

Новые возможности в лечении анемии при ХБП

проф. Шутов Е.В
Москва, 20 ноября 2021

ДИСКЛЕЙМЕР

- Презентация подготовлена при поддержке АО «Астеллас-Фарма»
- Презентация может включать информацию о продуктах, некоторые из которых могут быть не одобрены для лечения пациентов.
- Информация о возможном применении данных продуктов предназначена только для обсуждения и в образовательных целях и не должна толковаться как промоционная.
- АО «Астеллас-Фарма» запрещает продвижение незарегистрированных препаратов любым способом и соблюдает все применимые законы, постановления и правила компании.
- Взгляды, мысли и мнения, выраженные в этой презентации, принадлежат исключительно автору и могут быть изменены без предварительного уведомления. Содержание данной презентации не означает одобрения какого-либо продукта или показания компанией АО «Астеллас-Фарма».
- Показания, дозировка и доступность продуктов, обсуждаемых в данной презентации могут отличаться в разных странах. За подробностями обращайтесь локальной инструкции по применению.

РЕНАЛЬНАЯ АНЕМИЯ

- Richard Bright (1771-1852)
 - Анемия – характерное проявления хронической болезни почек (1836)
- Она может привести к серьезным нарушениям при отсутствии своевременного и адекватного лечения
 - Прогрессия заболевания почек
 - Повышенное напряжение левого желудочка
 - Снижение толерантности к физическим нагрузкам
 - Повышенная утомляемость и сонливость
 - Ухудшение качества жизни
 - Снижение выживаемости

АНЕМИЯ ПРИ ХБП ПАЦИЕНТОВ

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ

- Дефицит эритропоэтина
- Дефицит железа
- Дефицит В12
- Инфекции
- Гемоглобинопатия
- Вторичный гиперпаратиреоз
- Потеря крови
- Острое или хроническое воспаление
- Токсичность алюминия
- Оксидативный стресс

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ

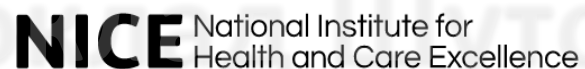
- ERA-EDTA (Европейское руководство по надлежащей практике) – 2004 / 2009



- NKF-DOQI - 2006 / 2007



- NICE – 2006 / 2010



- ISN – KDIGO – 2012



Клинические рекомендации

Анемия при хронической болезни почек

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **D63.8**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Год окончания действия: **2022**

ID: **623**

Разработчик клинической рекомендации

- Национальное общество детских гематологов, онкологов
- Национальное гематологическое общество

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АНЕМИИ ПРИ ХБП

• Диагноз; уровень Hb

Adults

- Мужчины: < 13 g/dl
- Женщины: <12 g/dl

Дети

- 0.5-5 лет: <11g/dl
- 5-12 лет: <11.5 g/dl
- 12-15 лет: <12 g/dl

Частота обследования

Пациенты с ХБП без анемии

Ежегодно при ХБП 3 стадии

Не реже 2 раз в год при ХБП 4-5 стадии

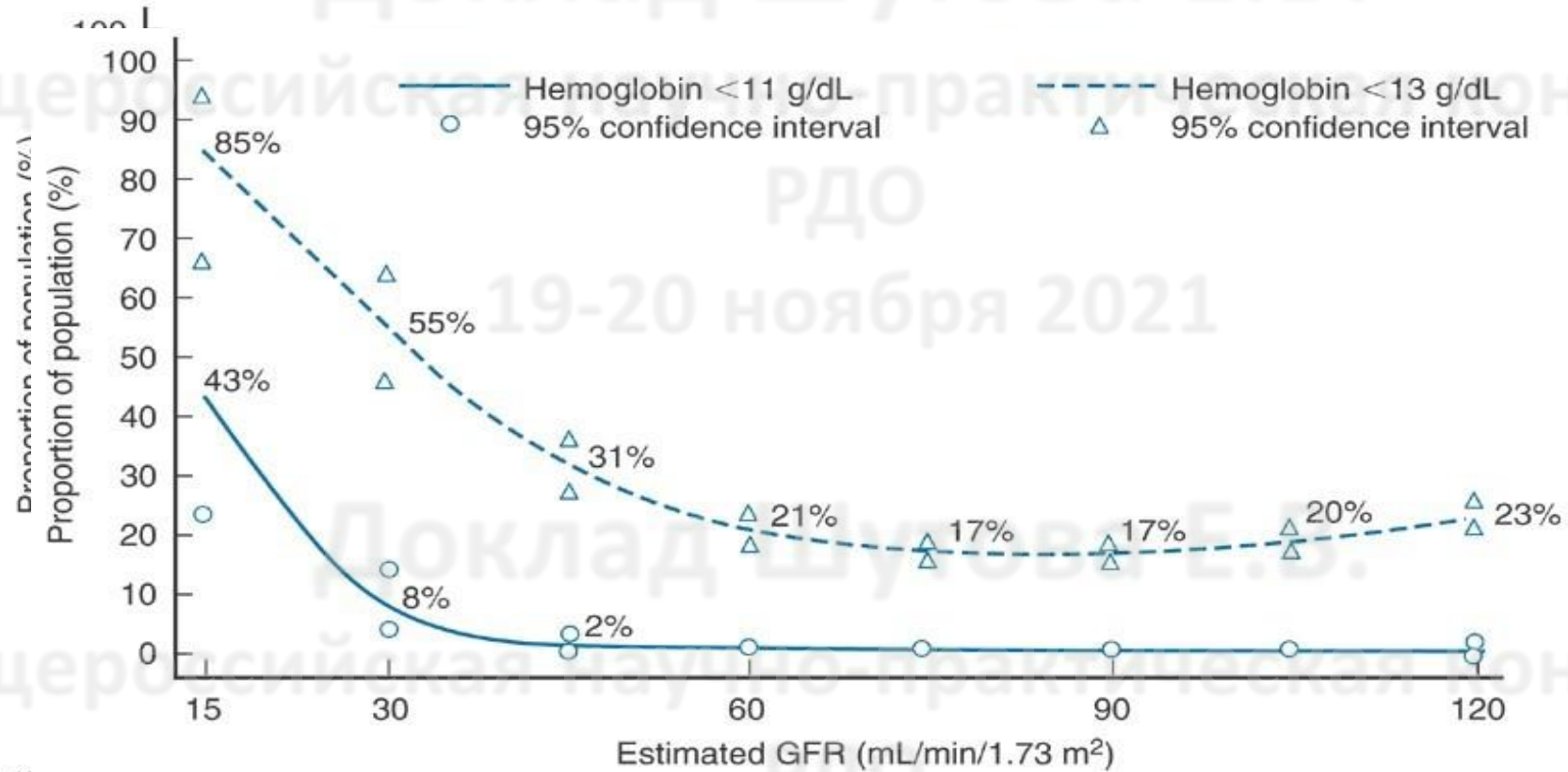
Не реже 1 раза в 3 месяца ХБП 5 стадии (ГД, ПД)

Пациенты с ХБП и анемией

Не реже 1 раза в 3 месяца ХБП 3-5 стадии не на диализе,

Ежемесячно ХБП 5 стадии (ГД, ПД)

ЧАСТОТА АНЕМИИ ПРИ ХБП У НЕДИАЛИЗИРНЫХ ПАЦИЕНТОВ



(f) (Adapted from National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 39(2)[suppl 1]:1-246, 2002.)

© 2004, 2000, 1996, 1991, 1986, 1981, 1976, Elsevier Inc. All rights reserved.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И АНЕМИЯ

- Частота 41–67%¹⁻⁴
- Причины
 - Интраоперационная потеря крови⁵
 - Дефицит железа^{3,6}
 - Хроническая дисфункция почечного трансплантата^{3,5,6}
 - Иммуносупрессивная терапия^{3,5,6}
 - Антипролиферативные агенты (AZA, MMF)

CKD: Chronic kidney disease; AZA: Azathioprine; MMF: Mycophenolate mofetil

1. Shibagaki Y. *NDT* 2004;19:2368–73. 2. Mix TC. *Am J Transplant* 2003;3:1426–33. 3. Kim HC. *Transplant Proc* 2003;35:302–3. 4. Vanrenterghem Y. *Am J Transplant* 2003;3:835–45.
5. Hricik DE. *Am J Transplant* 2003;3:771–2. 6. Djamali A. *Transplantation* 2003;76:816–20.

ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ВОЗВРАЩАЕТСЯ НА ДИАЛИЗ С СЕРЬЕЗНОЙ АНЕМИЕЙ

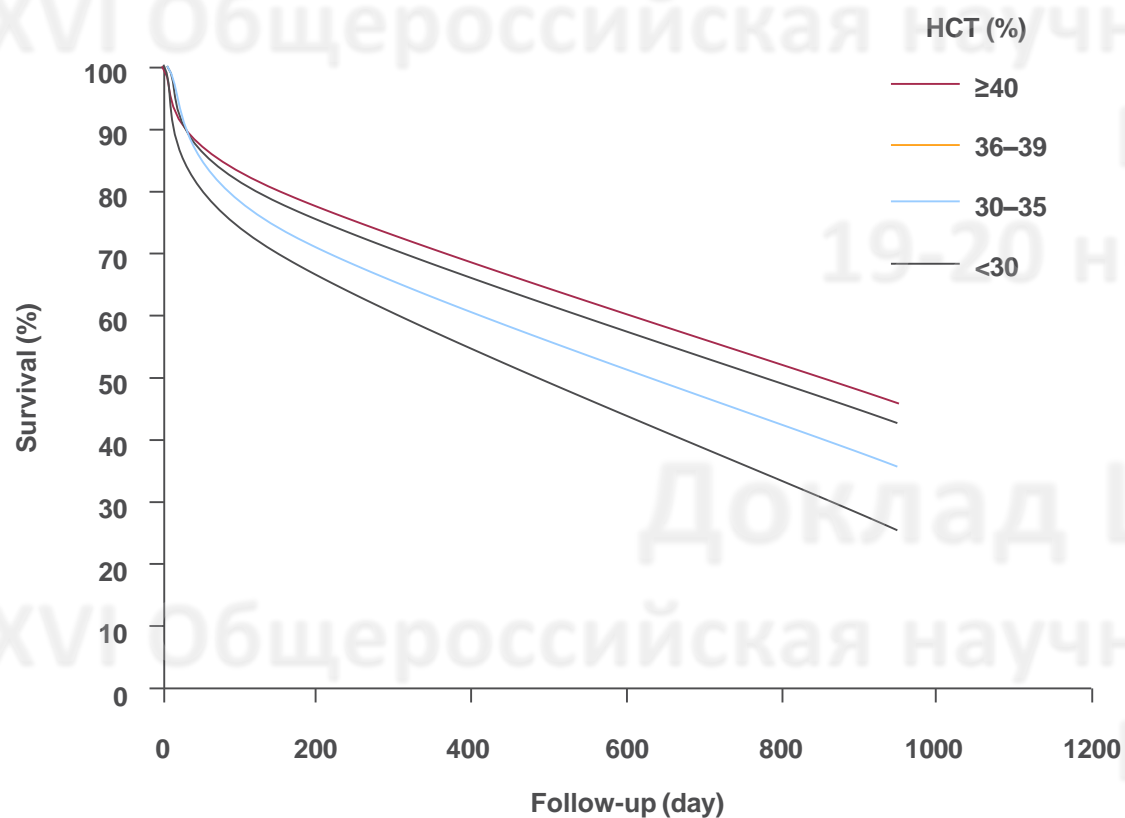


СИМПТОМЫ

- Утомляемость
- Слабость
- Снижение толерантности к физическим нагрузкам
- Одышка
- Стенокардия
- Гипертрофия ЛЖ
- ХСН

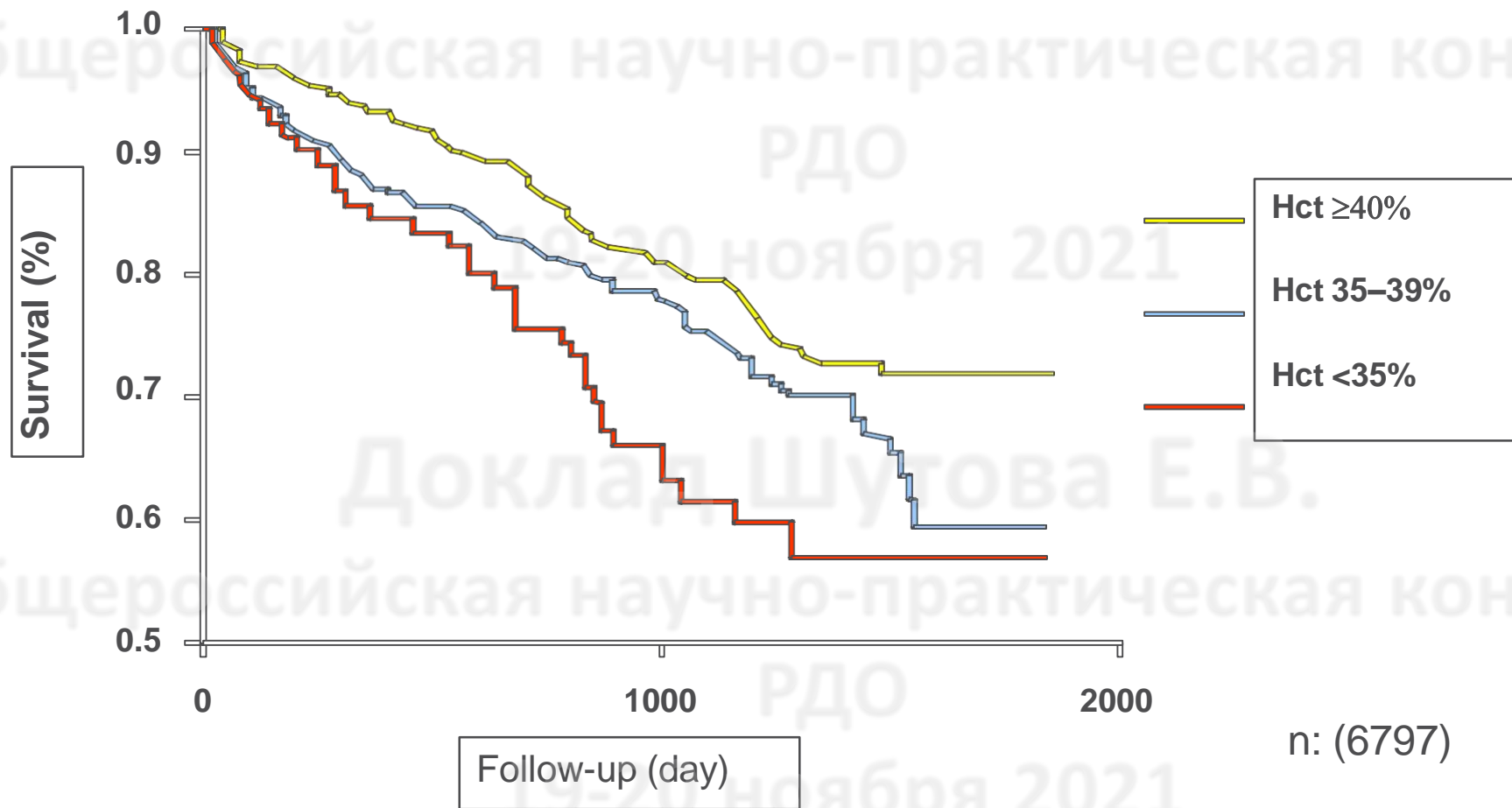
Высокая заболеваемость, смертность и высокий уровень госпитализаций

