

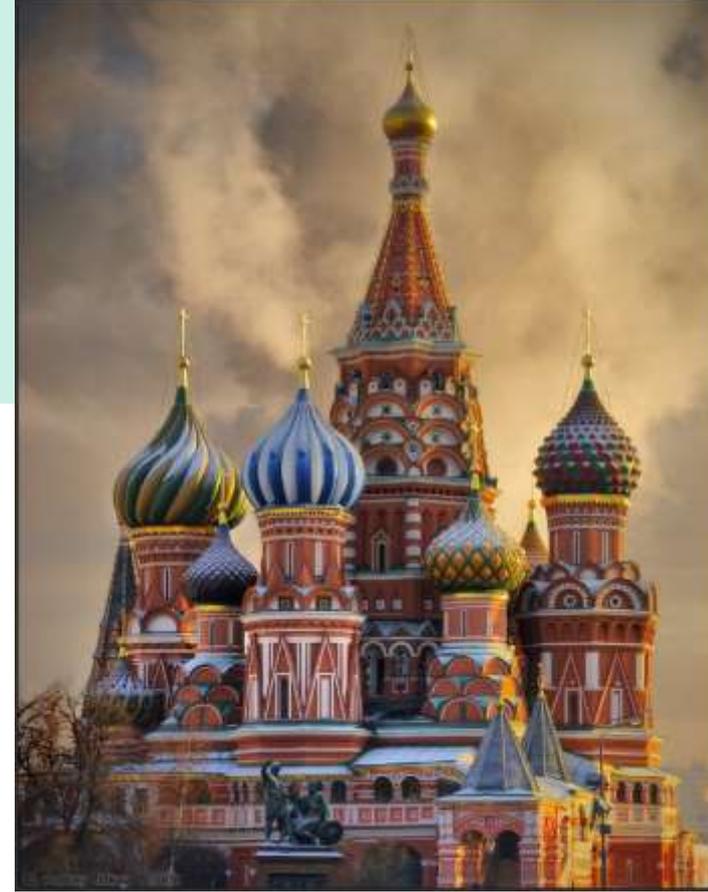
Нефрогенная анемия – что нового сегодня?

Dr. Valeriy Shilo

B. Braun Avitum Russland

*Department of Nephrology Moscow State University for
Medicine and Dentistry*

20 мая 2017



Частично спонсором научной деятельности (исследования, выступления) является
ЗАО "ФармФирма "Сотекс"



Анемический синдром является доказанным фактором риска смерти, госпитализации, сердечной

ORIGINAL RESEARCH



Risk Factors for Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study

Jiang He, MD, PhD; Michael Shlipak, MD, MPH; Amanda Anderson, PhD, MPH; Jason A. Roy, PhD; Harold I. Feldman, MD, MSCE; Radhakrishna Reddy Kallem, MD; Radhika Kanthety, MD, MPH; John W. Kusek, PhD; Akinlolu Ojo, MD, PhD; Mahboob Rahman, MD; Ana C. Ricardo, MD, MPH; Elsayed Z. Soliman, MD; Myles Wolf, MD, MMSc; Xiaoming Zhang, MS; Dominic Raj, MD; Lee Hamm, MD; for the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Investigators*

Hemoglobin, mean (SD), g/dL	13.6 (1.5)	13.0 (1.7)	12.3 (1.6)	11.7 (1.7)	<0.001
-----------------------------	------------	------------	------------	------------	--------

Anemia is common among patients with CKD and is associated with increased risk of CVD in this population.^{19,20} In addition, anemia is frequent among patients with heart failure and is associated with adverse outcomes and high mortality among these patients.²⁰ Our study indicated that baseline anemia is a significant and independent risk factor for subsequent risk of heart failure among patients with CKD. Furthermore, there is an inverse association between blood hemoglobin level and incidence of heart failure. However,

Фокус в 2017 году:

- Целевой уровень гемоглобина и возможности его индивидуализации
- Тенденции в лечении анемии в мире
- Оптимизация диализной программы и связанных с диализом факторов при коррекции анемии
- Снижение дозы ЭСС у нон респондеров, прекращение эскалации дозы ЭПО свыше 100% от первоначальной
- Увеличение использования в/в железа. Новые способы доставки железа
- Результаты лечения в клиниках Б. Браун Авитум
- Ингибиторы пролил гидралазы HIF

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY



kidney

INTERNATIONAL
supplements

KDIGO Clinical Practice Guideline

for Anemia in Chronic Kidney Disease



KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease

VOLUME 2 | ISSUE 4 | AUGUST (2) 2012

<http://www.kidney-international.org>

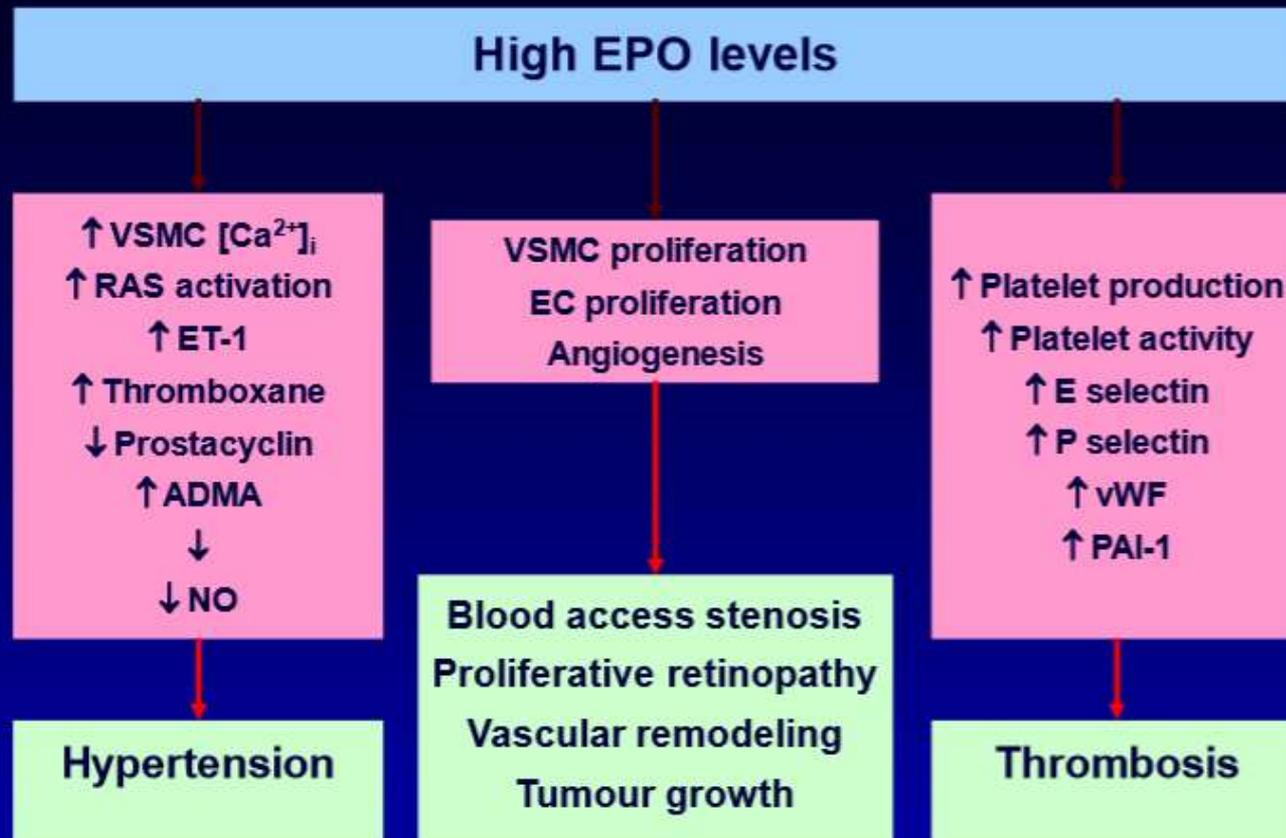


Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease

- При необходимости лечения анемии сначала Fe, затем ЭСП
 - Баланс эффект/риски
 - Ферритин ≤ 500 ; TSAT $\leq 30\%$
- ЭСП с осторожностью при новообразованиях и ОНМК
- Целевой Hb
 - Избегать < 90 г/л и > 130 г/л
 - Поддерживать 90-115 г/л
- Индивидуализация (КЖ)
- Избегать быстрого наращивания доз ЭСП

Выбор ЭСП
Эффективность
Безопасность
Удобство применения
Стоимость

ЭСС воздействуют не только на эритропоэз



Российские национальные рекомендации: целевой уровень гемоглобина

Рекомендации

Целевой уровень гемоглобина для всех пациентов с ХБП рекомендован в диапазоне 10-12 г/дл.

Приближаться к верхней границе рекомендовано:

- у пациентов низкого риска (молодых, относительно сохранных),*
- пациентов со стенокардией и другими проявлениями ИБС, у которых снижение уровня гемоглобина приводит к усилению симптомов ишемии*
- пациентов, демонстрирующих улучшение качества жизни при более высоких значениях гемоглобина.*

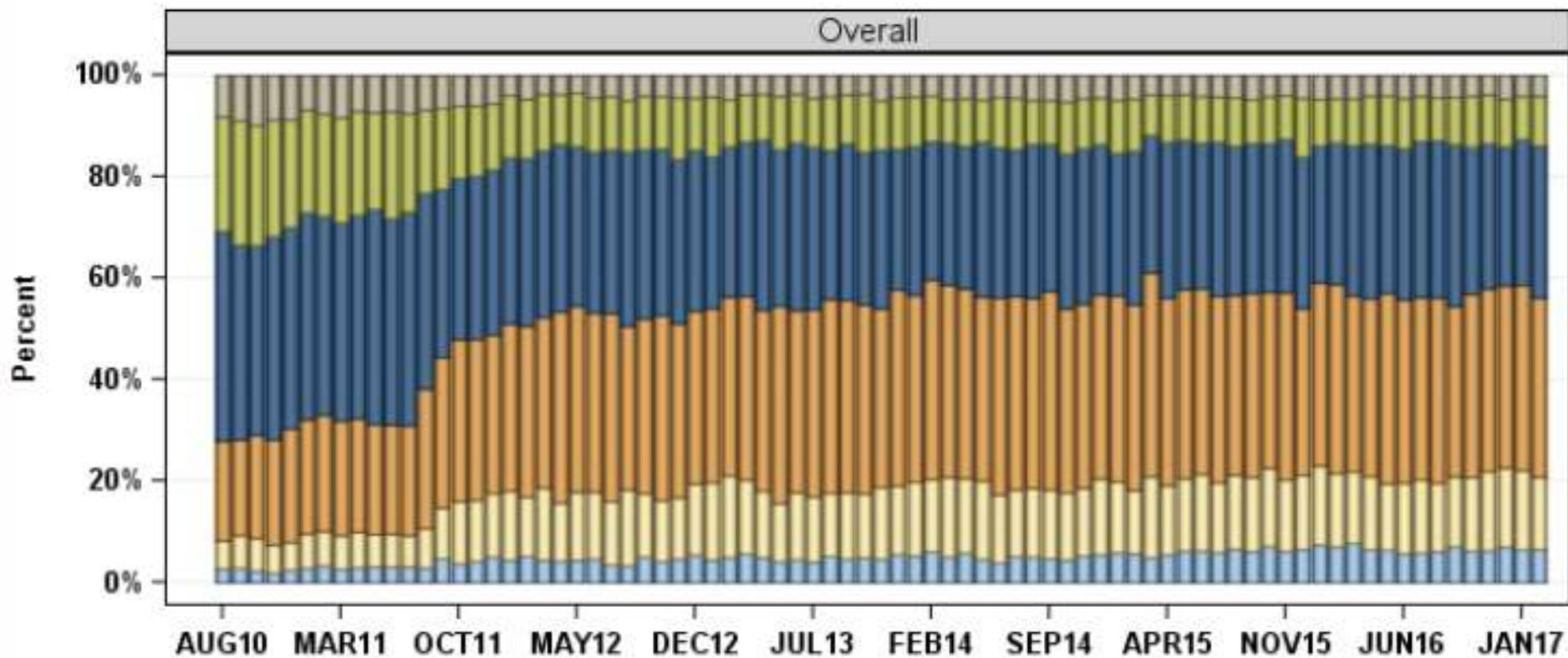
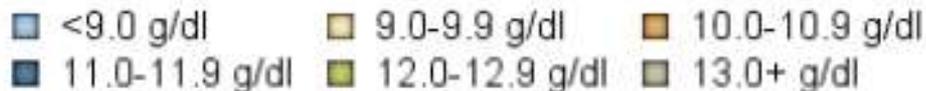
У пациентов высокого риска, особенно больных с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инсультом, неишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию, применять ССЭ следует осторожностью. У таких больных уровень гемоглобина должен приближаться к нижней границе целевого диапазона.

У всех взрослых пациентов не рекомендовано применять ССЭ для умышленного повышения уровня гемоглобина >12 г/дл

