



Боткинская  
Больница  
Москва 1910



II Клинико-индустриальный симпозиум  
«Современные технологии и медикаментозные средства  
в нефрологии и диализе». Москва, 10 сентября 2021 г.



## Новые возможности в терапии пациентов с анемией при ХБП



**Валерий Шило**

Доцент кафедры нефрологии МГМСУ, медицинский директор сети диализных клиник Б. Браун Авитум в РФ, председатель наблюдательного совета Ассоциации медорганизаций по нефрологии и диализу.

## ДИСКЛЕЙМЕР

# Доклад Шило В.Ю.

## II Клинико-индустриальный симпозиум

### «Современные технологии и медикаментозные

### средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021

- Презентация подготовлена при поддержке АО «Аstellас-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 «Аstellас-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 «Аstellас-Фарма».
- Показания, дозировка и доступность продуктов, обсуждаемых в данной презентации могут отличаться в разных странах. За подробностями обращайтесь локальной инструкции по применению.

### «Современные технологии и медикаментозные

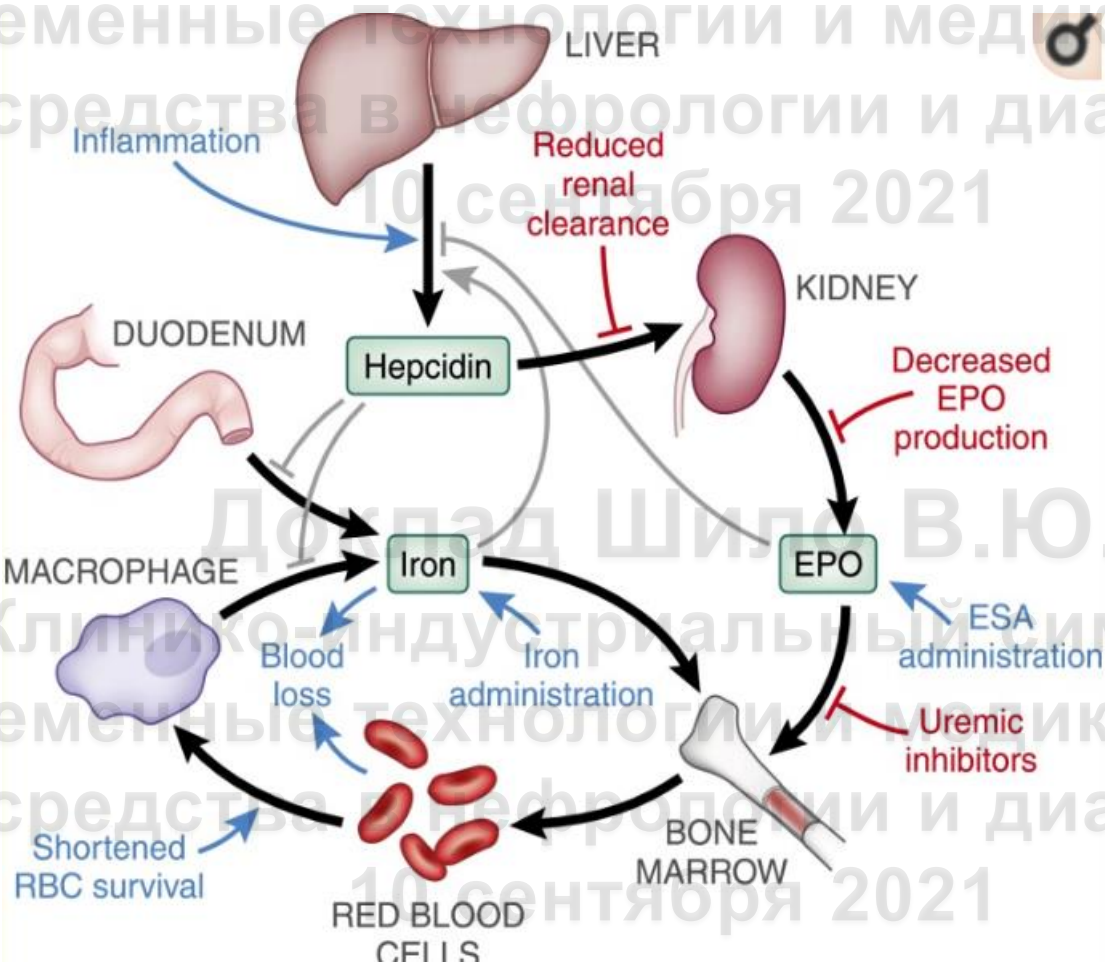
### средства в нефрологии и диализе»