АНЕМИЯ УВЕЛИЧИВАЕТ СМЕРТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

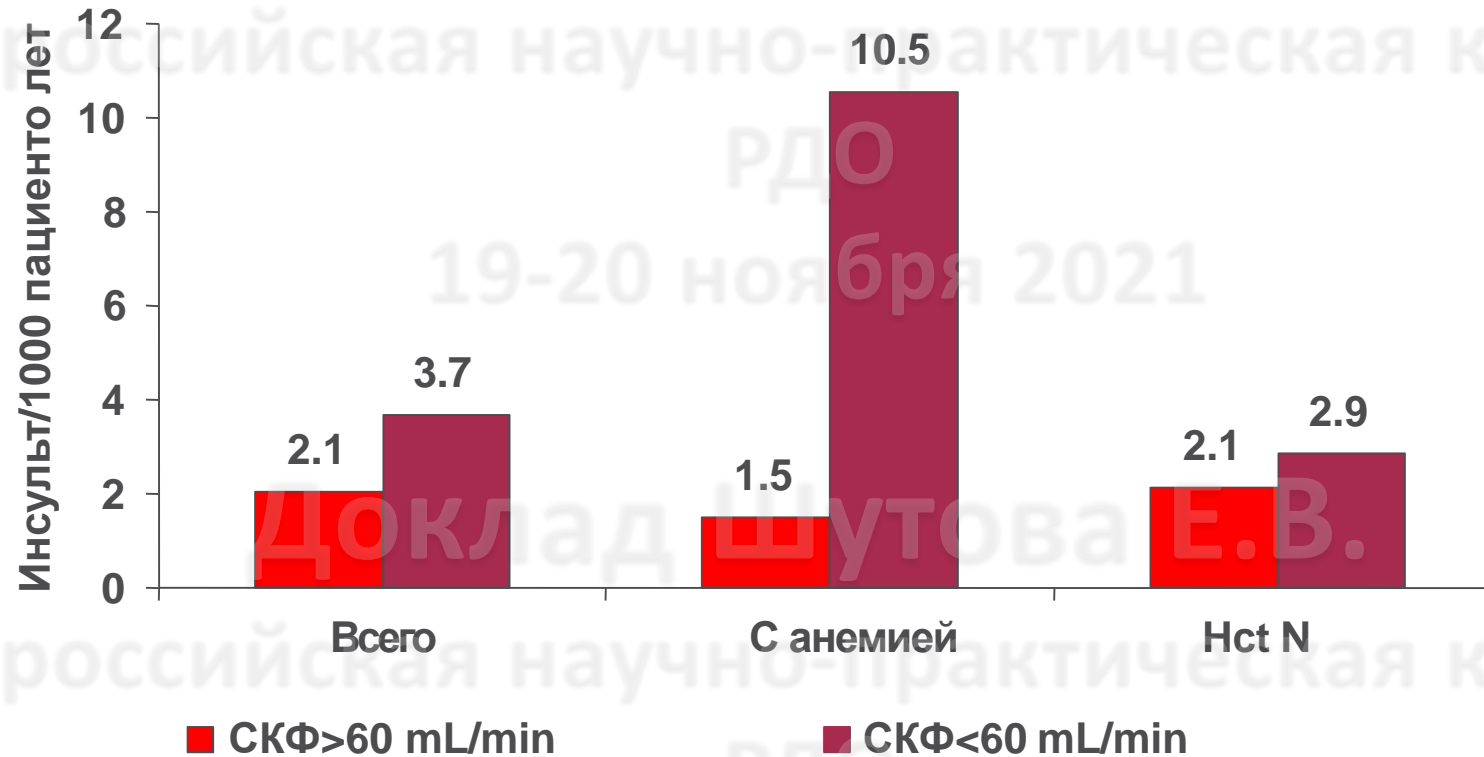


Hct (%)	%	Летальность за год	OR
>40	30.3%	31.3%	1.0
36-39	22.9%	33.8%	1.08
30-35	33.2%	36.7%	1.17
<30	13.6%	50.0%	1.60

АНЕМИЯ – ВАЖНЫЙ ФАКТОР РИСКА СМЕРТИ ПРИ ХБП (ИССЛЕДОВАНИЕ SOLVD)



АНЕМИЯ СВЯЗАНА С БОЛЬШИМ КОЛИЧЕСТВОМ ЦЕРЕБРО-ВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХБП (ИССЛЕДОВАНИЕ ARIC)



13 716 пациентов, follow-up через 9 лет
Анемия Hb <13 g/dL (м), <12 g/dL (ж)

ОЦЕНКА АНЕМИИ ПРИ ХБП

- ✓ Hct, Hb
- ✓ Показатели эритроцитов (MCV, MCHb)
- ✓ Число ретикулоцитов
- ✓ Параметры железа
 - Железо в сыворотке
 - Насыщение трансферрина (TSAT)*
 - Ферритин в сыворотке
 - Гипохромные эритроциты %
- ✓ С-реактивный белок

*Насыщение трансферрина = $\frac{\text{Fe в сыворотке}}{\text{TIBC}} \times 100$

Подозрение на недостаток ЭПО, если нет других причин

Нет необходимости измерять уровень эритропоэтина в крови

Целевые уровни Гб

- 1) Целевой уровень Гб следует поддерживать на уровне 10-12 г/дл.
- 2) В настоящее время рекомендуется подход с максимальным целевым уровнем гемоглобина 11,5–12 г / дл, установленным различными руководящими принципами.
- 3) Текущая клиническая практика использования ЭСА с широким консенсусом относительно намеренного недопущения Hb > 13 г / дл при терапии ЭСА.

McMurray J., Parfrey P., Adamson J.W., et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012;2:279–335.

Locatelli F., Bárány P., Covic A., et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: A European Renal Best Practice position statement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28:1346–1359.

KDIGO GUIDELINES, 2012

- *Требуется индивидуализация терапии, поскольку у некоторых пациентов может улучшиться качество жизни при концентрации гемоглобина выше 11,5 г / дл (115 г / л), и они будут готовы принять риски. (Не оценено)*
- *Для пациентов, которые остаются гипореактивными, несмотря на устранение излечимых причин, мы предлагаем индивидуализировать терапию с учетом относительных рисков и преимуществ (2D)*
- *При лечении анемии мы рекомендуем по возможности избегать переливания эритроцитов, чтобы минимизировать общие риски, связанные с их использованием (1B)*
- *При лечении хронической анемии мы предполагаем, что преимущества переливания эритроцитов могут перевешивать риски у пациентов, у которых терапия ЭСА неэффективна (резистентность к ЭСА...)*

Терапия железом

Доклад Шутова Е.В.

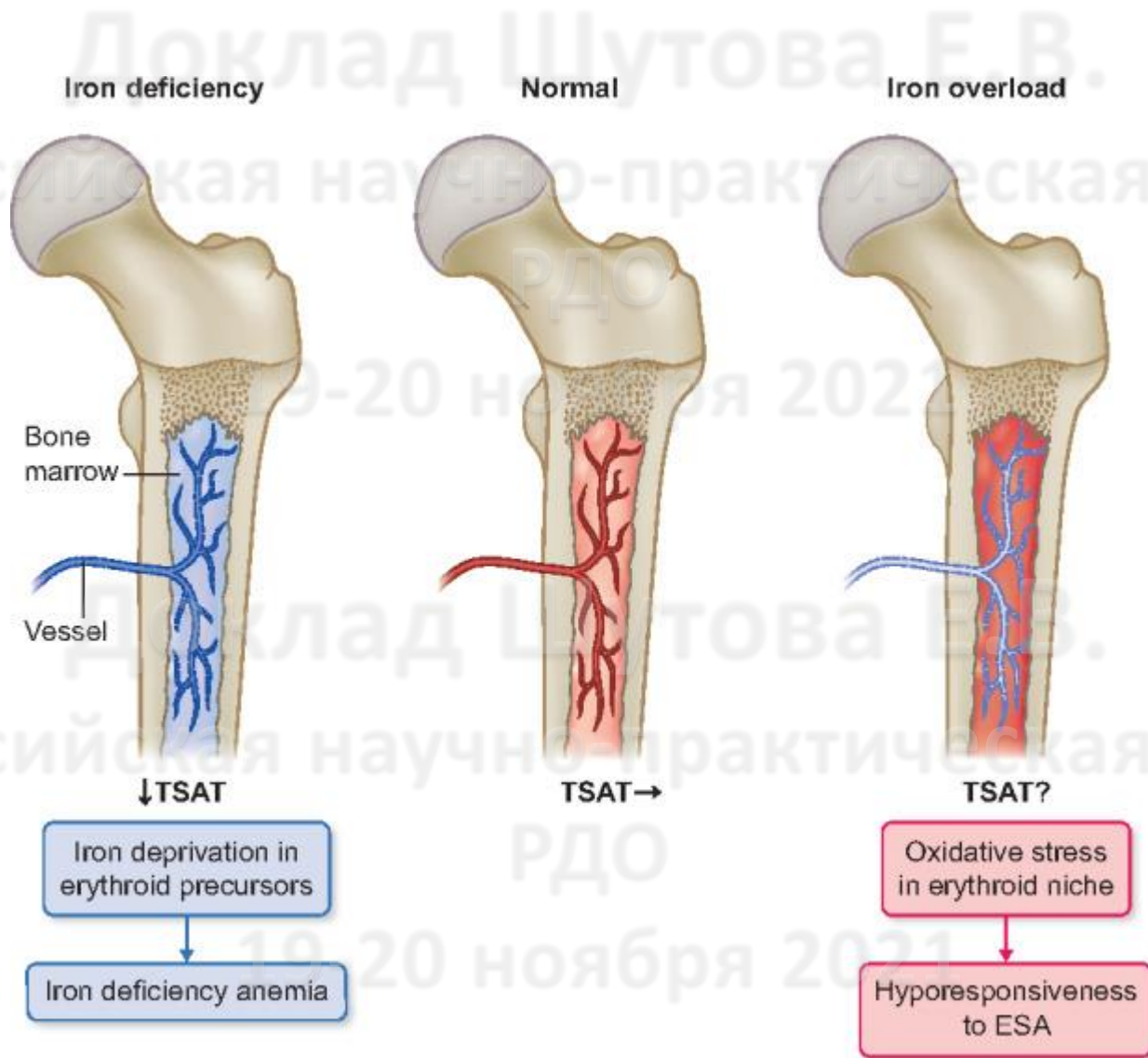
Наблюдательные исследования показали, что дефицит железа представляет собой одно из наиболее частых осложнений у пациентов с ХБП и выявляется более чем у половины популяции с ХБП и 20-25% диализных пациентов.

KDIGO и ERBP рекомендуют использование железа в качестве стратегии первой линии, если желательно повышение Hb или снижение дозы ЭСА.

Взрослым пациентам с ХБП и анемией, не получавшим железо или ЭСА, предлагается в качестве первой линии внутривенное введение железа ((KDIGO).

19-20 ноября 2021

Влияние статуса железа на эритропоэз в костном мозге



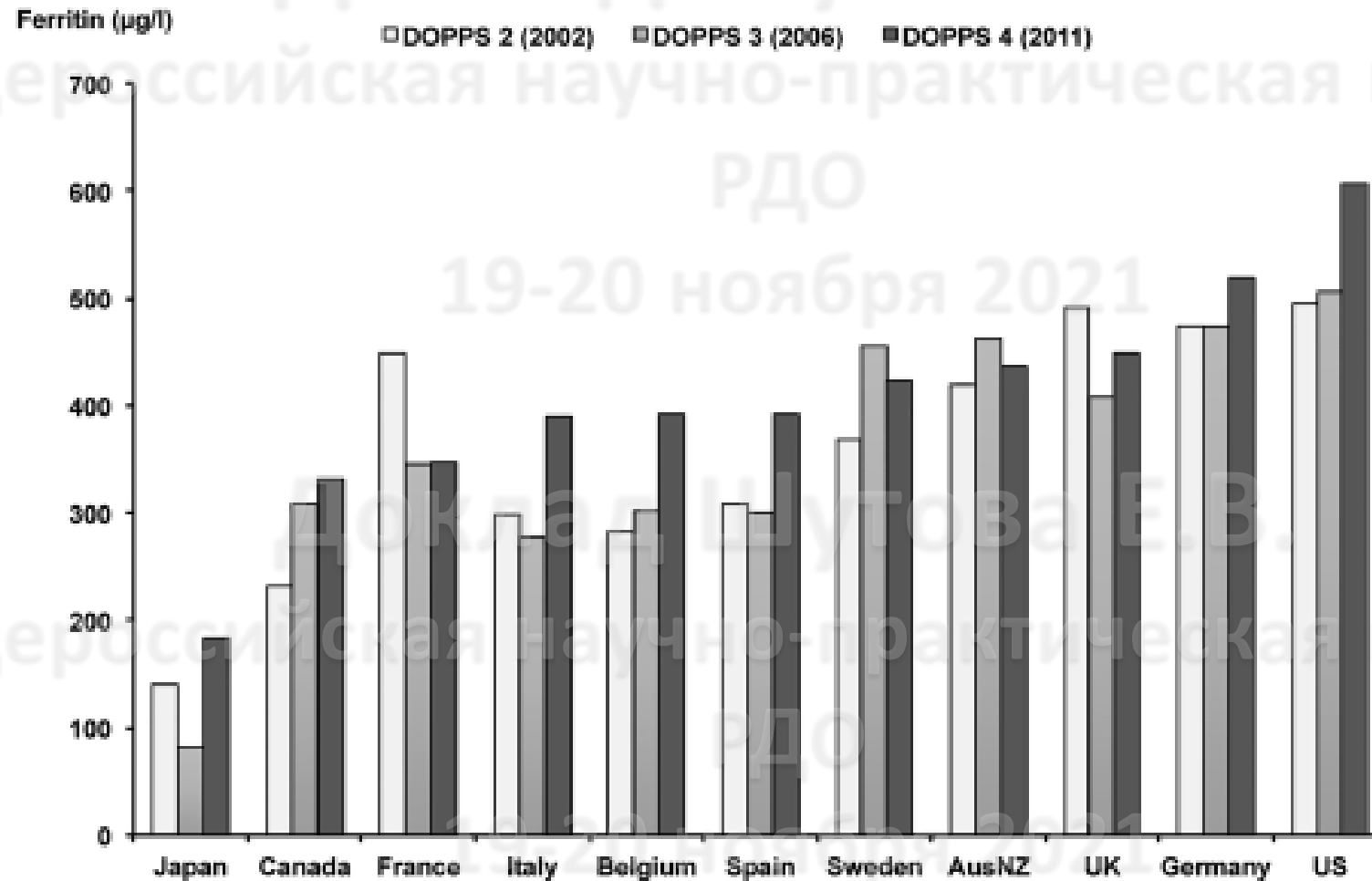
Организации	Показания к терапии Fe	Прекращение лечения
KDIGO2012	<ul style="list-style-type: none"> • Ферритин <500 ng/mL, TSAT <30% 	Ферритин 500 ng/mL TSAT 30%
ERBP 2013 (Европа)	<p>ЭСС («наивные»)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ХБП без диализа <ul style="list-style-type: none"> • Ферритин <200 ng/mL, TSAT <25% • ХБП-д <ul style="list-style-type: none"> • Ферритин <300 ng/mL, TSAT <25% <p>ЭСС терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> • ХБП все стадии <ul style="list-style-type: none"> • Ферритин <300 ng/mL, TSAT < 30% 	<p>Ферритин 500 ng/mL TSAT 30%</p> <p>Ферритин 500 ng/mL TSAT 30%</p>
KDOQI, 2013 (США)	<ul style="list-style-type: none"> • ХБП все стадии • Ферритин <500 ng/mL • TSAT <30% 	Нет
Рекомендации Канады, 2013	<ul style="list-style-type: none"> • ХБП все стадии <ul style="list-style-type: none"> • Ферритин <500 ng/mL, TSAT <30% 	Нет
Япония, 2015	<p>До применения ЭСА Ферритин <50 ng/mL.</p> <p>На терапии ЭСА Уровень ферритина <100 ng/mL и TSAT <20%</p>	≥300 ng/mL
Россия, 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Ферритин <200 ng/mL, TSAT <20% 	Ферритин ≥ 500 ng/mL TSAT ≥ 30% (комментарий)

