получающих гемодиализ (n 2060)

Для пациентов, получавших С.Е.Р.А. со стабильным уровнем гемоглобина оставила 78%

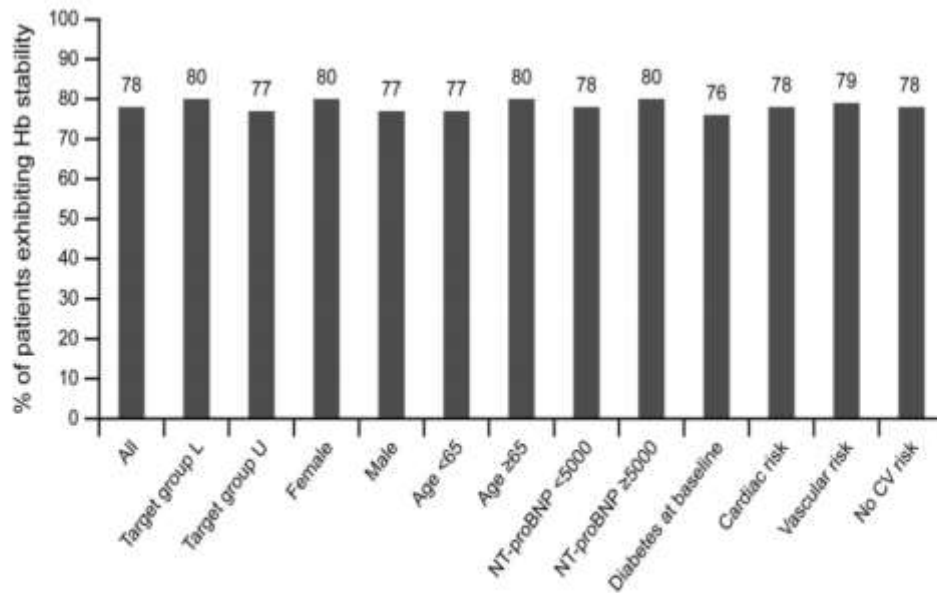


Fig. 2 Proportion of patients exhibiting hemoglobin stability. Across all studied subgroups, a large majority of patients (76–80%) exhibited hemoglobin stability (hemoglobin concentration within ± 1 g/dL from screening

or within the target range, evaluation period). *CV* cardiovascular, *L* lower, *NT-proBNP* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, *U* upper

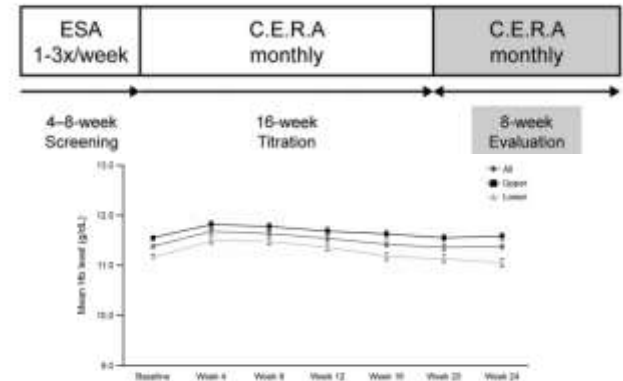


Fig. 3 Mean Hb levels over time, by target Hb group. The error bars show 95% confidence intervals. In the upper (square points) and the lower (triangle points) Hb target groups, the achieved Hb levels were stable over time. *Hb* hemoglobin

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
14. Потребность в повышении дозы
15. Потребность в снижении дозы
16. Госпитализации
17. Показатели запасов железа в конце исследования и при дальнейшем наблюдении

Эффективность не отличается, разница по влиянию CERA на клинические исходы по сравнению с другими эпоэтинами имеет низкую степень достоверности

- 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



**МЕТОКСИПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ-
ЭПОЭТИН БЕТА: ВОПРОСЫ
КОНВЕРСИИ**

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МИРЦЕРА®

Регистрационный номер

ЛСП-002182/08

ЛСП-003049/09

Торговое наименование

Мирцера®

Международное непатентованное название

Химическое название

Метоксиполизитиленгликоль-эпоэтин бета

Лекарственная форма

Раствор для внутривенного и подкожного введения

Предшествующая доза		Доза препарата Мирцера®	
Эпоэтина (ЕД/неделя)	Дарбэпоэтина альфа (мкг/неделя)	1 раз в месяц (мкг/месяц)	1 раз в 2 недели (мкг/2 недели)
<8000	<40	120	60
8000 - 16000	40-80	200	100
>16000	>80	360	180



