

Кафедра нефрологии МГМСУ им. Евдокимова
Сеть нефрологических и диализных клиник Б. Браун Авитум в РФ

Клинические и фармако- экономические аспекты нефрогенной анемии

Валерий Шило



Спонсором исследования (выступления) является компания Биокад

Конференция 20 лет РДО, 19 октября 2018 г.,
Москва Сокольники Холидей Инн

Стимуляторы эритропоэза

I. Препараты рчЭПО

Эпоэтин-альфа (Эпрекс)

Эпоэтин-бета (Рекормон)

Биоаналоги эпоэтинов

II. Дарбэпоэтин альфа (Аранесп)

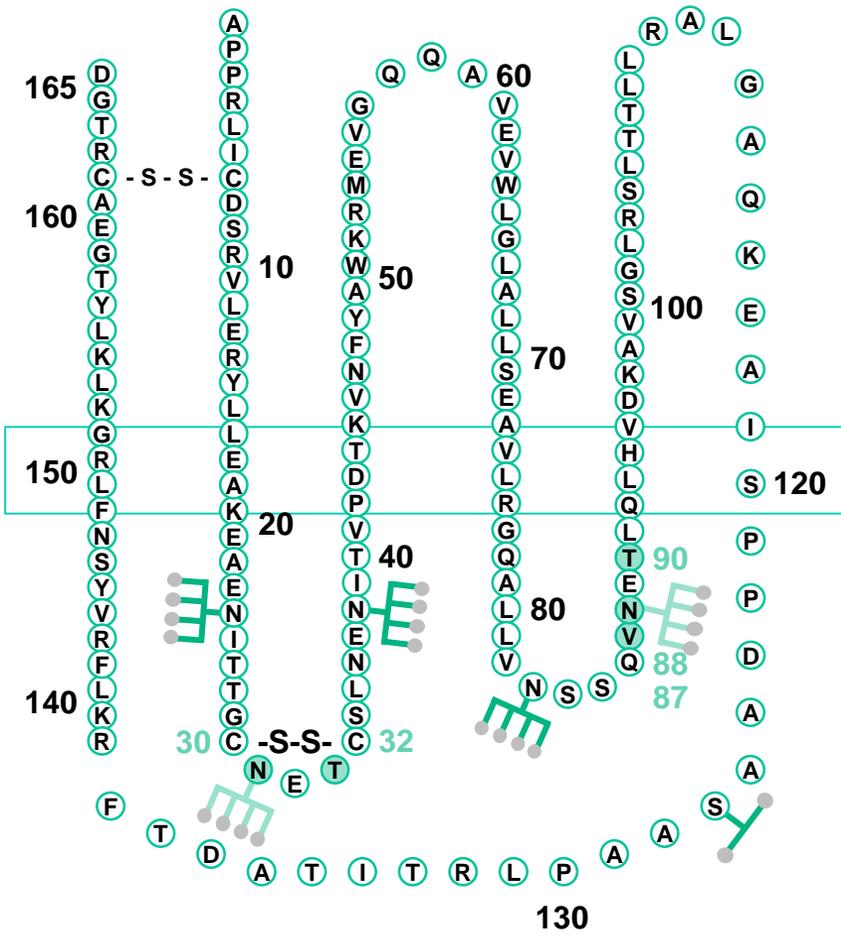
Биоаналоги дарбэпоэтина

III. CERA (Мирцера)

IV. Эпомиметические пептиды -Пегинсатид
(Гематид, Омонтис)

V. Ингибиторы пролилгидралазы/
стабилизаторы HIV

Дарбэпоэтин альфа обладает иной структурой молекулы, позволяющей дополнительное гликозилирование