Нормальный уровень железа

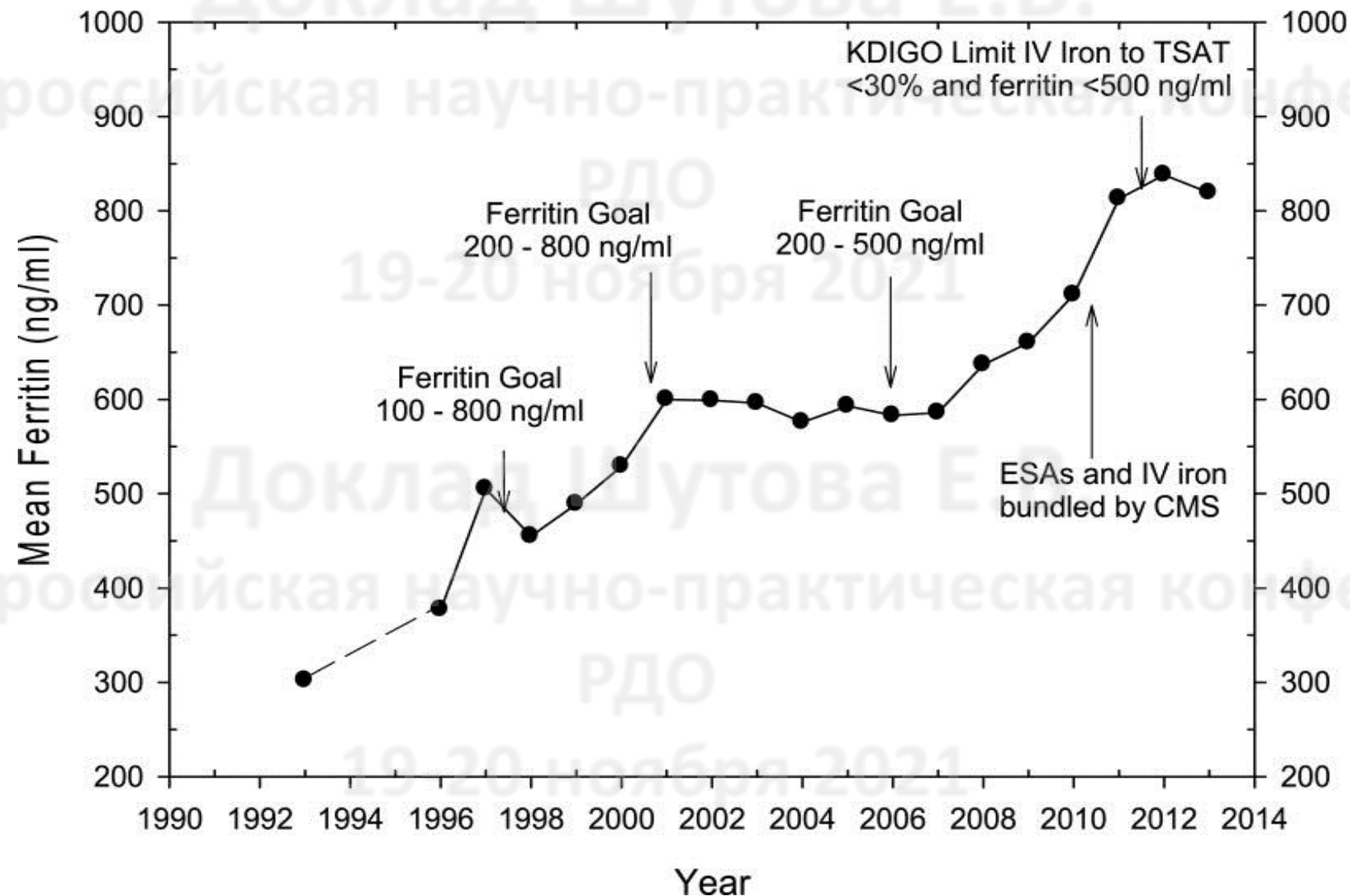
ВОЗ: риски перегрузки железом возникают при концентрациях ферритина в сыворотке > 200 нг / мл у мужчин и > 150 нг / мл у женщин

Большинство стран, за исключением Японии, согласны с тем, что уровень железа должен быть выше у пациентов с ХБП. Ситуация похожа на сахарный диабет, когда раньше считалось, что у людей с диабетом должен быть значительно более высокий уровень глюкозы.

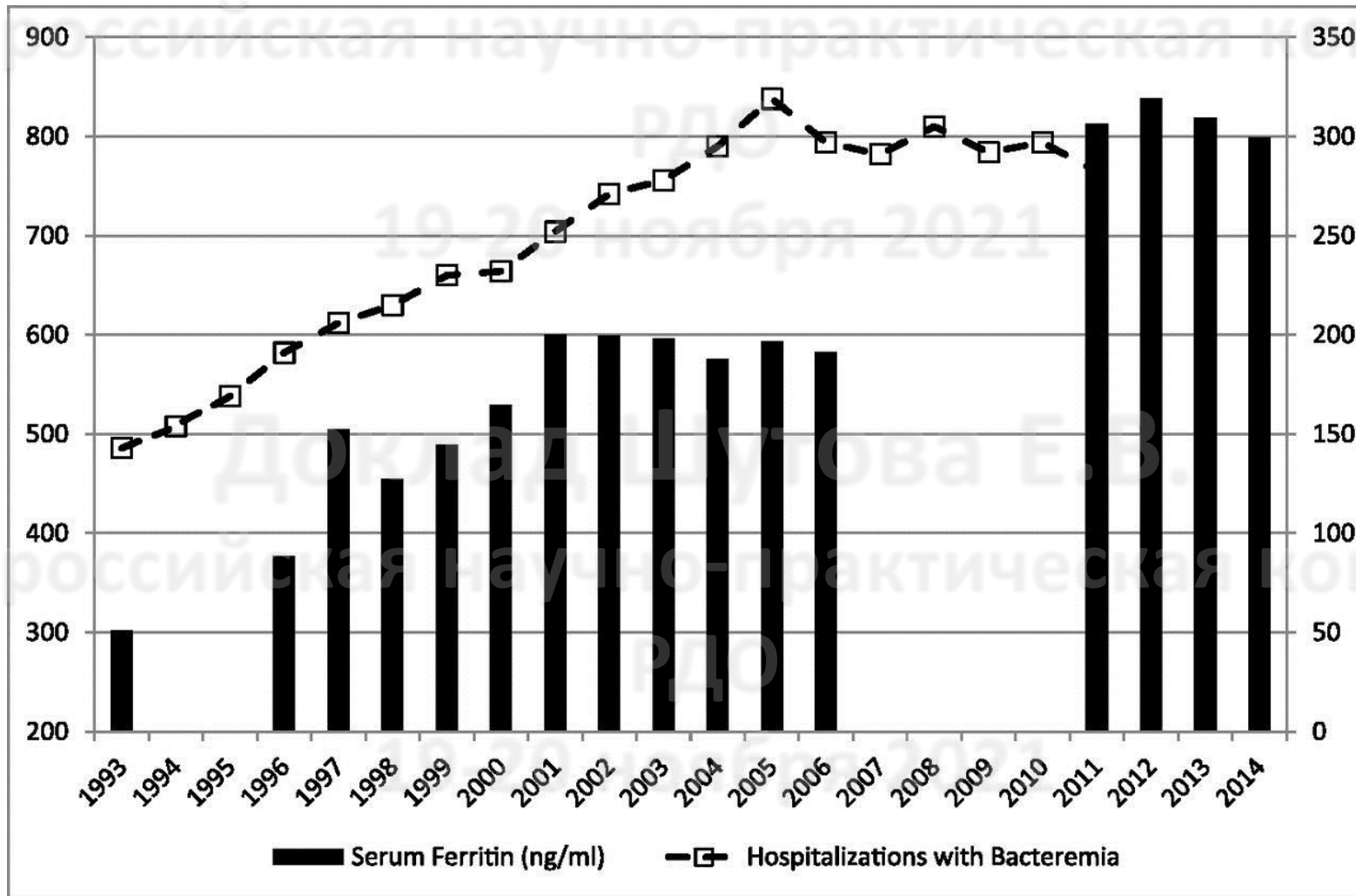
Уровень ферритина в разных странах



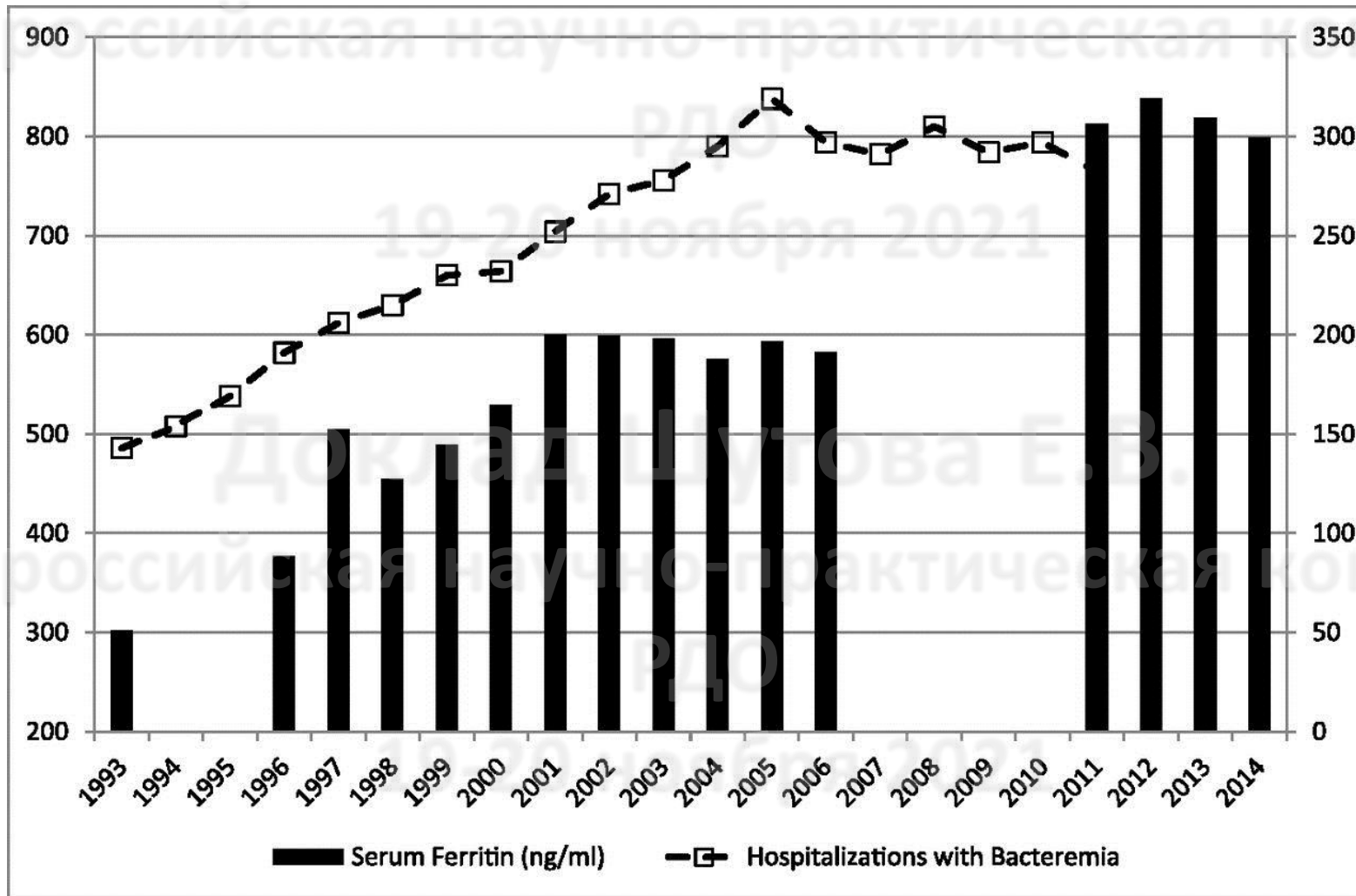
Динамика среднего уровня ферритина за последние годы (США)



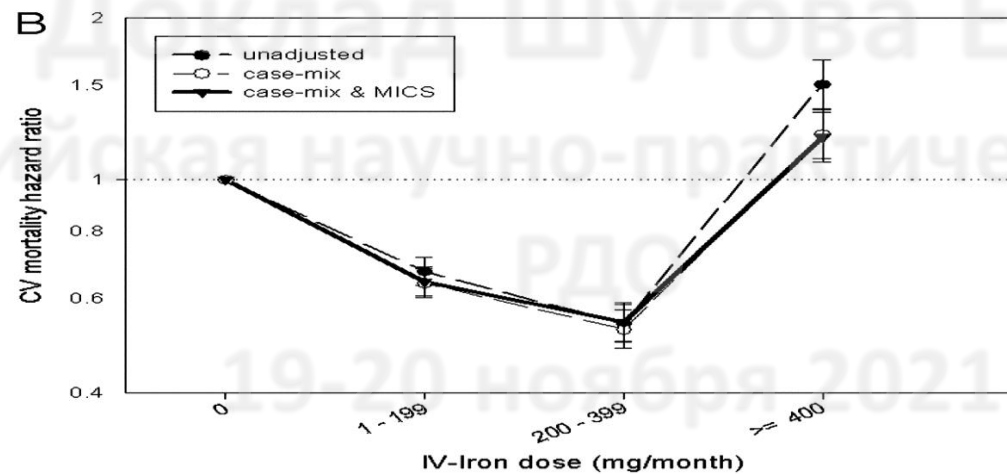
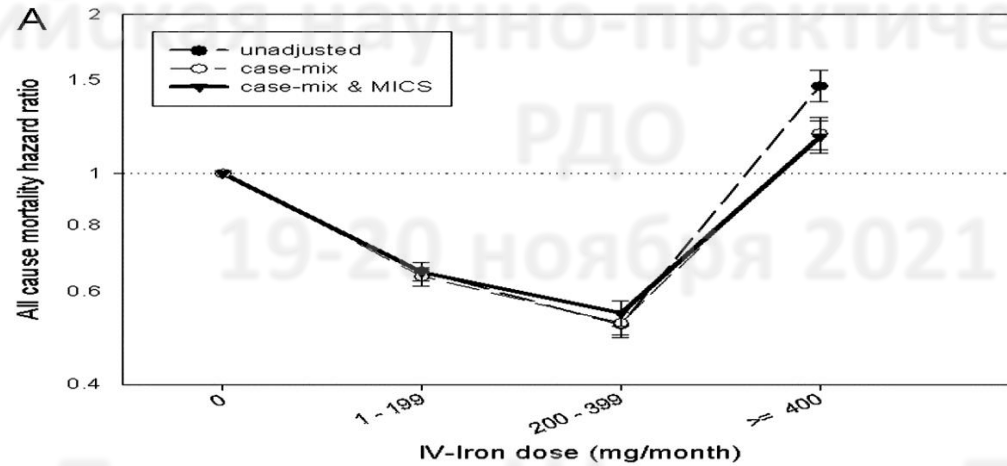
Уровень среднего ферритина и госпитализация больных, получающих диализ, с инфекционными осложнениями в США



Уровень среднего ферритина и госпитализация больных, получающих диализ, с инфекционными осложнениями в США



Ассоциация между дозой в/в железа и уровнями общей и кардиоваскулярной смертности



Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и уровни ферритина и трансферрина

В исследовании AURORA (NCT04042350) с участием 2776 пациентов с ХПН в возрасте 50–80 лет, регулярно получающих ГД / гемофильтрацию, средний период наблюдения 3,2 года. Первичной конечной точкой было время до первого серьезного сердечно-сосудистого события (CV MACE; нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний; n = 804). Вторичные конечные точки включали время до нефатального инсульта (ишемического или геморрагического; n = 98), коронарную реваскуляризацию (n = 300) и смертность от всех причин (n = 1296). Повышенные уровни ферритина и трансферрина были значимыми и независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ОР [95% ДИ] 1,130 [1,025, 1,246] и 1,202 [0,987, 1,464], соответственно) и смертности от всех причин (ОР [95% ДИ] 1,088 [1,008, 1,174] и 1,402 [1,198, 1,641] соответственно)

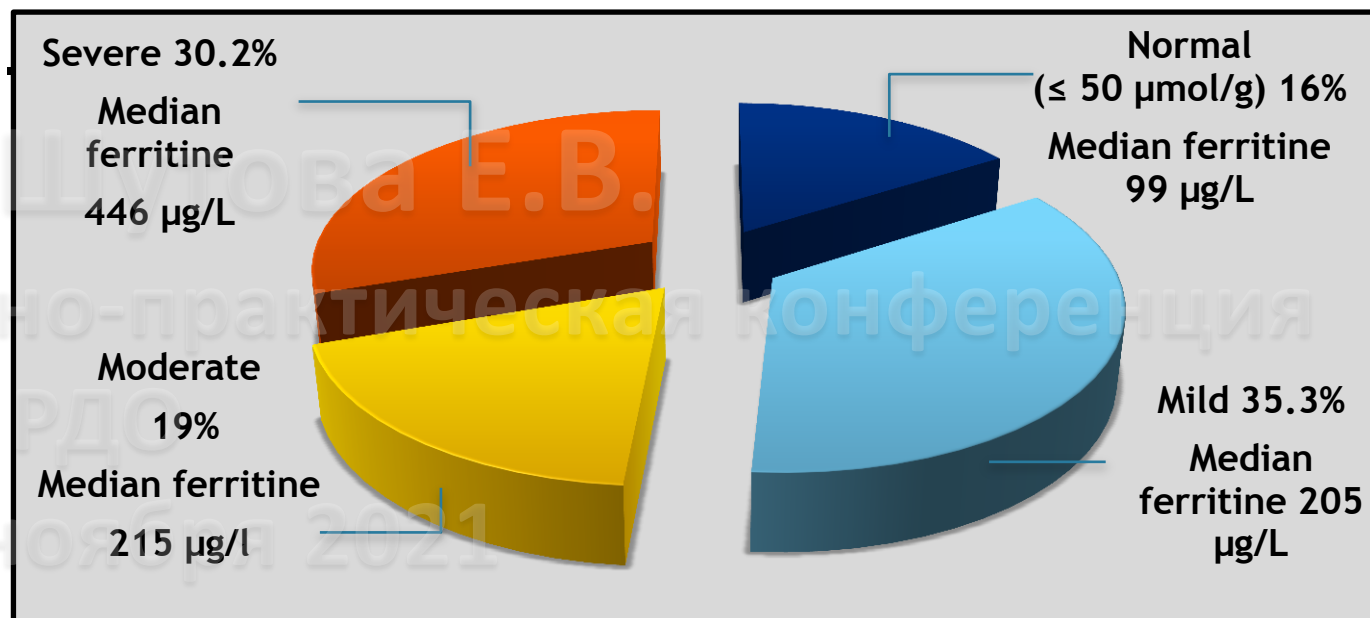
Hemodialysis-associated Hemosiderosis in the Era of Erythropoiesis-stimulating Agents: A MRI Study

Guy Rostoker, MD, PhD,^a Mireille Griuncelli, MLT,^a Christelle Loridon, MLT,^a Renaud Couprie, MD,^b Abbas Benmaadi, MD,^a Catherine Bounhiol, MD,^c Myriam Roy, MD,^c Gabrielle Machado, MD,^c Phillippe Janklewicz, MD,^d Gilles Drahi, MD,^d Hervé Dahan, MD,^d and Yves Cohen, MD^d

^aDivision of Nephrology and Dialysis, ^bDivision of Internal Medicine, ^cDepartment of Biochemistry, and ^dDivision of Radiology, Hôpital Privé Claude Galien, Générale de Santé, Quincy Sous Sénart, France.