News

ATC/DDD Index

[New search](#) [Show text from Guidelines](#)

Updates included in the
ATC/DDD Index

B BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS

B03 **ANTIANEMIC PREPARATIONS**

B03X **OTHER ANTIANEMIC PREPARATIONS**

B03XA **Other antianemic preparations**

ATC/DDD methodology

ATC

DDD

ATC/DDD alterations,
cumulative lists

ATC/DDD Index and
Guidelines

Use of ATC/DDD

Courses

Meetings/open session

Deadlines

Links

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
B03XA01	erythropoietin	1	TU	P	
B03XA02	darbepoetin alfa	4.5	mcg	P	
B03XA03	methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	4	mcg	P	
B03XA04	peginesatide				

[List of abbreviations](#)

Last updated: 2017-12-20

Postal address:
WHO Collaborating Centre
for Drug Statistics
Methodology
Norwegian Institute of
Public Health
P.O.Box 4404 Nydalen
0403 Oslo
Norway

Visiting/delivery address:
Marcus Thranes gate 6
0473 Oslo
Norway

Tel: +47 21 07 81 60
E-mail: whocc@fhi.no

[Copyright/Disclaimer](#)

Конверсия малых доз рчЭПО в Мирцеру:

250 ME = 1 мкг

3000 ME (нед) = 3000/250=12 мкг (нед)=48 мкг/мес

4000 ME (нед) = 4000/250=16 мкг (нед)=64 мкг/мес

6000 ME (нед) = 6000/250=24 мкг (нед)=96 мкг/мес

Привлекательный курс конверсии для перехода с высоких доз рчЭПО на метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (MINERVA Study)

Table 3 C.E.R.A dosing schedule according to the previous ESA dose category in haemodialysis patients switched from other ESAs (*n* = 57)

Haemodialysis

Previous darbepoetin alfa dose (µg/week)	Previous epoetin beta dose (IU/week)	N	C.E.R.A dose SPC (µg/month)	MINERVA Study				
				Conversion factor ^a (95 % CI)	C.E.R.A dose at conversion (mean ± SD)	P value versus SPC	Mean dose during follow-up (mean ± SD)	P value versus dose at conversion
<40	<8,000	31	120	25.3 (19.1–31.5)	104.1 ± 39.1	0.180	128.2 ± 79.44	<0.05
40–80	8,000–16,000	20	200	56.9 (43.8–70.1)	155.0 ± 66.2	<0.01	179.0 ± 83.5	0.078
>80	>16,000	6	360	95.1 (37.4–152.7)	195.8 ± 71.4	<0.001	133.2 ± 98.8	0.116

^a Conversion factor versus epoetin; darbepoetin doses were converted to epoetin by the 1:200 factor according to the SPC of darbepoetin. SPC: summary of product characteristics

C.E.R.A. administered once monthly corrects and maintains stable hemoglobin levels in chronic kidney disease patients not on dialysis: the observational study MICENAS II

Alberto Martínez-Castelao¹, Aleix Cases², Elisabeth Coll³, Jordi Bonal⁴, Josep M. Galceran⁵, Joan Fort⁶, Francesc Moreso¹, Josep-Vicens Torregrosa², Lluís Guirado³, Pilar Ruiz⁷, Investigators of the Micenas II study*

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona; ² Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona; ³ Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona; ⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona; ⁵ Servicio de Nefrología. Fundación Althaia. Manresa, Barcelona; ⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona; ⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Dos de Maig. Barcelona

Nefrología 2015;35(1):80-6

Назначение Мирцеры с частотой 1 раз в месяц корректирует и поддерживает стабильным гемоглобин у пациентов, не получающих диализ

Table 5. Treatment with C.E.R.A. according to the Summary of Product Characteristics (SPC)

	n=10	n=78	n=43
Previous weekly dose of darbepoetin alpha (µg/week)	<40	40-80	>80
Previous weekly dose of epoetin (IU/week)	<8,000	8,000-16,000	16,000
Monthly dose of C.E.R.A. (µg/month) as recommended in the C.E.R.A. SPC	120	200	360
Monthly dose of C.E.R.A. (µg/month), median (minimum-maximum)	75 (50-100)	75 (50-150)	100 (30-250)
Monthly dose of C.E.R.A. (µg/month), mean±SD	72.5±18.4	79.5±22.7	105.0±49.1

Note: In 6 patients the dose for previous ESA was not indicated.