Уровень гемоглобина, США, 2017 данные DORPPS РМ

Hemoglobin (most recent), categories

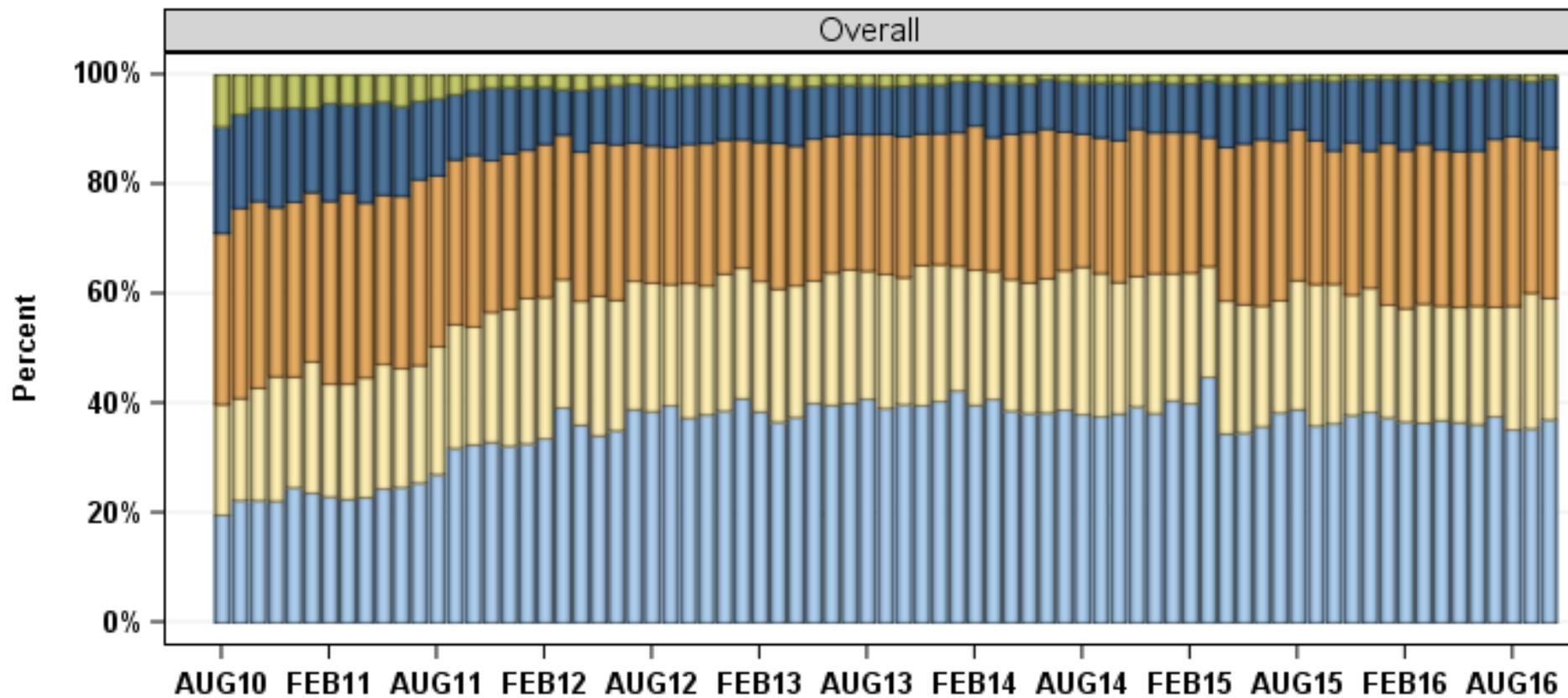
National sample



Weekly IV epoetin dose received (30 day average), categories

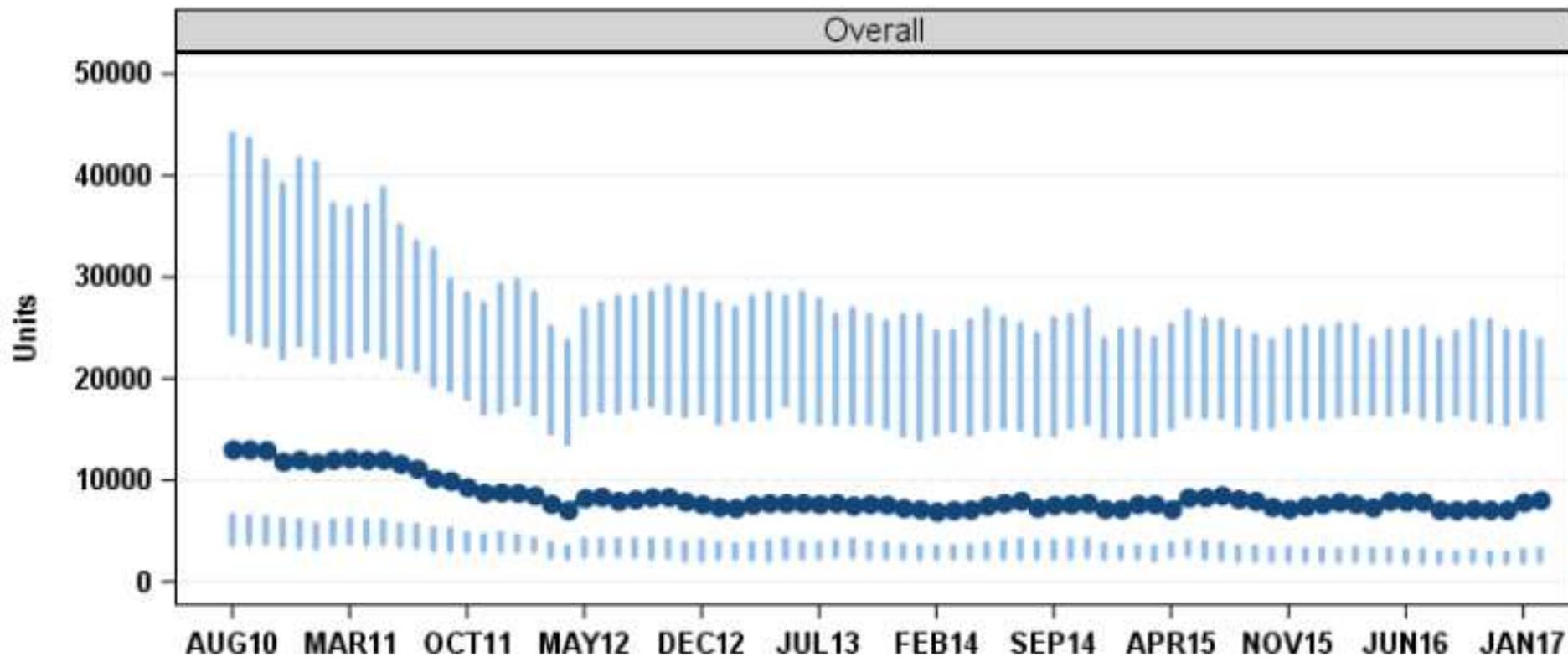
National sample

■ < 5,000 IU ■ 5,000-9,999 IU ■ 10,000-24,999 IU ■ 25,000-49,999 IU ■ ≥ 50,000 IU



Недельные дозы ЭПО, 2017

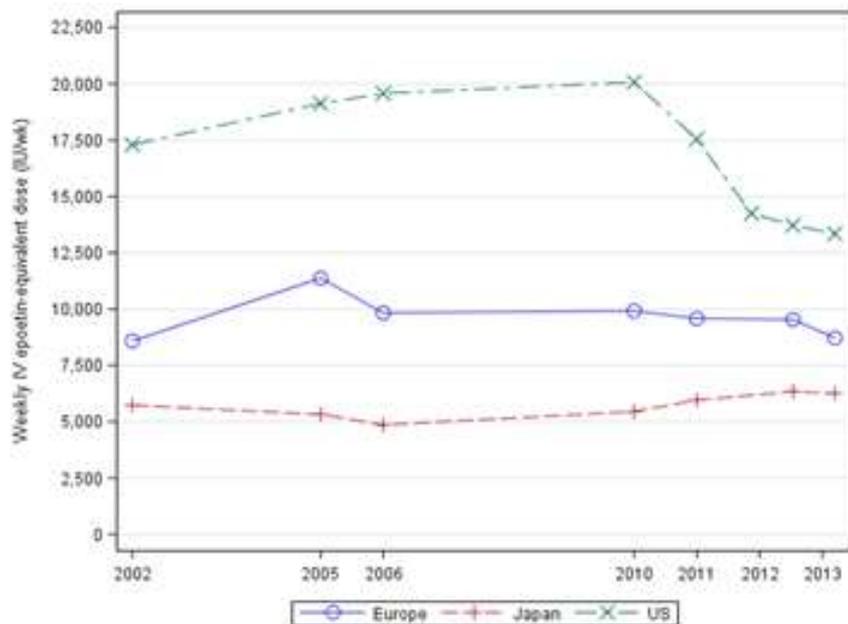
Weekly IV epoetin dose prescribed (3 month average),
continuous
National sample



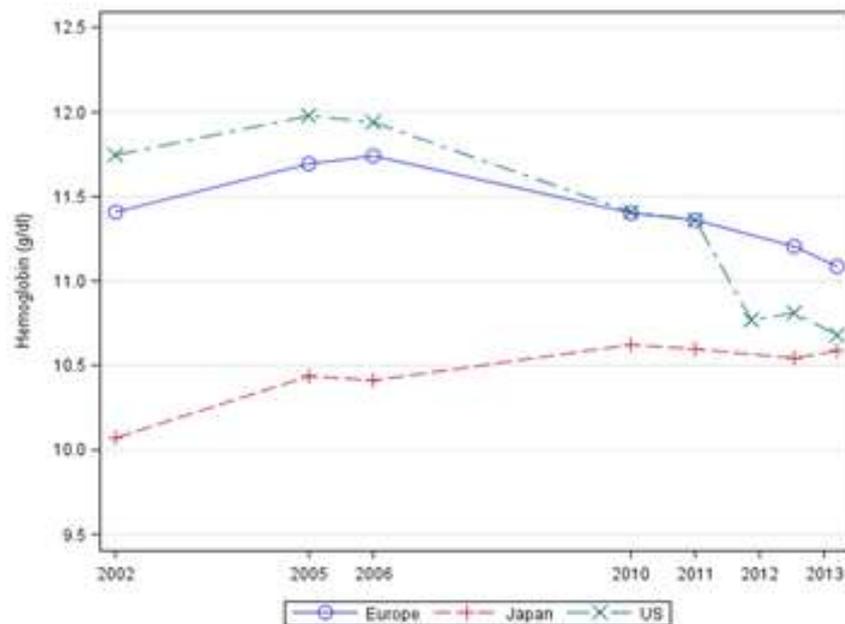
Values for each month reflect average weekly dose prescribed, cumulated over months treated during prior three months (minimum 2 months-restricted to 1,000-400,000 U/mo)

Temporal trends in prescribed ESA dose and Hb level among patients managed with ESAs

(A) Prescribed ESA dose



(B) Hemoglobin level among ESA-treated patients



Values reported at the seven indicated time points using data from DOPPS 2 (2002), DOPPS 3 (2005, 2006) and DOPPS 4 (2010, 2011), and DOPPS 5 (2012, 2013).

ESA Dose Trends

August 2010 to April 2013

- Mean (median) prescribed ESA dose in a 3-month period (Figure 2A, Table 2):
 - US black: Decreased from 19,865 (14,250) to 13,834 (8,655) units/wk
 - US non-black: Decreased from 18,392 (12,467) to 11,046 (7,311) units/wk
 - Europe: Decreased from 9,272 (7,500) to 8,216 (6,249) units/wk
 - Japan: Increased from 5,171 (3,933) to 5,848 (5,000) units/wk
- Seasonality-adjusted relative differences:
 - US black: -40.4% (95% CI, -50.6 to -28.0)
 - US non-black: -38.0% (95% CI, -44.9 to -30.2)
 - Europe: 26.4% (95% CI, -17.7 to 6.5)
 - Japan: 19.4% (95% CI, 5.9 to 34.7)
 - Results were similar in analyses restricted to iv epoetin alfa doses, analyses expressing ESA dose/Hb or dose/kg (Figure 2B), and in analyses using alternate ESA dose conversion ratios.
- Adjusted differences in prescribed ESA dose scaled by pre-dialysis body weight compared with US non-black patients (Table 3, scaled by pre-dialysis body weight):
 - US black: Increased from 2% to 17%
 - Europe: Declined from -41% to -11%
 - Japan: Declined from -60% to -18%
 - Differences were slightly larger in unscaled analyses and analyses expressing ESA dose/Hb.

Iron Prescription Trends

August 2010 to April 2013

- % of patients prescribed iv iron in a 3-month period (Figure 2D):
 - Europe: Increased from 75.4% to 75.8%
 - Japan: Increased from 36.3% to 40.7%
 - US black: Increased from 73.5% to 82.9%
 - US nonblack: Increased from 72.0% to 82.1%
- Seasonality–adjusted total absolute differences:
 - Europe: -1.1% (95% CI, -4.5 to 2.2)
 - Japan: 7.9% (95% CI, -2.2 to 18.0)
 - US black: 7.4% (95% CI, 1.4 to 13.3)
 - US nonblack: 10.7% (95% CI, -1.6 to 22.9)
- Median monthly iv iron doses (among treated patients) in the US remained stable during this period (~50 mg/wk), and oral iron use was <5% in all regions (not shown).

Distribution of facility % of patients with hemoglobin < 9 g/dL, by region

Facility % of patients with Hgb < 9 g/dL

Facility Percentile

95th

75th

50th

25th

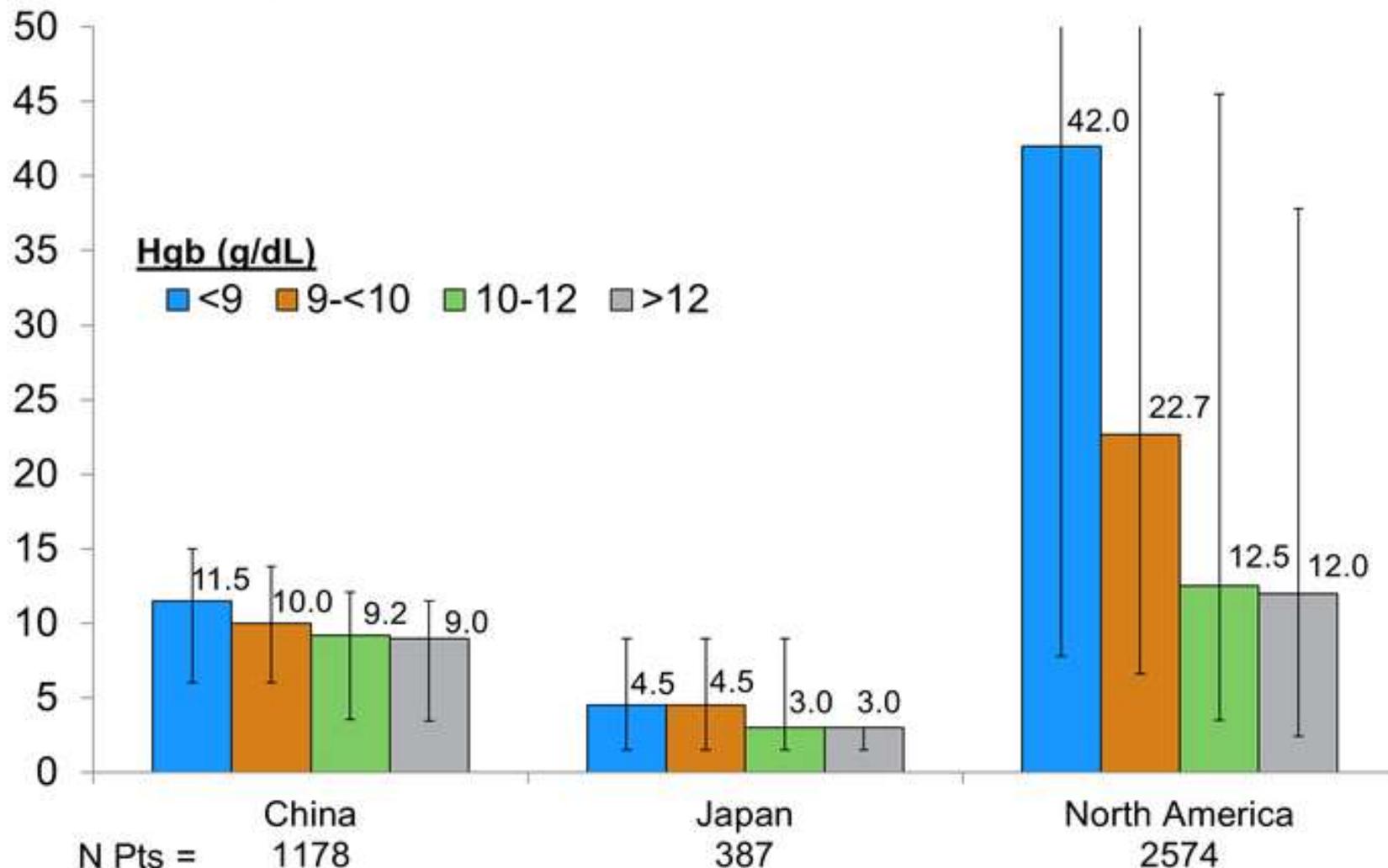
5th

А как в Китае?