10 сентября 2021



# Доклад Шило В.Ю.

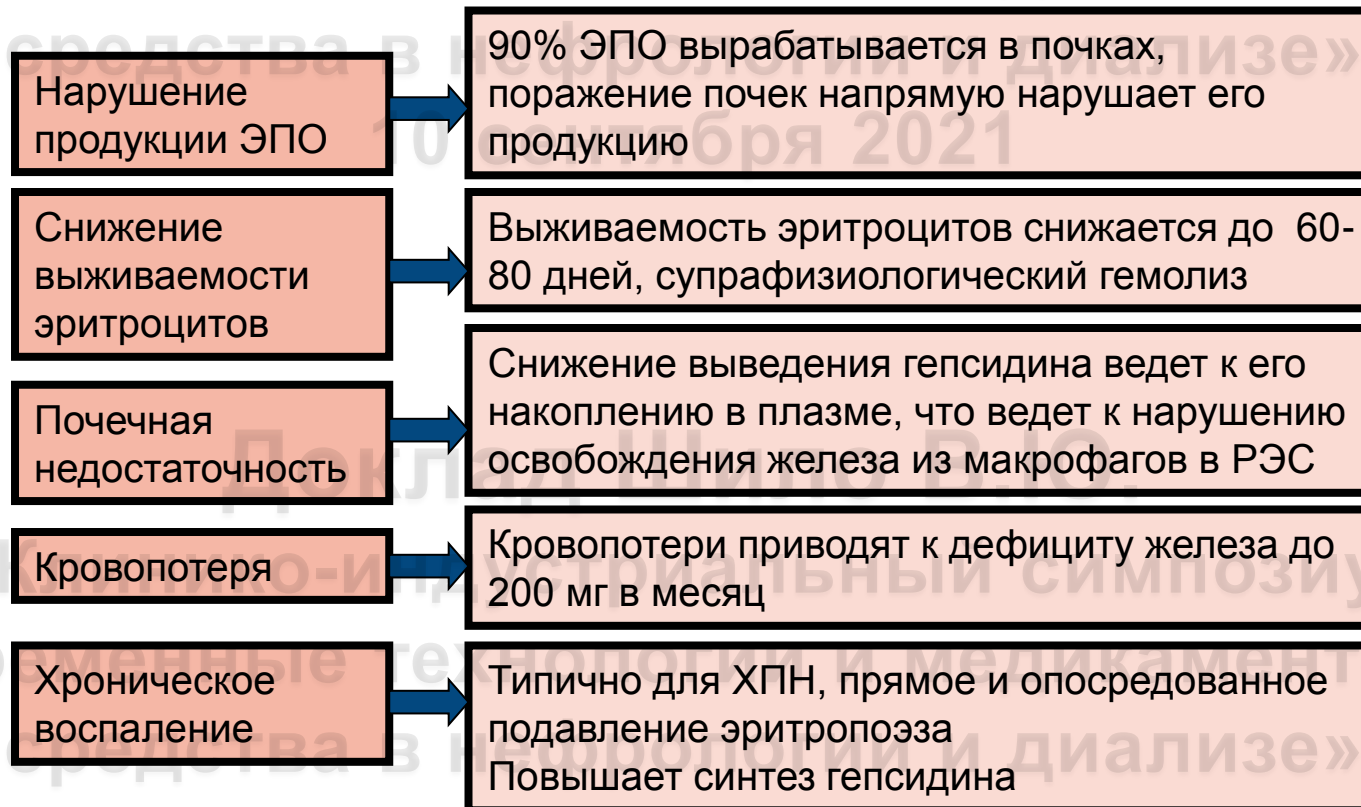
## Механизмы развития почечной анемии



# Доклад Шило В.Ю.

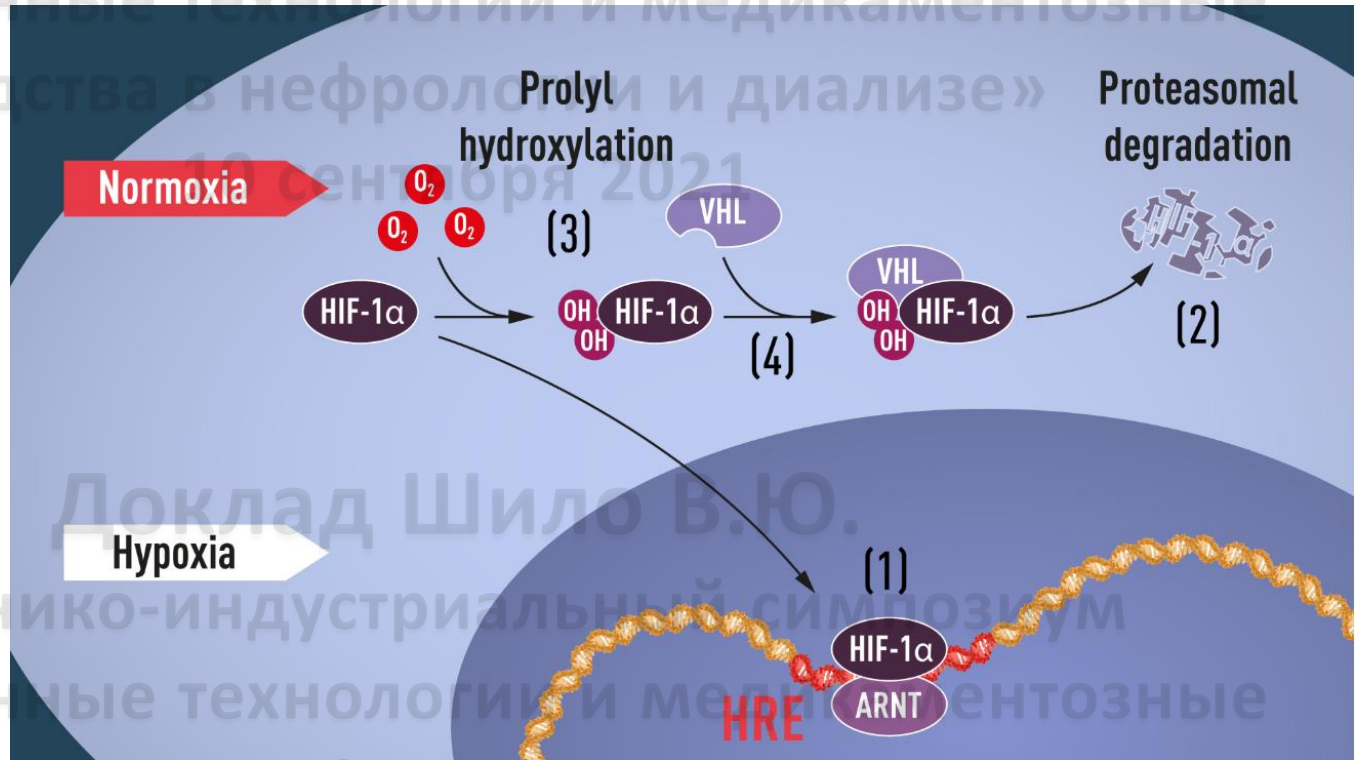
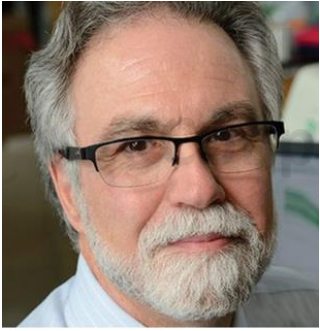
## II Класификация патогенеза почечной анемии

«Современные технологии и медикаментозные средства в лечении пациентов с ХПН и на диализе»



# Доклад Шило В.Ю.

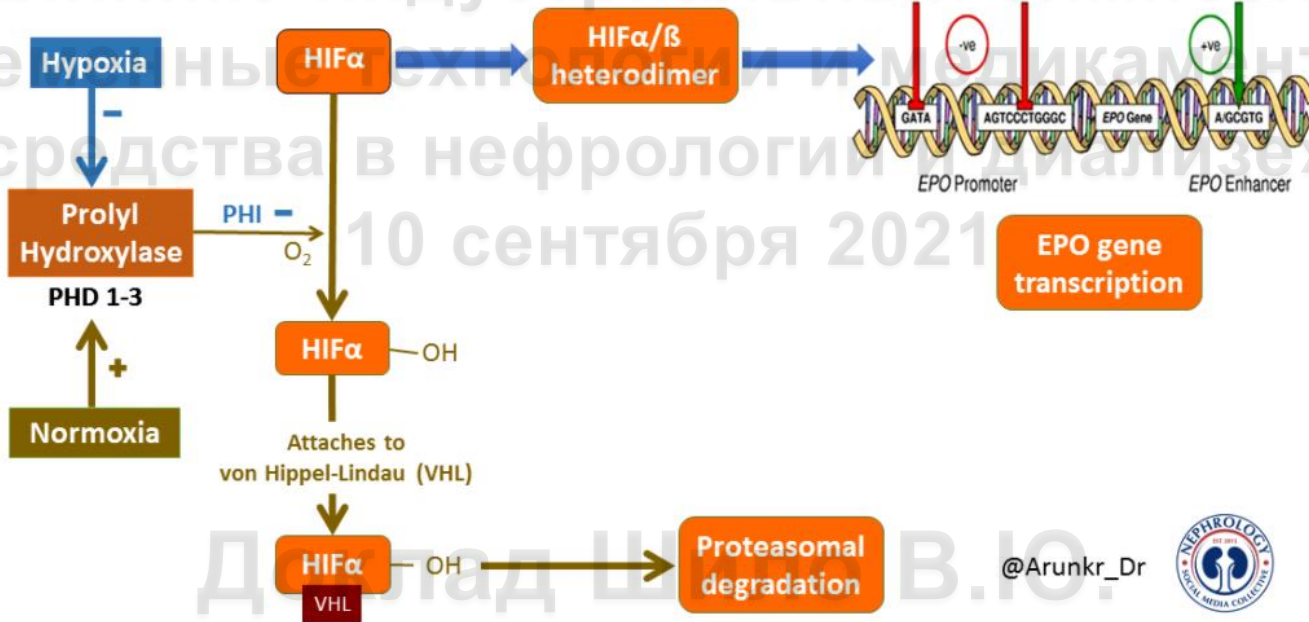
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019



William Kaelin, Jr., Sir Peter Ratcliffe, and Gregg Semenza.

10 сентября 2021

# Продукция ЭПО у взрослых регулируется HIF2a



@Arunkr\_Dr

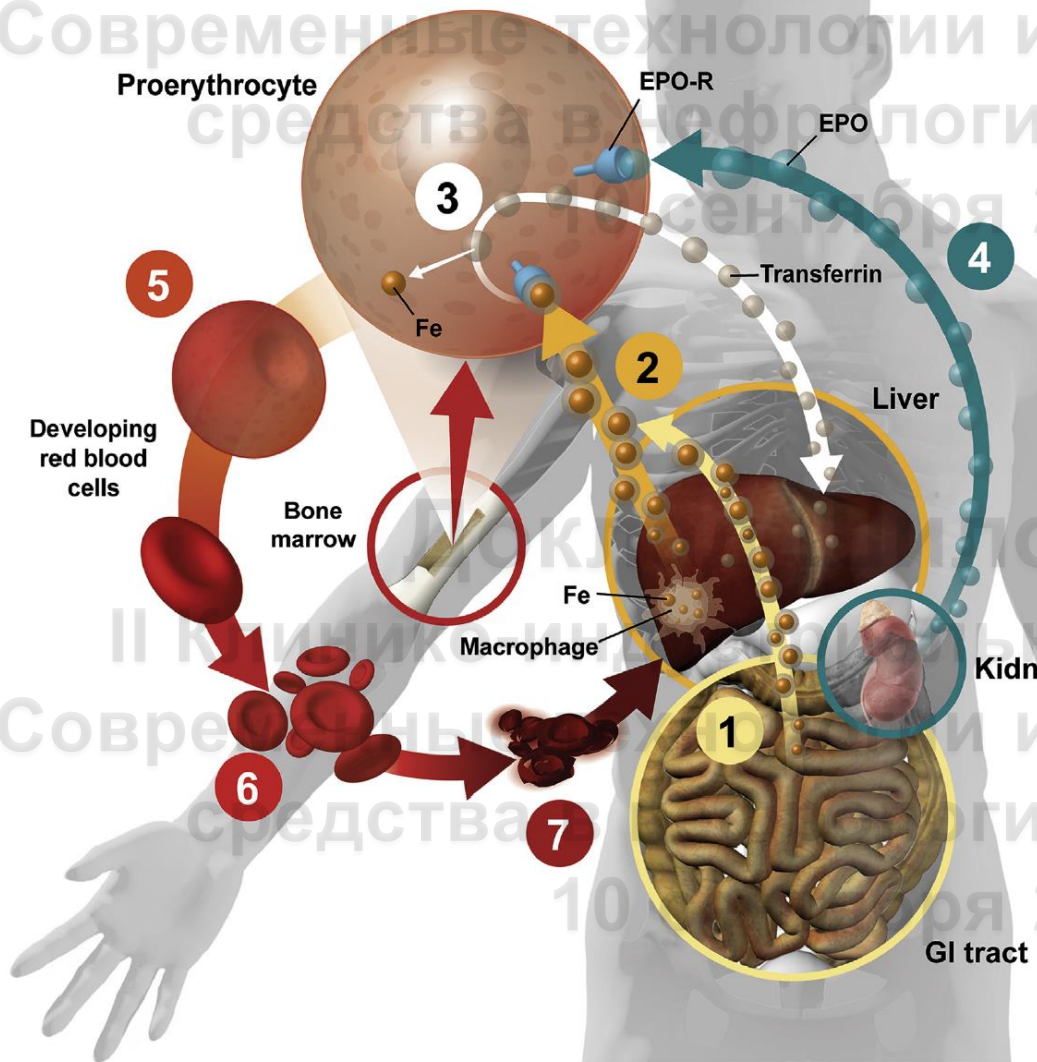


Figure 1: Schematic representation of role of Hypoxia inducible factor in anemia and its regulation. EPO, Erythropoietin; HIF, Hypoxia Inducible Factor; PHD, Prolyl Hydroxylase Domain; PHI, Prolyl Hydroxylase Inhibitor (HIF Stabilizers); vHL, von Hippel Lindau