Tabla 6. Weight-adjusted dose of C.E.R.A in naïve patients at the beginning and at the end of the study

	Mean±SD	Median	Minimum	Maximum
Initial dose (µg/kg/once monthly)	1.3±0.8	1.1	0.4	2.0
Final dose (µg/kg/once monthly)	1.1±0.5	0.9	0.4	2.0

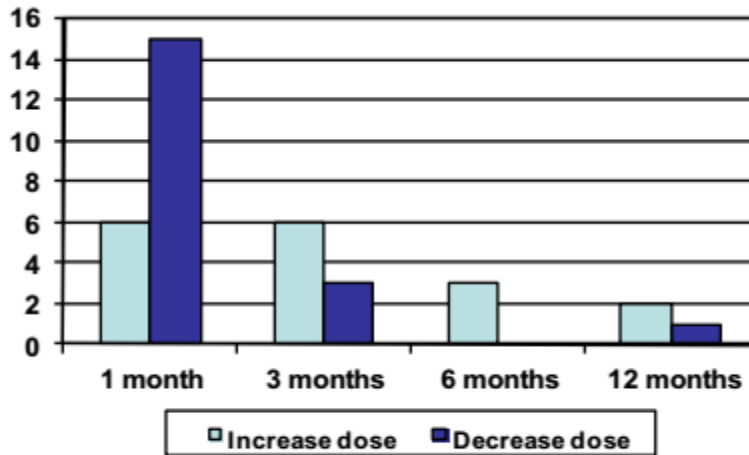
Efficacy of a Simple Dosage Scheme to Convert From Shorter-acting Erythropoiesis-stimulating Agent to Continuous Erythropoietin Receptor Activator in Kidney Transplantation Patients

A. Sánchez-Escuredo*, F. Batista, A. Cases, and J.-V. Torregrosa

Nephrology and Renal Transplant Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Эффективность простой схемы конверсии дозировок у пациентов после трансплантации почки

Calculated weekly previous doses of ESAs		CERA montly Doses conversion to CERA (µg/month)
Darbepoetina alfa (µg/week)	Epoetina (UI/week)	
<30	<5000	75
30-50	5000-8.000	100
>50	>8.000	150



В первый месяц чаще приходилось снижать дозу

Fig 2. Percentage of increased or decreased CERA dose during the follow-up period.

Конверсия дозы. Выводы

1. При переходе с коротких рчЭПО на CERA закономерность уменьшения первоначально рассчитанной дозы для пролонгированных повторяется
2. Особенно это актуально для высоких доз рчЭПО
3. Для предупреждения «овершуттов» важно начинать лечение с введения CERA 1 раз в 2 нед и своевременно контролировать гемоглобин до очередного введения предписанной дозы