Median EPO dose, by Hgb category and region

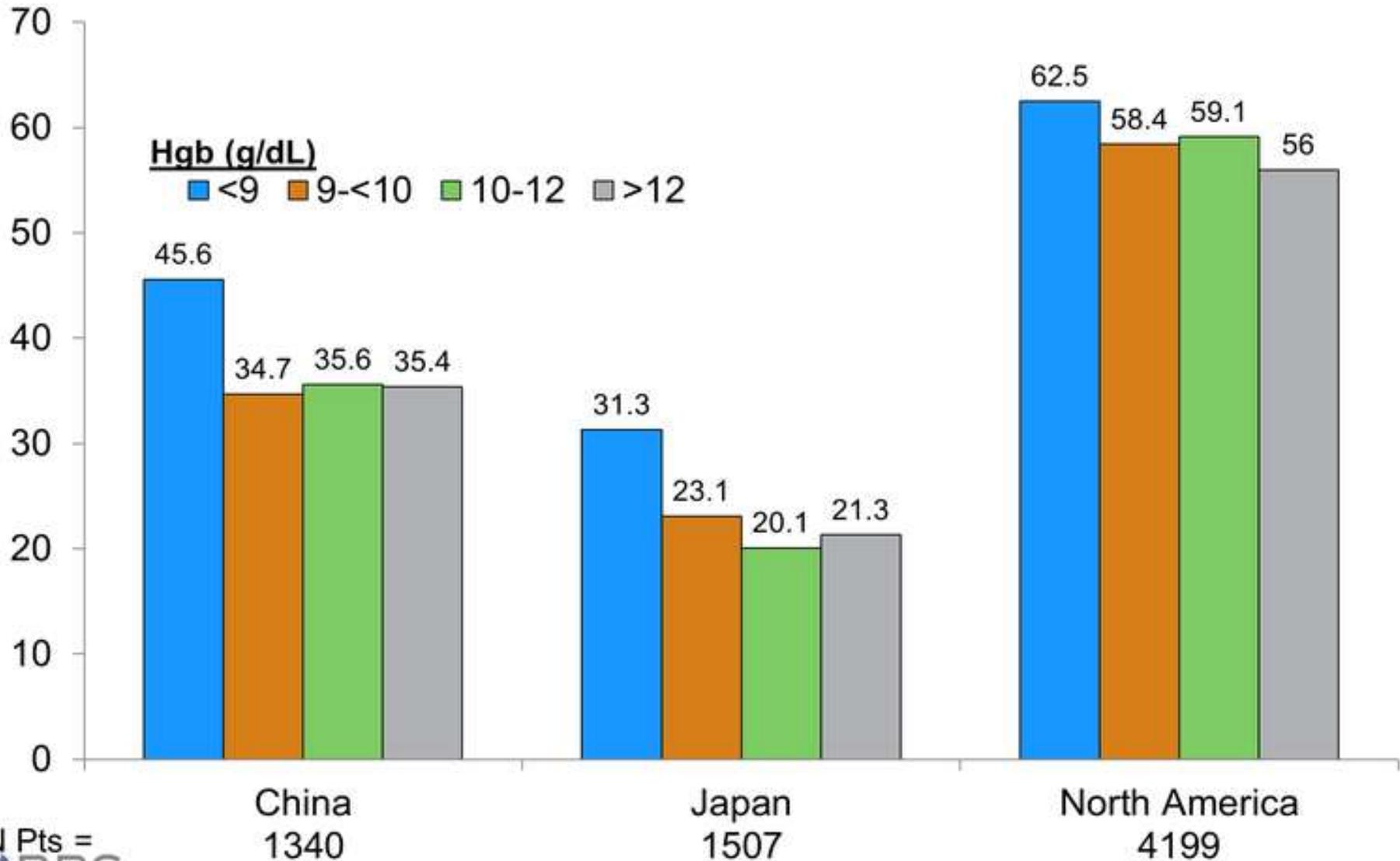
Median EPO dose (x1000 units/week)



* Restricted to patients prescribed EPO. Subcutaneous doses converted to IV dose by 1.15:1. Whiskers extend from the 10th to the 90th percentile. In North America, the 90th percentiles of EPO dose are 84,000 for hgb <9 g/dL and 82,500 for 9-<10 g/dL.

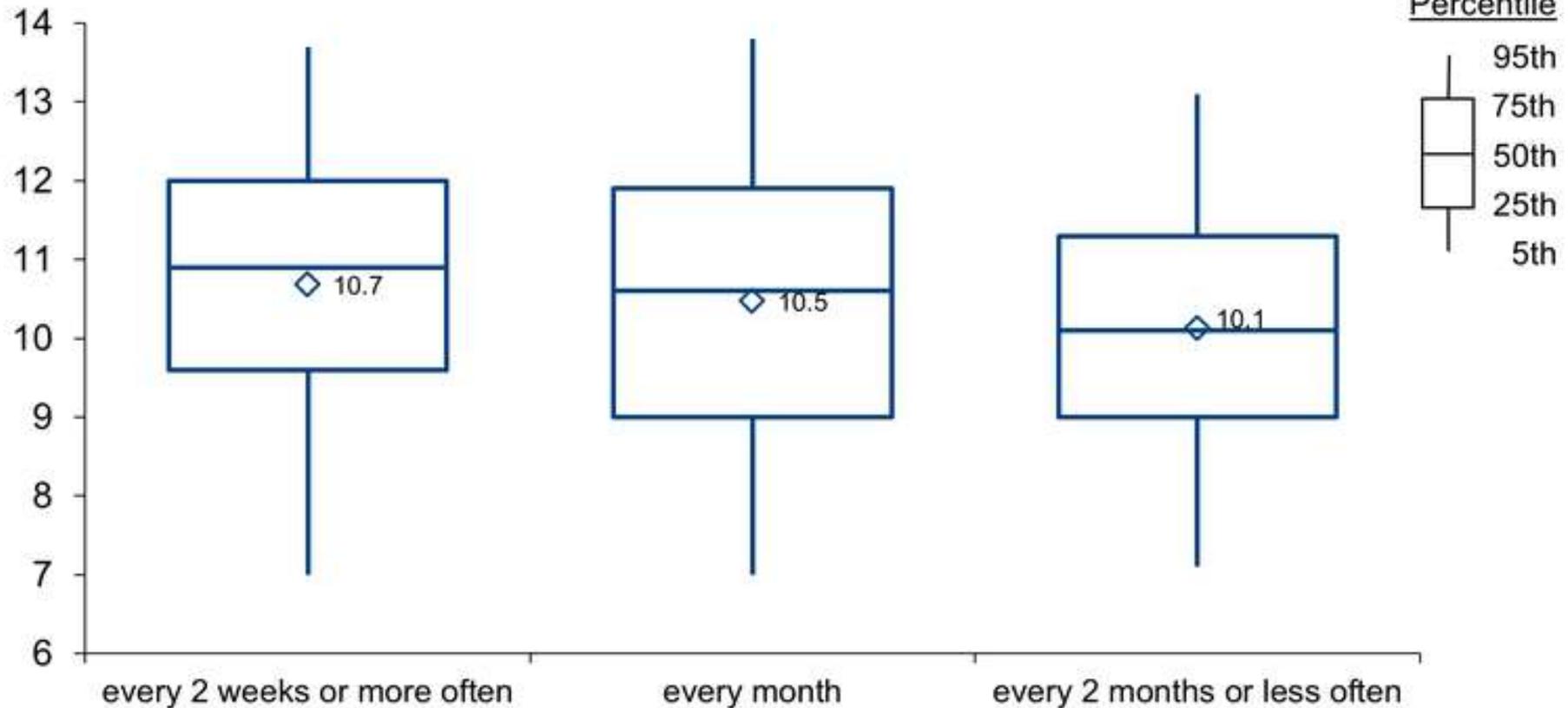
Percent of patients on IV iron, by Hgb category and region

% patients on IV iron



Distribution of patient Hgb, by frequency of measuring Hgb in China DOPPS facilities

Patient mean Hgb (g/dL)



Hgb measurement frequency (after ESA dose change)

N Fac=

2

22

9

N Pts =

346

528

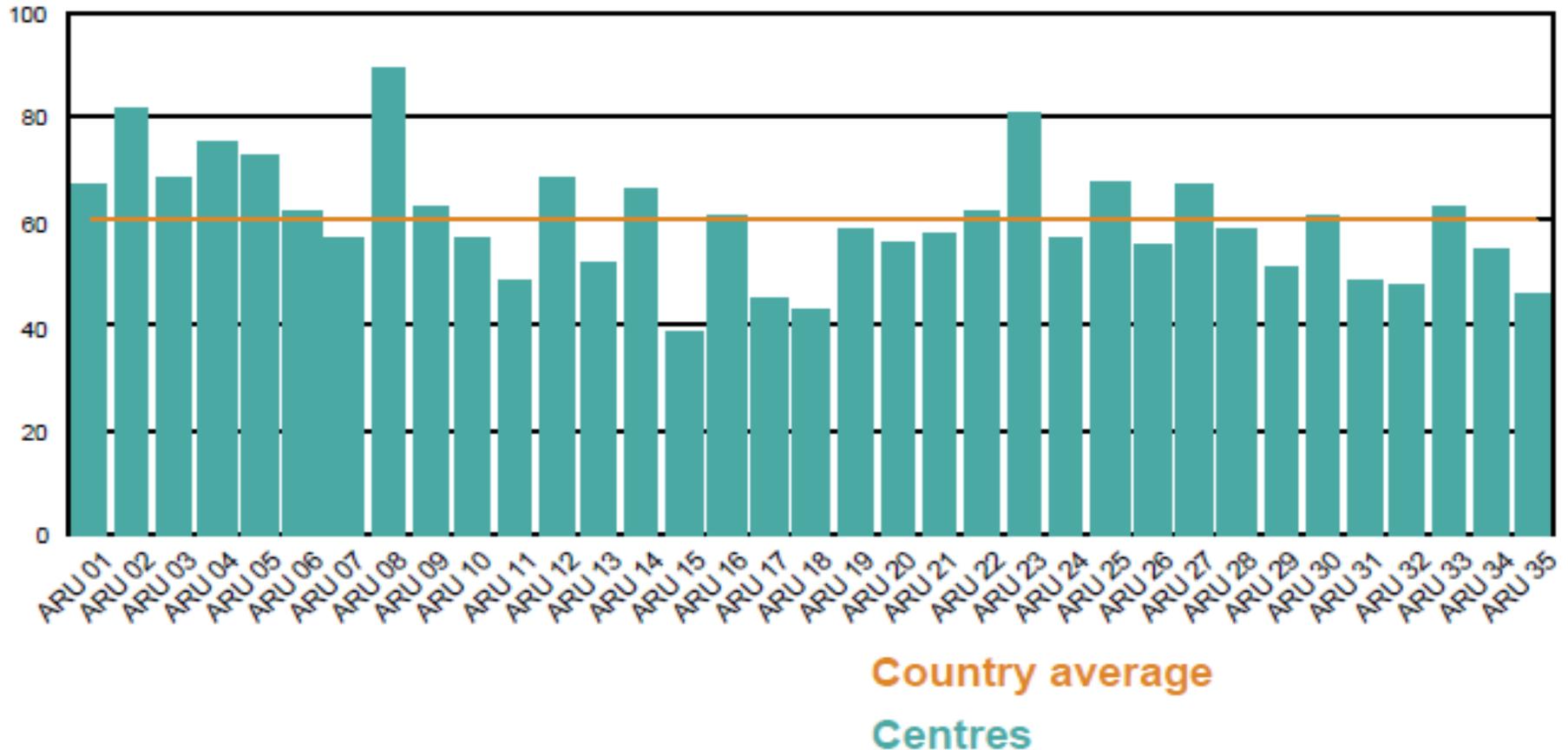
127

Уровень гемоглобина, центры Авитум в РФ 04.2017

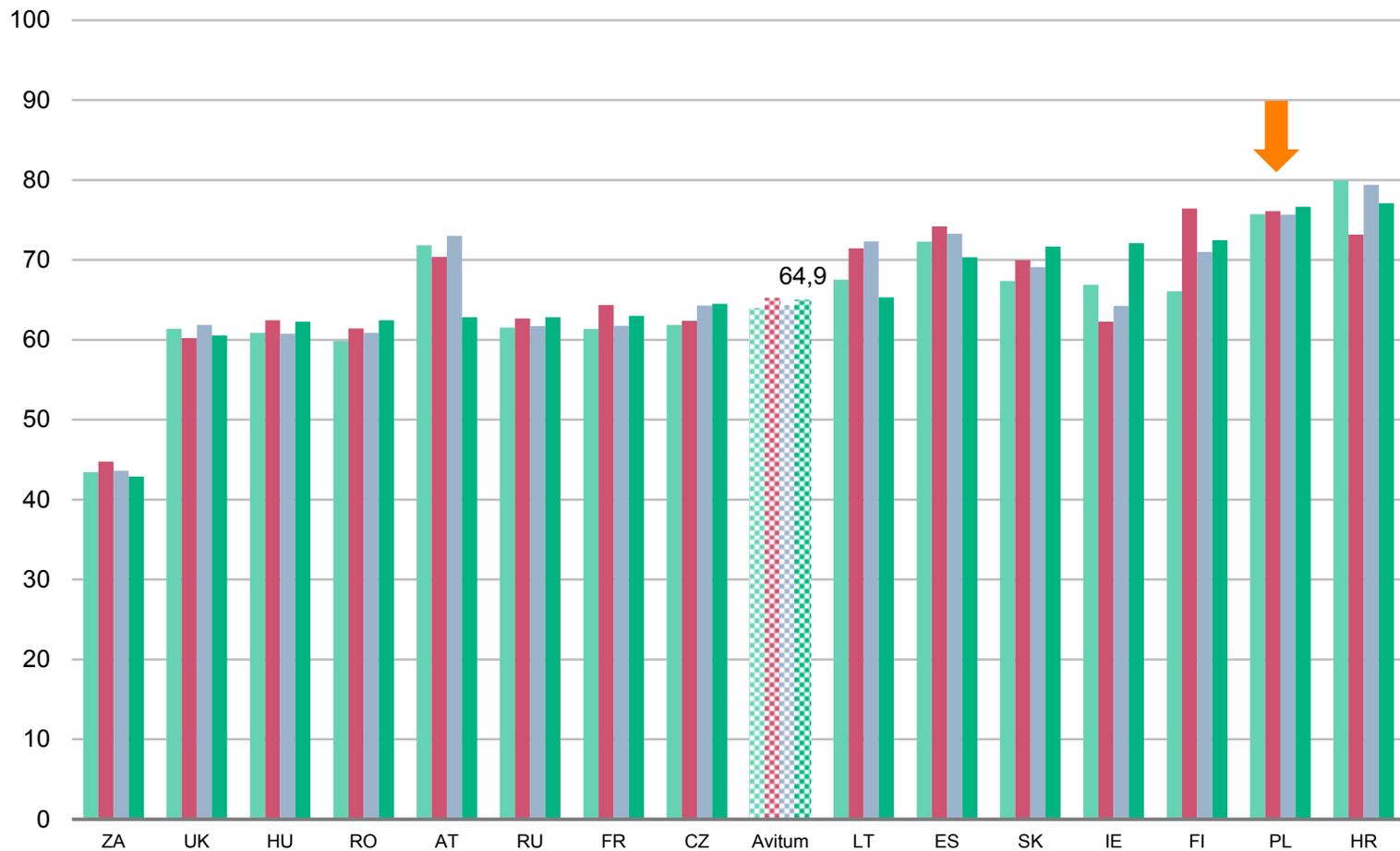
Средний НВ = 10,93 Вариации от 10,0 до 11,65

Hemoglobin

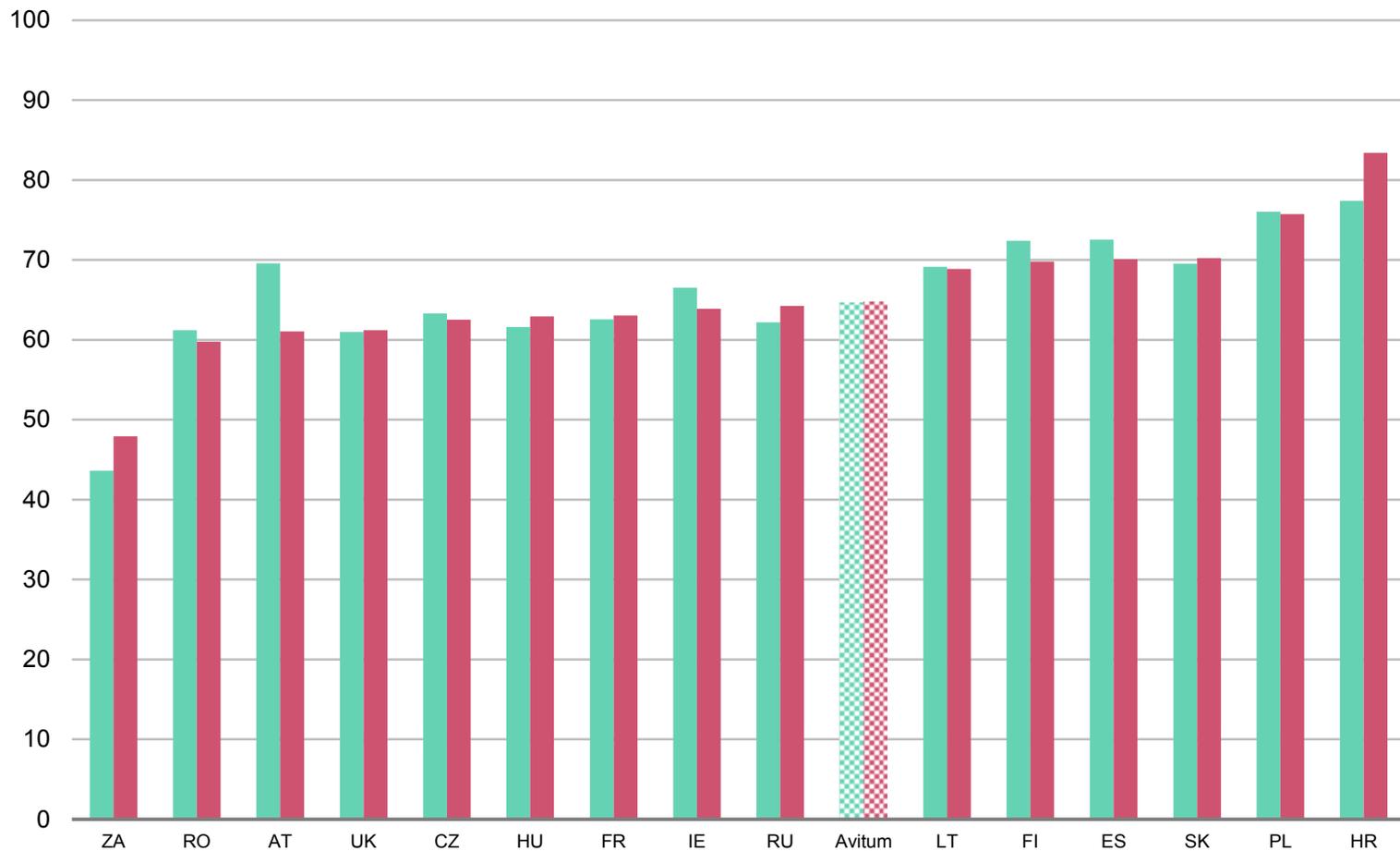
$\geq 10 \leq 12$ g/dl ($\geq 6.2 \leq 7.4$ mmol/l)