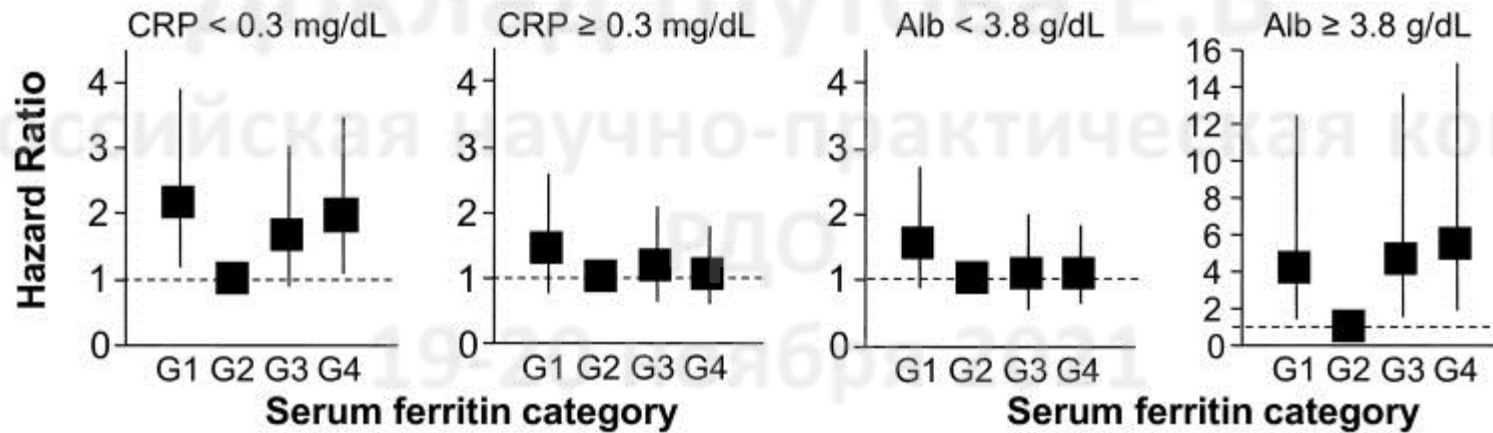
Только 19 из 119 пациентов с HD (16%) имели нормальные запасы железа в печени (≤ 50 мкмоль / г).

Остальные 100 пациентов (84%) имели перегрузку железом в легкой или тяжелой степени.

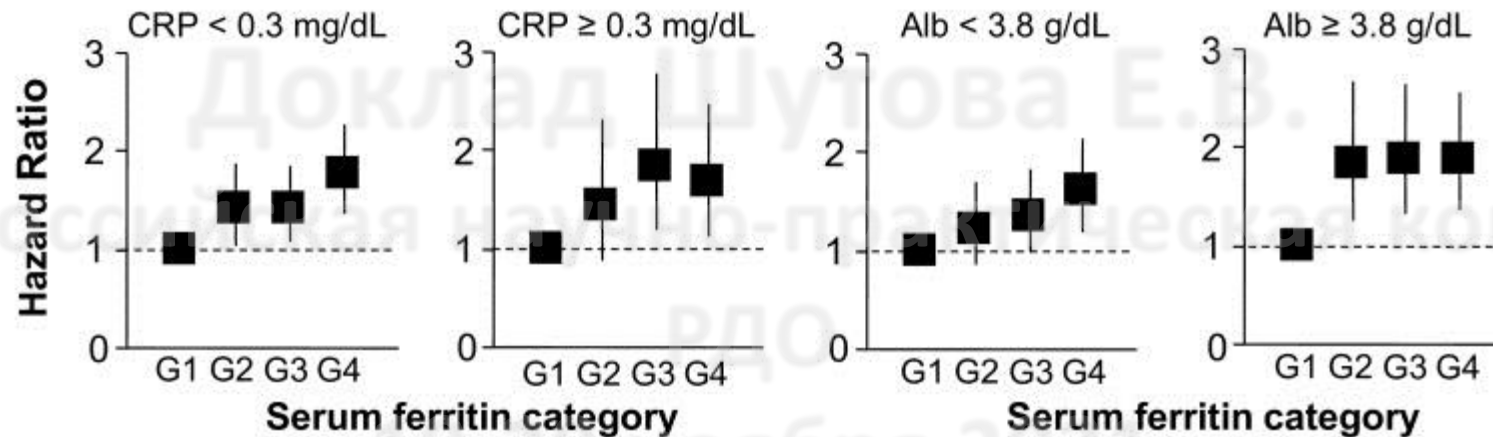


Ферритин, СРБ , сердечно-сосудистые заболевания, госпитализация и смертность

All-cause mortality



CVD Hospitalization



Serum ferritin(ng/mL): G1, <50; G2, 50-99.9; G3, 100-199.9; G4, ≥200

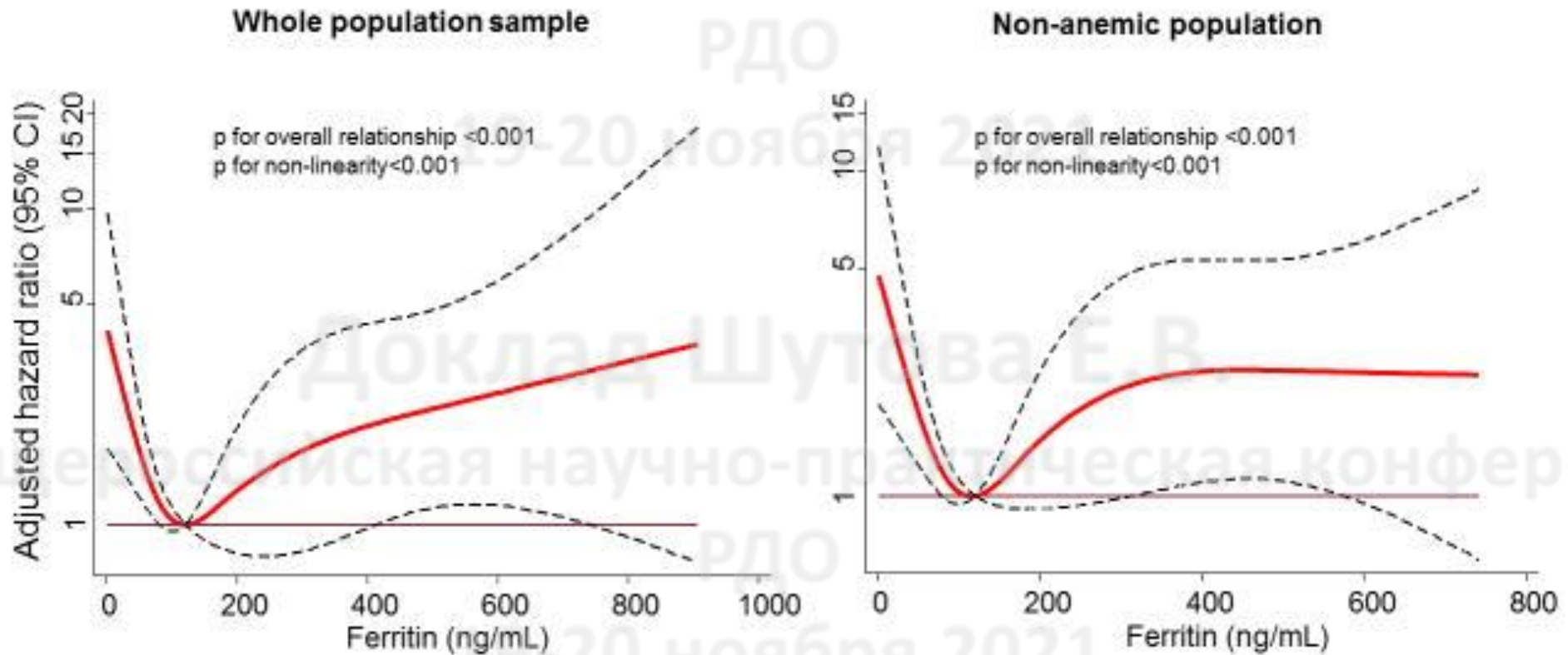
Связь уровней сывороточного ферритина со смертностью от всех причин и госпитализацией с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Outcomes	Ferritin categories (ng/mL)	Univariate analysis		Multivariate analysis ^a	
		HR	95 % CI	HR	95 % CI
All-cause mortality					
	<50	1.58	1.05–2.38	1.79	1.18–2.72
	50–99.9	1.00	Referent	1.00	Referent
	100–199.9	1.46	0.96–2.20	1.43	0.94–2.18
	≥200	1.70	1.15–2.51	1.55	1.05–2.29
CVD hospitalization					
	<50	1.00	Referent	1.00	Referent
	50–99.9	1.47	1.15–1.89	1.43	1.11–1.83
	100–199.9	1.55	1.24–1.94	1.53	1.22–1.92
	≥200	1.82	1.47–2.24	1.72	1.39–2.12

CRP C-reactive protein, CVD cardiovascular disease, HR hazard ratio, ESA erythropoiesis-stimulating agent, IV intravenous, 95 % CI 95 % confidence interval^aAdjusted for age, sex, years on dialysis, diabetes mellitus, prior CVD, body mass index, albumin, CRP, hemoglobin, and single pool Kt/V, ESA dose, and IV iron dose

[Tetsuo Shoji](#) et al. Both low and high serum ferritin levels predict mortality risk in hemodialysis patients without inflammation [Clin Exp Nephrol](#). 2017; 21(4): 685–693

Скорректированный коэффициент риска сердечной недостаточности во всей выборке населения (слева) и среди участников, не страдающих анемией (справа), в зависимости от ферритина - сплайн-регрессионный анализ (исследование ARIC, 1987-2011 гг.)



The black dashed lines represent the hazard ratios (HR) and the red line the 95%CI. Ferritin=121 ng/mL (median) was considered the reference for the whole population and Ferritin=127 ng/mL (median) for the non-anemic population (HR=1).

[Odilson M. Silvestre](#), Ferritin levels and risk of heart failure - the Atherosclerosis Risk in Communities Study [Eur J Heart Fail. 2017 Mar; 19\(3\): 340–347.](#)

Характеристики лечения почечной анемии от DOPPS среди США, Европы, Японии и наших данных

	US DOPPS	Europe DOPPS	Japan DOPPS	Hospital named after S/P/ Botkin, Moscow
Patients (n)	8510	6757	2994	380
Age (years) (mean ± SD)	62.4 ± 15.1	65.9 ± 14.9	64.9 ± 12.0	64,5±14,1
BMI (kg/m ²) (mean ± SD)	28.7 ± 7.0	26.1 ± 5.5	21.5 ± 3.5	24,1± 4.5
Hemoglobin (g/dL) (mean ± SD)	11.2 ± 1.2	11.5 ± 1.4	10.7 ± 1.2	10,9± 1.3
ESA (×1000 U/week) (mean ± SD)	15 ± 15	10 ± 8	6 ± 5	6 ± 6
IV iron (%)/dose (mg/week) (mean ± SD)	77%/75 ± 52	79%/74 ± 47	33%/32 ± 21	55%/54 ± 39
Bolus >500 mg/month in 3–4 months	Bolus 38%	Bolus 22%	Bolus 17%	-
Ferritin (ng/mL) (mean ± SD)	774 ± 467	486 ± 47	145 ± 205	220 ± 155
CRP (mg/L)	NA	6 (3–14)	1 (1–3)	3(1-10)
Crude all-cause mortality (number of deaths)	0.146/year (962)	0.139/year (757)	0.051/year (137)	0,078year

[Nephrol Dial Transplant.](#) 2018 Dec; 33(12): 2234–2244. Our data

Актуальность проблемы резистентности к лечению ЭСА

Доклад Шутова Е.В.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция

**10-20 % всех пациентов с
терминальной ХПН имеют
уровень Hb<100 g/L , несмотря на
применение ЭПО**

Доклад Шутова Е.В.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция

РДО

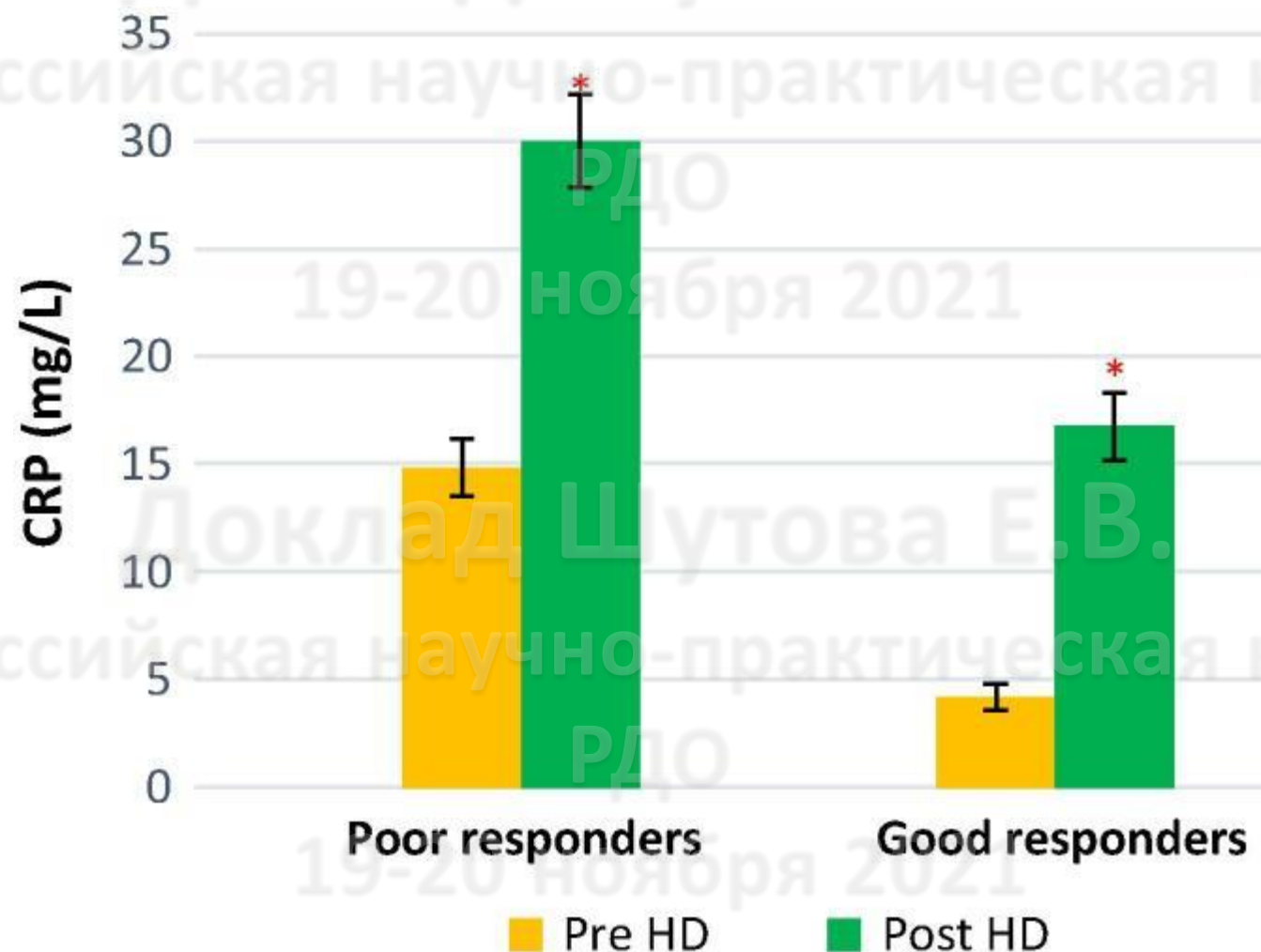
19-20 ноября 2021

Am J Kidney Dis. 2009;53(3):503–126 Nephrol Dial Transplant. 2010;25(3):914–
9. [Journal of the Formosan Medical Association Volume 113, Issue 1, January
2014, P 3-10](#)