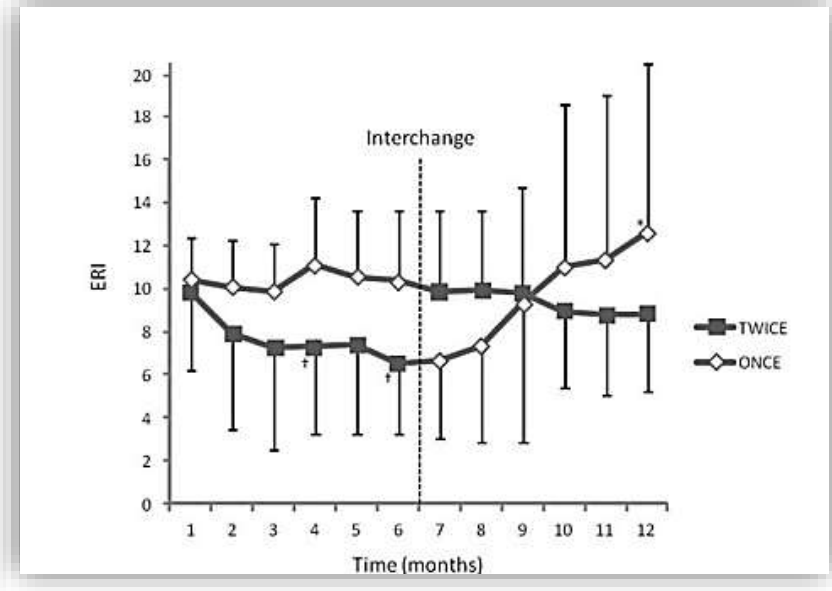
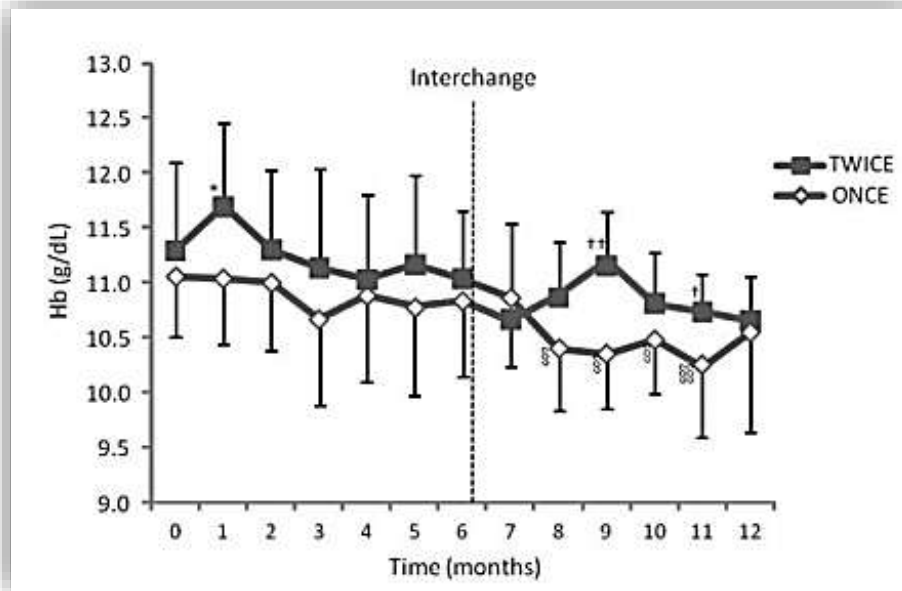
Twice-Monthly Administration of a Lower Dose of Epoetin Beta Pegol Can Maintain Adequate Hemoglobin Levels in Hemodialysis Patients

Yuki Morikami,¹ Akira Fujimori,¹ Shioko Okada,¹ Mai Kumei,¹ Noriko Mizobuchi² and Makoto Sakai²

¹Blood Purification and Kidney Center and ²Department of Internal Medicine, Kohnan Hospital, Kobe, Japan

Назначение CERA 2 раза в месяц в меньшей дозе (по сравнению с введением 1 р/мес) позволяет поддерживать адекватный гемоглобин

Перекрёстное исследование: две группы больных 1 раз в месяц и 2 раза в месяц, через 6 мес – кратность назначения между группами меняется





РАЗНОЕ

Снижение длительности жизни эритроцитов у пациентов с ХБП

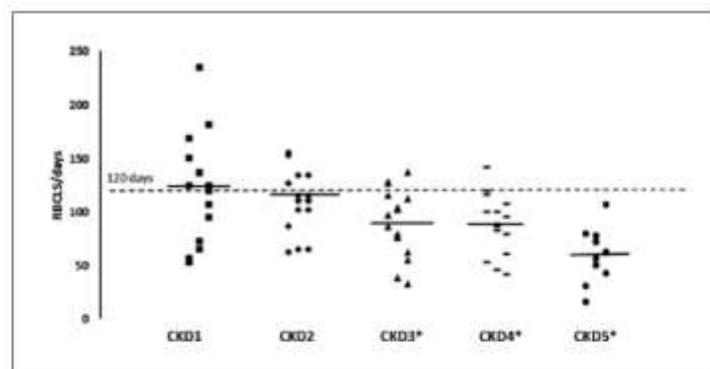


Fig. 1. RBC lifespan across CKD stages. * RBC lifespan is significantly shorter in stages 3, 4, and 5 than in stages 1 and 2 ($p < 0.05$). RBC, red blood cell; CKD, chronic kidney disease.

Table 1. Renal anemia indicator data by CKD stage group

Indicator	CKD stage				
	1	2	3	4	5
Hb, g/L	134±16	146±20	122±23*	99±20*	99±19*
RBC lifespan, days	122±50	112±26	90±32*	88±28*	60±24*
EPO, IU/L	9.0±4.1	7.7±4.9	11.1±5.7	10.6±4.5	7.2±4.7
Ret/ $10^6 \mu\text{L}$	0.07 (0.05–0.07)	0.06 (0.05–0.09)	0.07 (0.04–0.1)	0.05 (0.04–0.07)	0.04 (0.03–0.05)*
Ferritin, ng/mL	99 (60–178)	161 (109–329)	283 (143–448)	149 (79–378)	203 (115–390)
Folic acid, ng/mL	10.2 (8.7–16.1)	13.4 (8.5–15.5)	14.2 (10.3–18.4)	15.6 (14.2–18.2)	15.6 (14.9–18.4)
Vitamin B12, pg/mL	402 (364–541)	434 (415–503)	517 (394–837)	540 (438–723)	509 (404–965)

* Significantly shorter than CKD stage 1 ($p < 0.05$).