 Дополнительная N-связанная углеводная цепь

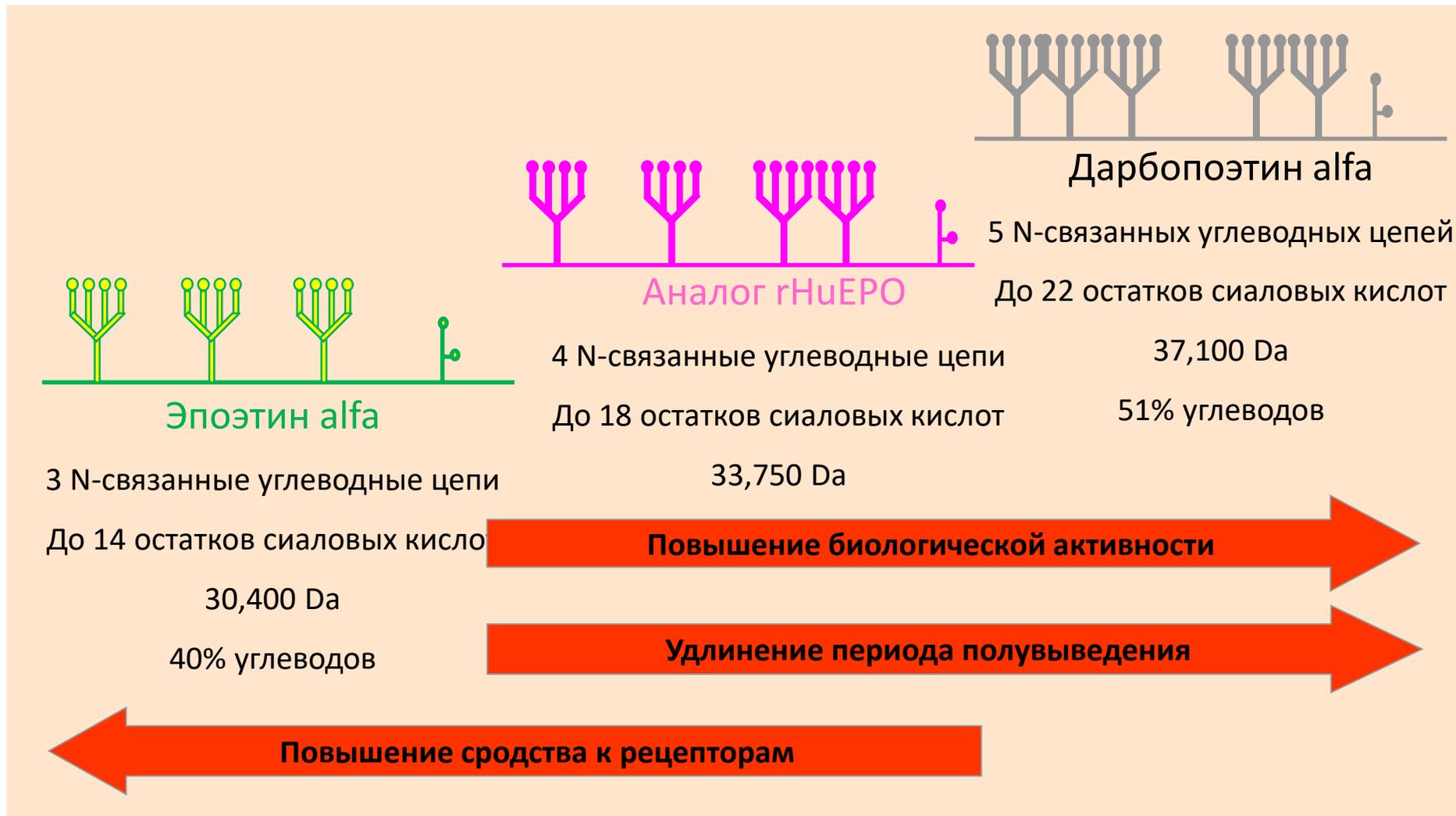
 Замененные аминокислоты

Замененные аминокислоты

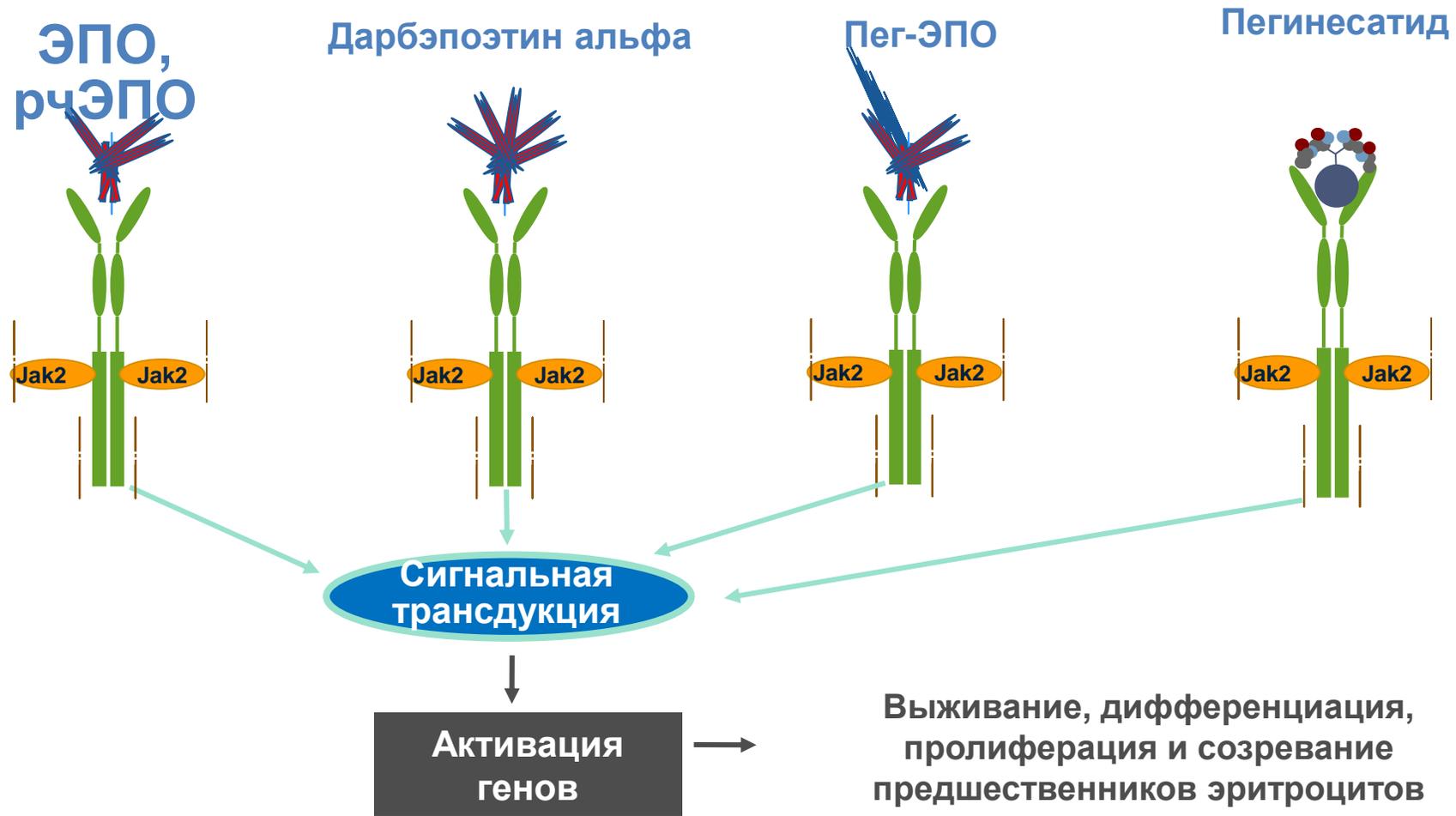
- Ala—30---ASN
- His—32—Thr
- Pro—87—Val
- Trp—88—Asn
- Pro—90-- hr