# Стимуляция эритропоэза фактором, вызываемым гипоксией (HIF)

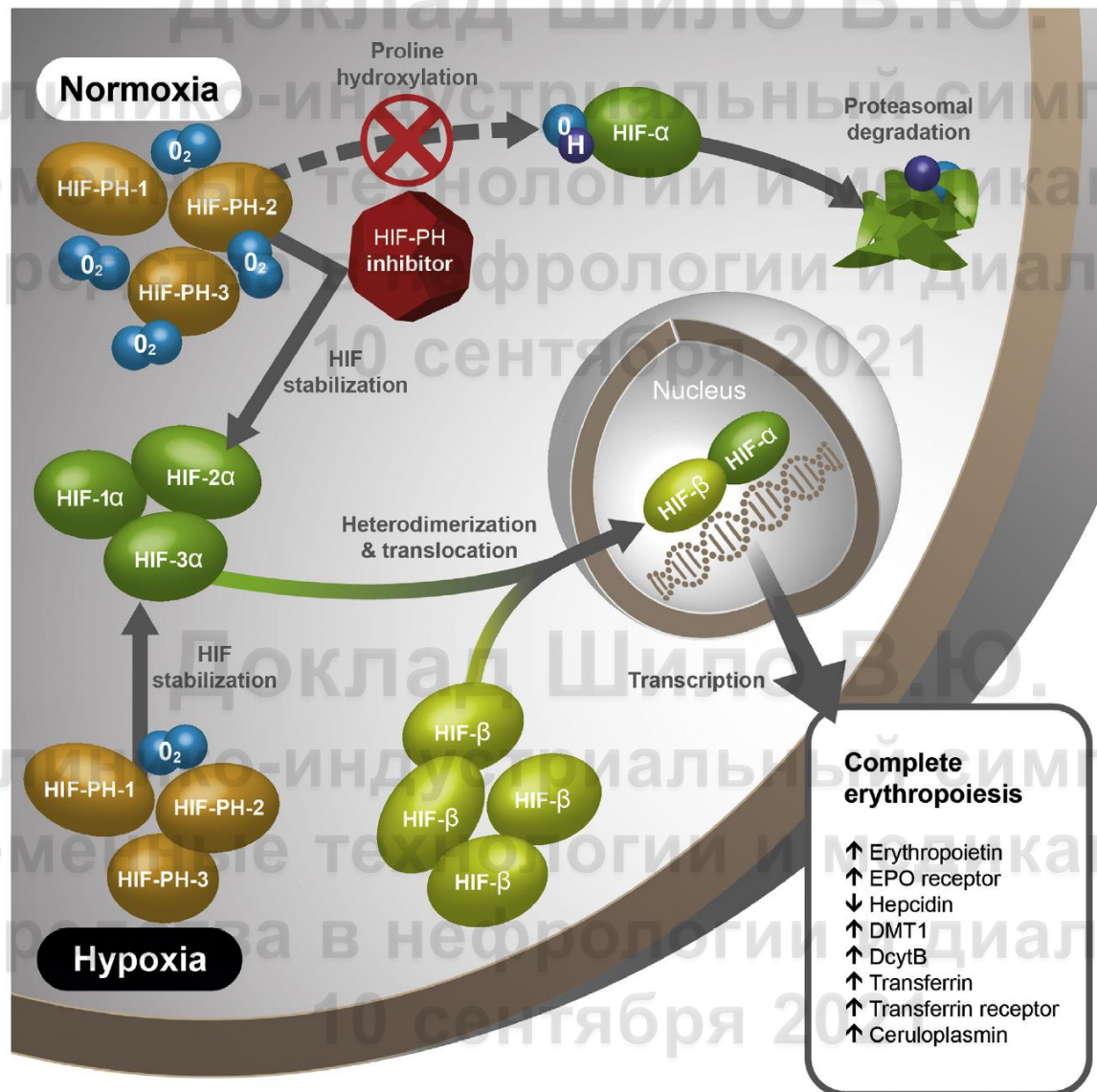
Доклад Ш.В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум «Современные технологии и медицинские средства в нефрологии и гематологии» 10-11 ноября 2022 г.



1. HIF активирует переносчик двухвалентного металла 1 (DMT1) для увеличения абсорбции кишечного железа ( $Fe^{2+}$ ) и дуоденальный цитохром В (DcytB) ;
2. трансферрин транспортирует Fe к рецепторам трансферрина в костный мозг;
3. Железо ( $Fe^{3+}$ ) высвобождается из трансферрина в развивающийся эритроцит;
4. HIF активирует рецептор эритропоэтина (ЭПО) (EPO-R) и выработку эндогенного EPO;
5. HIF активирует рецептор трансферрина, увеличивая захват железа проэритроцитами;
6. HIF способствует образованию полностью функциональных зрелых эритроцитов, насыщенных гемоглобином (Hb);
7. после примерно через 120 дней отработанные эритроциты разрушаются в печени, а Fe возвращается для повторного использования.

# Ингибиторы пролилгидралазы имитируют условия гипоксии

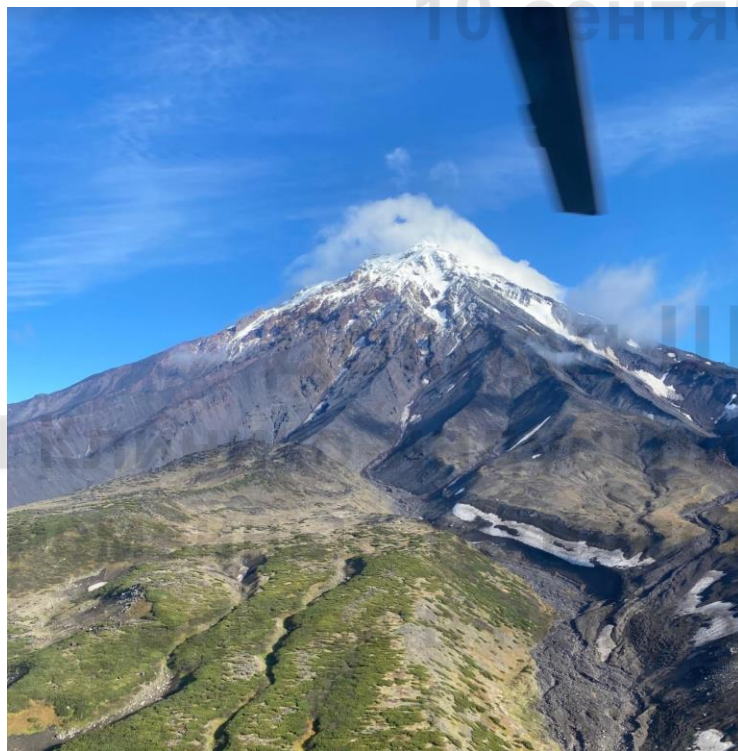


**Figure 1.** Hypoxia-inducible factor (HIF) pathway. Abbreviations: DcytB, duodenal cytochrome B; DMT1, divalent metal transporter 1; EPO, erythropoietin; PH, prolyl hydroxylase.



## «ИМИТАЦИЯ ВЫСОТЫ»: таблетки от анемии

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



<http://www.reuters.com/article/2013/04/19/us-anaemia-pill-idUSBRE93I0GH20130419>

# Ингибиторы ПГ – стабилизаторы HIF

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

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

# Различия между разными препаратами класса HIF-PHI

Доклад Шило В.Ю.

## II Клинико-индустриальный симпозиум

Generic Name	Investigational Name	Sponsor	Half-Life, h	Dosing Frequency	Investigational Status
Roxadustat	FG-4592	FibroGen, Astellas, & AstraZeneca	12-13	3×/wk	Phase 3
Vadadustat	AKB-6548	Akebia	4.5	Daily	Phase 3
Daprodustat	GSK-1278863	GlaxoSmithKline	4	Daily	Phase 2 (US) Phase 3 (Japan)
Molidustat	BAY 85-3934	Bayer	NA	Daily	Phase 2

Abbreviations: HIF-PH, hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase; NA, not available (data not published).

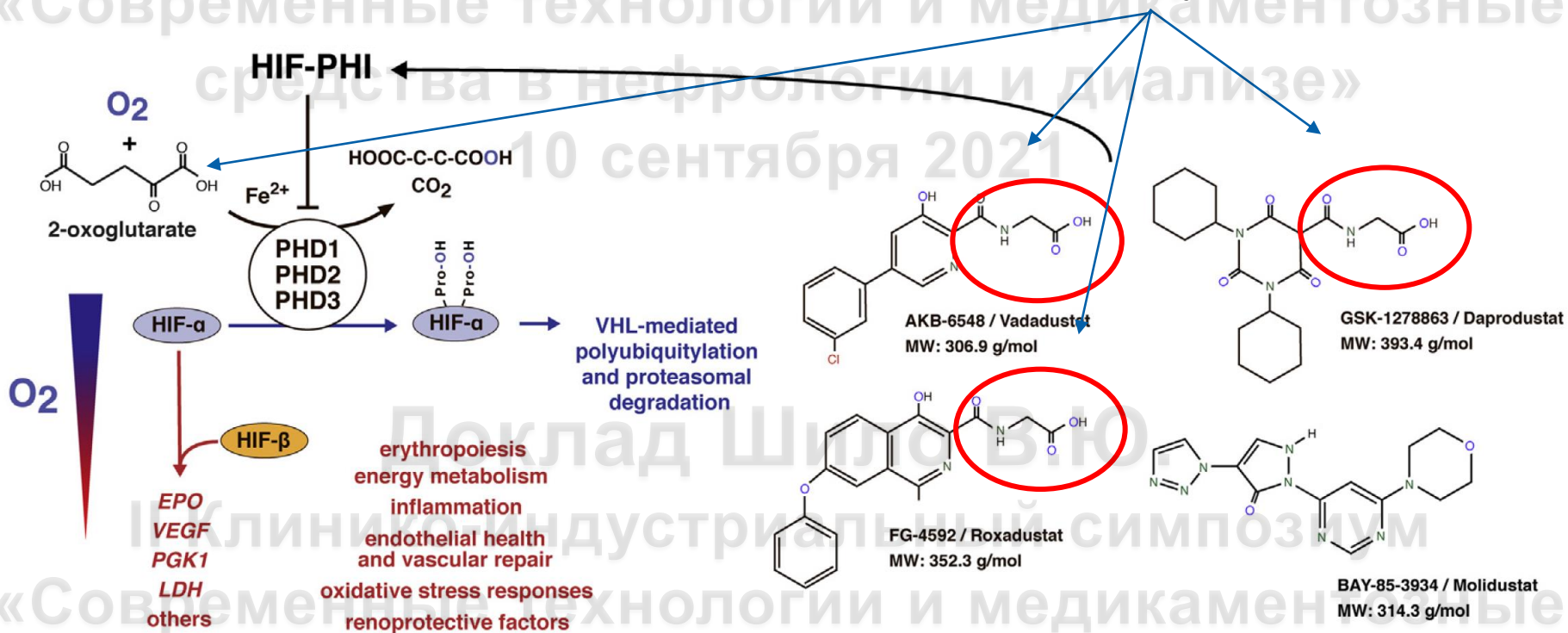
Gupta and Wish AmAm J Kidney Dis. 2017;69(6):815-826