RBC lifespan, serum EPO, and (Hb) data are means \pm SD. Serum ferritin, folic acid, vitamin B12, and Ret data are medians (interquartile ranges).

Hb, hemoglobin; CKD, chronic kidney disease; RBC, red blood cell; EPO, erythropoietin; Ret, reticulocyte count.

Уремия и гипоксия – самостоятельные факторы индуцирующие эритроцитоз и окислительно-восстановительный дисбаланс в эритроцитах

Fig. 7. Disturbance of red blood cell (RBC) homeostasis by uremia and hypoxemia. (A) Under normal conditions, healthy RBC maintain a normal calcium influx and a physiological balance between reduced glutathione (GSH) and reactive oxygen species (ROS). Under these circumstances, phosphatidylserine (PS) is located at the inner leaf of the RBC cell membrane and not exposed to the extracellular milieu. (B) In CKD, uremic toxins (UT), such as indoxyl sulfate (IS) accumulate; in addition, a low hemoglobin oxygen saturation (hypoxemia) is observed in a number of patients. These conditions in CKD RBC, favor an increased calcium influx and co intracellular calcium concentration. With the cellular redox state-maintained, the amount increases and GSH recycling is impaired. When the redox balance is disturbed, high ROS increases the normal cellular machinery, eventually triggering the translocation of PS to the outer leaf that initiates RBC death (eryptosis). (C) Undertaking further study are necessary to understand the impact of uremic toxins into RBC via organic anion transporter 2 (OAT2) on cell homeostasis.

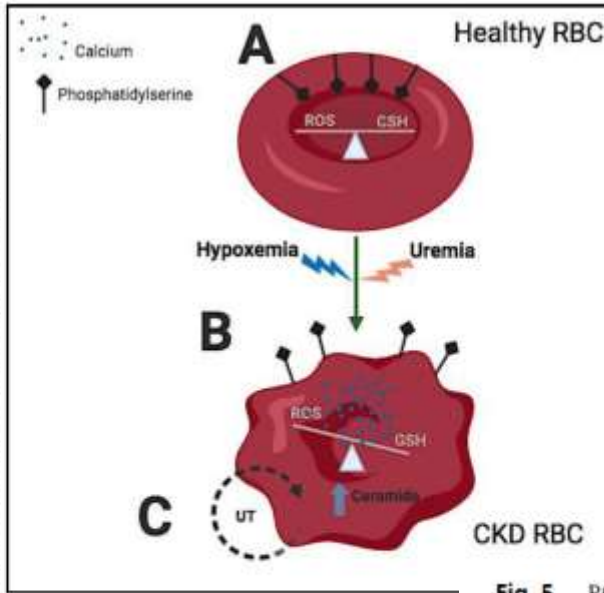
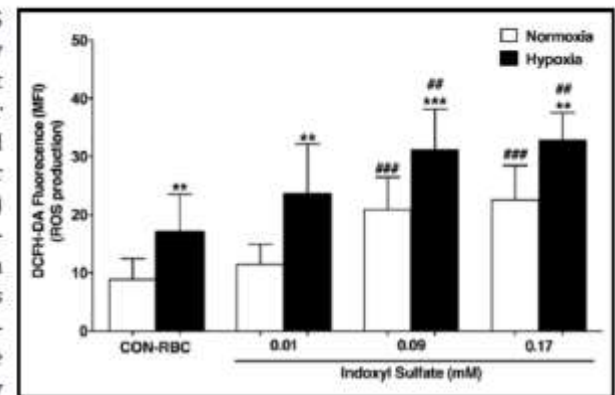


Fig. 5. ROS production in response to IS and hypoxia. RBC obtained from healthy subjects (n=10) were treated with different concentrations of IS (0.01, 0.09, 0.17 mM) for 24h at 37°C in an incubator with controlled oxygen partial pressure under normoxic (21% O₂) (white bars) or hypoxic (5% O₂) (black bars) conditions. Control RBC (CON-RBC) were incubated with TRIS-Glc-BSA in normoxia and hypoxia. ROS production was analyzed by flow cytometry through DCFH-DA probe fluorescence and results were represented as Mean Fluorescence Intensity (MFI). **p<0.01; ***p<0.001 between normoxia versus hypoxia in the same group. ##p<0.01; ###p<0.001 between CON-RBC vs. IS concentration in the same group (normoxia vs. normoxia; hypoxia vs. hypoxia).