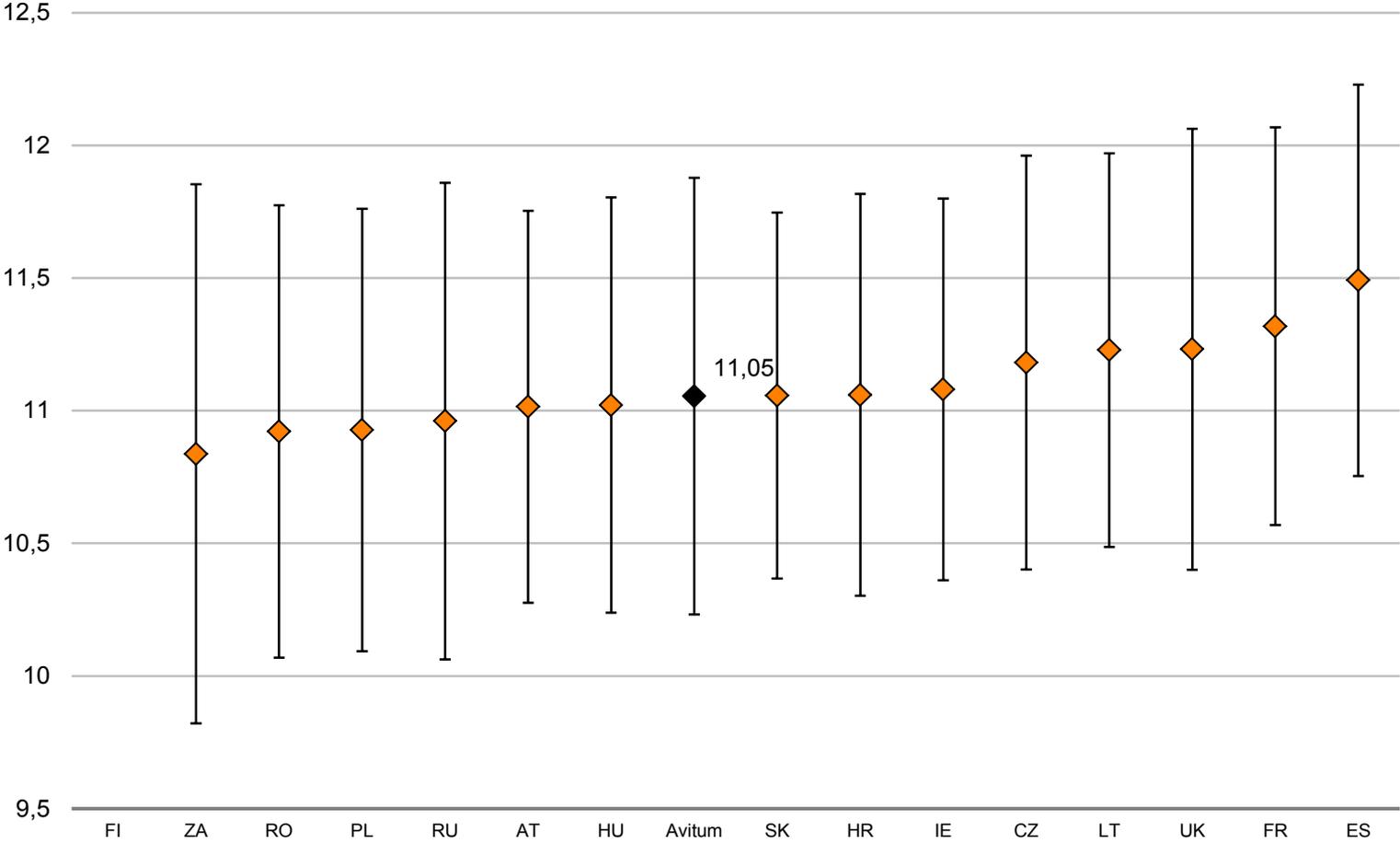
Hemoglobin $\geq 10 \leq 12$ g/dl ($\geq 6,2 \leq 7,4$ mmol/l) in % (Q1/2015-Q4/2015)



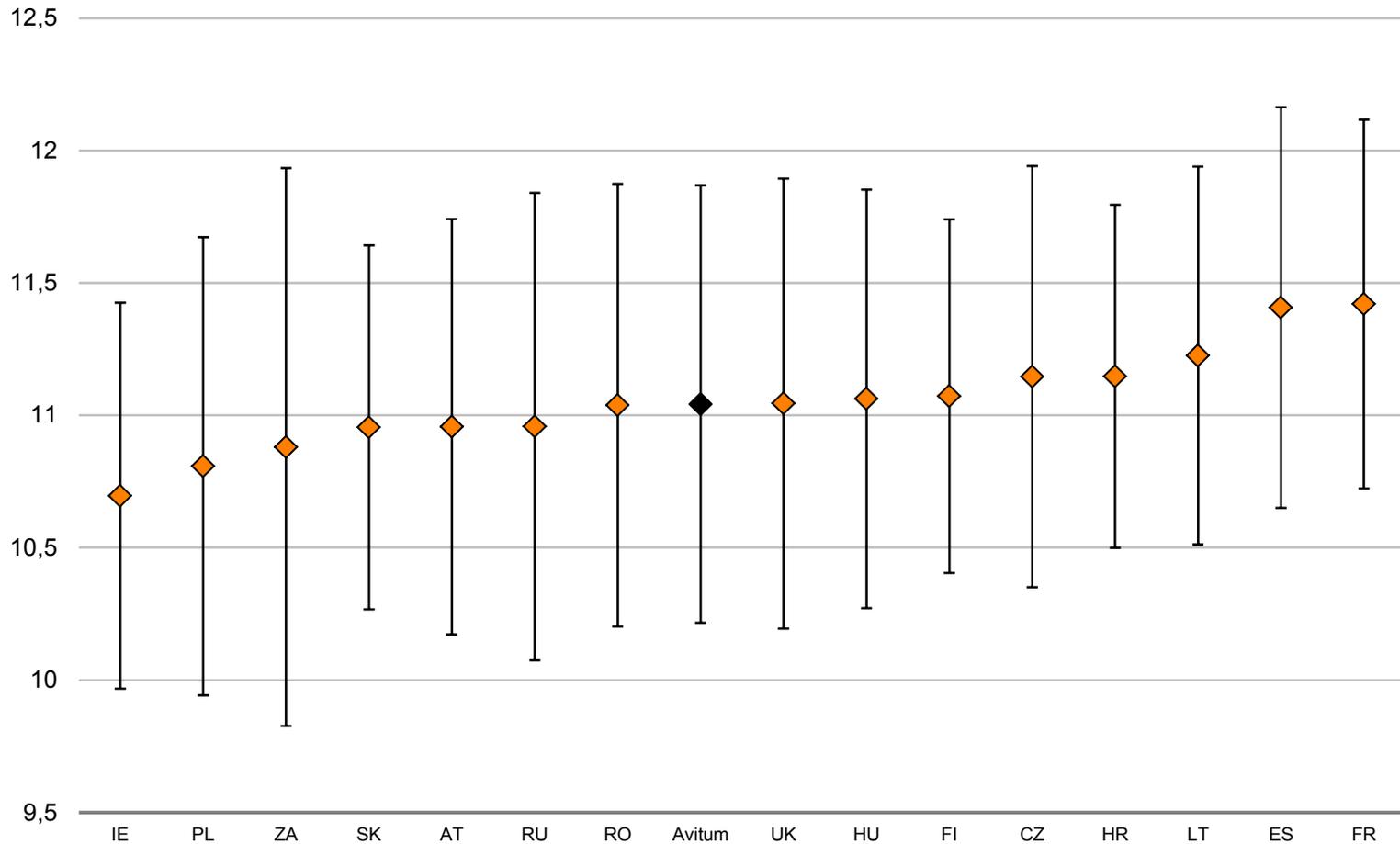
Hemoglobin $\geq 10 \leq 12$ g/dl ($\geq 6,2 \leq 7,4$ mmol/l) in % (2015 vs 2016)



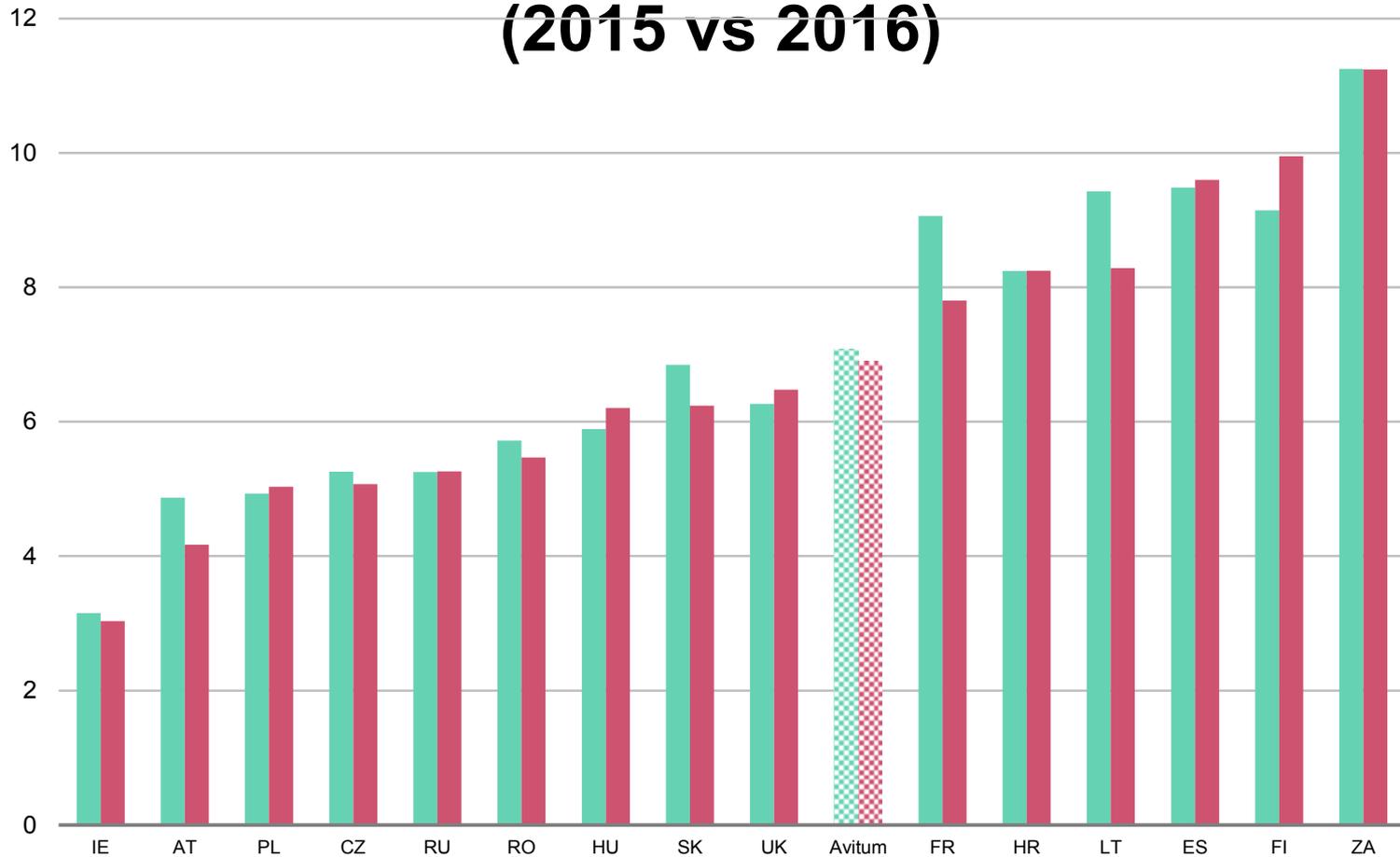
Hemoglobin (g/dl) – Mean and standard deviation



Hemoglobin (g/dl) – Mean and stadard deviation



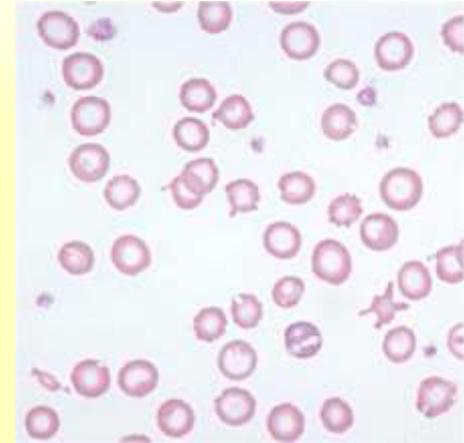
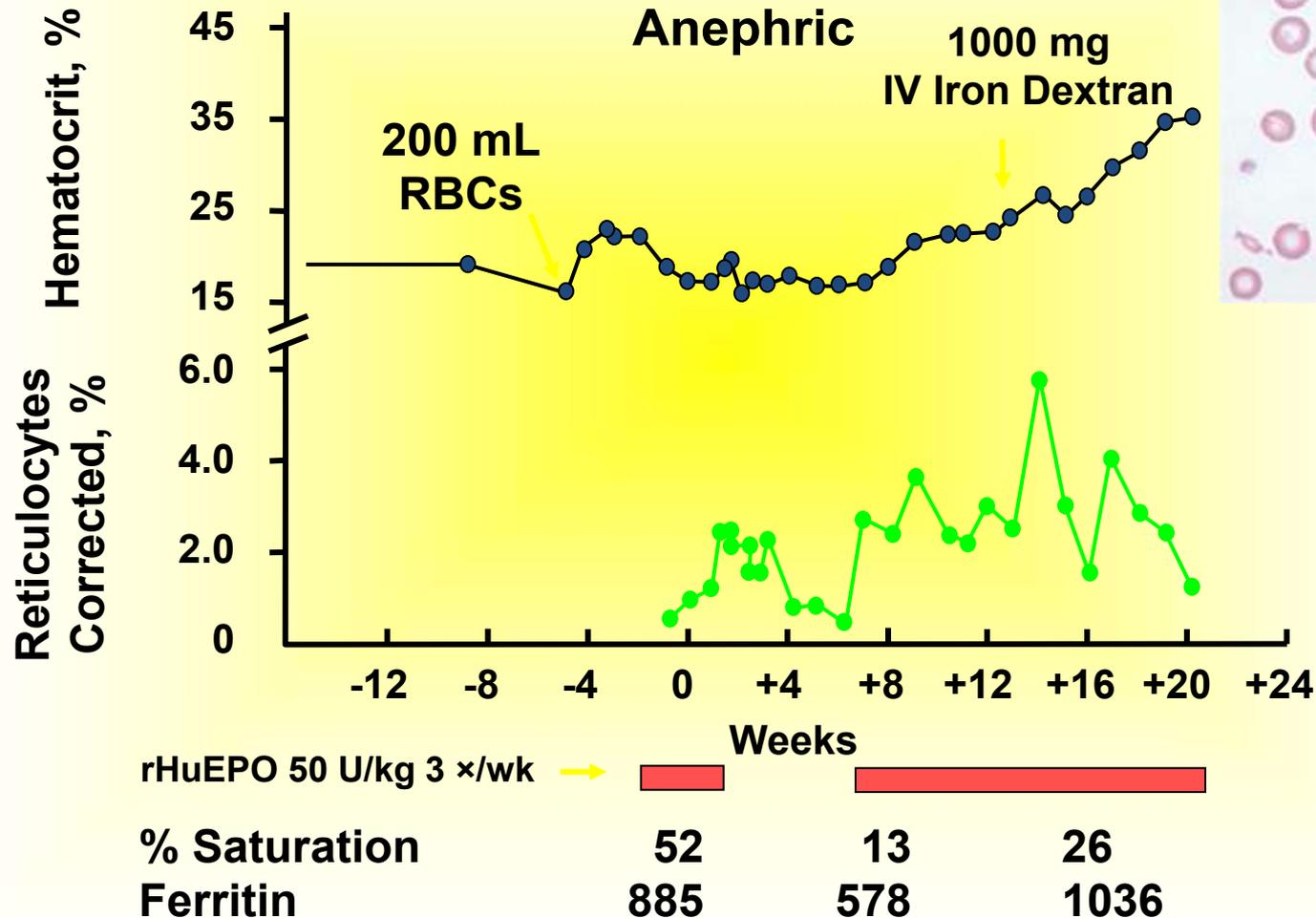
EPO resistance (EPO in IU/kg/week / mean Hemoglobin value) (2015 vs 2016)