Adapted from Lin F-K, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82:7580-7584 and Elliott S, et al. *Nature Biotechnol*. 2003;21: 414-421

Влияние углеводов на активность, период полужизни и сродства к рецепторам



Активация ЭПО рецептора - механизм, свойственный всем эритропоэз стимулирующим белкам

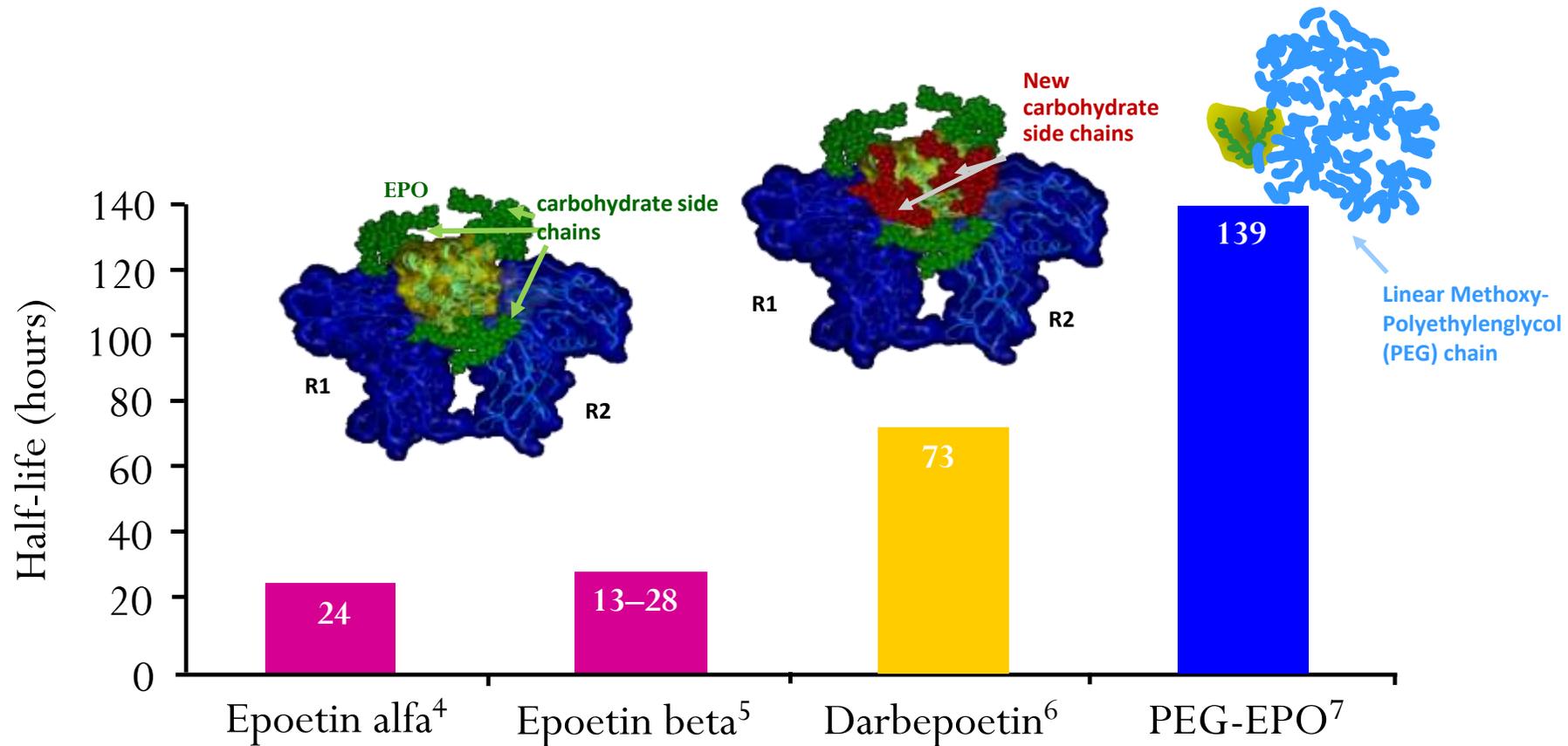


Constantinescu et al. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10(1):18–23. Elliott et al. *Exp Hematol* 2008;36:1573–84.

Tillmann et al. *Kidney Int* 2006;69:60–7. Qui et al. *J Biol Chem* 1998;273:11173–6. Wrighton et al. *Nat Biotechnol* 1997;15:1261–5.

Kiss et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:331–40. MacDougall. *Am J Kidney Dis* 2012;59(3):444–51.