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Epoetin beta pegol for treatment of anemia ameliorates deterioration of erythrocyte quality associated with chronic kidney disease



Ken Aizawa , Ryohei Kawasaki, Yoshihito Tashiro, Yasushi Shimonaka and Michinori Hirata

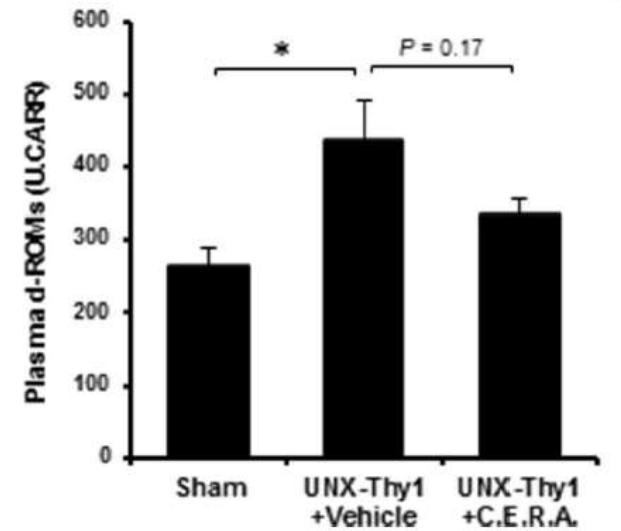


Fig. 2 Plasma oxidative stress. The level of d-ROMs was significantly increased in the plasma of the UNX-Thy1 + Vehicle group compared with the Sham group. C.E.R.A. treatment in the UNX-Thy1 group tended to decrease the levels of plasma d-ROMs. Values are shown as mean \pm SEM. *, $P < 0.05$ (Tukey's test). Sham, $n = 5$; UNX-Thy1 + Vehicle, C.E.R.A., $n = 6$

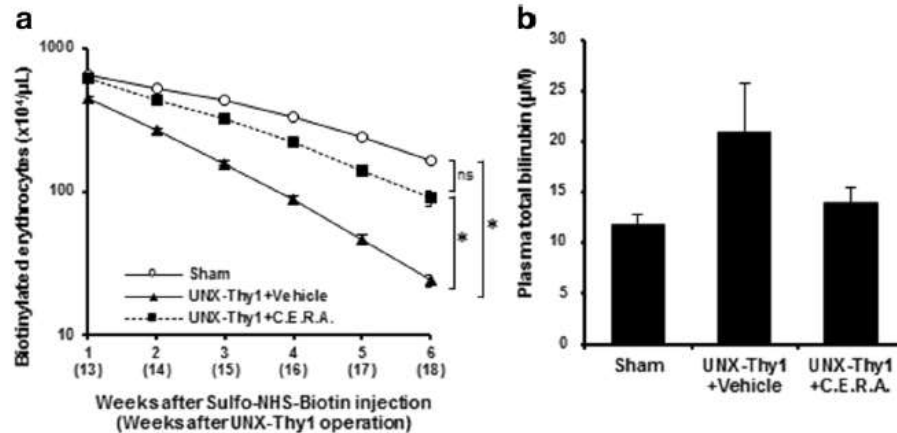


Fig. 4 Erythrocyte turnover. **a** Biotinylated erythrocytes significantly decreased in the UNX-Thy1 + Vehicle group compared with in the Sham group. C.E.R.A. treatment in the UNX-Thy1 group significantly suppressed the decrease in biotinylated erythrocytes in circulation. **b** Although there was no statistical significance, total bilirubin in the plasma of the UNX-Thy1 + Vehicle group tended to increase compared with that in the Sham group. C.E.R.A. treatment in the UNX-Thy1 group tended to decrease plasma total bilirubin. Values are shown as mean \pm SEM. *, $P < 0.05$ (a, two-way ANOVA followed by Tukey's test; b, Tukey's test). Sham, $n = 5$; UNX-Thy1 + Vehicle, $n = 6$; UNX-Thy1 + C.E.R.A., $n = 6$

Обычные вопросы при выборе препарата

1. Безопасность
2. Эффективность
3. Практические вопросы применения – кому и как, конвертация
4. Удобство
5. Стоимость

CERA:

Какие остались вопросы?