Факторы резистентности к терапии анемии у больных с ХБП и их преодолимость

Легко преодолимые	Потенциально преодолимые	Непреодолимые
<p><u>Абсолютный дефицит железа</u> Дефицит вит В12 и/или фолиевой кислоты Применение БАПФ и БРА Некомплаентность</p>	<p><u>Инфекция/воспаление</u> <u>Неадекватный диализ</u> Гемолиз Кровопотери Гиперпаратиреоз Высокие уровни ЩФ Злокачественное новообразование PRCA Нарушение питания Наличие ЦВК (В.Ю.)</p>	<p>Гемоглобинопатии Костномозговые нарушения</p>

Лимитированный Fe²⁺ эритропоэз



Целевые значения параметров железа

Рекомендации

Параметр	Оптимально	Допустимо
◆ Ферритин [мкг/л]	200–500	100–800
◆ Насыщение трансферрина [%]	30	20–50
◆ Число гипохромных эритроцитов [%]	< 2.5	< 10

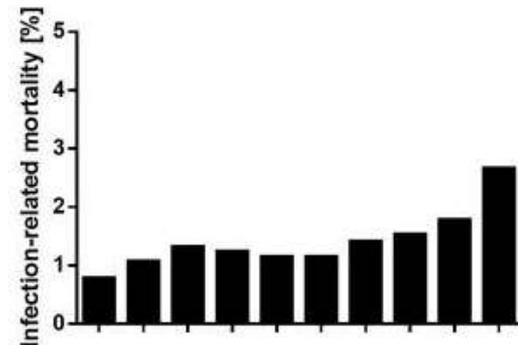
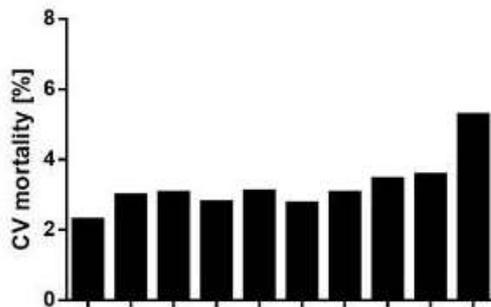
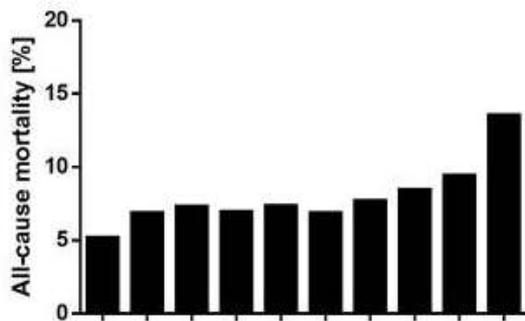
Japanese Nationwide Dialysis Registry

All-cause mortality

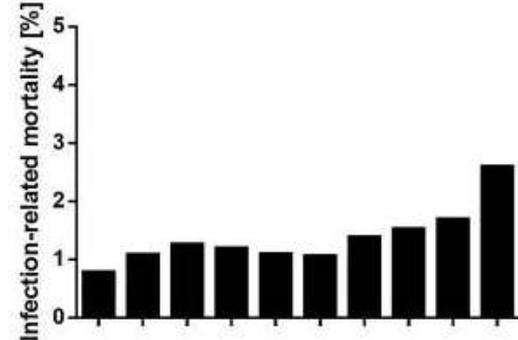
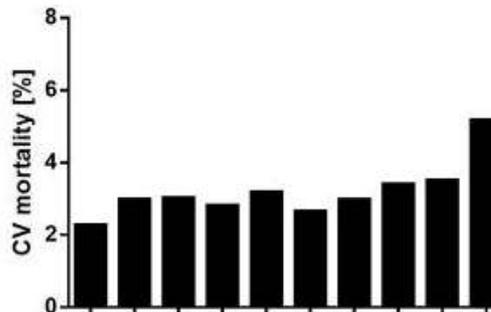
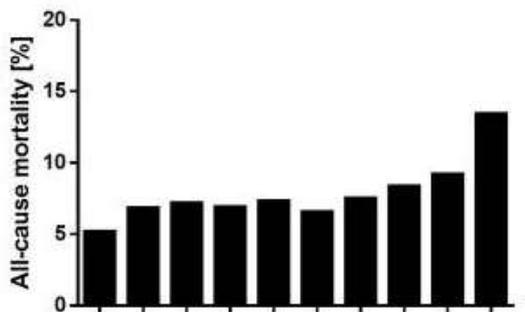
CV mortality

Infection-related mortality

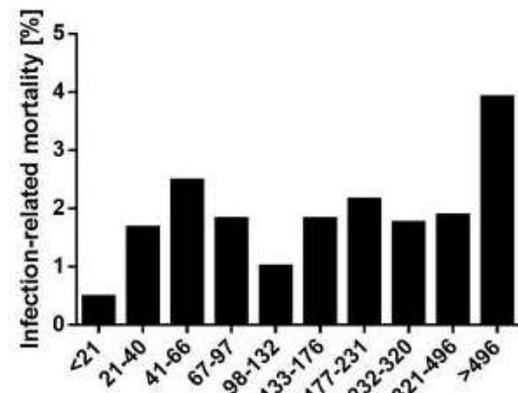
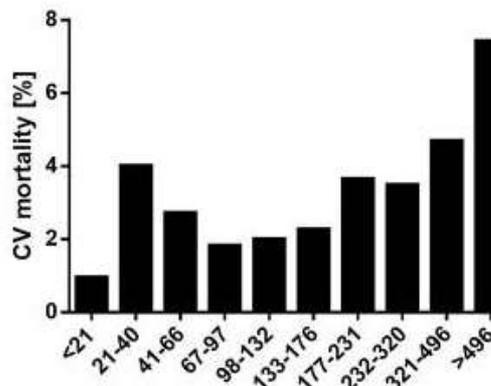
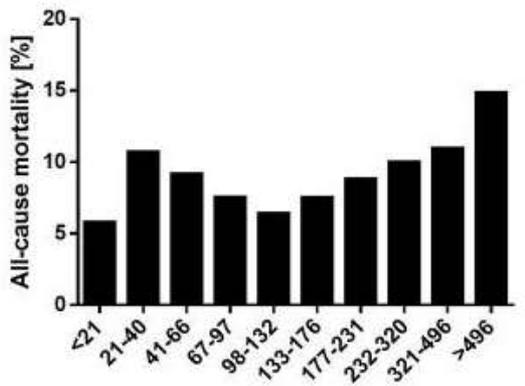
All patients
(n=191,902)



HD thrice weekly
(n=162,818)



PD
(n=3,734)



Iron Deficiency is Common in CKD 3, 4, and 5.

Iron Parameters in Anemic CKD Stage 4-5 pts naïve to IV Iron and ESA

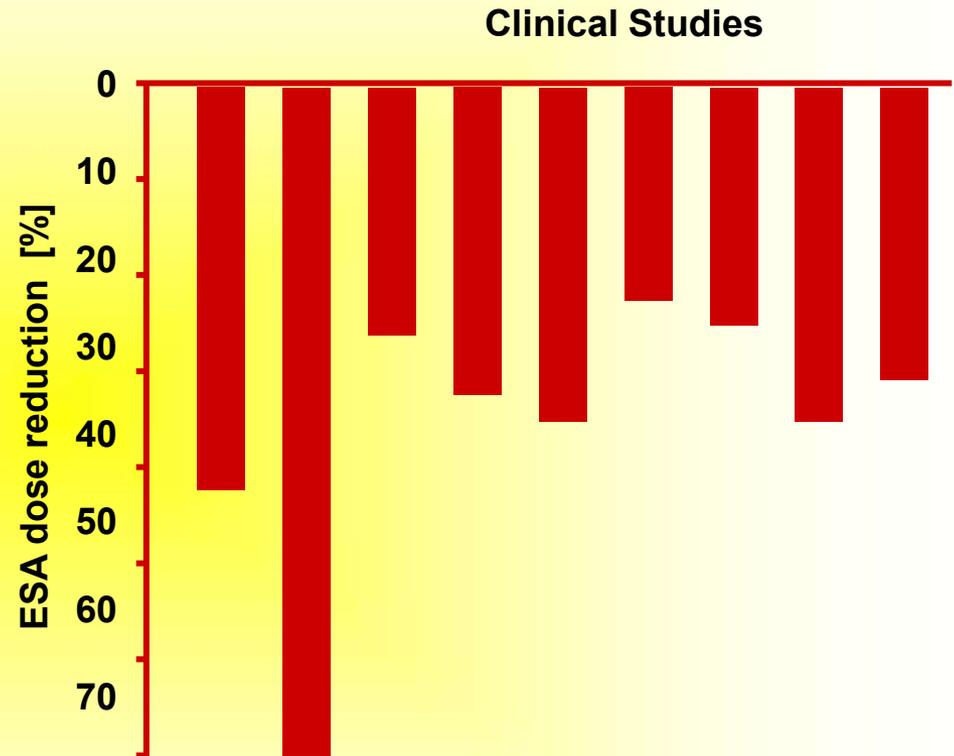
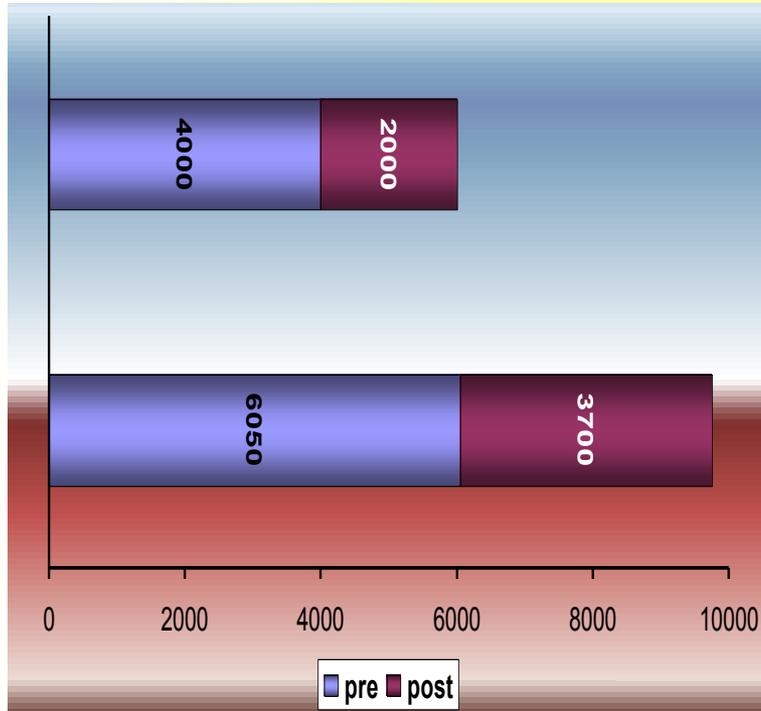
Baseline Data N=100	Median	Interquartile Range (IQR)
Ferritin (ng/ml)	176	79 – 300 ng/ml
TSAT (%)	23%	13 – 30 %

48% of patients had no stainable Iron in their Bone Marrow

IV iron response seen in 63% of iron-deplete and 30% of iron-replete pts.
No Ferritin or TSAT cut-off could predicted the response to IV iron.

A lot of CKD patients become iron deficient, likely due to chronically elevated Hepcidin levels

Внутривенное железо уменьшает потребность в ЭПО на диализе и при ХБП 3-4



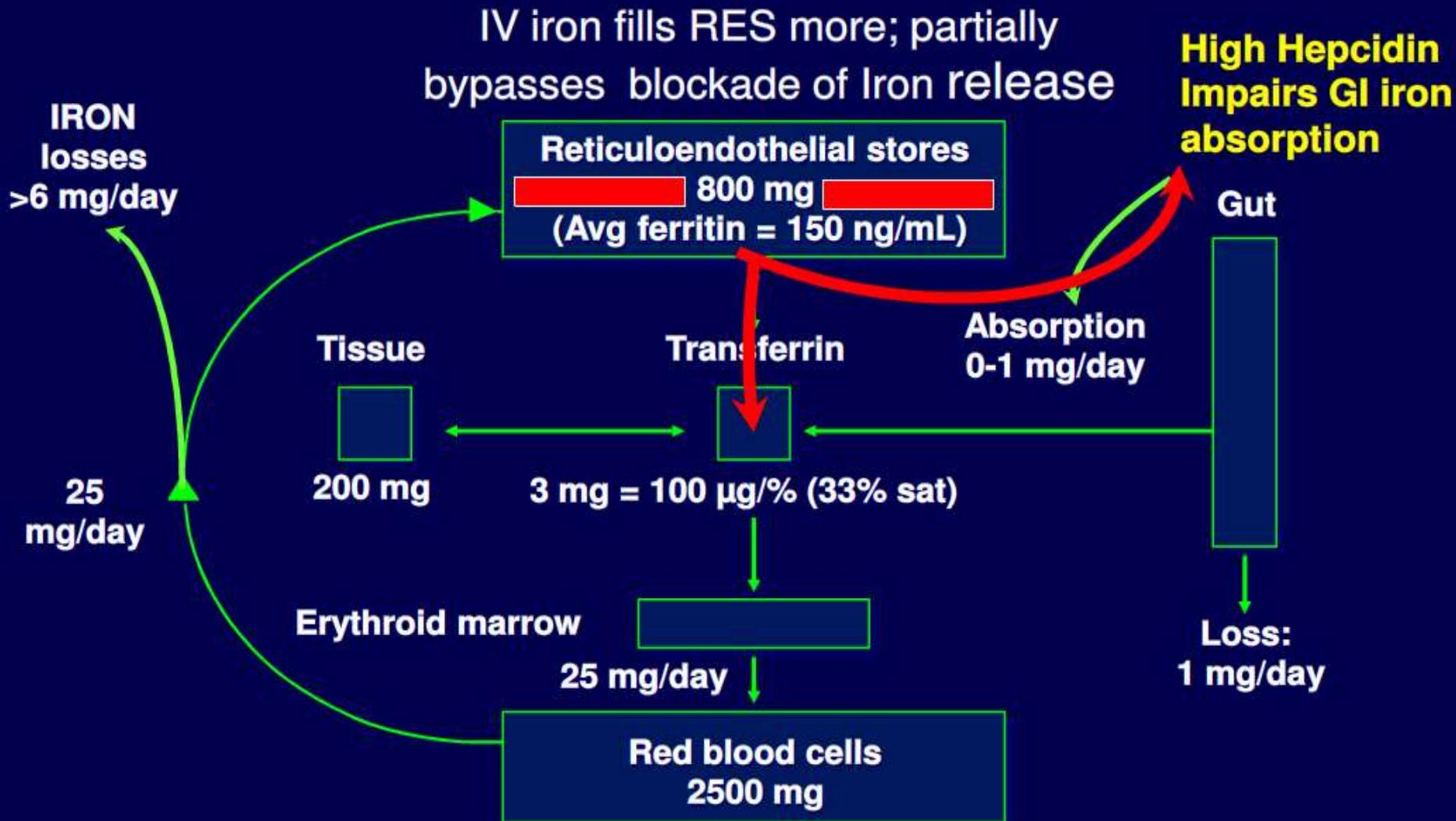
Bhandari et al J Clinical Pharm and Therap 1998
Bhandari et al Haematology 1998

Sunder-Plassmann, Hörl, Clin Nephrol 1997
Biesenbach et al., Nieren und Hochdruckkrankheiten 2002
Chang et al., Clin Nephrol 2002
Mitsuika et al., Clin Exp Nephrol 2001
Kato et al., Nephron 2001

Препараты внутривенного железа

Препараты железа	Конц. Железа (мг/мл)	Сод. ампулы (Мл)	Макс. доза (мг)	Время введения макс. дозы	Тестовая доза
Железа сахарат: <i>венофер*</i>	20	5	500	4	–
<i>ликфер*</i> <i>аргефер*</i>	20	5	500 (7 мг/кг)	3,5	+
Железа III гидроксид полимальтозного комплекса <i>(феринжект)*</i>	50	2-10	1000 (15 мг/кг)	0,25 (15 мин)	–
Низкомолекулярный декстран железа <i>(космофер)*</i>	50	2	>1000/до 3г (20мг/кг)	4-6	+
Наночастицы оксида железа, Покрытые полусинт. углеводом <i>(ферумокситол)</i>	30	1	510 (7 мг/кг)	~ 20 сек	–
Комплекс железо-изомальтозид <i>(монофер)*</i>	100	1-10	>1000 (20мг/кг)	1	–

Как работает в/в железо на ГД?