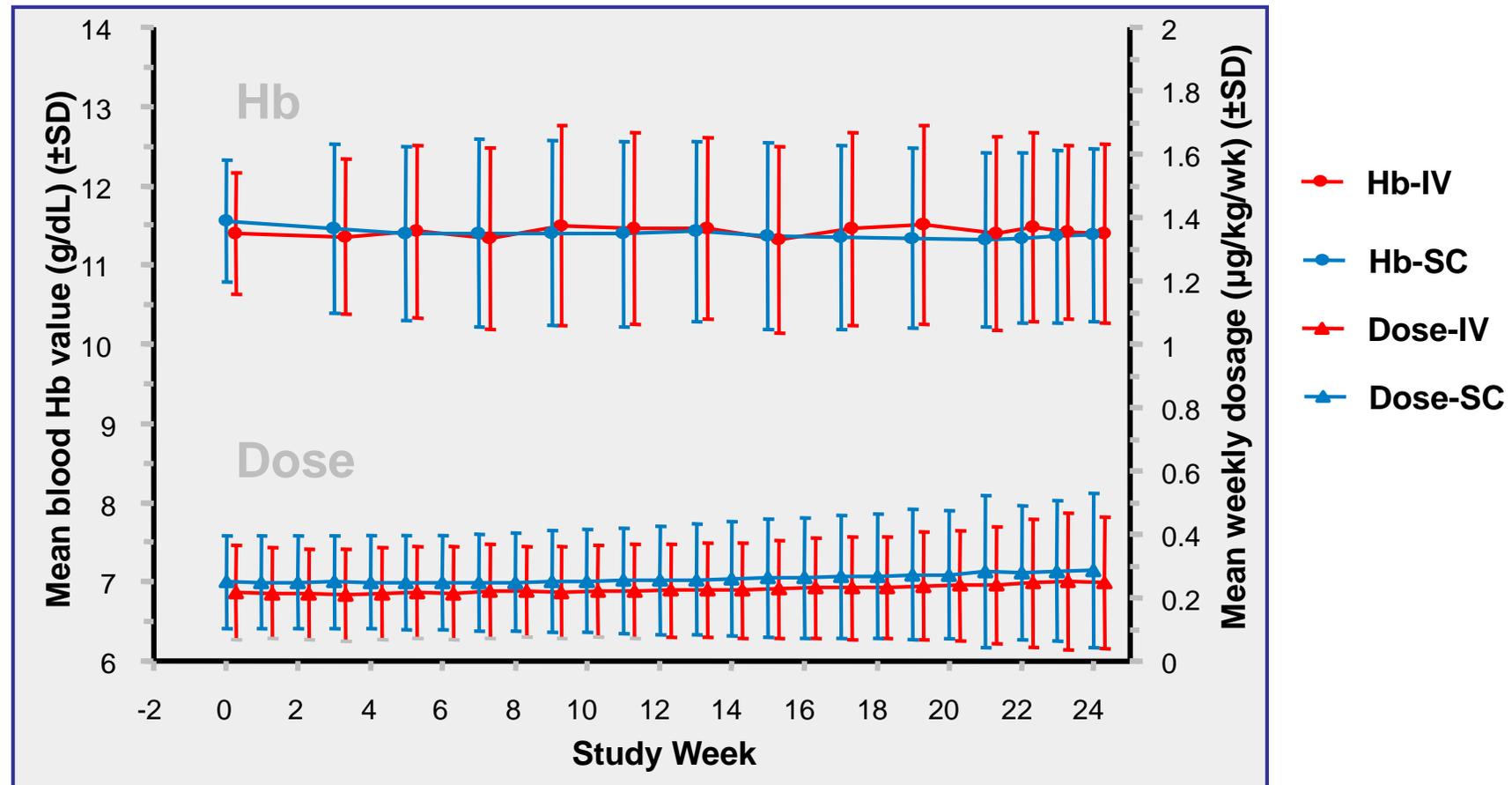
...Однако ССЭ имеют различный фармакокинетический профиль



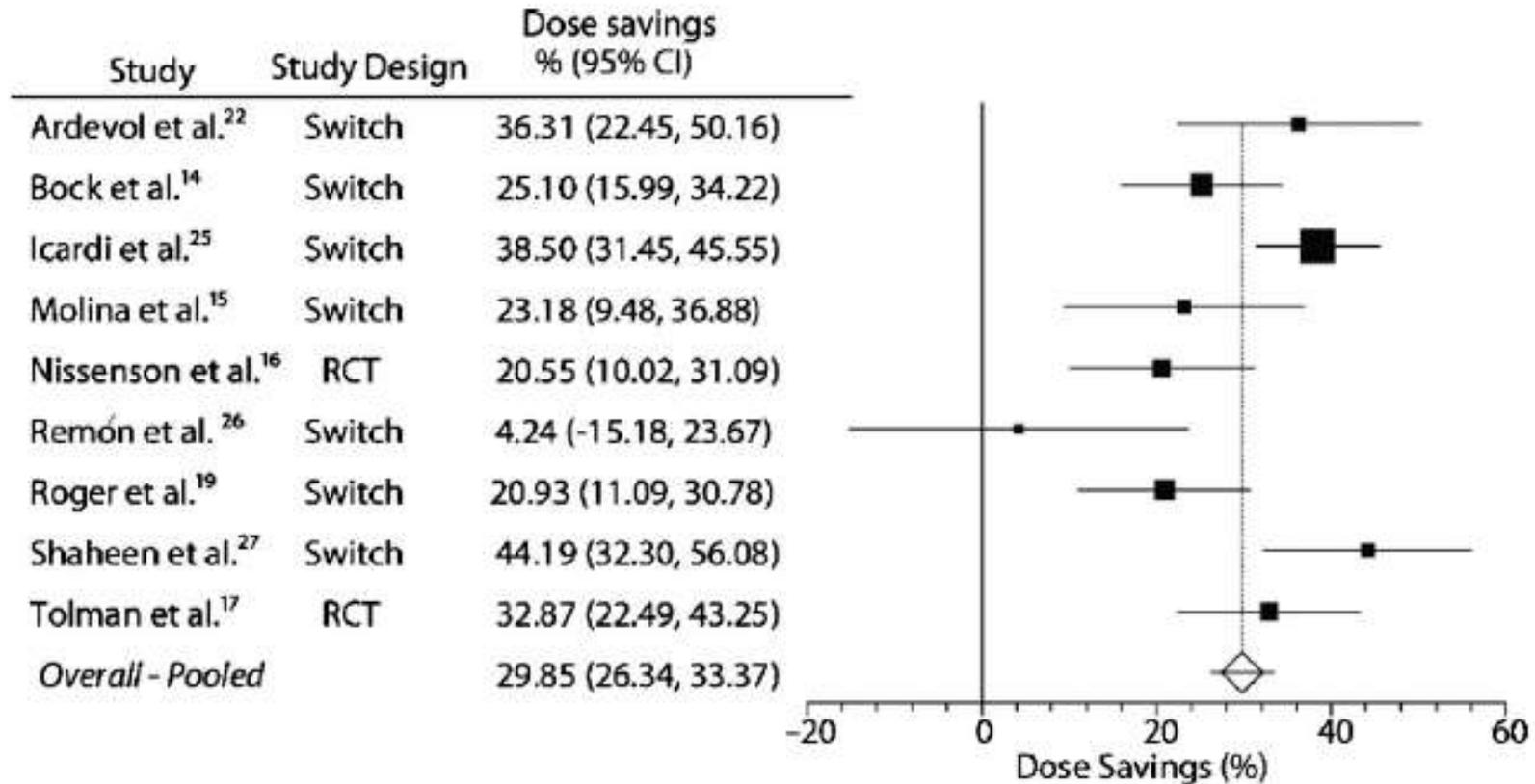
¹Agarwal AK, et al. *J Intern Med* 2006; ²Carrera F, et al. *NDT* 2006; ³Locatelli F, et al. *Kidney Int* 2001; ⁴Eprex® (Epoetin alfa) SmPC, Janssen-Cilag; ⁵NeoRecormon® (epoetin beta) SmPC, Roche; ⁶Aranesp® (darbepoetin alfa) SPC Amgen. ⁷Mircera® (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta) SPC, Roche