Compound	Effective Daily Oral Doses in Phase II Trials	Dosing Schedule	Half-Life (h)	Plasma EPO (IU/L)	Metabolism	Rel. Activity, IC50 for PHD2 (μM)
Daprodustat (GSK-1278863)	5-25 mg (50 and 100 mg also examined)	QD	~1-7*	24.7 and 34.4, 82.4†	CYP2C8 with minor CYP3A4	PHD3>PHD1>PHD2, 0.067
Molidustat (BAY 85-3934)	25-150 mg (>75 mg in DD-CKD)	QD	4-10‡	39.8§	n.r.	PHD3>PHD1/PHD2, 0.007
Roxadustat (FG-4592, ASP1517)	0.7-2.5 mg/kg	TIW	12-15	113 and 397, 130¶	CYP2C8	PHD1,2,3 equally, 0.027
Vadadustat (AKB-6548, MT-6548)	150-600 mg	QD (TIW)	4.7-9.1#	32**	n.r.	PHD3>PHD1>PHD2, 0.029

Sanghani and Haase. Adv Chronic Kidney Dis. 2019;26(4):253-266

# Химическая структура препаратов HIF-PHI

Карбонглициновая боковая цепь, сходная с 2-оксиглутаратом



EPO, erythropoietin; HIF, hypoxia-inducible factor; LDH, lactate dehydrogenase; PGK1, phosphoglycerate kinase 1; PHD, prolyl hydroxylase domain; PHI, prolyl hydroxylase inhibitor; VEGF, vascular endothelial growth factor; VHL, von Hippel-Lindau.

# ИДЕНТИФИЦИРОВАНО БОЛЕЕ 1000 ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ HIF-1<sup>1</sup>

## II Клинико-индустриальный симпозиум

### «Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»



HIF, hypoxia-inducible factor.

1. Schödel J and Ratcliffe PJ. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(10):641–659; 2. Schofield CJ and Ratcliffe PJ. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004;5(5):343–354.



# Роксадустат – первый представитель нового класса ЭСС, уже зарегистрированный в ряде стран

## Features and properties of roxadustat

Alternative names	ASP 1517; AZD 9941; FG-4592
Class	Amide; antianaemic; carboxylic acid; isoquinoline; small molecule
Mechanism of action	Binds to and potently inhibits HIF-PHD, reducing HIF breakdown and promoting its activity
Route of administration	Oral
Pharmacodynamics	Dose-dependently increased Hb levels, reduced hepcidin and cholesterol levels and transiently increased endogenous EPO levels within or near physiologic range
Pharmacokinetics	Exposure increased dose-dependently (approximately proportional to dose) across 1–4 mg/kg dose range; half-life was 8–12 h
Most frequent adverse events	Nasopharyngitis, back pain, diarrhoea, vomiting, decreased appetite, muscle spasms, hypertension, decreased transferrin saturation, headache, fatigue, hyperkalaemia
ATC codes	
WHO ATC code	B03X-A05
EphMRA ATC code	B3
Chemical name	(((4-Hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinolin-3-yl)carbonyl)amino)acetic acid

*EPO* erythropoietin, *Hb* haemoglobin, *HIF* hypoxia-inducible factor, *HIF-PHD* hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase enzyme

# Роксадустат – ключевые клинические исследования

## II Клинико-индустриальный симпозиум

### «Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

Roxadustat, placebo	Primary MDS	2/3	Recruiting	China	NCT03303066; FGCL-4592-813	FibroGen
Roxadustat	CKD anaemia in dialysis and nondialysis pts	2/3	Unknown	USA, Puerto Rico	NCT01630889; FGCL-4592-059	FibroGen
Roxadustat	CKD anaemia incident to HD or PD	2b	Completed	USA, Hong Kong, Russia, Singapore	NCT01414075; FGCL-4592-053	FibroGen
Roxadustat, epoetin alfa	CKD anaemia in HD pts with ESRD	2	Completed	China	NCT01596855; FGCL-4592-048	FibroGen
Roxadustat, epoetin alfa	CKD anaemia in HD pts with ESRD	2	Completed	USA	NCT01147666; FGCL-4592-040	FibroGen
Roxadustat, darbepoetin alfa	CKD anaemia in pts on dialysis	2	Completed	Japan	NCT01888445; 1517-CL-0304	Astellas Pharma
Roxadustat, placebo	CKD anaemia in pts not on dialysis	2	Completed	China	NCT01599507; FGCL-4592-047	FibroGen
Roxadustat, placebo	CKD anaemia in pts not on dialysis	2	Completed	Japan	NCT01964196; 1517-CL-0303	Astellas Pharma
Roxadustat	CKD anaemia in pts not on dialysis	2	Completed	USA, Puerto Rico	NCT01244763; FGCL-4592-041	FibroGen
Roxadustat	CKD anaemia in pts not on dialysis	2	Completed	USA	NCT00761657; FGCLSM4592-017	FibroGen

CKD chronic kidney disease, ESA erythropoiesis stimulating agent, ESRD end-stage renal disease, ID incident dialysis, HD haemodialysis, MDS myelodysplastic syndrome, PD peritoneal dialysis, pts patients

S. Dhillon Drugs <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01077-1>

# Сводные результаты исследований 2 фазы HIF-PHI

## Диализные пациенты

Table 3. Summary of Published Peer-Reviewed Phase II Studies in DD-CKD

Compound	Study	n	Duration (wk)	Comp	Ferritin	TIBC	Hepcidin	VEGF	Cholesterol
Daprodustat (GSK-1278863)	Holdstock et al. <sup>35</sup>	82	4	rhEPO	↓	↑	No chg. (5 mg)	No chg.	↓
	Brigandi et al. <sup>34</sup>	83	4	Placebo	↓	↑	↓ (10 and 25 mg)	Lg. variation	n.r.
	Akizawa et al. <sup>36</sup>	97	4	Placebo	↓	↑	↓	No chg.	↓
	Meadowcroft et al. <sup>50</sup>	216	24	Placebo	↓	↑	↓	No chg.	n.r.
Molidustat (BAY 85-3934)	Macdougall et al. <sup>51</sup>	199	16	rhEPO	No chg.	No chg.	No chg.	n.r.	No chg.
Roxadustat (FG-4592, ASP1517)	Provenzano et al. <sup>43</sup>	54 (part 1) and 90	6 or 19*	rhEPO	↓	↑ (part 1†)	↓†	n.r.	↓
	Besarab et al. <sup>52</sup>	60	12	None	↓†	↑†	↓†	n.r.	n.r.
	Chen et al. <sup>53</sup>	87	6	rhEPO	↓	↑†	↓	n.r.	↓†
Vadadustat (AKB-6548, MT-6548)	Haase et al. <sup>54</sup>	94	16	None	↓	↑†	↓†	No chg.	No chg.

## Предиализные пациенты

Table 4. Summary of Published Peer-Reviewed Phase II Studies in NDD-CKD

Compound	Study	n	Duration (wk)	Comp	Ferritin	TIBC	Hepcidin	VEGF	Cholesterol
Daprodustat (GSK-1278863)	Holdstock et al. <sup>35</sup>	72	4	Placebo	↓	↑	↓	No chg.	↓
	Brigandi et al. <sup>34</sup>	70	4	Placebo	↓	↑	↓	Lg. variat.	n.r.
Enarodustat (JTZ-951)	Akizawa et al. <sup>30</sup>	94 (correct.) 107 (conv.)	30	Placebo (first 6 wk)	↓*	↑*	↓*	No chg.	n.r.
Molidustat (BAY 85-3934)	Macdougall et al. <sup>51</sup>	121†	16	Placebo	↓	No chg.	↓	n.r.	No chg.
	Macdougall et al. <sup>51</sup>	124†	16	Darbepoetin alfa	↓	No chg.	↓	n.r.	No chg.
Roxadustat (FG-4592, ASP1517)	Besarab et al. <sup>42</sup>	116	4	Placebo	↓	↑*	↓*	n.r.	n.r.
	Provenzano et al. <sup>55</sup>	145	16-24	None	↓*	↑*	↓*	n.r.	↓*
	Chen et al. <sup>53</sup>	91	6	Placebo	↓*	↑*	↓*	n.r.	↓*
Vadadustat (AKB-6548, MT-6548)	Pergola et al. <sup>56</sup>	210	20	Placebo	↓*	↑*	↓*	No chg.	No chg.
	Martin et al. <sup>45</sup>	93	6	Placebo	↓*	↑*	↓*	No chg.	No chg.

На 10 сентября 2021 года роксадустат не зарегистрирован на территории РФ. Источник: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>



## Key clinical trials of roxadustat

Drug(s)	Indication	Phase	Status	Location(s)	Identifier	Sponsor
Roxadustat, epoetin alfa	CKD anaemia in stable dialysis pts	3	Completed	USA, Puerto Rico	NCT02273726; FGCL-4592-064; SIERRAS	FibroGen
Roxadustat, epoetin alfa	CKD anaemia in stable dialysis pts	3	Completed	China	NCT02652806; FGCL-4592-806	FibroGen
Roxadustat, darbepoetin alfa	CKD anaemia in ESA-naïve HD pts	3	Completed	Japan	NCT02952092; 1517-CL-0307	Astellas Pharma
Roxadustat	CKD anaemia in PD pts	3	Completed	Japan	NCT02780726; 1517-CL-0302	Astellas Pharma
Roxadustat, epoetin alfa	CKD anaemia in pts on HD or PD	3	Completed	Worldwide	NCT02174731; D5740C00002; ROCK-IES	AstraZeneca
Roxadustat, epoetin alfa, darbepoetin alfa	CKD anaemia in ESRD pts on stable dialysis	3	Completed	Worldwide	NCT02278341; 1517-CL-0613; 2013-001497-16; PYRENEES	Astellas Pharma Europe B.V.
Roxadustat, epoetin alfa	CKD anaemia in pts with newly initiated dialysis for ESRD	3	Completed	Worldwide	NCT02052310; FGCL-4592-063; 2013-002753-30; HIMALAYAS	FibroGen
Roxadustat, placebo	CKD anaemia in pts not on dialysis	3	Completed	Worldwide	NCT01750190; FGCL-4592-060; ANDES	FibroGen
Roxadustat, placebo	CKD anaemia in pts not on dialysis	3	Completed	Worldwide	NCT02174627; D5740C00001; OLYMPUS	AstraZeneca
Roxadustat, darbepoetin alfa	CKD anaemia in pts not on dialysis	3	Ongoing	Worldwide	NCT02021318; 1517-CL-0610; 2013-000951-42; DOLOMITES	Astellas Pharma Europe B.V.
Roxadustat, darbepoetin alfa	CKD anaemia in pts not on dialysis	3	Recruiting	Japan	NCT02988973; 1517-CL-0310	Astellas Pharma
Roxadustat, placebo	CKD anaemia in pts not on dialysis	3	Completed	China	NCT02652819; FGCL-4592-808	FibroGen
Roxadustat, placebo	CKD anaemia in pts not on dialysis	3	Completed	Worldwide	NCT01887600; 1517-CL-0608; 2012-005180-27; ALPS	Astellas Pharma Europe B.V.
Roxadustat, placebo	Primary MDS	3	Recruiting	Worldwide	NCT03263091; FGCL-4592-082	FibroGen