Высокие дозы железа повышают риски

Infection Risk

High (>200 mg/mo.) vs. low dose iron (reference)

	Hospitalized for Infection	Infection-Related Death	Infection-Related Hospitalization or Death
Unadjusted HR	1.37 (1.33 to 1.40)	1.43 (1.32 to 1.55)	1.37 (1.34 to 1.40)
Adjusted HR	1.05 (1.02 to 1.07)	1.08 (0.99 to 1.19)	1.05 (1.02 to 1.08)
Adjusted RD/1000 person-yr	12.1 (5.7 to 18.8)	1.2 (-0.74 to 2.8)	13.0 (6.2 to 19.5)

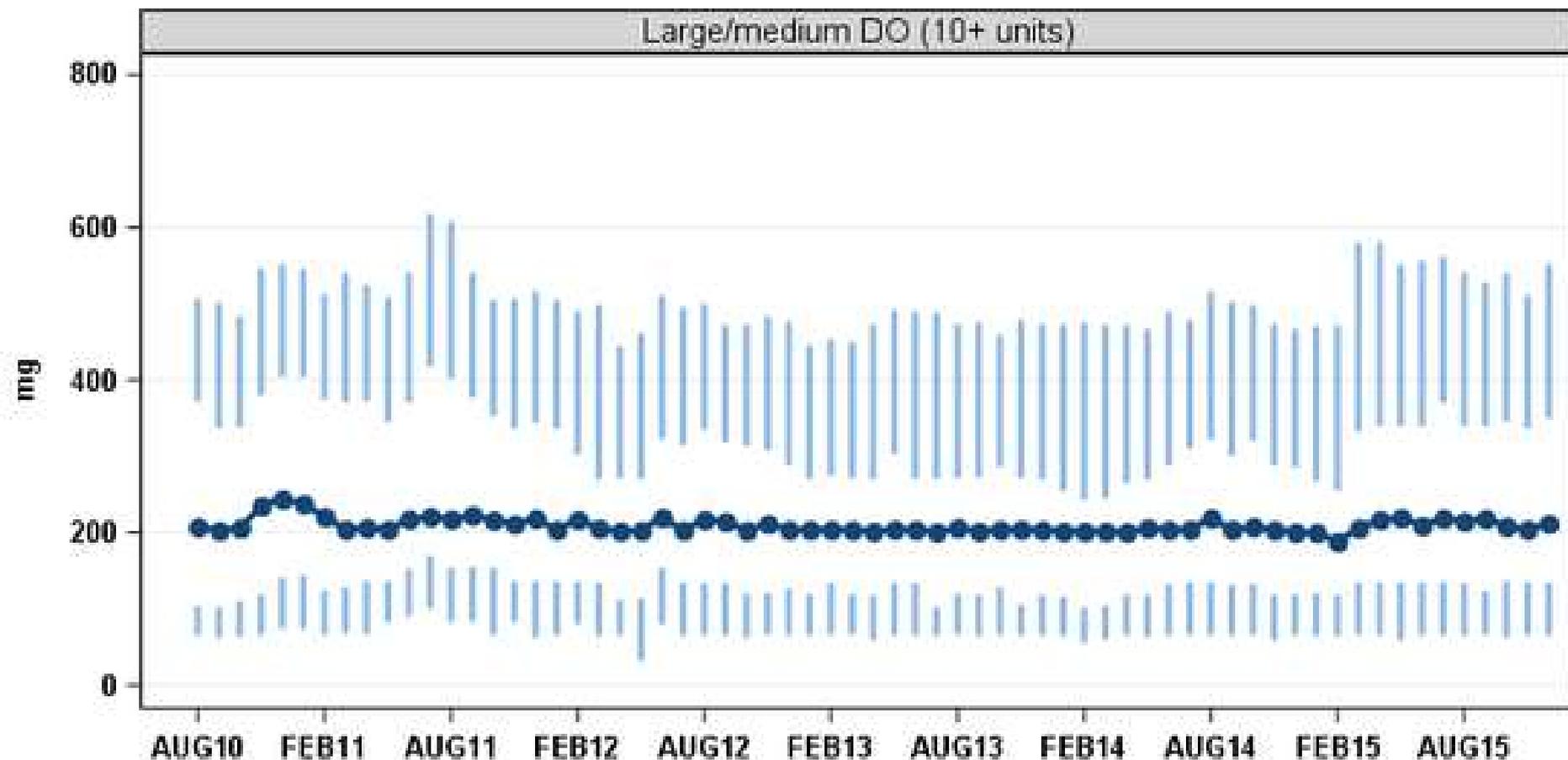
Высокие дозы железа повышают риски

Cardiovascular Risk

Bolus vs. maintenance iron (reference) –
cardiovascular outcomes (same cohort as before)

	Myocardial Infarction (n=6,078)	Stroke (n=8,618)	CV Death (n=12,584)	Composite (n=25,350)
Unadjusted HR	1.14 (1.06,1.23)	1.27 (1.19,1.35)	1.37 (1.30,1.44)	1.30 (1.25,1.34)
Adjusted HR	0.98 (0.90,1.06)	1.05 (0.98,1.12)	1.02 (0.96,1.07)	1.03 (0.99,1.07)
Adjusted RD/1000 person-yr	-0.82 (-3.9, 2.2)	2.5 (-1.6, 6.2)	0.90 (-3.2, 4.7)	3.7 (-2.4, 9.9)

Monthly IV iron dose received (90 day average), continuous by Dialysis Organization (DO) Size



Values for each month reflect actual dose delivered over last 90 days

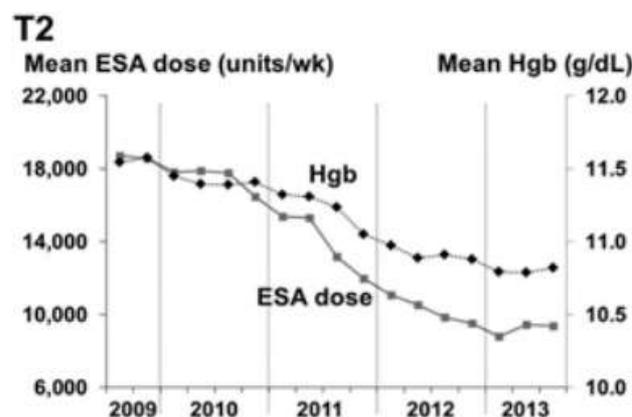
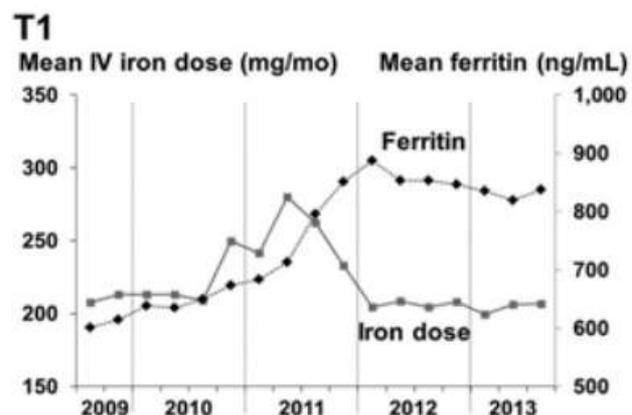
Facility sample transitioned from DOPPS 4 to 5 in Jan-Apr 2012 (see "Study Sample and Methods").

Facility sample transitioned from DOPPS 5 to 6 in Mar-Jul 2015 (see "Study Sample and Methods").

Source: US-DOPPS Practice Monitor, April 2016; <http://www.dopps.org/DPM>

Understanding the Recent Increase in Ferritin Levels in United States Dialysis Patients: Potential Impact of Changes in Intravenous Iron and Erythropoiesis-Stimulating Agent Dosing

Angelo Karaboyas,* Jarcy Zee,* Hal Morgenstern,**†† Jacqueline G. Nolen,[§] Raymond Hakim,^{||} Kamyar Kalantar-Zadeh,[¶] Philip Zager,** Ronald L. Pisoni,* Friedrich K. Port,* and Bruce M. Robinson*††



Our study demonstrates a rise and sustained elevated level of mean ferritin in the United States not observed in the pre-bundle ESA era. However, increased mean IV iron doses were observed only in Q4 2010 through Q4 2011 before returning to prior levels, while ferritin levels remained high through the end of the study (Q3 2013). The subset of dialysis facilities that had no increase or a decrease in IV iron dosing is informative because reduced ESA dose (and consequently reduced hemoglobin levels) appeared to be an important determinant of the rise in ferritin in these facilities. Overall, these results indicate that the sustained high ferritin levels after 2011 do not reflect IV iron doses that were higher than previously administered, but rather the decreased need for iron due to reduced erythropoiesis and lower hemoglobin levels. Approxi-

Противоречия в лечении дефицита железа

при ХБП – консенсусная конференция

March 27-30, 2014, San Francisco

Steering Committee

Glenn Chertow, USA – Conference Co-Chair

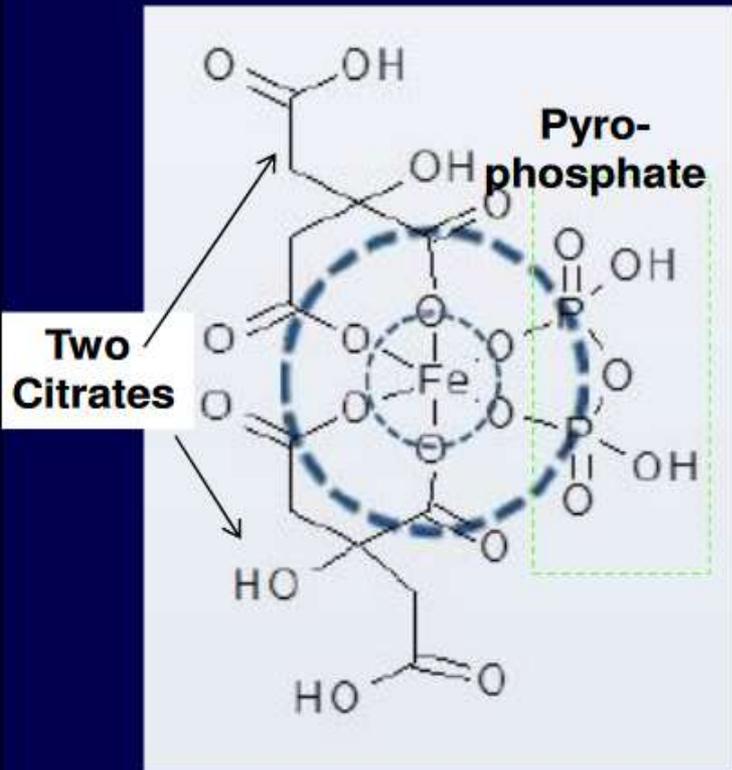
Iain Macdougall, UK – Conference Co-Chair

<u>Iron Overload</u>		<u>Inflammation & Oxidative Stress</u>		<u>Iron & Infection</u>		<u>Hypersensitivity Reactions to IV Iron</u>	
Co-Chairs:							
Eckardt (DE)	Kai-Uwe	Wanner (DE)	Christoph	Weiss (AT)	Günter	Bircher (CH)	Andreas
Swinkels (NL)	Dorine W.	Stenvinkel (SE)	Peter	Obrador (MX)	Greg	Pollock (AU)	Carol
Group members:							
Adamson (US)	John	Bárány (SE)	Peter	Akizawa (JP)	Tadao	Auerbach (US)	Michael
Anker (DE)	Stefan	Gaillard (NL)	Carlo	Collins (US)	Alan	Bhandari (UK)	Sunil
Besarab (US)	Anatole	Goldsmith (UK)	David	de Francisco (SP)	Angel	Cabantchik (IL)	Ioav
Coyne (US)	Dan	Jankowska (PL)	Ewa	McMahon (AU)	Lawrence	Castells (US)	Mariana
Fishbane (US)	Steve	Locatelli (IT)	Francesco	Mikhail (UK)	Ashraf	Demoly (FR)	Pascal
Ganz (US)	Tomas	Malyszko (PL)	Jolanta	Nemeth (US)	Elizabeta	Kalra (UK)	Philip
Hershko (IL)	Chiam	Slotki (IL)	Itzhak (Ian)	Parfrey (CA)	Patrick	Levin (CA)	Adeera
Kalantar-Zadeh (US)	Kam	Toblli (AR)	Jorge	Pecoits-Filho (BR)	Roberto	Ring (DE)	Johannes
Roger (AU)	Simon	Vaziri (US)	Nick	Tentori (US)	Francesca	Rottembourg (FR)	Jacques
Rostoker (FR)	Guy	Wheeler (UK)	David	Wiecek (PL)	Andrzej	Spinowitz (US)	Bruce
Singh (US)	Ajay			Winkelmayer (US)	Wolfgang C.		