Факторы риска развития резистентности к рчЭПО

- Абсолютный и/или функциональный дефицит железа
- **Перегрузка железом**
- Воспаление, инфекция (высокий уровень гепсидина)
- Дефицит фолиевой кислоты и витамина В 12
- Гемолиз
- Опухоли
- Malnutrition
- Неадекватный диализ (вид диализа)
- Гиперпатиреозидизм
- Ингибиторы к АПФ и БРА (блокаторы рецепторов к ангиотензину II)
- Антитела к ЭПО
- Генетический полиморфизм

Уровень С реактивного белка и ответ на терапию ЭПО

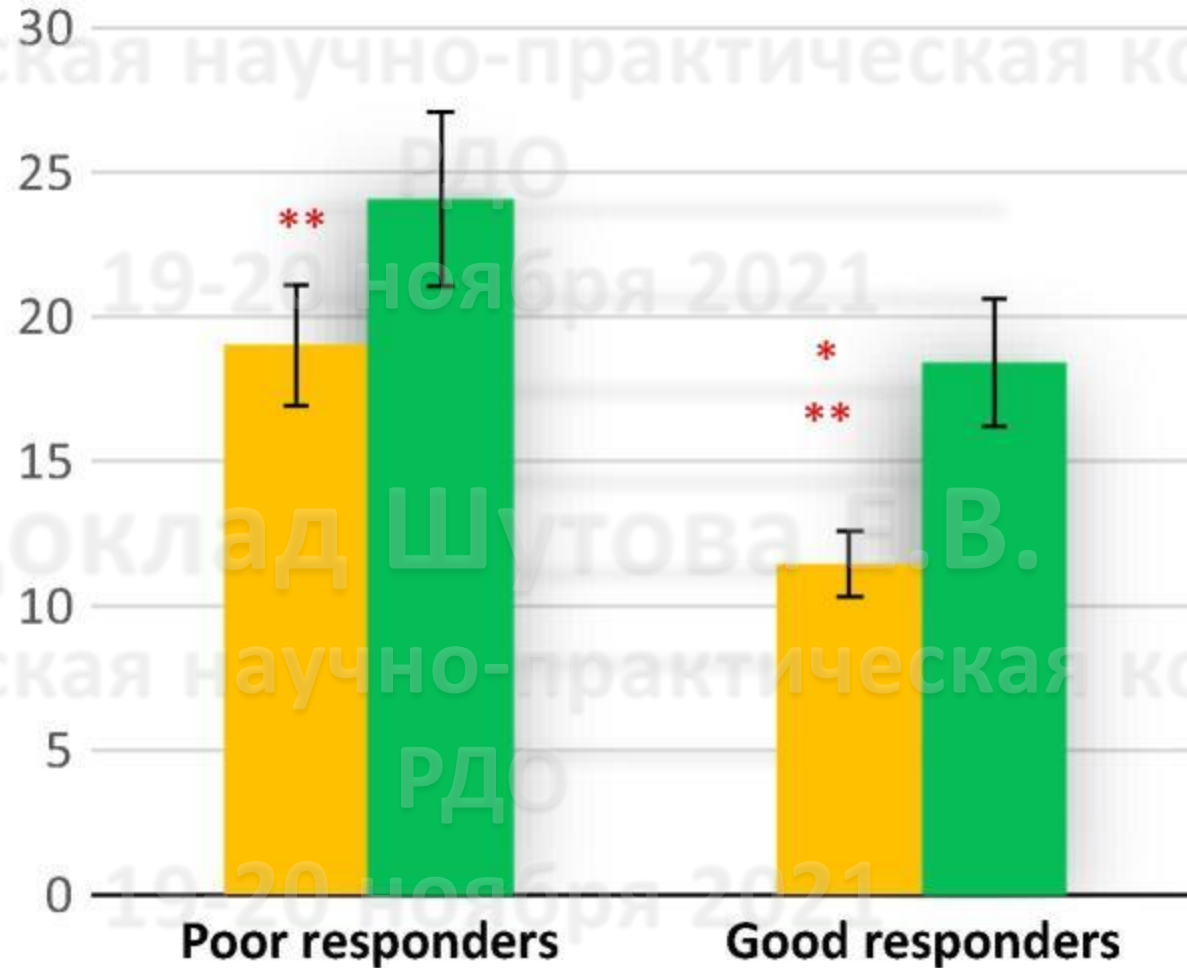


[J Adv Res. 2016 May; 7\(3\): 348–358.](#)

Уровень IL-6 и ответ на терапию ЭПО

Доклад Шутова Е.В.

XVI Общероссийская научно-практическая конференция



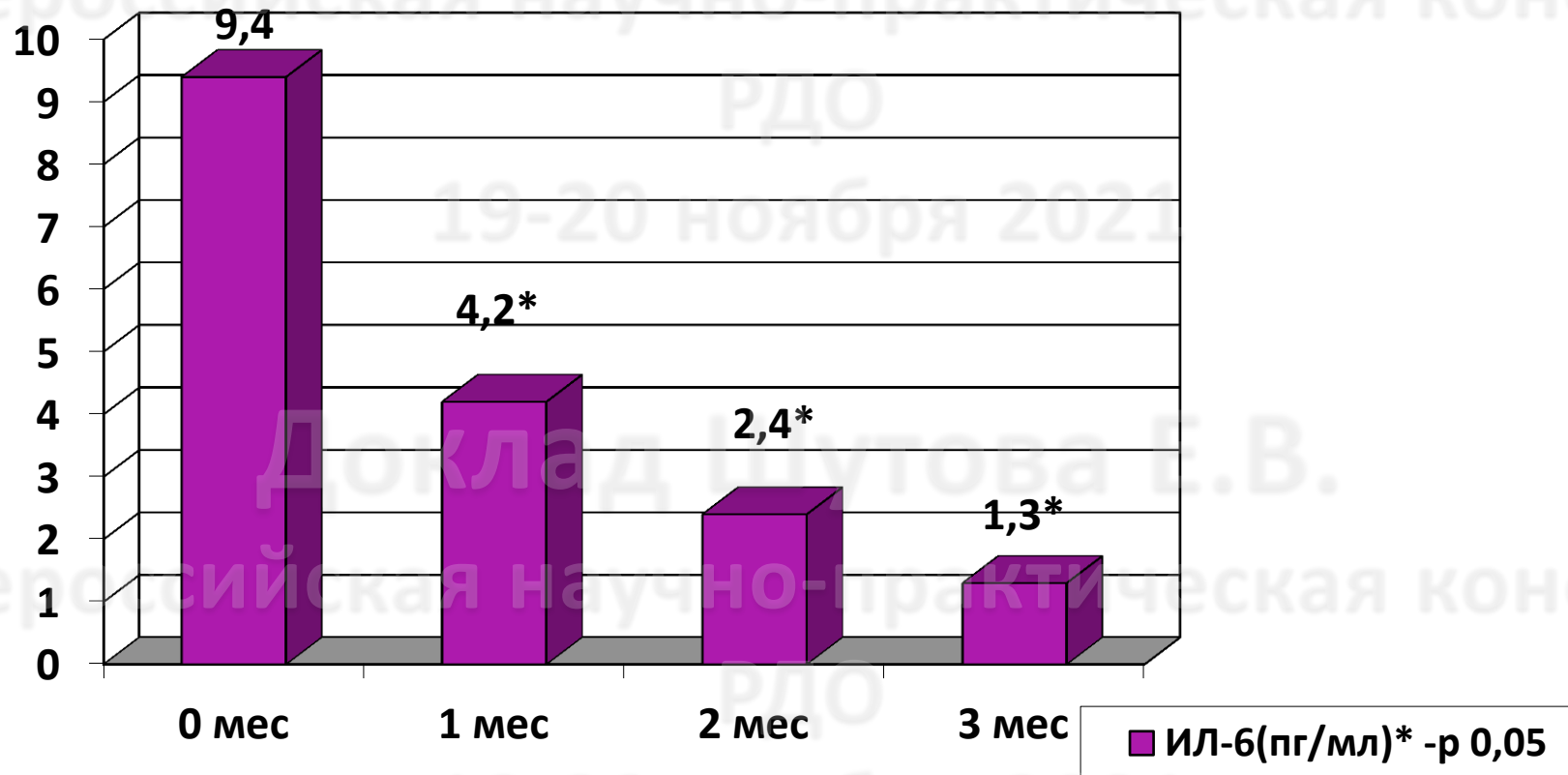
19-20 ноября 2021

Доклад Шутова Е.В.

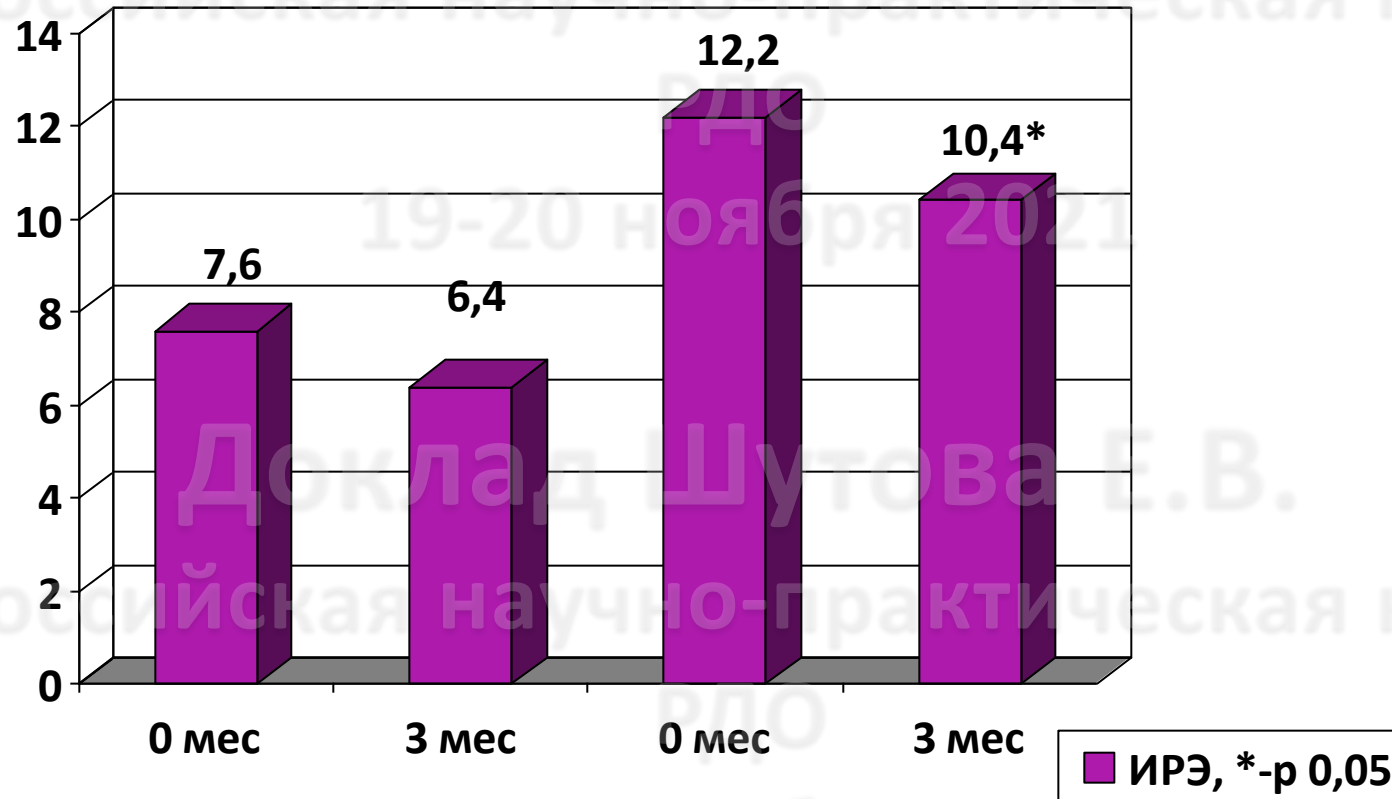
XVI Общероссийская научно-практическая конференция

Pre HD Post HD

Изменение уровня ИЛ-6 в крови при использовании диализатора из полисульфона, покрытого вит. Е.

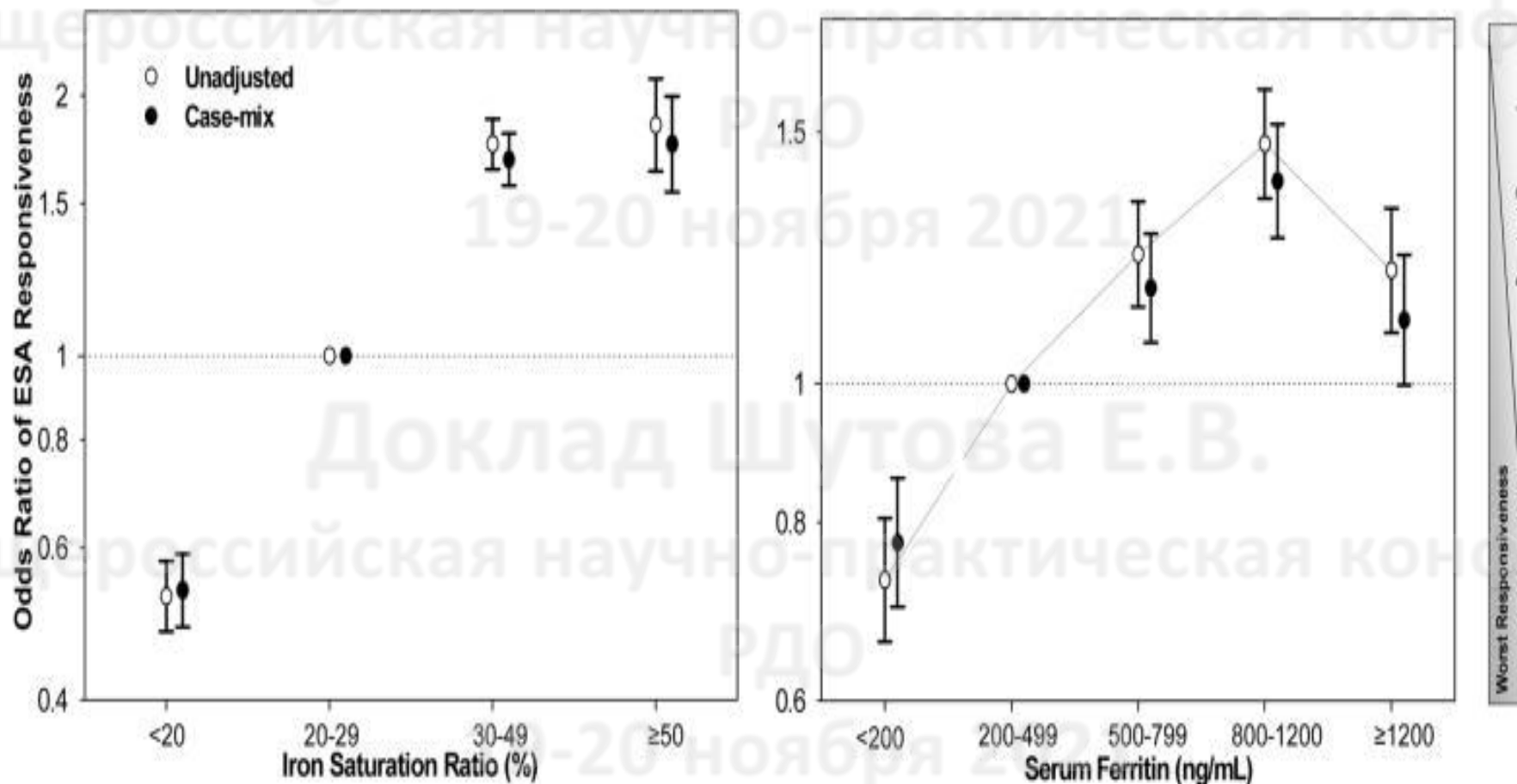


Изменение уровня индекса резистентности при использовании полисульфонового диализатора с покрытием Vit. E