Уровень гемоглобина можно поддерживать при введении ДА 1 раз в 2 недели

HD
Q2W



Перевод больных с ЕРО на ДВА приводит к снижению дозы на 30%



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

Разделы презентации

Тренды в лечении анемии

Практические аспекты лечения нефрогенной анемии

**Новый отечественный биосимиляр дарбэпоэтина альфа BCD-066 –
эффективность и безопасность**

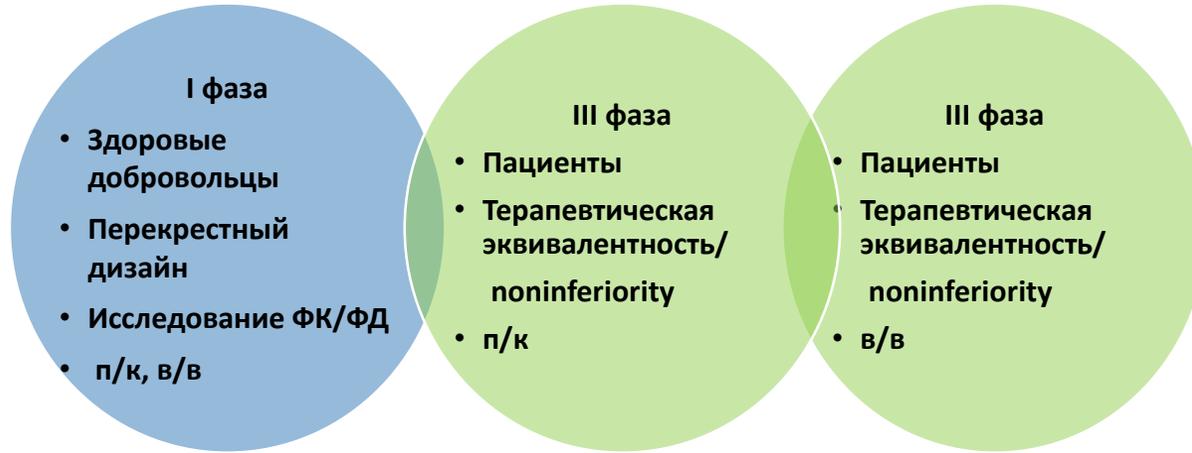
Принципы разработки биоаналогов в нефрологии