Противоречия в лечении дефицита железа при ХБП - заключение

1. While there are **potential risks** associated with iron therapy, **appropriate use** of iron to treat iron deficiency **can help minimise** these risks and **result in benefits** for patients.
2. The **benefits** of iron therapy outweigh the risks.
3. Preliminary consensus from the controversies conference suggests there is **not sufficient new information** that requires updating the current *KDIGO anemia management guideline*.
4. The conference reinforced the importance of clinicians using the **guidelines** in clinical practice. **KDIGO guidelines still valid.**

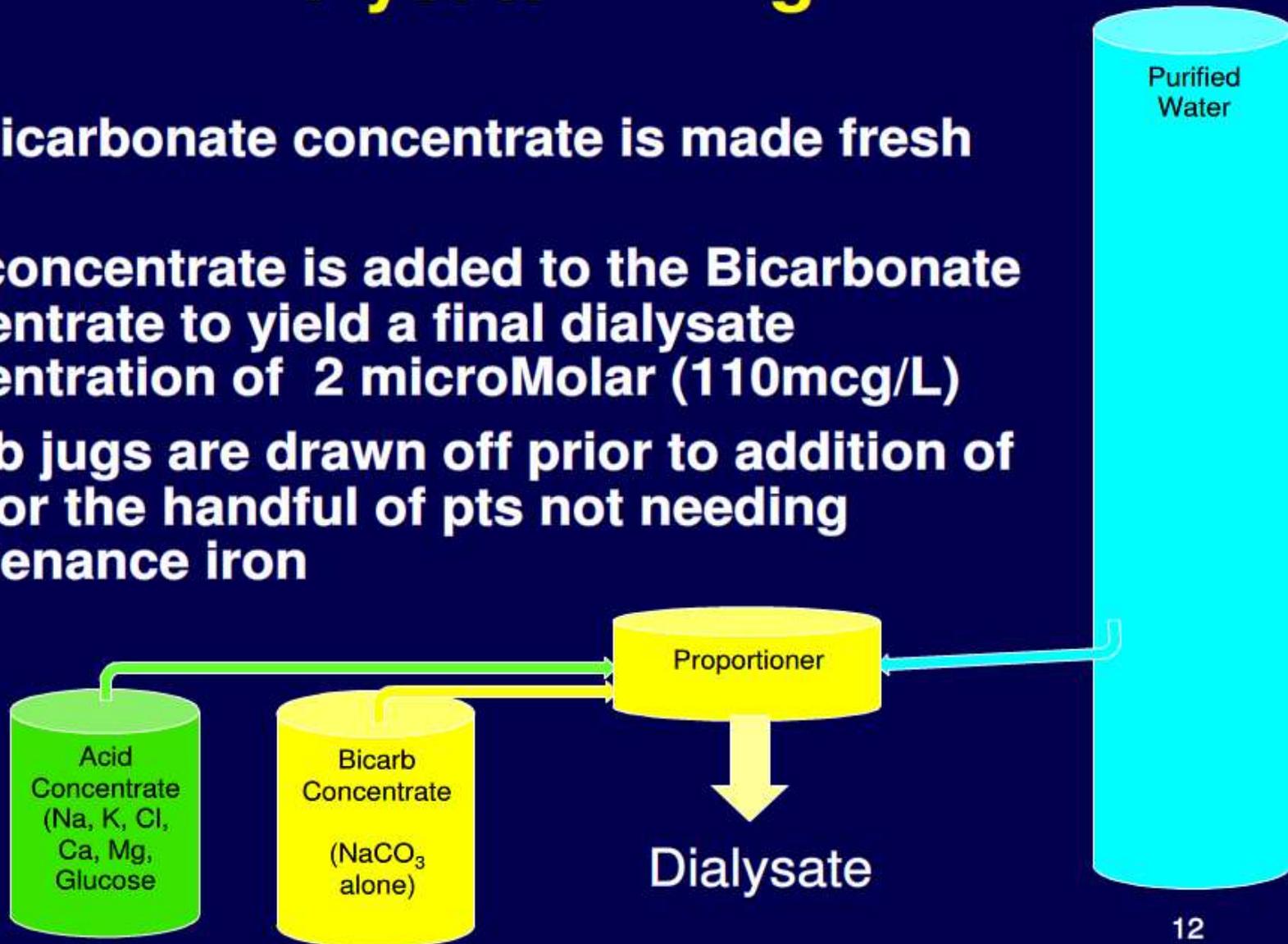
Soluble Ferric Pyrophosphate (SFP) $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$



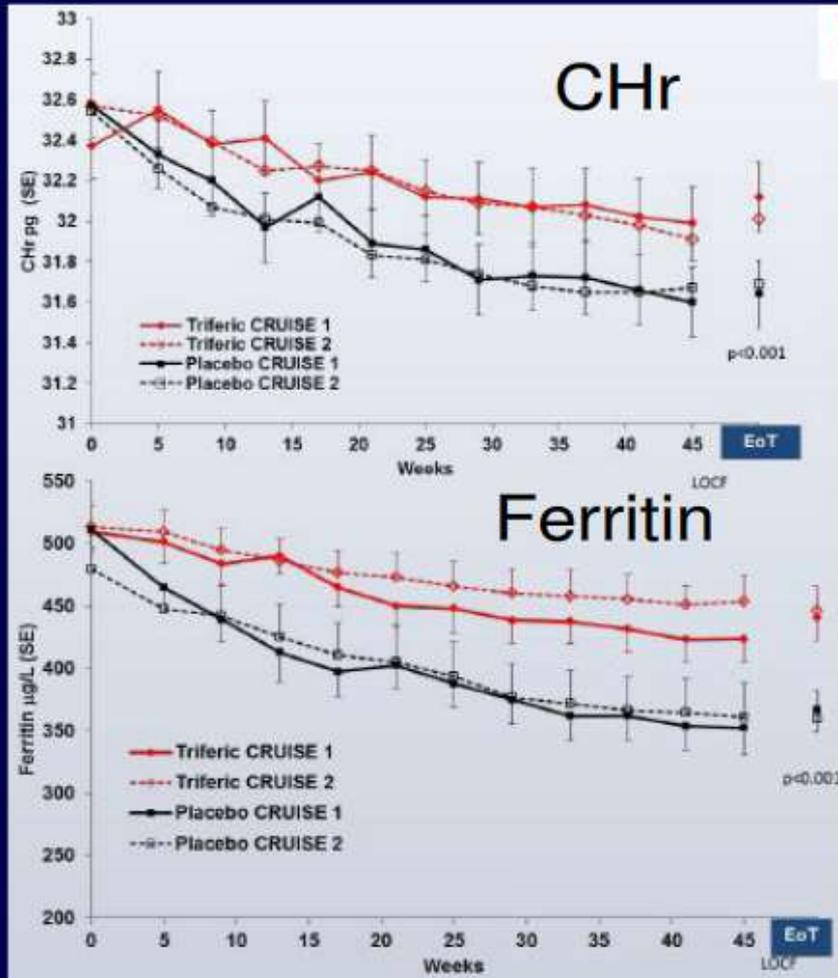
- An Iron Salt; MW ~1300, does not contain carbohydrate moieties
- Very soluble in water, bicarbonate concentrate, and dialysate.
- SFP iron is very tightly complexed, and therefore unlikely to release free iron
- *In vitro* and *in vivo* studies iron from SFP is rapidly transferred to human apo-transferrin
- Pyrophosphate may be beneficial; it is an inhibitor of vascular calcification

Dialysate Mixing

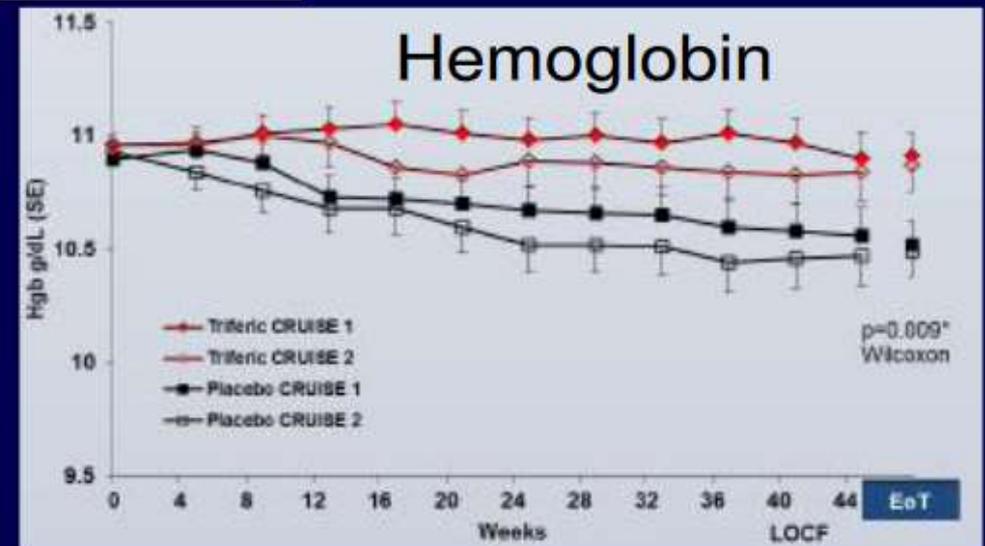
1. The bicarbonate concentrate is made fresh daily
2. FPP concentrate is added to the Bicarbonate concentrate to yield a final dialysate concentration of 2 microMolar (110mcg/L)
3. Bicarb jugs are drawn off prior to addition of FPP for the handful of pts not needing maintenance iron



CRUISE 1 and 2 Trials were Identical Ph3 trials each randomizing ~300 patients to FFP or placebo



FPP in RED



Фосфат-биндеры на основе солей железа

Iron-based Phosphate Binders

SucroFerric Oxyhydroxide (Velphoro)

Ferric Citrate (Zerenex)

Стимуляторы эритропоэза

I. Препараты рчЭПО

Эпоэтин-альфа (Эпрекс)

Эпоэтин-бета (Рекормон)

Биоаналоги эпоэтинов

II. Дарбэпоэтин альфа (Аранесп)

III. CERA (Мирцера)

IV. Эпомиметические пептиды -Пегинсатид (Гематид, Омонтис)

V. Ингибиторы пролилгидралазы/ стабилизаторы HIV

Prevalence and Dosing Patterns of ESAs Used in 9 European Countries: DOPPS Douglas S. Fuller,¹ Bruce M. Robinson,¹ Boris Bikbov,² Francesco Locatelli,³ Ronald L. Pisoni.¹ ¹*Arb Res Collab Hlth, Ann Arbor, MI;* ²*Moscow St. Univ of Med and Dent, Moscow, Russian Federation;* ³*A. Manzoni Hosp, Lecco, Italy.*

Background: C.E.R.A. (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta), darbepoetin alfa (DA), and epoetin beta (EB) are erythropoiesis-stimulating agent (ESA) alternatives to epoetin alfa (EA) commonly used in Europe. C.E.R.A. is now available in the US; availability of EA biosimilars is anticipated in coming years.

Methods: We provide prevalence and dosing patterns for C.E.R.A., DA, EB, and EA using weighted analyses of data from 9 European countries (Belgium, France, Germany, Italy, Russia, Spain, Sweden, Turkey, UK; 167 facilities (fac); 4230 pts) in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) phase 5 (2012-2015).

Results: Overall prevalence was 8% C.E.R.A., 35% DA, 19% EB, and 31% EA. The % of facs using C.E.R.A. ranged from 20% (UK) to 58% (Fra); for DA: 30% (Rus) to 87% (Tur); for EB: 15% (UK) to 53% (Ita/Tur); for EA: 17% (Fra) to 86% (Ger). In facs using C.E.R.A., median % ESA-treated pts using C.E.R.A. was 13% [IQR=6-38%, mean=28%]; for DA: 43% [IQR=17-85%, mean=49%]; for EB: 33% [IQR=15-90%, mean=47%]; for EA: 48% [IQR=26-89%, mean=54%]. Common C.E.R.A. dosing frequencies were 1x/mo (81%) and 2x/mo (12%); for DA: 1x/wk (66%) and 2x/mo (22%); for EB/EA: 3x/wk (39%), 2x/wk (27%), and 1x/wk (30%). Median dose for C.E.R.A. was 109 mcg/mo [IQR=69-162, mean=157]; for DA: 121 mcg/mo [IQR=64-211, mean=171]; for EB: 5.6 ku/wk (IV, 57%) and 5.1 ku/wk (SC); for EA: 5.8 ku/wk (IV, 81%) and 4.2 ku/wk (SC). Achieved mean hemoglobin (Hb) levels were similar (11.1-11.2 g/dl) among pts prescribed C.E.R.A., DA, EB, or EA.

Эральфон® 2500 МЕ новая

дозировка



Препарат Эральфон имеет комфортную форму выпуска, что позволяет широко назначать его пациентам с анемией на додиализной стадии.

- оптимальная доза для поддерживающей терапии у большинства больных
- решение проблемы неэффективности более низкой дозировки
- меньший объем раствора – (0,5 мл vs 0,25 мл) – лучшая переносимость п/к инъекции пациентом
- уверенность в качестве
- Защита персонала от травм при выполнении инъекций

Требования к оптимальному эритропоэз-стимулирующему препарату

Высокая эффективность

Удобство и возможность различных путей введения без перерасчета дозы

Эффективность на любой фазе лечения

Эффективность в любой стадии ХБП

Эффективность независимо от анамнеза применения ЭСП

Возможность перевода на данный препарат с другого ЭСП

Эффективность при любом варианте ЗПТ

Разумное увеличение длительности действия при возможности коррекции дозы

Сравнительное снижение дозы

Сравнительно низкая антигенность

Экономичность

Название исследования

- Открытое рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование 3 фазы по сравнению эффективности, безопасности и переносимости внутривенного (2-3 раза в неделю) и подкожного (раз в две недели) введения препарата Эральфон[®] в эквивалентных дозах 40-80 МЕ на 1 кг массы тела в неделю, в поддерживающую фазу коррекции анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе и/или гемодиализации

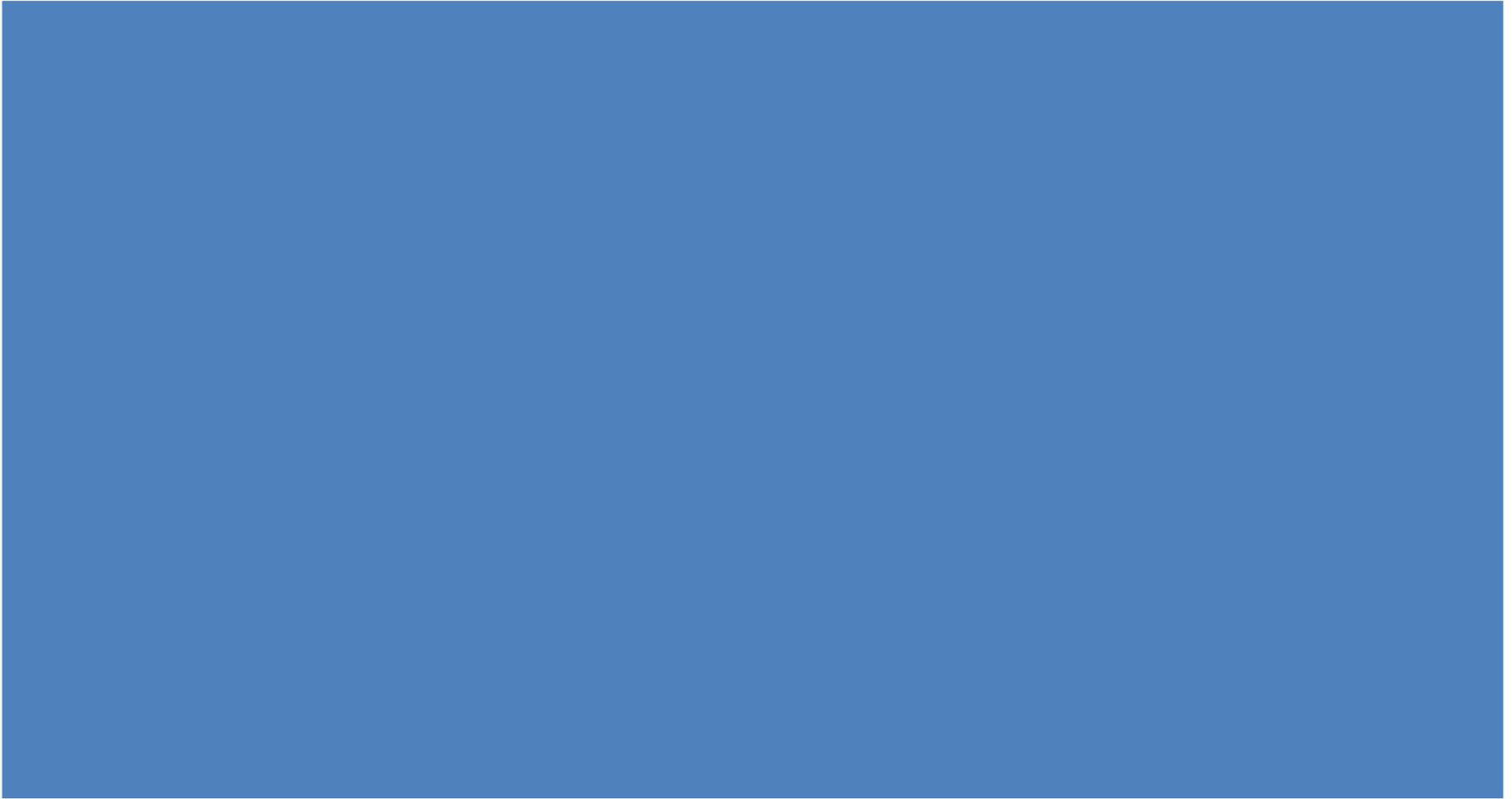
Задачи исследования

1. Провести оценку эффективности терапии Эральфоном[®] в группах внутривенного (Группа 1) и подкожного (Группа 2) введения препарата у пациентов с хронической почечной анемией, получающих гемодиализ и/или гемодиафильтрацию;
2. Провести сравнительную оценку эффективности в двух группах терапии Эральфоном[®]: внутривенного (Группа 1) и подкожного (Группа 2) введения препарата у пациентов с хронической почечной анемией, получающих гемодиализ и/или гемодиафильтрацию;
3. Оценить необходимость изменения дозировки препарата Эральфон[®], эффективной в двух группах применения для поддержания целевого уровня гемоглобина, при подкожном и внутривенном введении Эральфона[®];
4. Оценить безопасность применения Эральфона[®] в группах внутривенного (Группа 1) и подкожного (Группа 2) введения препарата у пациентов с хронической почечной анемией, получающих гемодиализ и/или гемодиафильтрацию;
5. Оценить переносимость Эральфона[®] в группах внутривенного (Группа 1) и подкожного (Группа 2) введения препарата у пациентов с хронической почечной анемией, получающих гемодиализ и/или гемодиафильтрацию;
6. Оценить качество жизни больных в группах внутривенного (Группа 1) и подкожного (Группа 2) введения препарата у пациентов с хронической почечной анемией, получающих гемодиализ и/ и/или гемодиафильтрацию.