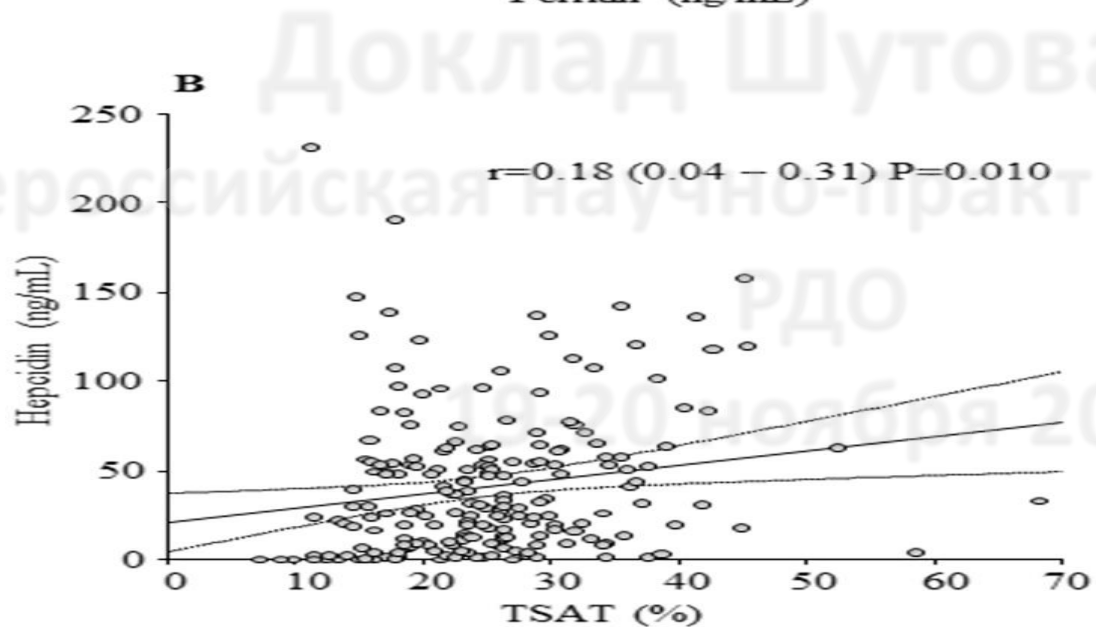
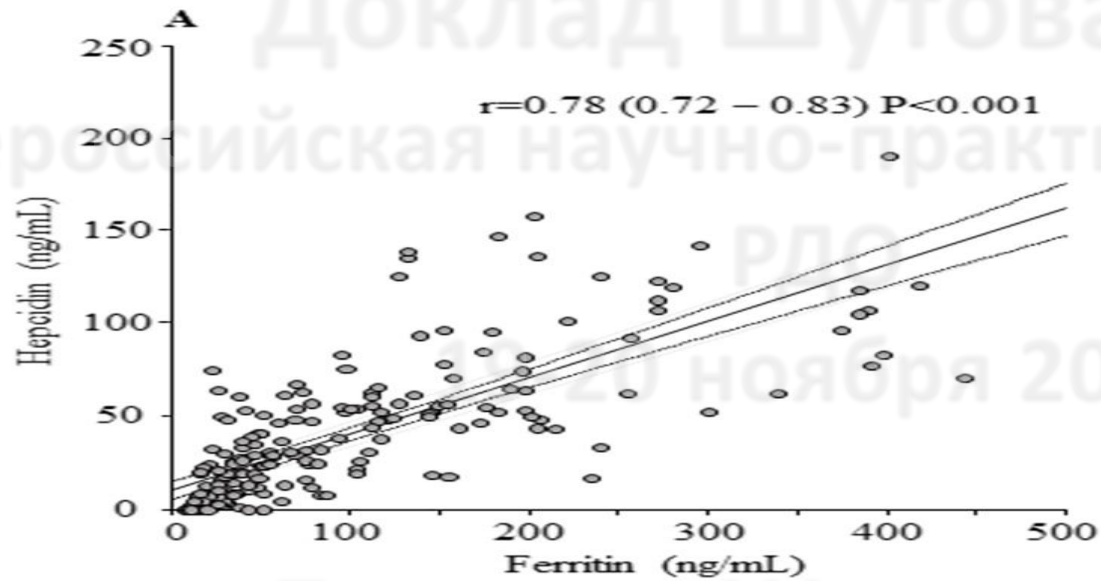
J. Clinical Nephrology No. 3, 2018, P. 41-47
Shutov E et al.

Предикторы резистентности к ЭСА у пациентов, находящихся на гемодиализе



[Kamyar Kalantar-Zadeh, Am J Kidney Dis. 2009 May; 53\(5\): 823–834.](#)

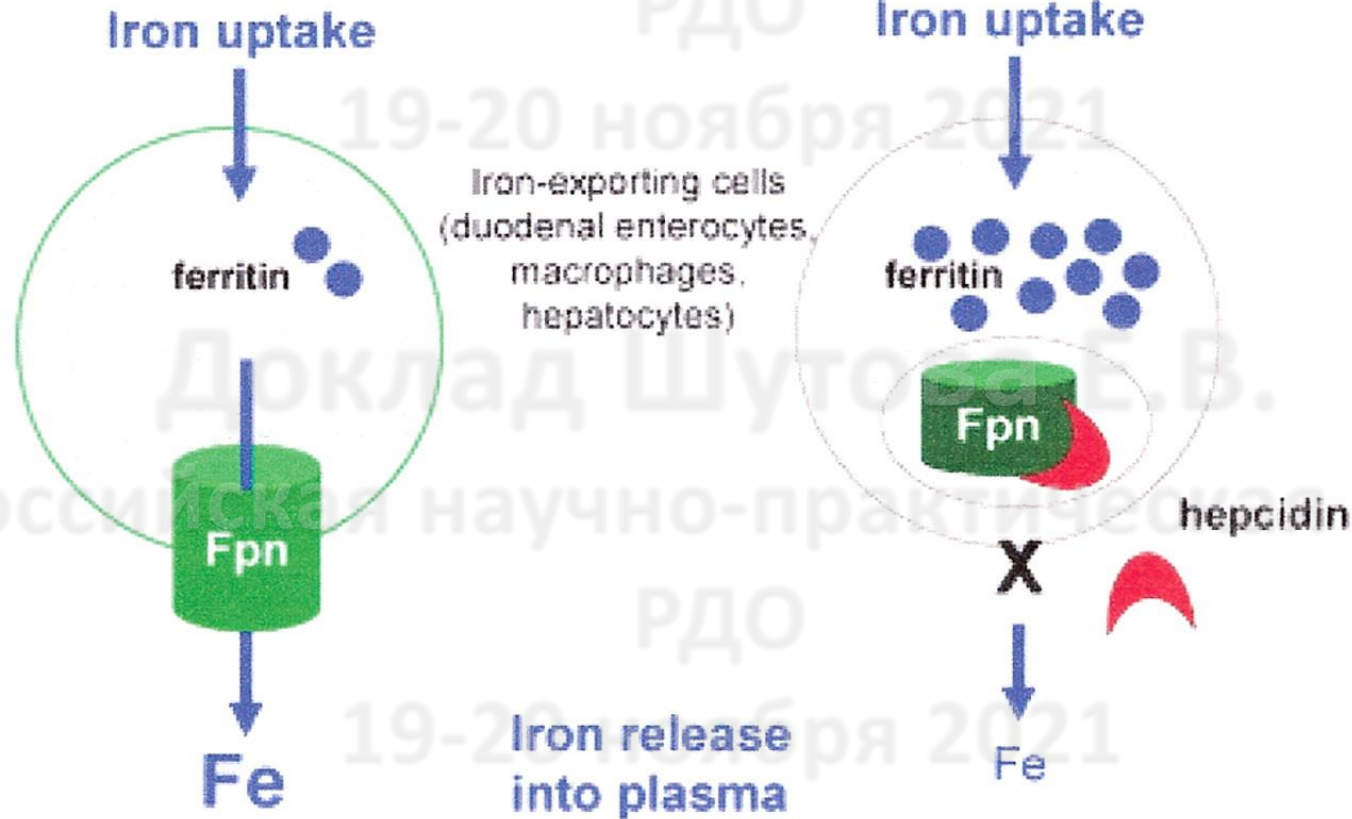
Корреляция гепсидина и ферритина, НТЖ



Эффект гепсидин-ферропортин взаимодействия на экспорт Fe

Low hepcidin

High hepcidin



Механизмы негативного воздействия высоких доз железа

Доклад Шутова Е.В.

Введение железа дополнительно увеличивает уровень гепсидина и препятствует рециркуляции железа из стареющих эритроцитов и снижает поступление железа в эритробласты.

Увеличение количества активных форм кислорода, вызванное перегрузкой костного мозга железом, может снизить потенциал пролиферации предшественников эритроидов и нарушить мезенхимальные стволовые клетки КОСТНОГО МОЗГА.

[Takeshi Nakanishi](#), [Tomoko Kimura](#), [Takahiro Kuragano](#) The Hepcidin-Anemia Axis: Pathogenesis of Anemia in Chronic Kidney Disease *Contrib Nephrol.* 2019;198:124-134

[Yuchen Zhang](#), [Wenjing Zhai](#), [Mingfeng Zhao](#) et al. Effects of Iron Overload on the Bone Marrow Microenvironment in Mice. [PLoS One.](#) 2015; 10(3): e0120219.

Правильный уровень ферритина и НТЖ?

ЛУЧШАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЫЛА У
ПАЦИЕНТОВ, ИМЕВШИХ УРОВЕНЬ
ФЕРРИТИНА - 30-80 НГ/МЛ,
НТЖ БОЛЬШЕ 20%

[Am J Nephrol.](#) 2014;40(6):561-70. **Low levels of serum ferritin lead to adequate hemoglobin levels and good survival in hemodialysis patients.**

Терапия высокими дозами ЭСА может увеличить риск смерти, инсульта и прогрессирования ХПН¹⁻⁴

Исследование	Hb (g/dL) группы	Продолжительность (месяцы)	Результаты
NORMAL HAEMATOCRIT TRIAL (N = 1233) ¹	–	29	<ul style="list-style-type: none"> • 30% повышение риска смерти или нефатального ИМ (ОР 1,3; 95% ДИ от 0,9 до 1,9) в группе с более высоким гематокритом • Прекращено досрочно
CREATE (N = 603) ²	10.5–11.5 13–15	36	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие улучшения исходов ССЗ в группе с более высоким гемоглобином
CHOIR (N = 1432) ³	11.3 13.5	16	<ul style="list-style-type: none"> • На 48% выше риск смерти (P = 0,07) в группе с более высоким уровнем гемоглобина • Прекращено досрочно
TREAT (N = 4038) ⁴	13.0 9.0	29	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенный риск инсульта (ОР 1,92; 95% ДИ от 1,38 до 2,68; P <0,001) в группе с более высоким гемоглобином

Доверительный интервал; ЭСА, эритропоэтин-стимулирующие агенты; Hb, гемоглобин; ОР, отношение рисков.

Четыре ключевых исследования показали, что более высокие уровни гемоглобина, достигнутые с помощью ЭСА, были связаны с неблагоприятными исходами.

1. Besarab A, et al. *N Engl J Med.* 1998;339:584–590;
2. Drueke T, et al. *N Engl J Med.* 2006;355:2071–2084;
3. Singh AK, et al. *N Engl J Med.* 2006;355:2085–2098;
4. Pfeffer MA, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:2019–2032.

Нерешенные вопросы и надежда на будущее

- 1) Преодоление резистентности за счет значительного увеличения дозы ЭСА и железа приводит к отрицательным результатам.
- 2) Целевые уровни ферритина и TSAT не определены
3. Внедрение новых классов препаратов для лечения анемии, использование пролонгированных стимуляторов эритропоэза (меньшие дозы), изучение генетических маркеров ЭПО резистентности

*Robert Provenzano, Evgeny Shutov, Liubov Eremeeva et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. [https:// doi.org/10.1093/ndt/ \) grab051](https://doi.org/10.1093/ndt/) grab051)

Evgeny Shutov ; Władysław Sułowicz² ; Ciro Esposito et al. Roxadustat for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients Not on Dialysis: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (ALPS) Nephron Dial. Transplant (2021)1-11

ЭСА короткого и длительного действия

Препарат	Торговое наз-е	Длит. действия	Показания
ПЕРВОЕ ПОКОЛЕНИЕ¹⁻³			
Эпоэтин альфа	Eprex® (Janssen)	Короткого действия	Анемия при ХБП (взрослые и дети в возрасте от 1 до 18 лет на ГД; пациенты на ПД; пациенты с почечной недостаточностью, еще не проходящие диализ)
Эпоэтин бета	Recormon® (Roche)	Короткого действия	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с ХБП; • Онкологические пациенты, получающие химиотерапию; • Поддерживающая терапия при аутологичном переливании крови; • Профилактика анемии недоношенных у младенцев.
ВТОРОЕ ПОКОЛЕНИЕ^{3,4}			
Дарбэпоэтин альфа	Aranesp® (Amgen)	Длительного действия	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с ХБП; • Онкологические пациенты, получающие химиотерапию; • Поддерживающая терапия при аутологичном переливании крови
ТРЕТЬЕ ПОКОЛЕНИЕ^{3,5}			
Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (CERA)	Mircera® (Roche)	Long-acting	Анемия при ХБП

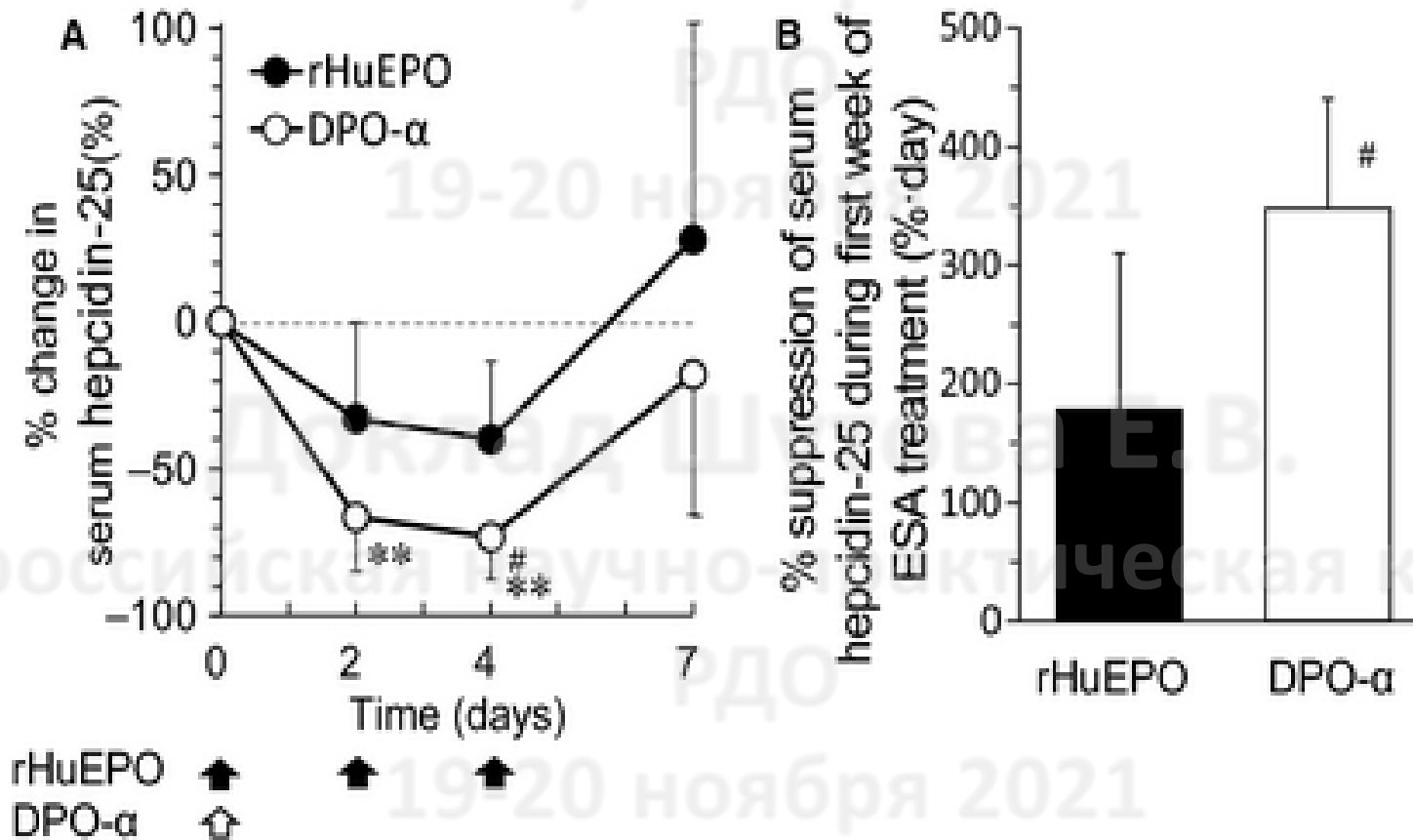
CERA, continuous erythropoietin receptor activator; CKD, chronic kidney disease; ESA, erythropoietin-stimulating agent; HD, haemodialysis; PD, peritoneal dialysis.