S. Dhillon Drugs <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01077-1>

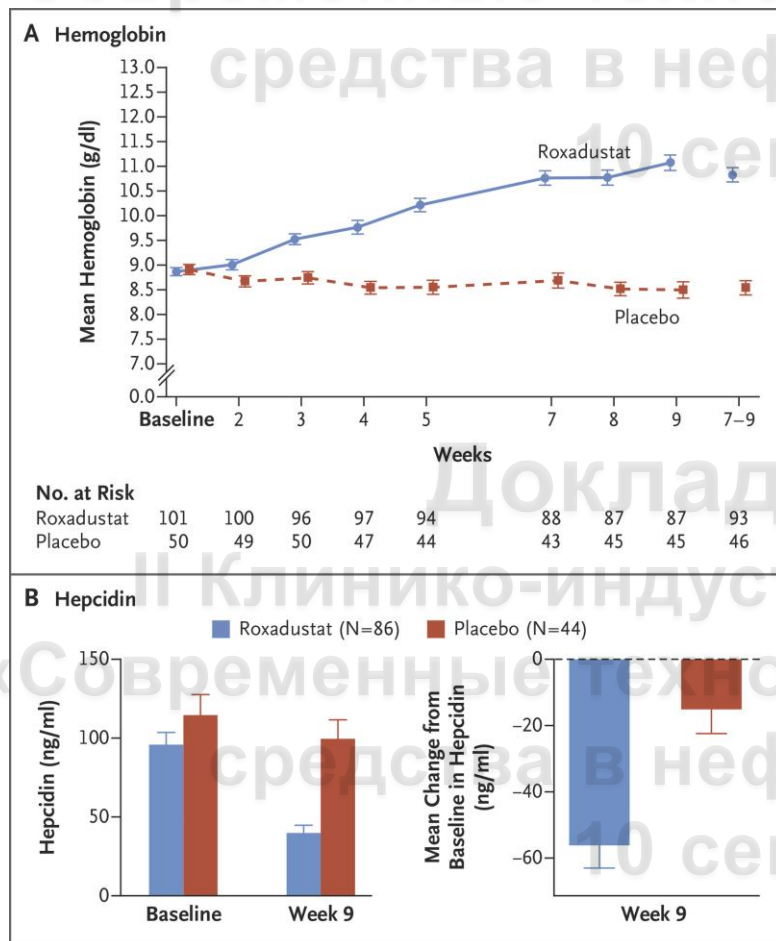
На 10 сентября 2021 года роксадустат не зарегистрирован на территории РФ. Источник: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

# Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis

Nan Chen, M.D., Chuanming Hao, M.D., Ph.D., Xiaomei Peng, B.Sc., Hongli Lin, M.D., Ph.D., Aiping Yin, Ph.D., Li Hao, M.Sc., Ye Tao, M.D., Xinling Liang, M.D., Ph.D., Zhengrong Liu, M.Sc., Changying Xing, M.D., Ph.D., Jianghua Chen, M.Sc., Laimin Luo, M.Sc., *et al.*

September 12, 2019 N Engl J Med 2019; 381:1001-1010

DOI: 10.1056/NEJMoa1813599



**Table 3. Adverse Events (Safety Population).**

Adverse Event	Roxadustat (N = 101)	Placebo (N = 51)
	<i>no. of patients (%)</i>	
<b>Any adverse event*</b>	37 (37)	25 (49)
Anemia	0	3 (6)
Diarrhea	0	3 (6)
Peripheral edema	7 (7)	3 (6)
Pyrexia	2 (2)	3 (6)
Upper respiratory tract infection	5 (5)	4 (8)
<b>Hyperkalemia</b>	<b>16 (16)</b>	<b>4 (8)</b>
<b>Metabolic acidosis</b>	<b>12 (12)</b>	<b>1 (2)</b>
Gout	1 (1)	3 (6)
Back pain	0	3 (6)
Dizziness	1 (1)	4 (8)
Hypertension	6 (6)	2 (4)

# Показатели обмена железа – не изменялись в группе плацебо, и активно усваивалось в группе роксадустата

**Table 2.** Change from Baseline in Serum Iron Measurements (Intention-to-Treat Population).\*

Trial Group and Timeline	Transferrin g/liter	Total Iron-Binding Capacity μmol/liter	Transferrin Saturation %	Ferritin μg/liter	Iron μmol/liter
<b>Roxadustat</b>					
Baseline	2.18±0.48	54.64±11.98	20.6±9.2	191.4±200.5	10.69±3.93
Wk 9	2.89±0.71	72.49±17.75	15.6±10.8	98.0±146.7	10.47±6.36
Change	0.73±0.48	18.20±11.96	-5.2±10.4	-93.3±146.3	-0.24±6.31
<b>Placebo</b>					
Baseline	2.08±0.49	52.08±12.33	23.2±11.1	271.1±236.3	11.36±4.58
Wk 9	2.07±0.46	51.80±11.41	21.4±8.2	243.0±209.8	10.78±3.89
Change	-0.01±0.39	-0.33±9.72	-1.7±9.2	-21.9±115.5	-0.64±4.36
<b>Between-group difference in change</b>					
Least-squares mean ±SE	0.75±0.08	18.89±2.07	-4.3±1.6	-102.2±20.4	0.24±0.97
95% CI	0.59 to 0.92	14.79 to 22.98	-7.4 to -1.1	-142.6 to -61.7	-1.67 to 2.15

\* Plus-minus values are means ±SD unless otherwise stated. Included in this analysis were 85 patients in the roxadustat group and 43 in the placebo group for whom data were available. To convert the values for iron to micrograms per deciliter, divide by 0.1791.

**Table 3. Adverse Events Occurring in at Least 5% of Patients in Either Treatment Group and All Serious Adverse Events (Intention-to-Treat Population).\***

Event	Roxadustat	Epoetin Alfa	Total
	(N = 204)	(N = 100)	(N = 304)
<i>number of patients (percent)</i>			
Adverse events			
Any adverse event during treatment	96 (47.1)	38 (38.0)	134 (44.1)
Upper respiratory tract infection	37 (18.1)	11 (11.0)	48 (15.8)
Hypertension	25 (12.3)	16 (16.0)	41 (13.5)
Hyperkalemia†	15 (7.4)	1 (1.0)	16 (5.3)
Chest discomfort‡	13 (6.4)	0	13 (4.3)
Vomiting	12 (5.9)	2 (2.0)	14 (4.6)
Asthenia	12 (5.9)	2 (2.0)	14 (4.6)
Alanine aminotransferase increased	11 (5.4)	4 (4.0)	15 (4.9)
Dizziness	10 (4.9)	6 (6.0)	16 (5.3)
Hypotension	10 (4.9)	6 (6.0)	16 (5.3)
Muscle spasms	5 (2.5)	5 (5.0)	10 (3.3)
Serious adverse events, according to system organ class§			
Any serious adverse event during treatment	29 (14.2)	10 (10.0)	39 (12.8)
Blood or lymphatic system disorder	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Cardiac disorder	5 (2.5)	1 (1.0)	6 (2.0)
Endocrine disorder	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Gastrointestinal disorder	2 (1.0)	0	2 (0.7)
Hepatobiliary disorder	2 (1.0)	0	2 (0.7)
Immune system disorder	2 (1.0)	0	2 (0.7)
Infection or infestation	5 (2.5)	3 (3.0)	8 (2.6)
Injury, poisoning, or procedural complication¶	7 (3.4)	5 (5.0)	12 (3.9)
Metabolism or nutrition disorder	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Nervous system disorder	3 (1.5)	0	3 (1.0)
Product issue	0	1 (1.0)	1 (0.3)
Renal or urinary disorder	4 (2.0)	0	4 (1.3)
Reproductive system or breast disorder	1 (0.5)	0	1 (0.3)
Vascular disorder	2 (1.0)	0	2 (0.7)

\* Adverse and serious adverse events during treatment were defined as those that occurred from randomization up to and including 2 days after trial-drug discontinuation.

† An adverse reaction is defined as an adverse event that is considered to be related or possibly related to the trial drug by the investigator. The trial sites had different criteria for the reporting of hyperkalemia as an adverse event during treatment. Trend analyses from baseline to the end of the trial did not show any mean increase in potassium levels. Considering the underlying disease (chronic kidney disease), the causal relationship between the adverse reaction of hyperkalemia and roxadustat is unclear.

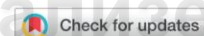
‡ Patients with chest discomfort had events that were noncardiac in nature.

§ Serious adverse events are reported according to system organ class preferred terms from the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. The patient with a blood or lymphatic system disorder had anemia, the patient with an endocrine disorder had an event related to hyperparathyroidism, the patient with a metabolism or nutrition disorder had fluid overload, the patient with a product issue had a device malfunction, and the patient with a reproductive system or breast disorder had hydrosalpinx.