Схема исследования



Динамика уровня гемоглобина (г/дл) на визитах скрининга,
4 и 9 в группах исследования



Доза Эральфона (в МЕ/кг/нед) в лечебных группах

Группы	За весь период лечения $M \pm \delta$	Начало лечения $M \pm \delta$	Окончание лечения $M \pm \delta$
Вся выборка	86.2 ± 33.27	66.5 ± 16.8	94.1 ± 55.49
1 группа	85.5 ± 34.7	72.7 ± 18.6	101.5 ± 59.2
2 группа	86.9 ± 32.2	60.5 ± 12.4	94.6 ± 52.2

Выводы

- Различий в контроле анемии (уровне гемоглобина) в исследуемых группах не выявлено
- Частота коррекций дозы препарата для поддержания целевых значений гемоглобина в группах не различалась
- Доза Эральфона в процессе исследования достоверно не изменилась, хотя имела тенденцию к повышению в обеих группах
- Качество жизни больных на протяжении исследования достоверно не изменилось в обеих группах
- Частота нежелательных явлений не различалась в исследуемых группах
- Применение препарата Эральфон в поддерживающую фазу коррекции анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе и/или гемодиафильтрации с одинаковой эффективностью может применяться как в стандартном режиме (3 р/нед в/в), так и п/к с интервалом 1 р/2 нед.

Стимуляторы эритропоэза

I. Препараты рчЭПО

Эпоэтин-альфа (Эпрекс)

Эпоэтин-бета (Рекормон)

Биоаналоги эпоэтинов

II. Дарбэпоэтин альфа (Аранесп)

III. CERA (Мирцера)

IV. Эпомиметические пептиды -Пегинсатид (Гематид, Омонтис)

V. Ингибиторы пролилгидралазы/ стабилизаторы HIV

VI. Фьюжн – белки - Сотатерсепт

Review

Current and future chemical therapies for treating anaemia in chronic kidney disease

Francesco Locatelli , Lucia Del Vecchio & Maria Carmen Luise

Received 07 Nov 2016, Accepted 24 Apr 2017, Accepted author version posted online: 26 Apr 2017

Expert opinion: Several medical needs are unmet with ESA. HIF stabilisers are the most appealing drugs undergoing clinical development. They expose patients to lower levels of EPO than ESA, possibly reducing unintended effects. Their long-term safety is still to be demonstrated. One new iron-containing phosphate binders has the potential of combining two indications: hyperphosphoremia and iron deficiency, possibly improving compliance.

Ингибиторы пролилгидралазы HIF

PHI	Compañía farmacéutica	Denominación
AKB6548	Akebia	Vadadustat
GSK1278863	GSK	Daprodustat
BAY 85-3934	Bayer	Molidustat
FG4592	FibroGen	Roxadustat



Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study

Robert Provenzano, MD,¹ Anatole Besarab, MD,² Steven Wright, MD,³
Sohan Dua, MD,⁴ Steven Zeig, MD,⁵ Peter Nguyen, MD,⁶ Lona Poole, MD,²
Khalil G. Saikali, PhD, Exec MBA,² Gopal Saha, MBBS,²
Stefan Hemmerich, PhD, RAC,² Lynda Szczech, MD, MSCE,² K.H. Peony Yu, MD,^{2,*}
and Thomas B. Neff, MD (hc)^{2,*}

Results: Baseline epoetin alfa doses were 138.3 ± 51.3 (SD) and 136.3 ± 47.7 U/kg/wk in part 1 and 152.8 ± 80.6 and 173.4 ± 83.7 U/kg/wk in part 2, in individuals randomly assigned to roxadustat and epoetin alfa, respectively. Hb level responder rates in part 1 were 79% in pooled roxadustat 1.5 to 2.0 mg/kg compared to 33% in the epoetin alfa control arm ($P = 0.03$). Hepcidin level reduction was greater at roxadustat 2.0 mg/kg versus epoetin alfa ($P < 0.05$). In part 2, the average roxadustat dose requirement for Hb level maintenance was ~ 1.7 mg/kg. The least-squares-mean Δ Hb in roxadustat-treated individuals was comparable to that in epoetin alfa-treated individuals (about -0.5 g/dL) and the least-squares-mean difference in Δ Hb between both treatment arms was -0.03 (95% CI, -0.39 to 0.33) g/dL (mixed effect model-repeated measure). Roxadustat significantly reduced mean total cholesterol levels, not observed with epoetin alfa. No safety concerns were raised.

Limitations: Short treatment duration and small sample size.

Conclusions: In this phase 2 study of anemia therapy in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis therapy, roxadustat was well tolerated and effectively maintained Hb levels.

Am J Kidney Dis. 67(6):912-924. © 2016 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the National Kidney Foundation, Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Roxadustat for the Treatment of Chronic Kidney Disease-Associated Anemia in Japanese Patients Not on Dialysis Tadao Akizawa,¹ Manabu Iwasaki,² Tetsuro Otsuka,³ Michael Reusch,⁴ Toshihiro Misumi.³ ¹Showa Univ School of Medicine, Tokyo, Japan; ²Seikei Univ, Tokyo, Japan; ³Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan; ⁴Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, Netherlands.

Background: Anemia is a complication of CKD. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of ASP1517 (roxadustat) in Japanese non-dialysis anemic CKD patients.

Methods: During the 1st 6 weeks of this phase 2, double-blind, 24-week study (NCT01964196), anemic Japanese patients with CKD were randomized to oral placebo (PBO) or roxadustat (50, 70, or 100mg) 3x weekly (TIW). During weeks 6 to 24, dose was adjusted to maintain hemoglobin (Hb) at 10–12 g/dL; patients who met pre-defined criteria were re-randomized to roxadustat TIW or once weekly (QW). The primary end point was rate of rise in Hb (Δ Hb, g/dL/week) during the 1st 6 weeks; response rate over the whole study and mean Hb and change in Hb from baseline (BL) at Weeks 18–24 were also evaluated. Safety was assessed by adverse events (AEs). Data are presented as mean (SD).

Results: 107 patients were randomized to PBO (n=27) or roxadustat 50mg (n=27), 70mg (n=26), or 100mg (n=27). Hb (g/dL) at BL was 9.34 (0.66) for PBO, and 9.39 (0.59), 9.39 (0.60), and 9.36 (0.50) for roxadustat 50mg, 70mg, and 100mg, respectively. The primary end point, Δ Hb (g/dL/week), was -0.052 (0.142) for PBO and $+0.200$ (0.160), $+0.453$ (0.256), and $+0.570$ (0.240) for roxadustat; differences from PBO for all roxadustat doses were statistically significant ($P<.0001$) by the closed testing procedure. Response rate was 14.8% for PBO and 93.8% for pooled roxadustat (n=81). Mean Hb at Weeks 18–24 was 9.42 (0.84) for PBO and 10.48 (0.64), 10.72 (0.56), and 10.88 (0.66) for roxadustat; change from BL in Hb was -0.17 (0.61) for PBO and $+1.10$ (0.71), $+1.33$ (0.82), and $+1.55$ (0.88) for roxadustat. No major adverse cardiac events (ie, myocardial infarction, stroke, death) occurred in roxadustat-treated patients.

Conclusions: These data demonstrate a dose-dependent and significant correction of Hb with roxadustat vs PBO. Roxadustat was well tolerated, which is consistent with previous studies. These results support the phase 3 investigation of roxadustat for the treatment of CKD-associated anemia in patients not on dialysis.

Funding: Pharmaceutical Company Support - Astellas Pharma Inc

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

Сотатерсепт – фьюжн протеин

Sotatercept (ACE-011) is a recombinant fusion protein composed of the extracellular domain of the human activin receptor type IIA (ActRIIA) and the fragment crystallizable (Fc) domain of the human immunoglobulin G1 antibody [7]. Animal models and in vitro human models using RAP-011, the murine ortholog of sotatercept, have shown that sotatercept improves RBC parameters by stimulation of late-stage erythropoiesis [7]. This mechanism of action is markedly different from that of ESAs, which act on earlier stages of erythroid development [7, 8]. Sotatercept is thought to act by

Области применения:

- анемия женщин в менопаузе,
- анемия при химиотерапии
- анемия при ХБП

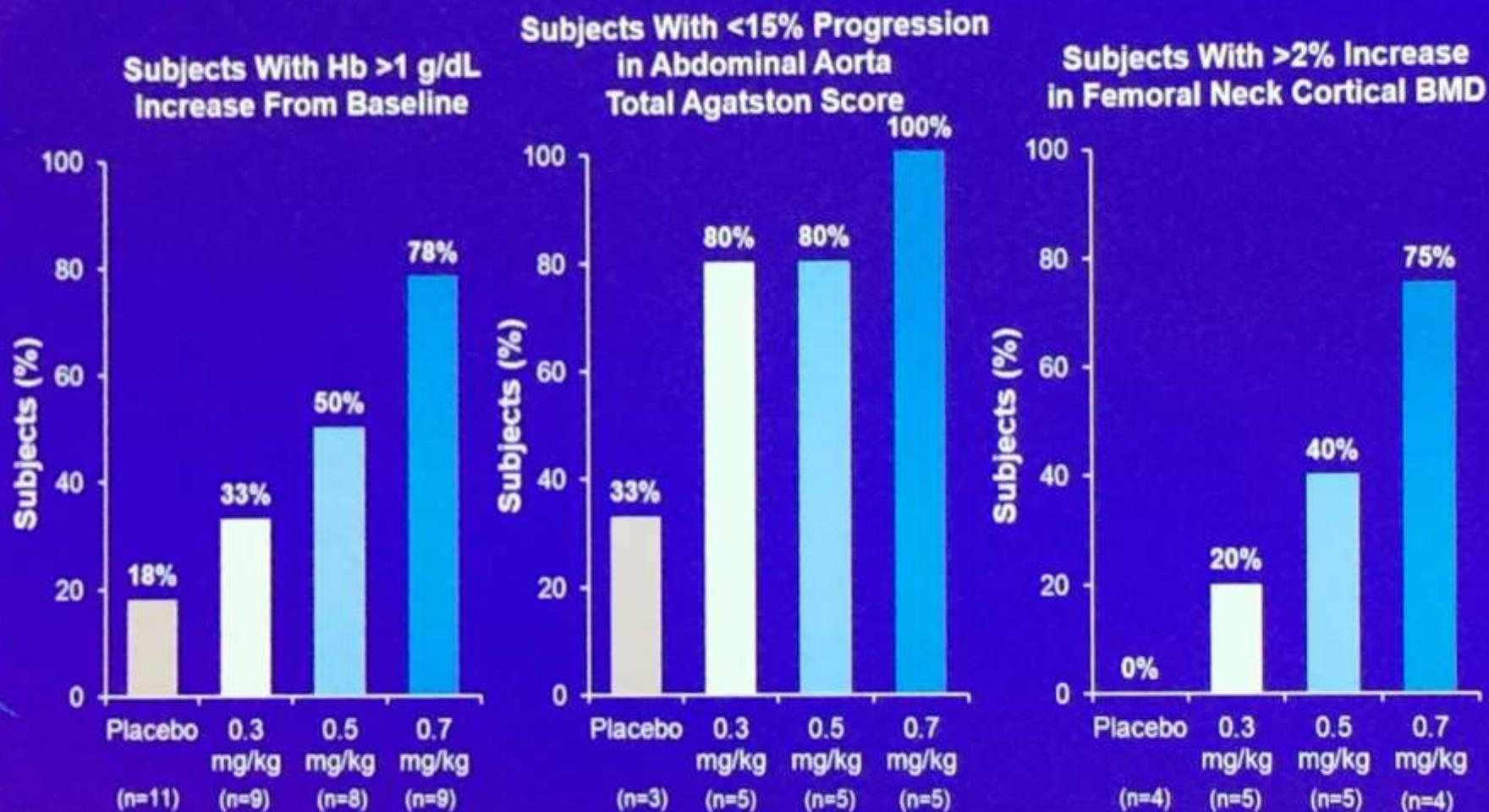
- Sotatercept (ACE-011) is an ActRIIA-IgG1 fusion protein that promotes erythropoiesis and the release of mature erythrocytes by neutralizing or modulating various members of the TGF- β superfamily, including activin A^{1,2}
- Preliminary nonclinical studies using sotatercept's murine ortholog, RAP-011, showed decreased renal interstitial fibrosis and proteinuria³
- In patients with ESKD, sotatercept dose-dependently increased hemoglobin and positively impacted CKD-MBD parameters (REN-001)⁴
- This presentation will describe the interim results from safety and maintenance of hemoglobin with sotatercept, administered as an IV or SC dose, from the phase 2 REN-002 study in patients with ESKD

ActRIIA-IgG1=activin type II receptor-immunoglobulin G1; CKD-MBD=chronic kidney disease-mineral bone density; ESKD=end-stage kidney disease; IV=intravenous; SC=subcutaneous; TGF- β =transforming growth factor-beta.

1. Iancu-Rubin C, et al. *Exp Hematol*. 2013;41:155-166. 2. Carrancio S, et al. *Br J Haematol*. 2014;165:870-882. 4. Agapova OA, et al. *Kidney Int*. 2016. doi:10.1016/j.kint.2016.02.002. [Epub ahead of print]. 4. Havill J, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(Suppl):310A-311A. Abstract TH-PO938.

REN-001 Phase 2 Study in ESKD-HD

- Subjects could receive up to 8 cycles of sotatercept dosed SC Q4W¹



BMD=bone mineral density; ESKD-HD=end-stage kidney disease-hemodialysis.

Conclusions/Next Steps

- Sotatercept had an acceptable safety profile and was well tolerated for up to eight 14-day dose cycles
- Subjects given sotatercept SC 0.26 mg/kg were more likely to maintain the target Hb level and less likely to require ESA/transfusion
 - Intra-subject dose escalation group is under evaluation (ongoing)
- In the US REN-001 study, sotatercept improved CKD-MBD parameters
 - Slowed progression of vascular calcification and increased cortical bone mass¹
- Sotatercept is being considered for clinical development in subjects with CKD not on dialysis