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

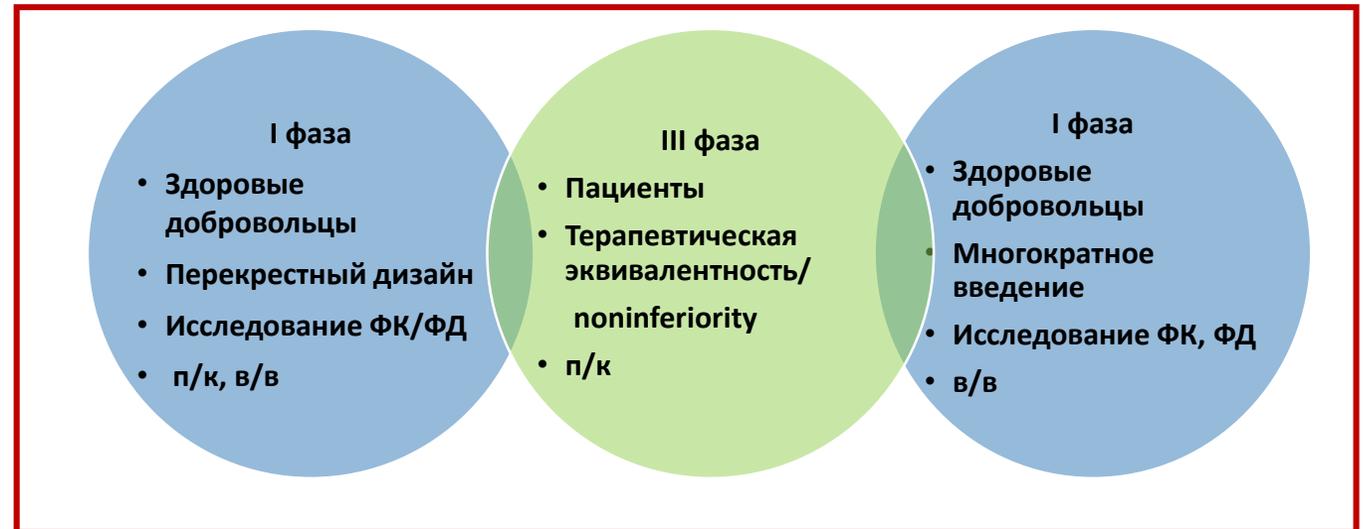
| Тип исследования | Объект/субъект исследования | Результаты | |
|------------------|--------------------------------------|--|--|
| <i>In vitro</i> | Исследования белка | <ul style="list-style-type: none"> - Чистота и гомогенность - Молекулярная масса - Аминокислотный состав - Содержание свободных сульфгидрильных групп и дисульфидных связей - Профиль гликозилирования - Анализ изоформ - Вторичная и третичная структуры - Специфическая активность | Молекулы дарбэпоэтина альфа в составе препаратов VCD-066 и Аранесп эквивалентны |
| | Доклиническая фармакокинетика | Мыши | Фармакокинетический профиль препаратов VCD-066 и Аранесп эквивалентен |
| <i>In vivo</i> | Острая токсичность | Мыши Крысы | <ul style="list-style-type: none"> • Специфическое стимулирующее действие в отношении красного костномозгового ростка, отсутствие различий в силе эффекта • Отсутствие токсических эффектов в отношении общего состояния животных, а также строения и функционирования основных органов и систем при подкожном и внутривенном путях введения |
| | Хроническая токсичность | Крысы Собаки | <ul style="list-style-type: none"> • Аналогичный спектр токсикологического действия • Отсутствие значимых изменений клинических и лабораторных показателей |
| | Местно-раздражающее действие | Мыши Крысы Собаки | Отсутствие местно-раздражающего действия обоих препаратов |
| | Иммуногенность | Крысы | Частота появления антител к рчЭПО, обусловленного введением высоких доз заведомо чужеродного для данного вида животных белка, для обоих препаратов не различалась |

Общие рекомендации для клинических исследований биоаналогов рекомбинантных эритропоэтинов



ИЛИ

Клиническая разработка препарата BCD-066 (дарбэпоэтин альфа)



В рамках клинической разработки препарата VCD-066 проведено 2 исследования I фазы

| КИ | Участники | Дизайн КИ | Результаты |
|-----------------------|--------------------------------|--|---|
| VCD-066-1 (Фаза I) | Здоровые добровольцы (n=74) | Международное многоцентровое сравнительное рандомизированное двойное слепое перекрестное КИ ФК, ФД и переносимости после <u>однократного п/к и в/в введения препаратов VCD-066 и Аранесп</u> | <ul style="list-style-type: none">• Доказана эквивалентность ФК и ФД• Аналогичные профили безопасности• Отсутствие иммуногенности |
| VCD-066-3 (Фаза I) | Здоровые добровольцы (n=56) | Двойное слепое сравнительное рандомизированное в параллельных группах исследование ФК, ФД, переносимости и безопасности после <u>многократного в/в введения препаратов VCD-066 и Аранесп</u> | <ul style="list-style-type: none">• Доказана эквивалентность ФК и ФД• Аналогичные профили безопасности• Отсутствие иммуногенности |

BСD-066-2: Клиническое исследование III фазы

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



n=196

ХБП 5д

Предшествующая терапия рчЭПО ≥ 3 мес:

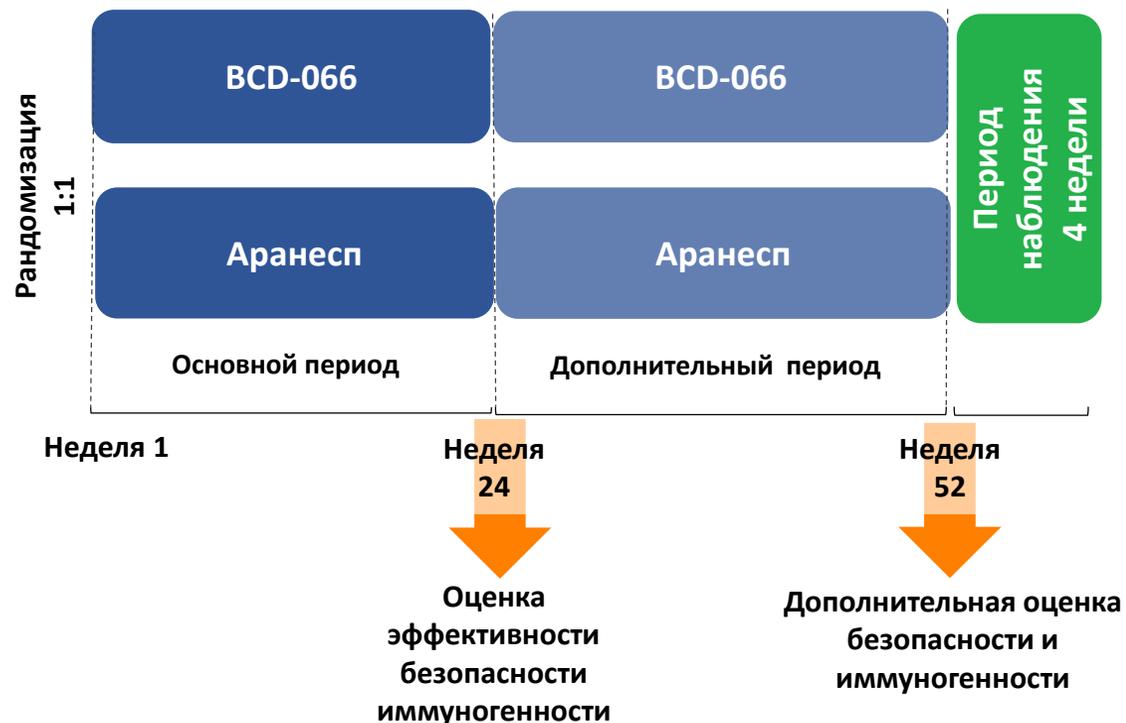
93,37% – рчЭПО короткого действия

6,63% - ЭСС длительного действия

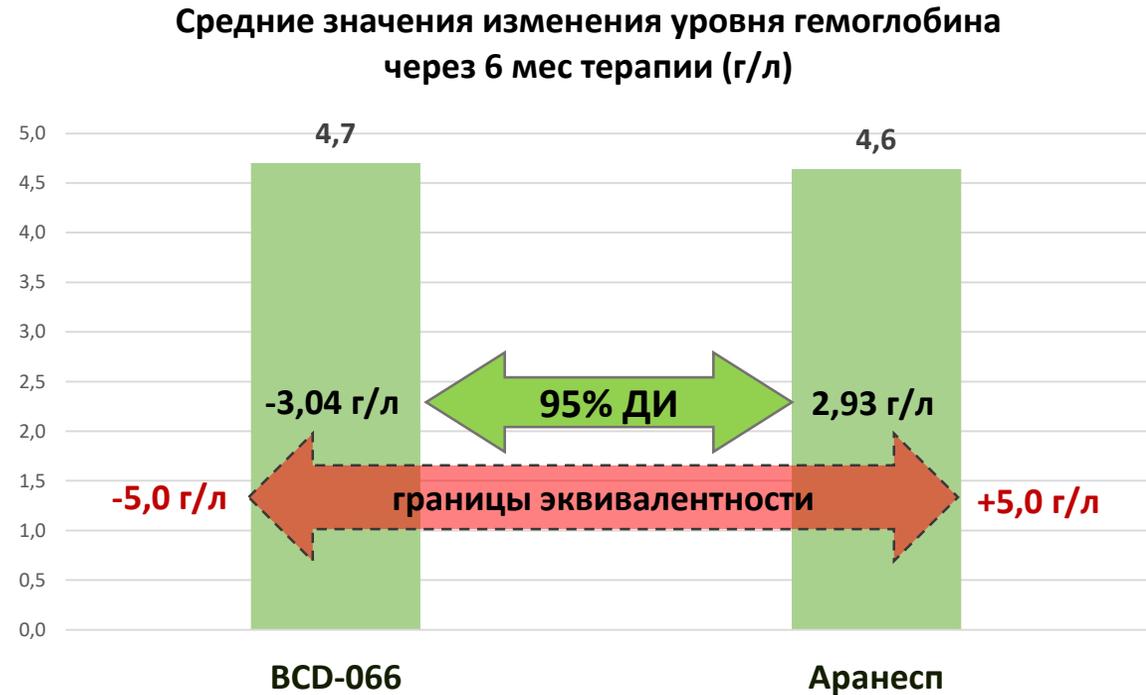
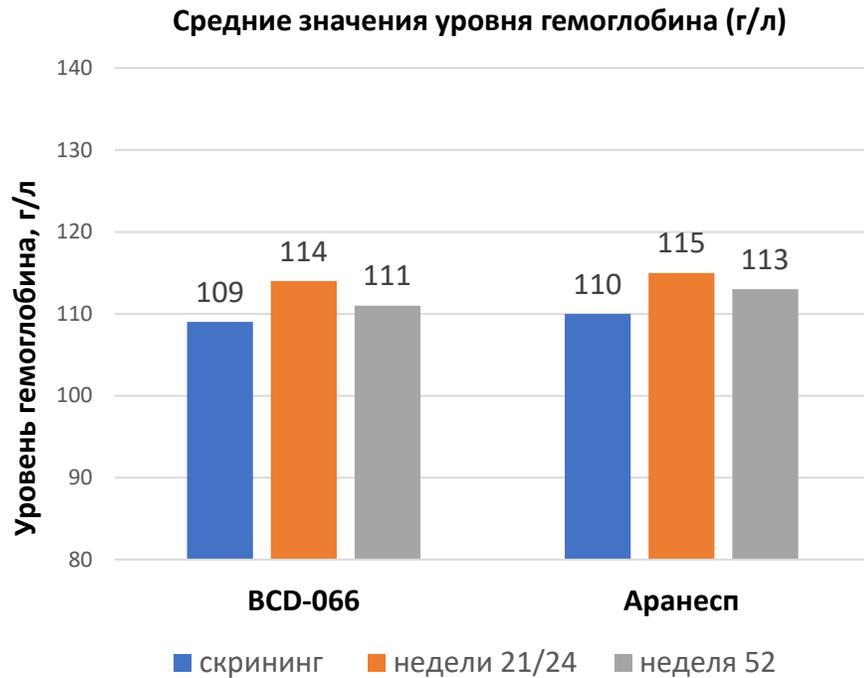