¶ Vascular-access complications, including the terms arteriovenous fistula occlusion, arteriovenous fistula site complication, and arteriovenous fistula thrombosis, are included in this system organ class.

# Безопасность: нежелательные события, требовавшие срочного вмешательства (ANDES)

## Roxadustat for CKD-related Anemia in Non-dialysis Patients



Daniel W. Coyne<sup>1</sup>, Simon D. Roger<sup>2</sup>, Sug Kyun Shin<sup>3</sup>, Sung Gyun Kim<sup>4</sup>, Andres A. Cadena<sup>5</sup>, Moustafa A. Moustafa<sup>6</sup>, Tak Mao Chan<sup>7</sup>, Anatole Besarab<sup>8</sup>, Willis Chou<sup>9</sup>, Charles Bradley<sup>9</sup>, Meraf Eyassu<sup>10</sup>, Robert Leong<sup>9</sup>, Tyson T. Lee<sup>11</sup>, Khalil G. Saikali<sup>11</sup>, Lynda Szczech<sup>9</sup> and Kin-Hung P. Yu<sup>9</sup>

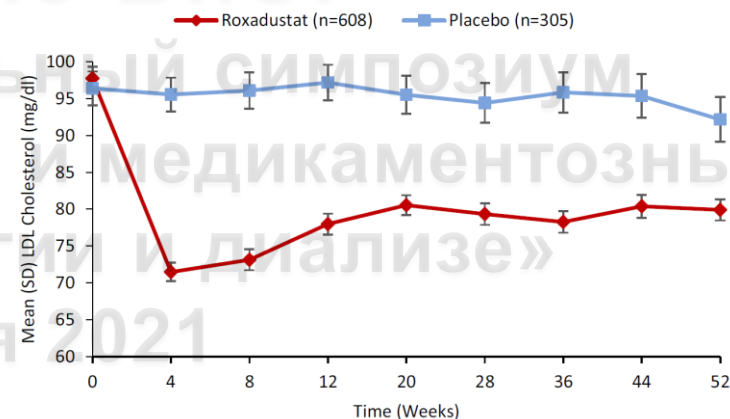
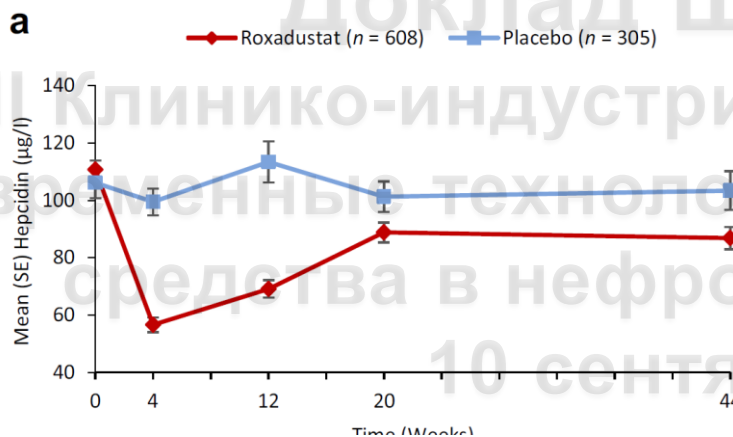
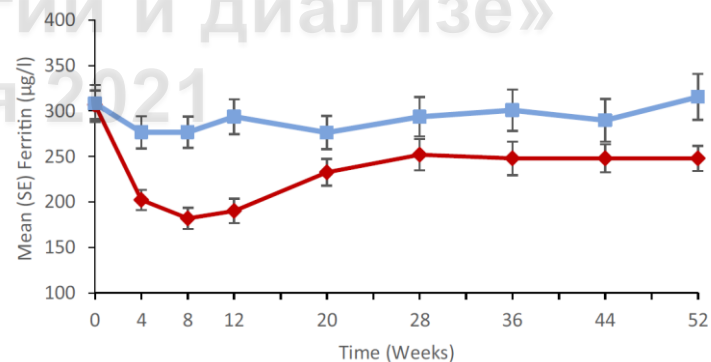
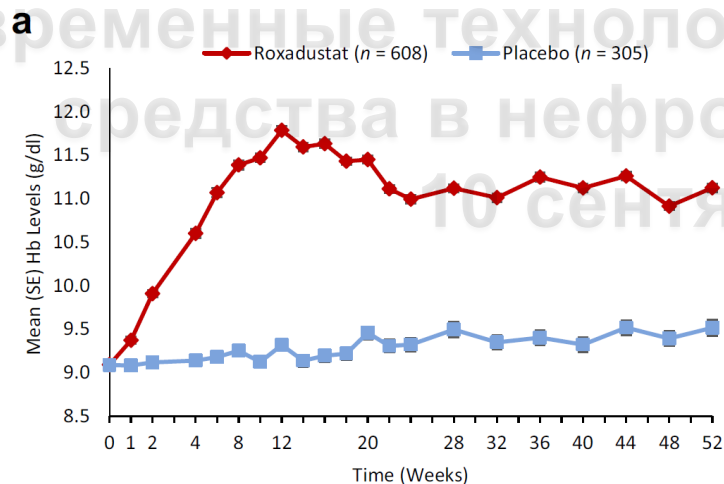
### CLINICAL RESEARCH

DW Coyne et al.: Roxadustat for Anemia in Patients With NDD-CKD

**Table 2.** Summary of TEAEs<sup>a</sup> occurring in  $\geq 5\%$  of patients in either treatment group (OT+28) (SAF)

Preferred term <sup>b</sup>	Roxadustat (n = 611)		Placebo (n = 305)	
	n (%)	PEY = 1134.9 <sup>c</sup> events (per 100 PEY)	n (%)	PEY = 377.3 <sup>c</sup> events (per 100 PEY)
Hyperkalemia	111 (18.2)	154 (13.6)	41 (13.4)	47 (12.5)
Constipation	105 (17.2)	139 (12.2)	34 (11.1)	39 (10.3)
Viral upper respiratory tract infection	98 (16.0)	192 (16.9)	40 (13.1)	58 (15.4)
Hypertension	95 (15.5)	128 (11.3)	27 (8.9)	38 (10.1)
Edema peripheral	89 (14.6)	128 (11.3)	28 (9.2)	38 (10.1)
Nausea	85 (13.9)	110 (9.7)	29 (9.5)	35 (9.3)
Upper respiratory tract infection	79 (12.9)	145 (12.8)	48 (15.7)	68 (18.0)
Diarrhea	78 (12.8)	106 (9.3)	31 (10.2)	39 (10.3)
Urinary tract infection	68 (11.1)	103 (9.1)	29 (9.5)	56 (14.8)
End-stage renal disease	67 (11.0)	74 (6.5)	18 (5.9)	18 (4.8)

# Показатели гемоглобина, ферритина, гепсидина и липидного обмена (АНДЫ)



# Роксадустат у пациентов с ХБП 3-5 (Olimpus)

## Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 Study

# JASN

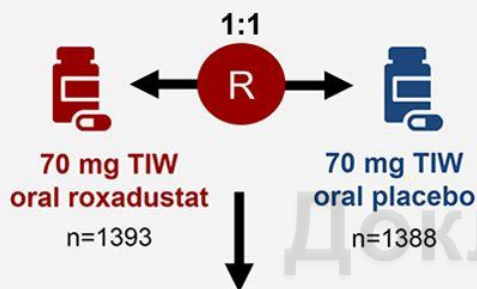
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

### METHODS



**2781 patients**

- Not on dialysis
- CKD stages 3–5
- Hb <10.0 g/dL



Doses were titrated to achieve and maintain Hb 11±1 g/dL

### OUTCOMES



Change from baseline in Hb over weeks 28–52

**Roxadustat:**

**Placebo:**

**1.75 g/dL**

**0.40 g/dL**

Difference +1.35 g/dL with roxadustat versus placebo ( $P<0.001$ )

Efficacy was independent of:



Iron repletion



Evidence of inflammation



Need for RBC transfusion

**↓ 63%**

With roxadustat versus placebo ( $P<0.001$ )



AEs were similar

**Roxadustat: Placebo:**

**89.8% 88.3%**

### Conclusion

Roxadustat effectively increased Hb in patients with NDD-CKD and reduced the need for RBC transfusion with an adverse event profile comparable to placebo

инфекция мочевыводящих путей (12,8% против 8,0%), ГД (21,0% против 20,5%) пневмония (11,9% против 9,4%) и артериальная гипертензия (11,5% против 9,1%)

Steven Fishbane, Mohamed A. El-Shahawy, Roberto Pecoits-Filho, Bui Pham Van, Mark T. Houser, Lars Frison, Dustin J. Little, Nicolas J. Guzman and Pablo E. Pergola JASN March 2021, 32 (3) 737-755; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020081150>

На 10 сентября 2021 года роксадустат не зарегистрирован на территории РФ. Источник: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

# Безопасность: нежелательные события

Table 5. Most common AEs (≥5%) by preferred term (ITT analysis set)<sup>a</sup>

Preferred Term	Roxadustat (n=1384)			Placebo (n=1377)		
	Patients with Event	%	Event Rate (per 100 PY) <sup>b</sup>	Patients with Event	%	Event Rate (per 100 PY) <sup>b</sup>
ESKD	290	21.0	11.7	282	20.5	11.8
UTI	177	12.8	6.8	110	8.0	4.2
Pneumonia	165	11.9	6.2	130	9.4	4.9
Hypertension	159	11.5	6.1	125	9.1	4.8
Edema peripheral	149	10.8	5.7	111	8.1	4.3
Diarrhea	144	10.4	5.5	119	8.6	4.6
Nausea	125	9.0	4.8	104	7.6	4.1
Hyperkalemia	118	8.5	4.4	95	6.9	3.6
Cough	105	7.6	3.9	69	5.0	2.6
Viral upper respiratory tract infection	101	7.3	3.8	106	7.7	4.1
Upper respiratory tract infection	96	6.9	3.6	76	5.5	2.9
Headache	94	6.8	3.5	82	6.0	3.1
Constipation	92	6.6	3.4	88	6.4	3.4
Hypoglycemia	91	6.6	3.4	73	5.3	2.8
Gastritis	81	5.9	3.0	72	5.2	2.7
Azotemia	80	5.8	2.9	73	5.3	2.7
Dyspnea	78	5.6	2.9	74	5.4	2.8
Bronchitis	78	5.6	2.9	73	5.3	2.8
Vomiting	78	5.6	2.9	69	5.0	2.6
Dizziness	77	5.6	2.9	87	6.3	3.4
AKI	75	5.4	2.7	47	3.4	1.7
Asthenia	74	5.3	2.7	75	5.4	2.8
Arthralgia	73	5.3	2.7	54	3.9	2.0
Back pain	72	5.2	2.6	57	4.1	2.1
Pruritus	68	4.9	2.5	80	5.8	3.1
Edema	66	4.8	2.4	69	5.0	2.6

Percentages were on the basis of the No. of patients in the ITT analysis set in that treatment arm. PY, patient yr at risk.