1. Eprex® Summary of Product Characteristics. Janssen-Cilag. 2014; 2. NeoRecormon® Summary of Product Characteristics. Roche. 2018. 3. Aapro M, et al. *Front Pharmacol.* 2018;9:1498;

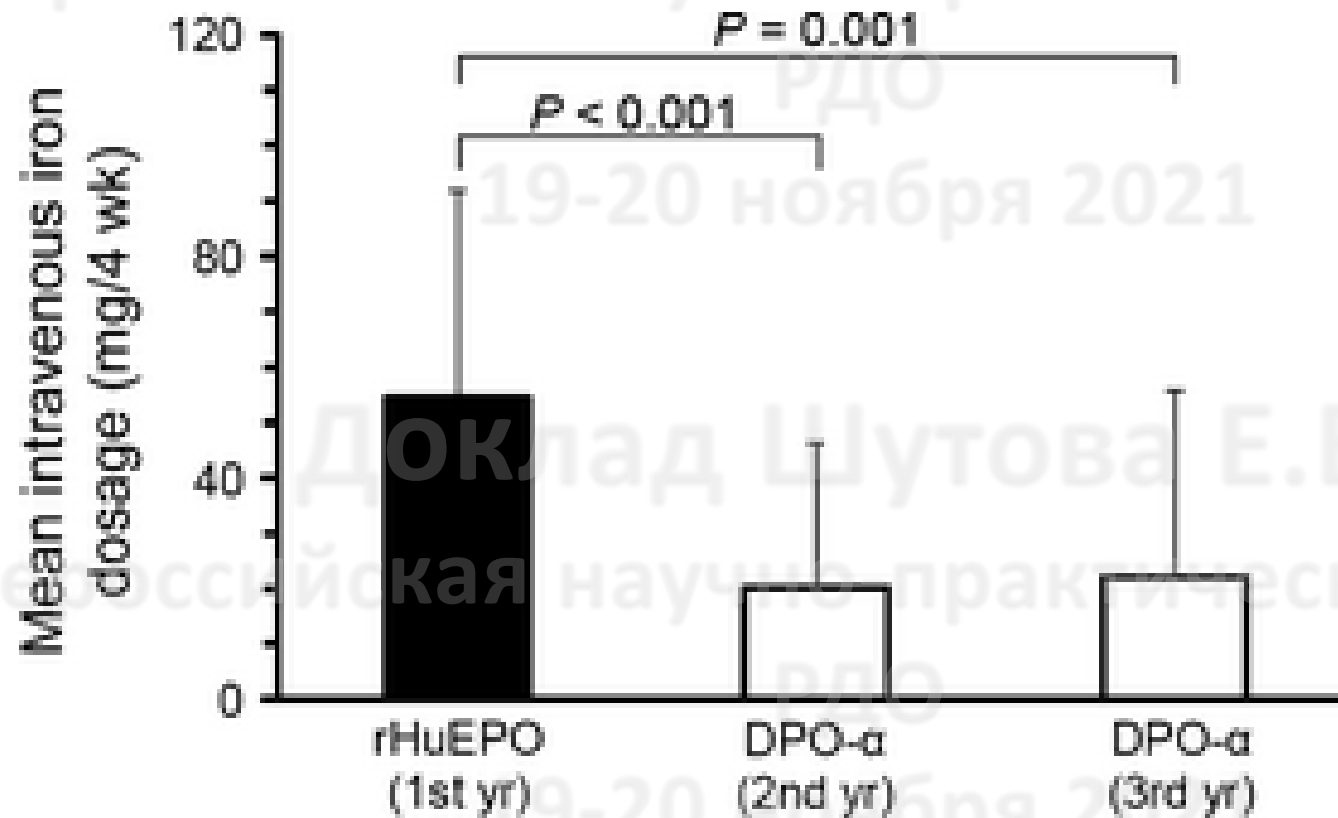
4. Aranesp® Summary of Product Characteristics. Amgen. 2019; 5. Mircera® Summary of Product Characteristics. Roche. 2019; 6. Retacrit® Summary of Product Characteristics. Hospira. 2020;

7. Abseamed® Summary of Product Characteristics. Medice. 2019; 8. Binocrit® Summary of Product Characteristics. Sandoz. 2019; 9. Epoetin Alfa Hexal® Summary of Product Characteristics. Hexal. 2019.

Эффект дарбопэтина и эритропэтина на уровень гепсидина у больных на гемодиализе

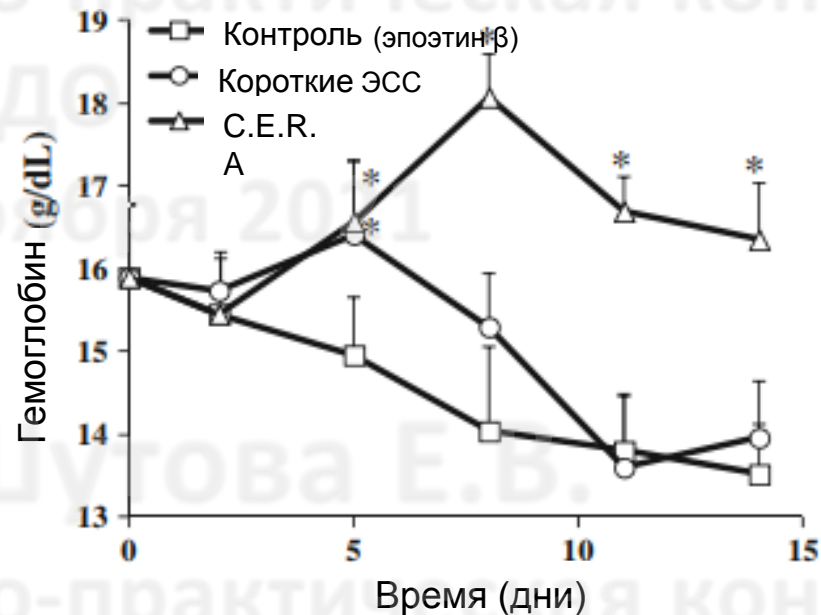
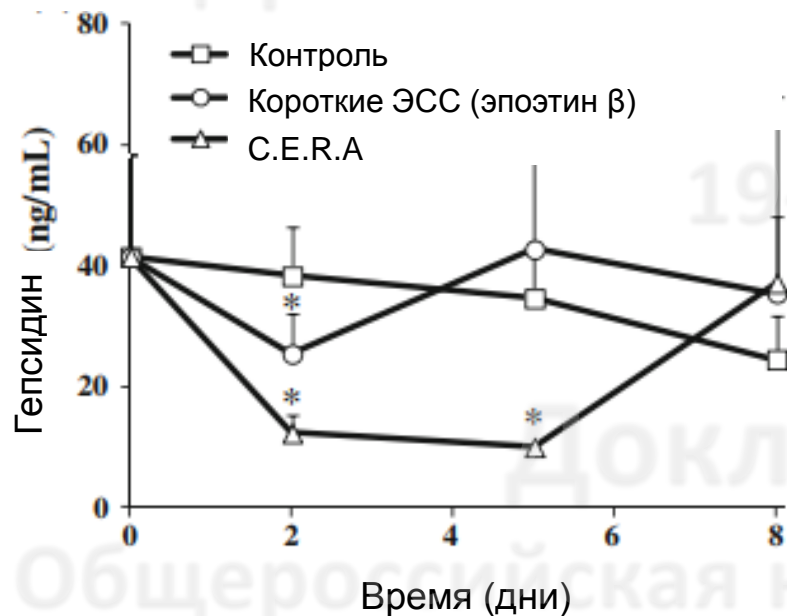


Эффект дарбопозтина на дозы Fe для поддержания уровня железа в целевых значениях



СERA уменьшает потребность в железе, благодаря эффективному использованию депонированного в организме железа вследствие уменьшения гепсидина.

Доказательство. Применение пролонгированного ЭПО (С.Е.Р.А.) снижает концентрацию гепсидина в сыворотке крови и повышает утилизацию железа и может дополнительно усиливать эритропоэз



Результаты: исследователи проанализировали регуляцию регуляторного гормона железа гепсидина путем лечения ЭСС на модели трансплантации костного мозга у мышей. После лечения мышей непрерывным активатором рецептора эритропоэтина (С.Е.Р.А.), рчЭПО-β или карбамилированным рчЭПО-β концентрации гепсидина в сыворотке введения рчЭПО анализировали на мышах, подвергнутых полному облучению тела с последующей трансплантацией костного мозга. Введение С.Е.Р.А. вызывало длительное снижение уровня гепсидина в сыворотке. Снижение уровня циркулирующего гепсидина после введения рчЭПО не наблюдалось у облученных мышей.

Вывод: С.Е.Р.А. оказывает более устойчивое влияние на снижение уровня гепсидина и увеличение содержания и доступности железа в течение более длительного времени по сравнению с рчЭПО.

Класс препаратов HIF-PHI

4. Ингибитор пролил-гидроксилазы, индуцируемого гипоксией фактора (HIF-PHI)

- Это новый класс препаратов, разработанный для лечения анемии при ХБП
- Индуцируют таргетный ген эритропоэза
- HIF-PHI
 - Повышают Hb
 - Снижают гепсидин
 - Снижают нарушение регуляции железа
 - Снижают уровни холестерина

RCT

Roxadustat for anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients

Background



Erythropoietin-stimulating agents and iron therapy are the standard treatment for CKD-related anaemia until novel therapy, HIF-PHIs



Roxadustat is an oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor (HIF-PHI) effective in treating CKD anaemia

Methods



European multicenter double-blind trial



18+

Age ≥ 18



CKD 3–5 (non-dialysis)
n = 594



Roxadustat or placebo $\times 3$ weekly



Roxadustat
n = 391

Placebo
n = 203

Primary endpoints

Results (roxadustat vs. placebo)



EMA

Hemoglobin response at 24 weeks

OR 34.74
(20.48–58.93)
 $p < 0.001$



FDA

Mean changes in hemoglobin over weeks 28–52

+1.692 g/dL
(1.52–1.86)
 $p < 0.001$

Safety profile



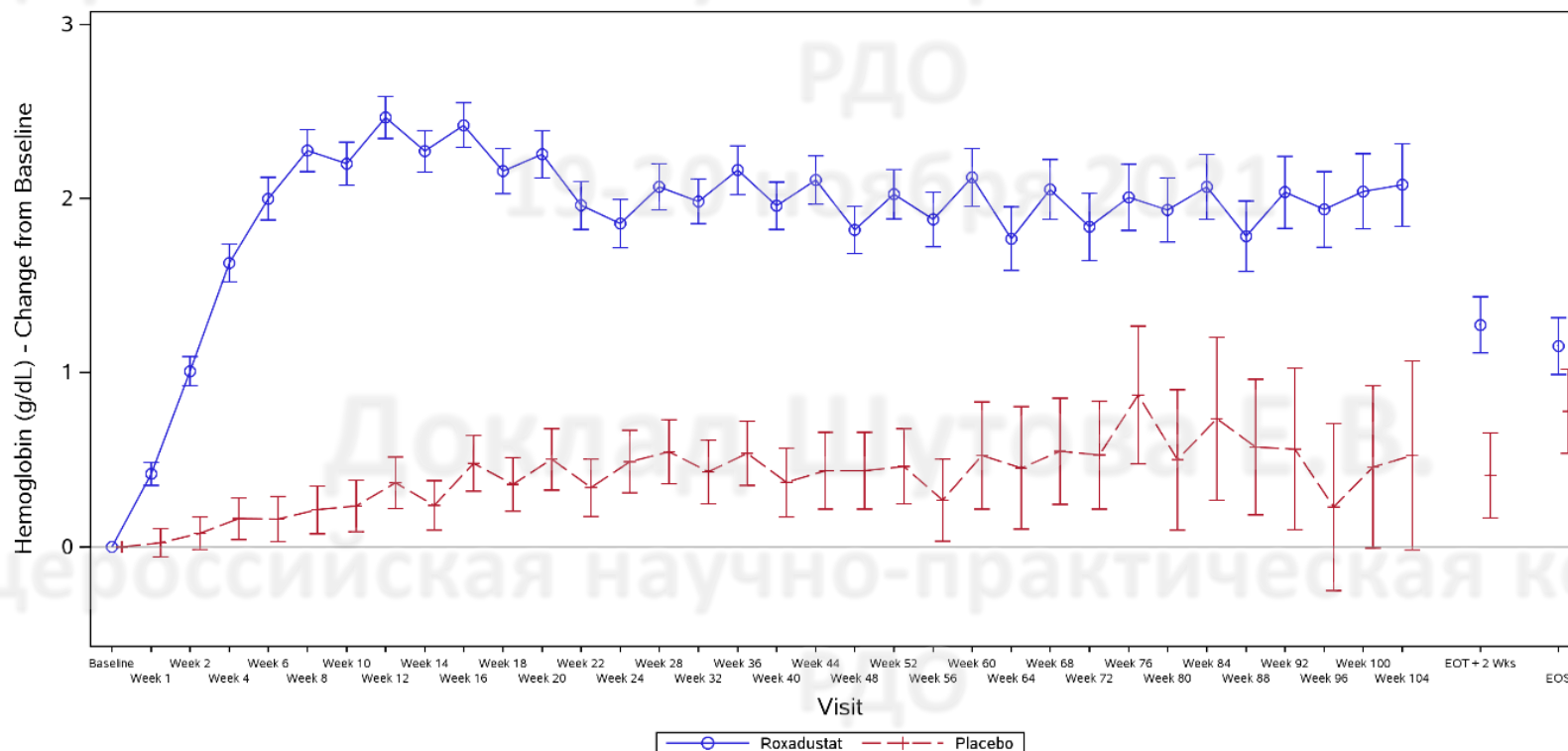
Adverse events

87.7% vs. 86.7%

Conclusion

Roxadustat was well tolerated and superior to placebo for the treatment of CKD-related anemia in patients not on dialysis

Среднее изменение гемоглобина по сравнению с исходным уровнем независимо от использования спасительной терапии (все рандомизированные пациенты)



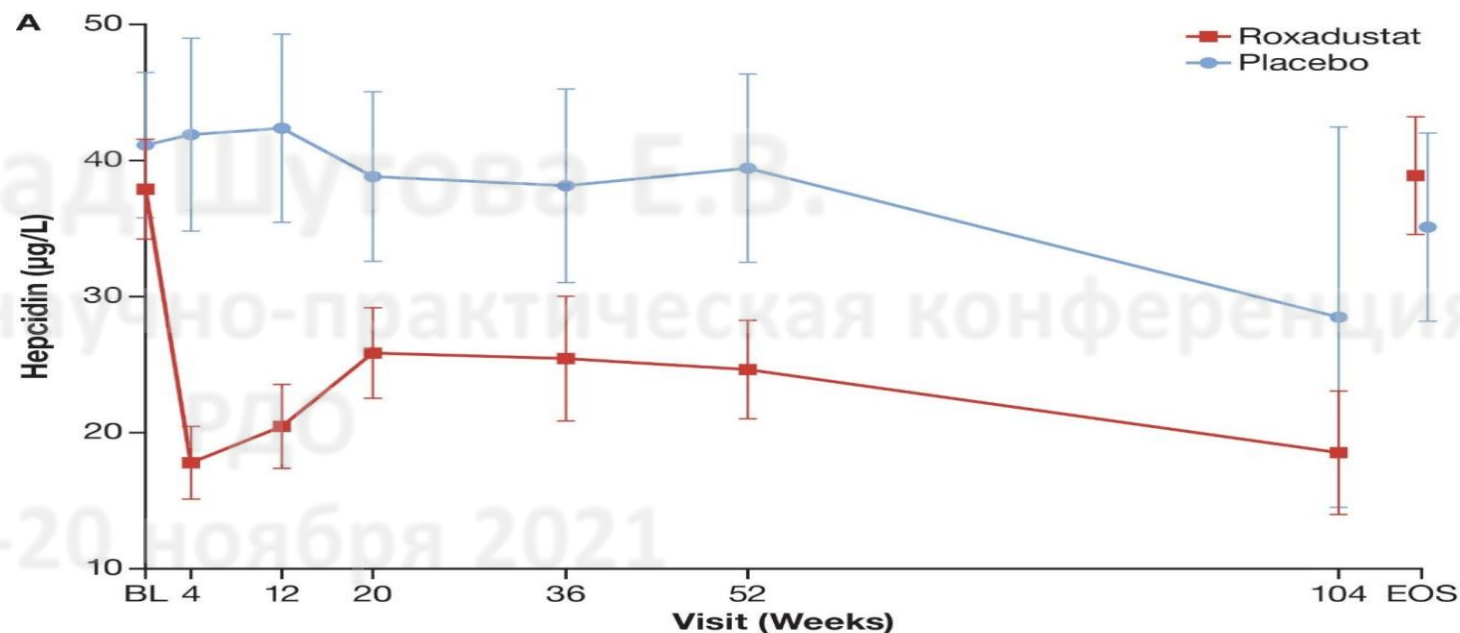
Number of Subjects

Roxadustat	391	372	364	360	350	348	337	338	333	321	317	311	313	309	303	303	294	293	279	285	273	222	200	176	174	159	159	148	147	137	129	126	124	113	257	263
Placebo	203	193	195	189	186	188	184	181	176	175	163	152	150	144	146	137	131	127	125	120	119	80	70	56	50	50	47	44	37	31	32	32	30	29	125	129