Затраты ресурсов здравоохранения для лечения анемии, прогнозируемая польза от перехода на CERA с частотой введения 1 раз в месяц (Германия и Великобритания)

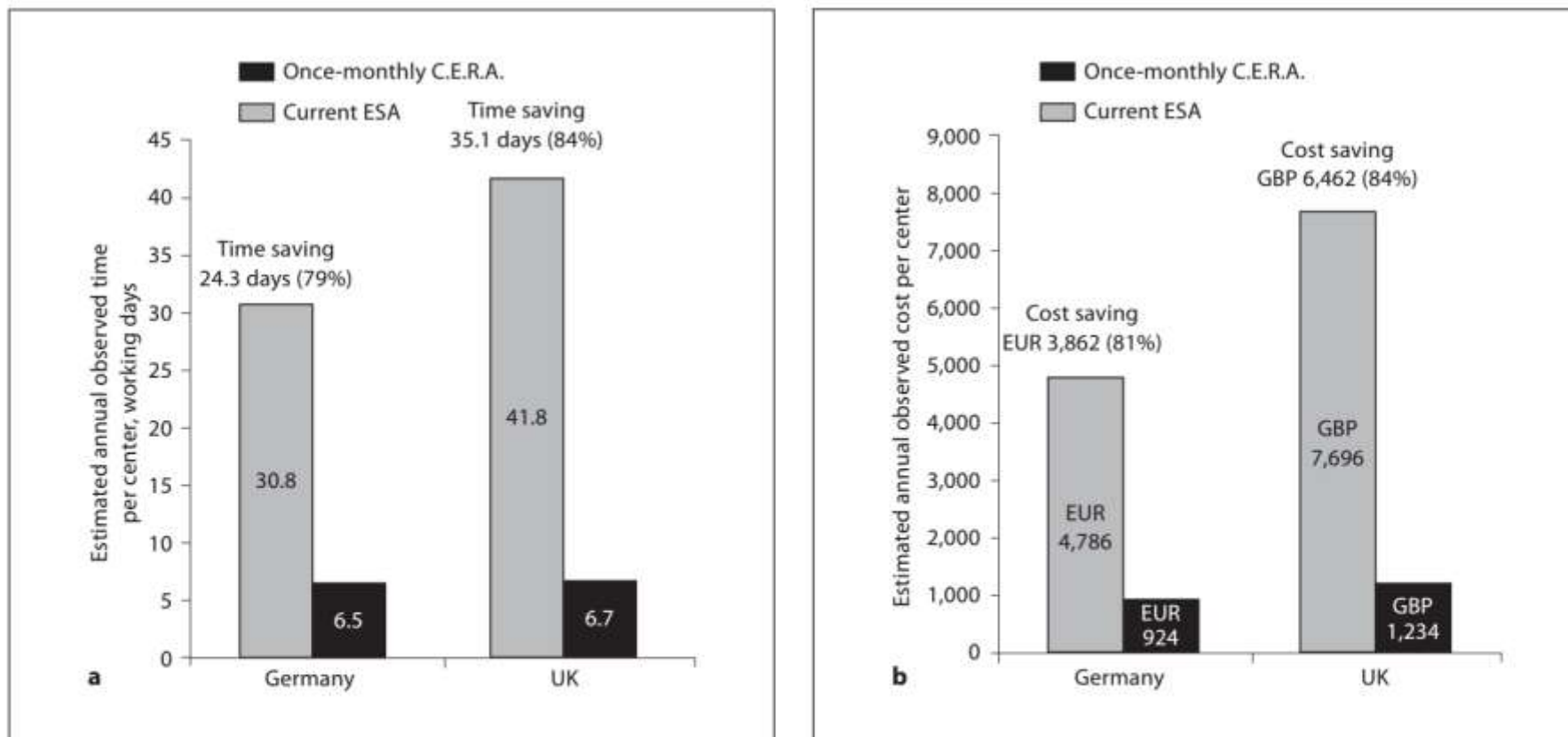
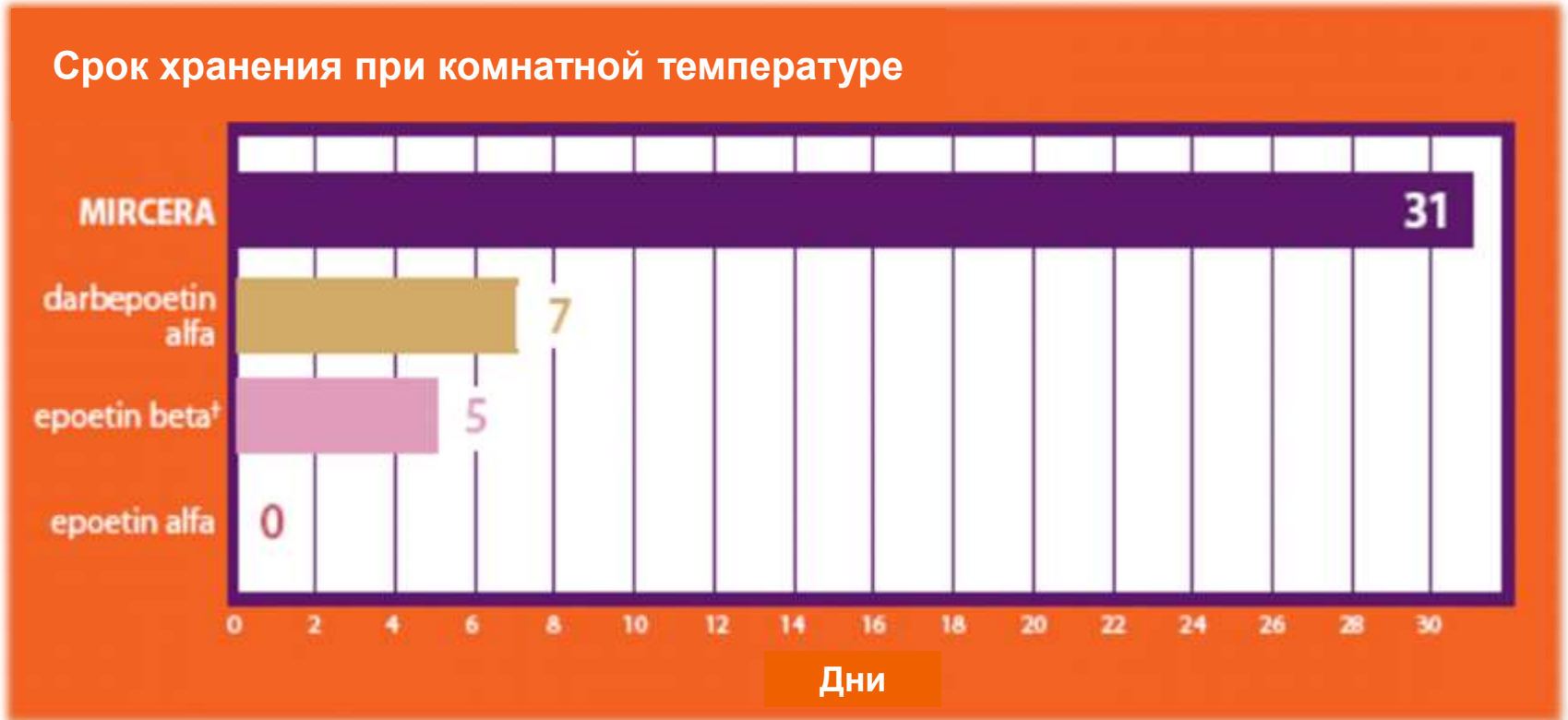


Fig. 3. Estimated annual observed total time (a) and costs (b) for ESA therapy under current practice conditions and for C.E.R.A. in a center of 100 patients. Time saving: assuming 100% adoption of once-monthly C.E.R.A.; cost saving: including costs for healthcare staff and usage of supplies, excluding utilities and drug acquisition costs.



CERA – СОХРАНЯЕТ СВОЙСТВА ПРИ КОМНАТНОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ

Мирцера может храниться вне холодильника в течение 1 месяца



Нарушение холодной цепи не приводит к нарушению стабильности молекулы и активности препарата



ПРЕИМУЩЕСТВА CERA ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ЭСА

	Коррекция	Поддержка	ВВ=ПК	Хранение
	1р/2 нед	1р/мес		комн Т
Эпоэтин альфа	●	●	●	●
Эпоэтин бета	●	●	●	●
Дуперо	●	●	●	●
Дарбэпоэтин	● Только в преддиализе	● Только в преддиализе	●	●
CERA	●	● immediate	●	●

* Switzerland: QM label in dialysis

 Fully meets criterion

 Does not meet criterion

Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчика, которая не обязательно отражает точку зрения компании АО «Р-Фарм».



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