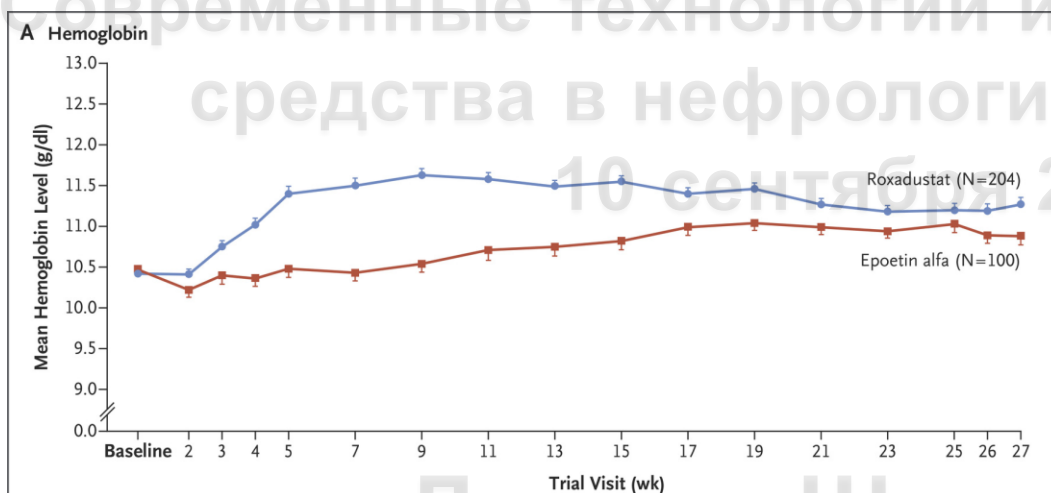
<sup>a</sup>Included AEs with an onset date on or after the date of randomization and up to and including the EOS visit; or date of last contact or withdrawal of consent, if before the EOS visit.

<sup>b</sup>Calculated as [No. of patients with AEs divided by (the total No. of days at risk for that AE across all patients in given group divided by 365.25)] × 100.

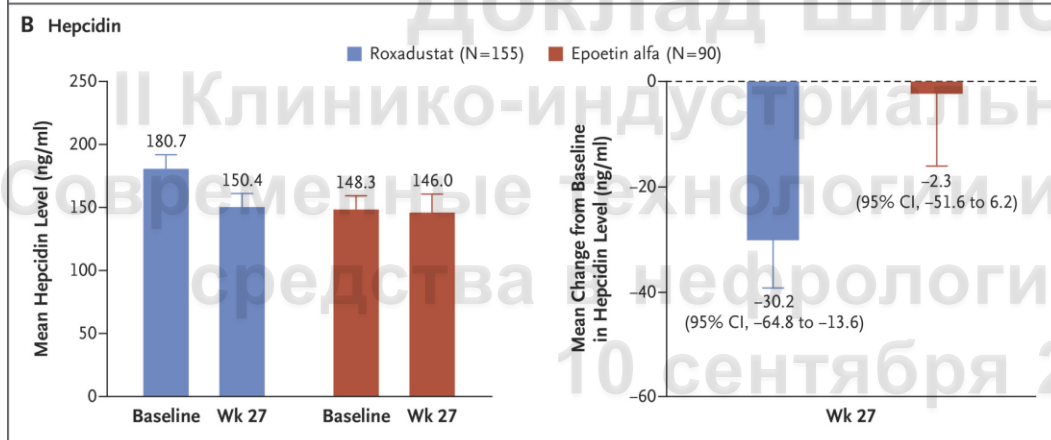


# Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis

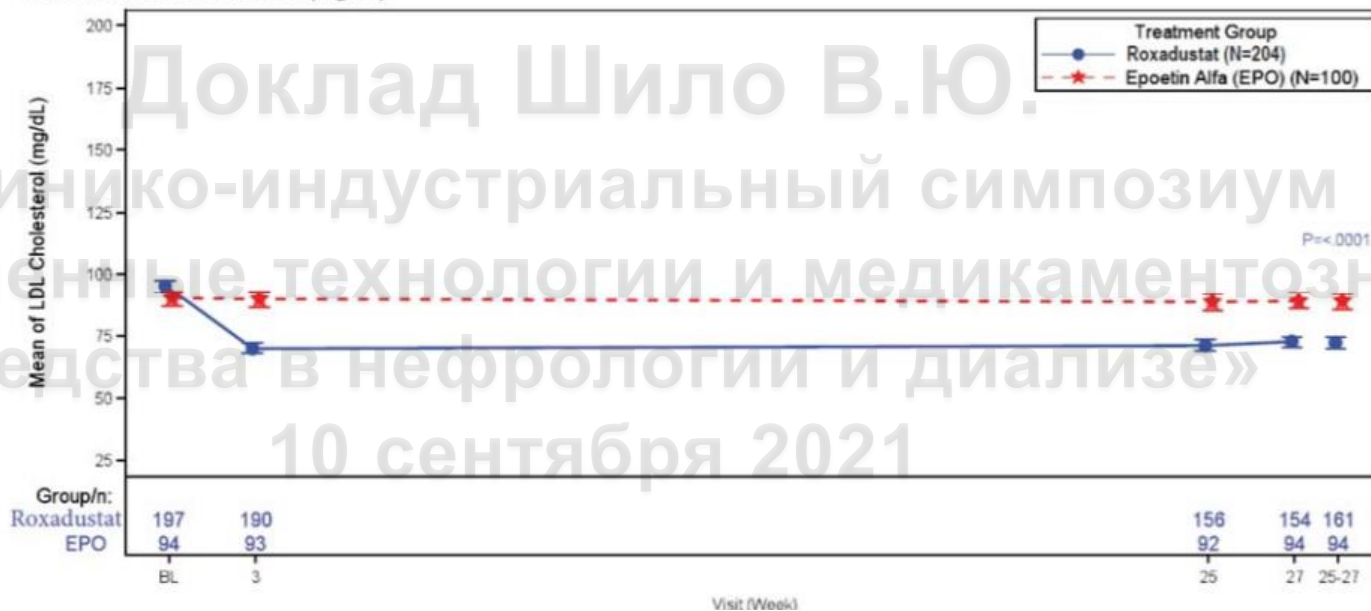
Nan Chen, M.D., Chuanming Hao, M.D., Ph.D., Bi-Cheng Liu, M.D., Ph.D., Hongli Lin, M.D., Ph.D., Caili Wang, B.Sc., Changying Xing, M.D., Ph.D., Xinling Liang, M.D., Ph.D., Gengru Jiang, M.D., Zhengrong Liu, M.Sc., Xuemei Li, M.D., Ph.D., Li Zuo, M.D., Ph.D., Laimin Luo, M.Sc., et al.



Прямое сравнение  
Эпоэтина альфа  
(активный контроль)  
и роксадустата



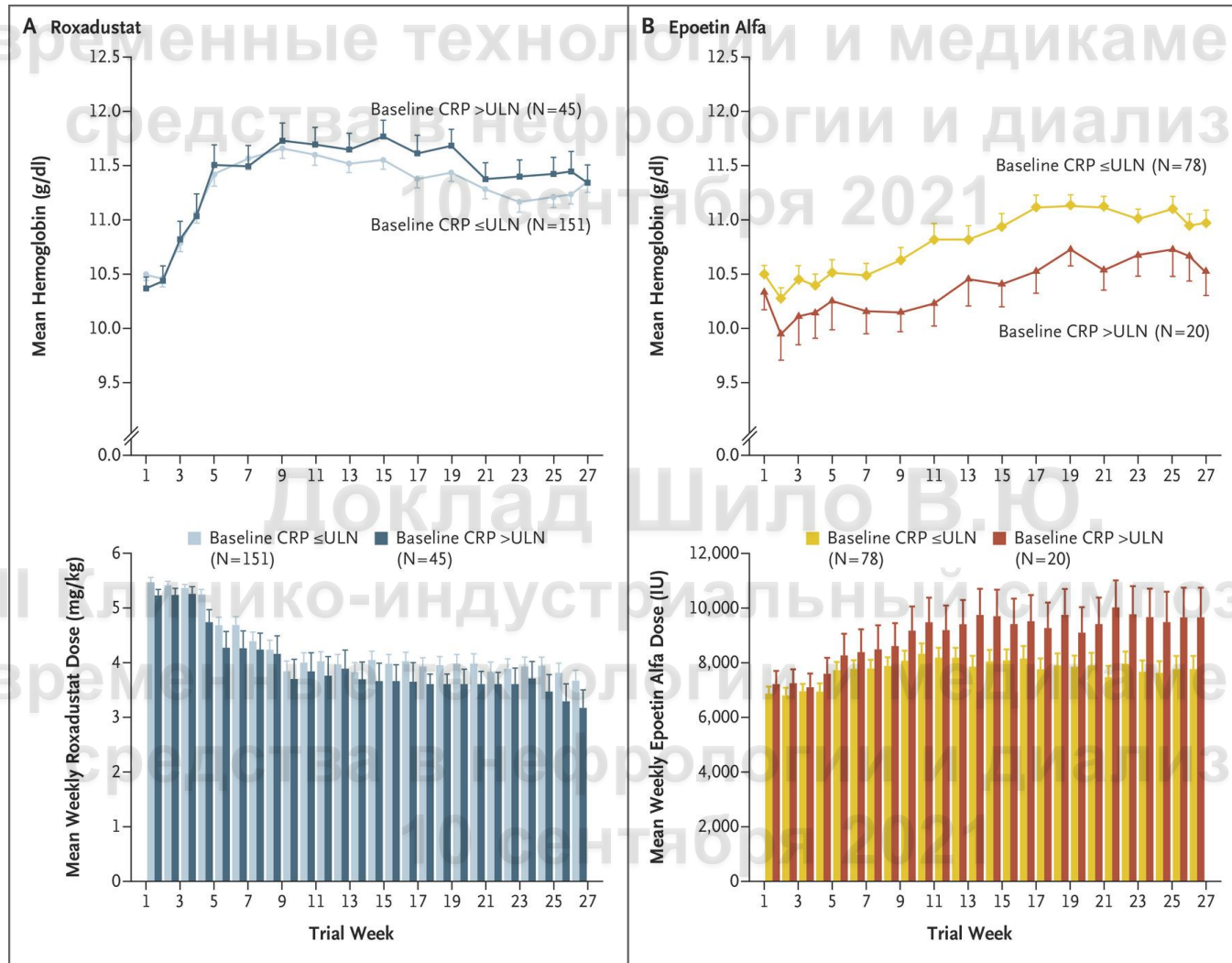
Parameter: LDL Cholesterol (mg/dL)