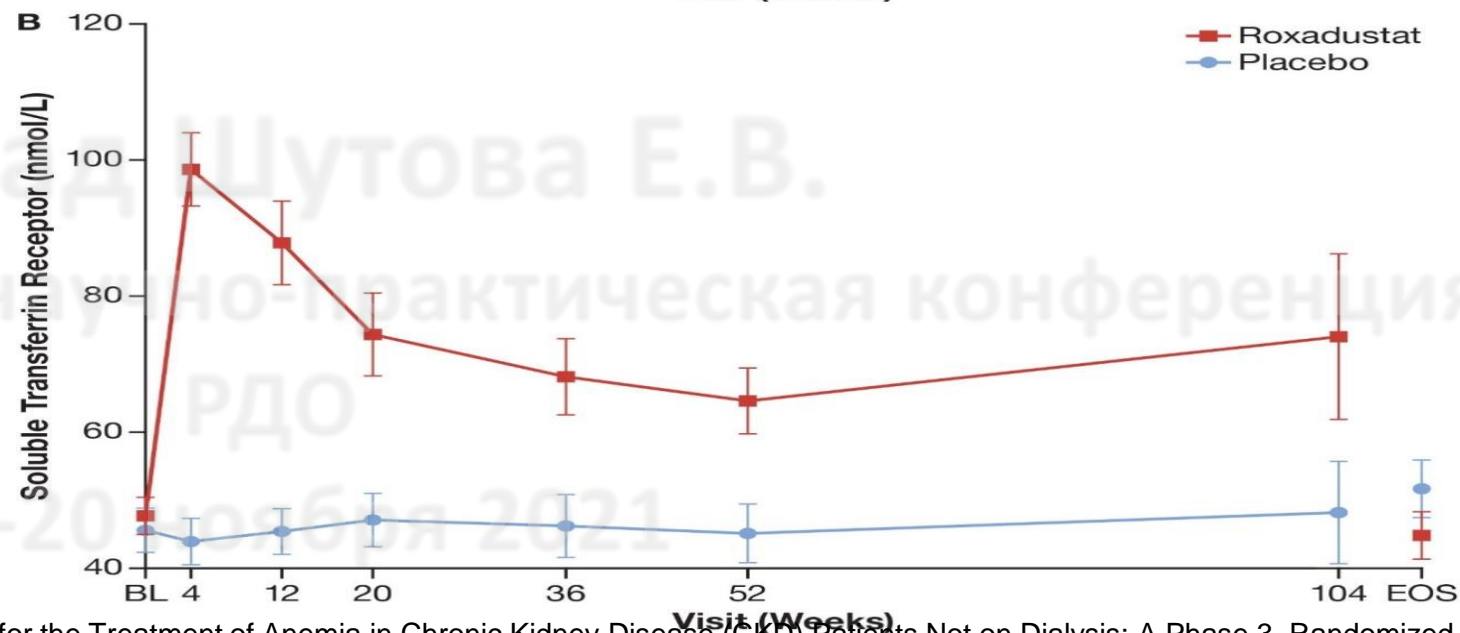
Nephrol Dial Transplant, gfab057, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab057>

На 20 ноября 2021 года роксадустат не зарегистрирован на территории РФ. Источник: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Mean (\pm 95% CI) Plot of Hepcidin (A) by Visit (Full Analysis Set)



Mean (\pm 95% CI) Plot of Soluble Transferrin Receptor (B) by Visit (Full Analysis Set)



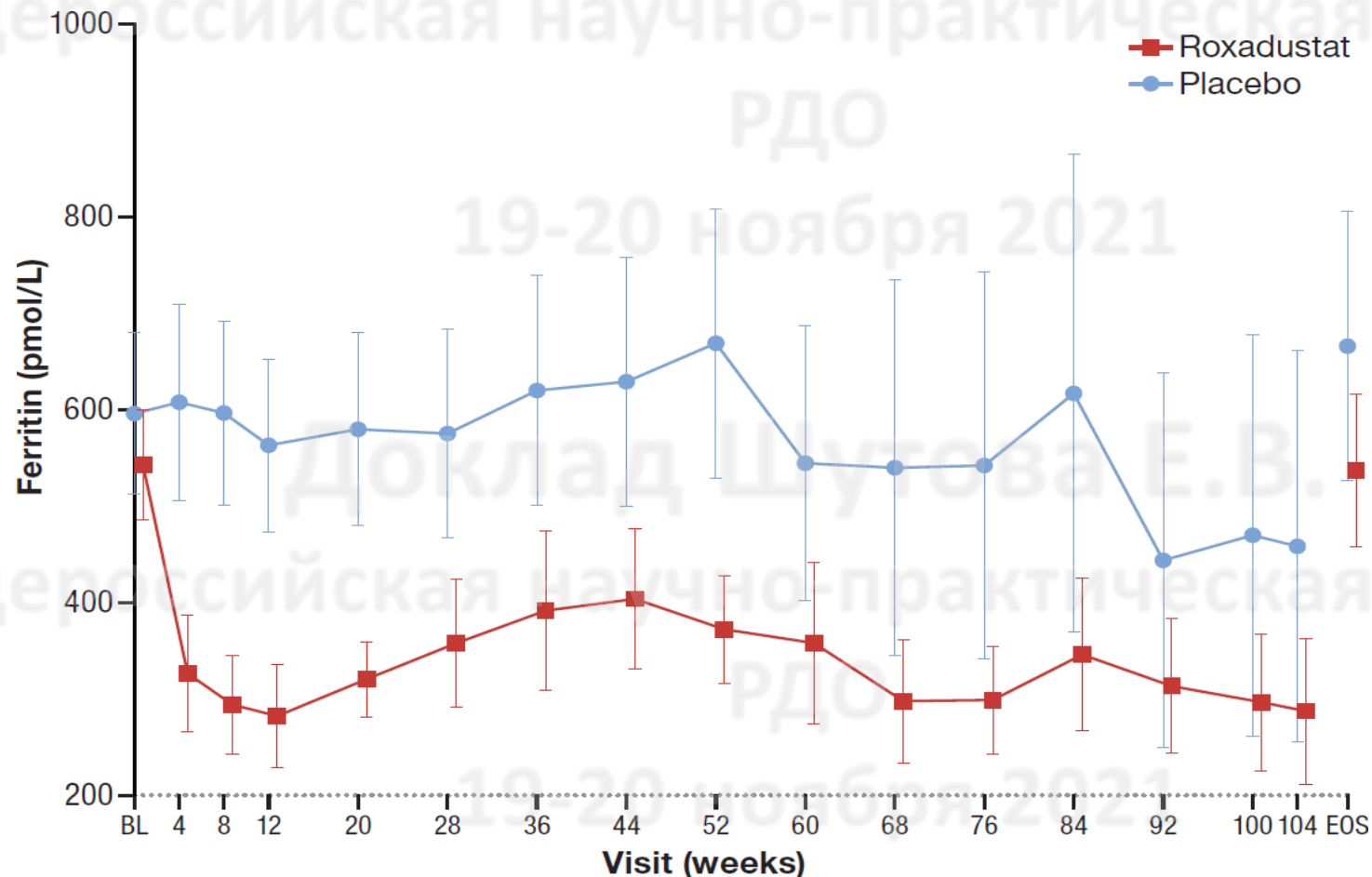
Evgeny Shutov ; Władysław Sułowicz² ; Ciro Esposito et al. Roxadustat for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients Not on Dialysis: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (ALPS) Nephron Dial. Transplant (2021)1-11

На 20 ноября 2021 года роксадустат не зарегистрирован на территории РФ. Источник: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Оценка изменений вторичных целей

Цели (вторичные)	Параметры	Результат	Результат 95% ДИ P-
Гб	Изменение гемоглобина от исходного уровня до среднего уровня гемоглобина (г / дл) на 28–36 неделях	Превосходство	1.599 (1.41, 1.78) P<0.001
ЛНП	Изменение от исходного уровня холестерина ЛПНП до среднего уровня холестерина ЛПНП (ммоль / л) на 12-28 неделе	Превосходство	-0.701 (-0.83, -0.57) P<0.001
Спасительная терапия	Использование и время использования спасительной терапии	Превосходство	0.238 (0.17, 0.33) P<0.001

Динамика изменения ферритина



Evgeny Shutov ; Władysław Sułowicz² ; Ciro Esposito et al. Roxadustat for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients Not on Dialysis: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (ALPS) Nephron Dial. Transplant (2021)1-11

На 20 ноября 2021 года роксадустат не зарегистрирован на территории РФ. Источник: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Выводы

- Это исследование достигло своей основной цели, продемонстрировав превосходство роксадустата по эффективности по сравнению с плацебо с точки зрения как скорости ответа, так и изменения гемоглобина по сравнению с исходным уровнем на 28-52 неделе.
- В последовательно тестируемых ключевых вторичных конечных точках превосходство над плацебо было продемонстрировано в отношении изменения гемоглобина по сравнению с исходным уровнем на 28–36 неделях, изменения холестерина ЛПНП, снижения гепсидина, увеличения уровней растворимых рецепторов трансферрина и времени до использования спасительных препаратов.
- Профиль безопасности, наблюдаемый в этом исследовании, в целом был сопоставим между роксадустатом и плацебо в течение 104 недель.

Evgeny Shutov ; Władysław Sułowicz² ; Ciro Esposito et al. Roxadustat for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients Not on Dialysis: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (ALPS) Nephron Dial. Transplant (2021)1-11

На 20 ноября 2021 года роксадустат не зарегистрирован на территории РФ. Источник: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Randomized Clinical Trial

Roxadustat for Anemia in Patients with End-Stage Renal Disease Incident to Dialysis

Methods



1043 patients

- On dialysis for 2 weeks to ≤4 months prior to randomization
- Hb ≤ 10.0 g/dL
- No ESA for > 3 weeks within preceding 12 weeks



70 mg or 100 mg
Tiw oral roxadustat

n=522

Dose titrated
to Hb 11±1 g/dL

1:1

R



Parenteral
epoetin alfa

n=521

Dosed per local
prescribing
information

Outcomes



Mean change from baseline
in Hb over weeks 28–52



Difference +0.18 g/dL with
roxadustat vs. epoetin alfa
 $P=0.0005^*$

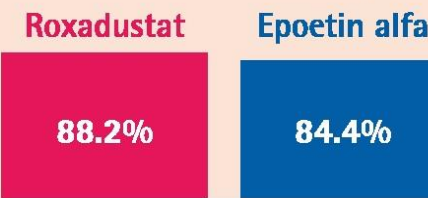
*For superiority testing



AE rates were comparable
between treatment groups



Hb response[†] during first 24 weeks
without rescue therapy



Roxadustat was non-inferior
to epoetin alfa

[†]Hb response defined as Hb ≥ 11.0 g/dL
and an increase of ≥ 1.0 g/dL in patients
with baseline > 8.0 g/dL, or ≥ 2.0 g/dL
in patients with baseline ≤ 8.0 g/dL

Conclusion

Roxadustat was efficacious in correcting and maintaining hemoglobin levels compared with epoetin alfa. Roxadustat had an acceptable safety profile.

Ежемесячное внутривенное введение железа

Доклад Шутова Е.В.

	Roxadustat (n=522)	Epoetin Alfa (n=513)	Treatment Difference (Roxadustat – Epoetin Alfa)
IV iron, mg, mean (SD)	58.14 (110.58)	88.67 (122.49)	
(95% CI)	(76.21, 100.06)	(106.83, 131.03)	(-44.45, -17.13)
P			<0.00001

CI, confidence interval; FAS, full analysis set; SD, standard deviation

Роксадустат для лечения анемии у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих диализ

Требования к дозировке роксадустата были одинаковыми у пациентов с СРБ > нормы и у пациентов с нормальным уровнем СРБ. Обе подгруппы достигли сопоставимых уровней гемоглобина. Напротив, средние дозы эпоэтина альфа, усредненные в течение первых 52 недель лечения, были выше у пациентов с исходным уровнем СРБ > N по сравнению с пациентами с нормальным уровнем СРБ для поддержания аналогичных уровней гемоглобина. Разница между подгруппами составила -15,1 МЕ / кг ($P=0.0088$).

Nephrol Dial Transplant, gfab051, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab051>

На 20 ноября 2021 года роксадустат не зарегистрирован на территории РФ. Источник: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Объединенные региональные результаты эффективности и безопасности роксадустата по сравнению с плацебо / дарбэпоэтином альфа при лечении анемии у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих диализ

Methods: Результаты трех двойных слепых исследований фазы 3, сравнивающих роксадустат и плацебо у пациентов с анемией и ХБП 3-5 стадии, были объединены и сопоставлены с результатами открытого исследования, сравнивающего роксадустат с ДА в той же популяции. Результаты эффективности сравнивали в трех регионах (Европа, США и другие) в плацебо-контролируемых исследованиях и в двух регионах (Западная Европа / Израиль и Центральная / Восточная Европа) в контролируемом исследовании

Results: Всего было рандомизировано 4886 пациентов (2709 роксадустат; 1884 плацебо; 293 ДА).

Conclusion: В Европе, США и других странах у пациентов с анемией и ХБП 3–5 стадий роксадустат был более эффективным, чем плацебо, для коррекции уровня гемоглобина. Он был так же эффективен, как и ДА для коррекции гемоглобина, но более эффективен, чем ДА для создания ответа на гемоглобин без спасительной терапии в Западной Европе / Израиле и Центральной / Восточной Европе. Заболеваемость отдельными НЯ была низкой во всех регионах.

Dimkovic N et al. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(Suppl 1):i50-i51, FC073
doi: 10.1093/ndt/gfab118.002

Объединенные результаты эффективности и сердечно-сосудистой безопасности 3 плацебо-контролируемых и 1 дарбэпоэтин альфа-контролируемых исследований роксадустата для лечения анемии у пациентов с недиализзависимым хроническим заболеванием почек

- Этот анализ был проведен для проверки согласованности результатов эффективности и сердечно-сосудистой безопасности роксадустата по сравнению с плацебо или дарбэпоэтином альфа (ДА) у пациентов с недиализзависимой хронической болезнью почек.
- Роксадустат корректировал гемоглобин более эффективно, чем плацебо, и по сравнению с ДА у пациентов с анемией и ХБП 3-5 стадии. Сердечно-сосудистая безопасность была сопоставима между роксадустатом, ДА и плацебо.

Barratt J et al. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(Suppl 1):i51, FC074
doi: 10.1093/ndt/gfab118.003

ВЫВОДЫ (1)

- Анемия является важным осложнением ХБП,
- Почти 50% недиализных пациентов с ХБП страдают ренальной анемией. Многие из них не получают необходимого лечения.
- Анемия может иметь серьезные последствия, если не происходит адекватного лечения.
- в/в железо и в/в-п/к ЭПО предпочтительны для лечения.
- HIF-PHI – новый класс препаратов для перорального приема, с простым методом дозирования.
- Эти препараты хорошо переносятся, а возможные нежелательные явления в исследованиях соответствовали уровню плацебо.
- HIF-PHI могут быть клинически важны для пациентов с ХБП 3-5 стадии.

ВЫВОДЫ(2)

1. Определить целевые уровни железа (ферритин, НТЖ)
2. Добавить в рекомендации по лечению анемии новую группу препаратов: ингибиторы **НГФ-пролилгидроксилазы** для лечения анемии при хронической болезни почек (ХБП).

Преимущества:

- 1) снижение уровня гепсидина;
- 2) увеличение мобилизации внутренних запасов железа;
- 3) хорошая эффективность независимо от воспаления;
- 4) Снижение уровня холестерина