BСD-066/Аранесп: 1 р/нед п/к

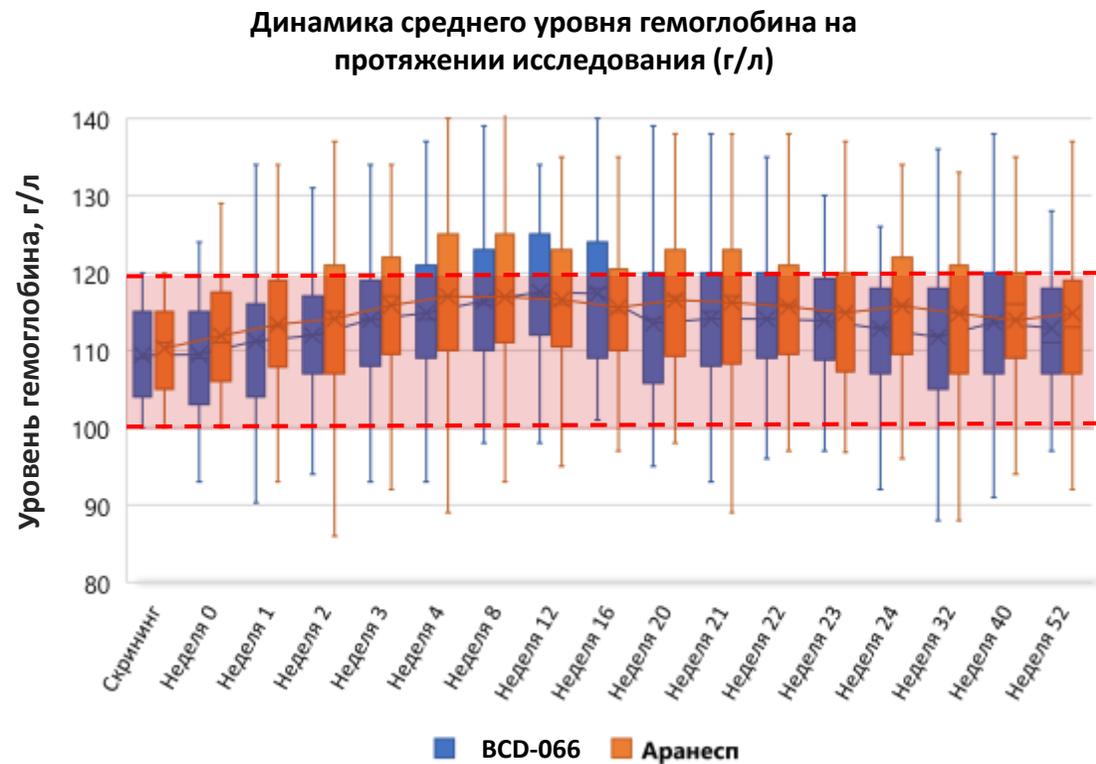
| | |
|--------------------------|---|
| Предшествующая терапия | Доза дарбэпоэтина альфа в КИ BСD-066-2 |
| Аранесп | Доза оставалась прежней |
| рчЭПО короткого действия | $\frac{\text{еженедельная доза рчЭПО (МЕ/нед)}}{200}$ |



Доказана эквивалентная терапевтическая эффективность препаратов VCD-066 и Аранесп



Средний уровень гемоглобина не выходил за рамки целевых значений (100-120 г/л) на протяжении 52 недель исследования



| | Средняя доза дарбэпоэтина альфа, мкг | |
|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| | неделя 0 – неделя 24 | неделя 25- неделя 52 |
| BCD-066 | 21,149 [14,8-30,0] | 20 [10,0-28,571] |
| Аранесп | 21,2 [12,4-30] | 16,429 [8,75-30] |
| Значение p, критерий Манна-Уитни | 0,6891 | 0,3829 |

Наиболее клинически значимые нежелательные явления, зарегистрированные на протяжении 52 недель терапии

| Нежелательное явление, связанные по мнению исследователей с исследуемой терапией | Группа терапии | | Значение p (двусторонний точный критерий Фишера) |
|--|-----------------|-----------------|--|
| | BCD-066, n = 98 | Аранесп, n = 97 | |
| ↑ АД | | | |
| 1 ст. | 1 (1,02%) | 0 (0,0%) | 0,646 |
| 2 ст. | 3 (3,06%) | 3 (3,09%) | |
| 3 ст. | 7 (7,14%) | 5 (5,15%) | |
| Тромбоз сосудистого доступа | 0 (0,0%) | 1 (1,03%) | 0,497 |
| Смерть* | 0 (0,0%) | 1 (1,03%) | 0,497 |

популяция mITT (n=195)

* у пациентки с сопутствующей ИБС, стенокардией III ФК, стенозом АК, генерализованным атеросклерозом, артериальной гипертензией, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, ХСН II ФК причина смерти не установлена, в связи с тем, что аутопсия не проводилась.

Оценка иммуногенности

- Забор крови для оценки иммуногенности производился в день 1 (до 1-го введения препарата) и далее каждые 8 недель
- Оценка частоты образования САТ и НАТ к дарбэпоэтину альфа.
- В анализ иммуногенности включены все пациенты, получившие хотя бы одно введение исследуемого препарата или препарата сравнения, и у которых имелись результаты исследования на скрининге и, хотя бы на одном из последующих визитов включены 192 пациента
- **Исследование иммуногенности не выявило формирования связывающих антител ни у одного из пациентов**

Заключение

- ✓ **Доказана эквивалентность физико-химических свойств, параметров ФК и ФД препаратов VCD-066 и Аранесп**
- ✓ **В рамках КИ с участием пациентов с анемией почечного генеза, находящихся на гемодиализе, установлена терапевтическая эквивалентность и сравнимый профиль безопасности препаратов VCD-066 и Аранесп**
- ✓ **Перевод пациентов с рчЭПО короткого действия на биосимиляр дарбэпоэтина альфа позволяет поддерживать уровень гемоглобина в пределах целевых значений (100-120 г/л) в течение как минимум 52 недель терапии при благоприятном профиле безопасности**