Parameter: Triglycerides (mg/dL)



# Средние уровни гемоглобина и дозы роксадустата и эпоэтина альфа и, в подгруппах с нормальным и повышенным С-реактивным белком



Рандомизированное, двойное слепое, исследование 3  
Фазы перорального Роксадустат по сравнению с  
активным контролем (Дарбэпоэтином альфа), у  
пациентов с ХБП с анемией на Гемодиализе в Японии

CLINICAL RESEARCH

[www.jasn.org](http://www.jasn.org)

## **Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan**

Tadao Akizawa,<sup>1</sup> Manabu Iwasaki,<sup>2</sup> Yusuke Yamaguchi,<sup>3</sup> Yoshikatsu Majikawa,<sup>4</sup> and  
Michael Reusch<sup>5</sup>

Due to the number of contributing authors, the affiliations are listed at the end of this article.

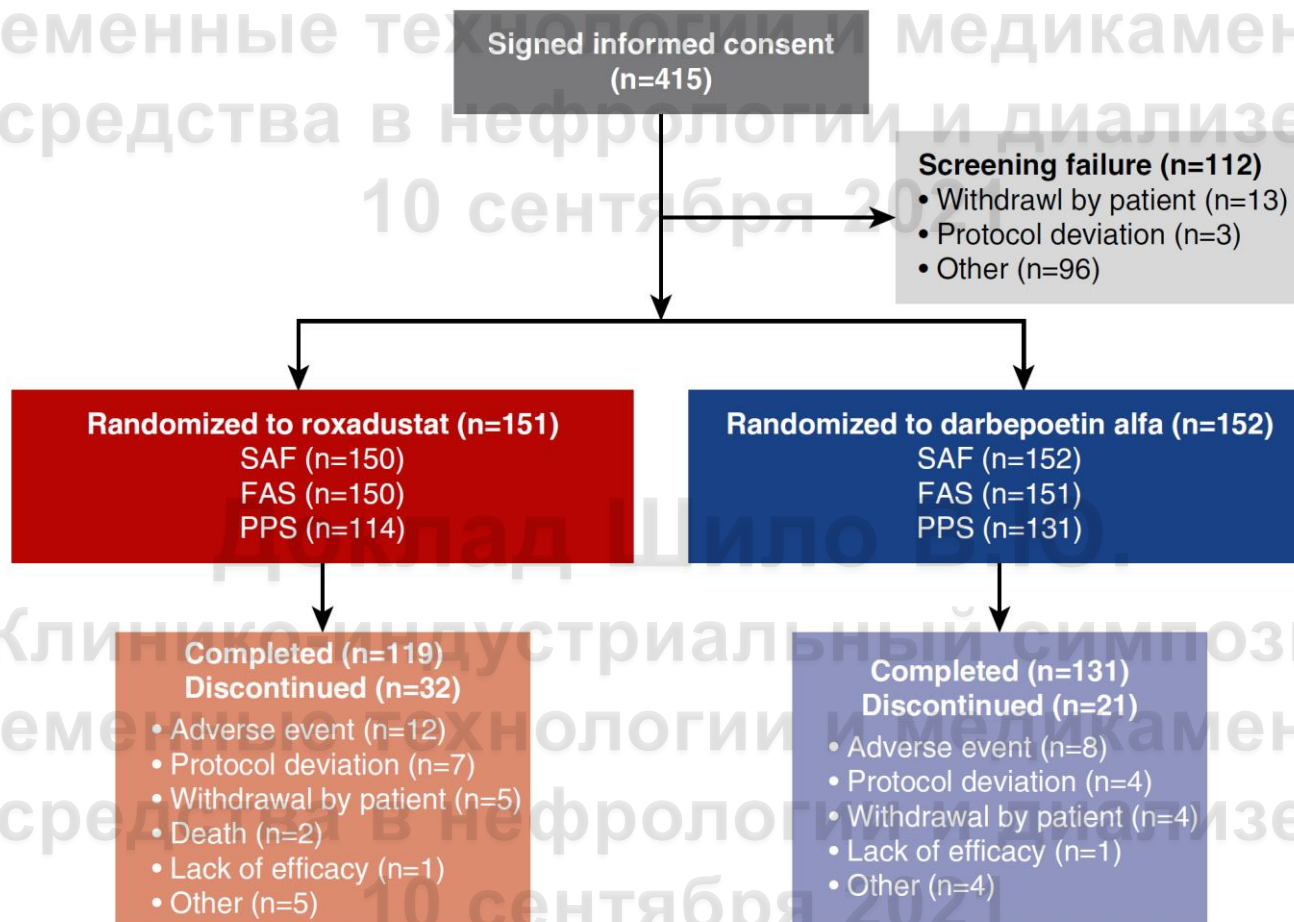
JASN 31: doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019060623>

# Доклад Шило В.Ю.

## II Клинико-индустриальный симпозиум

### «Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

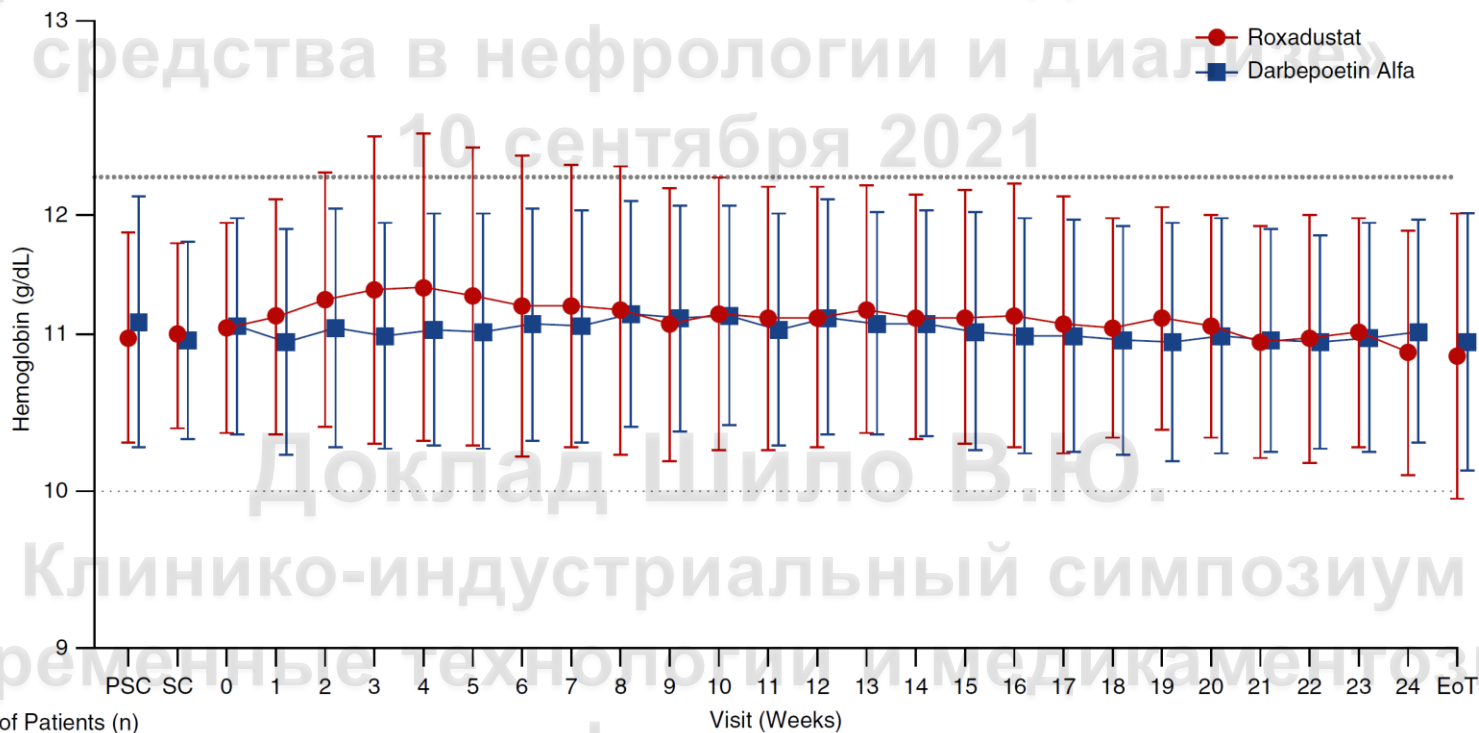
10 сентября 2021



# Одинаковая эффективность роксадустата и ДА

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»



10 сентября 2021

Доклад Шило В.Ю.

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»

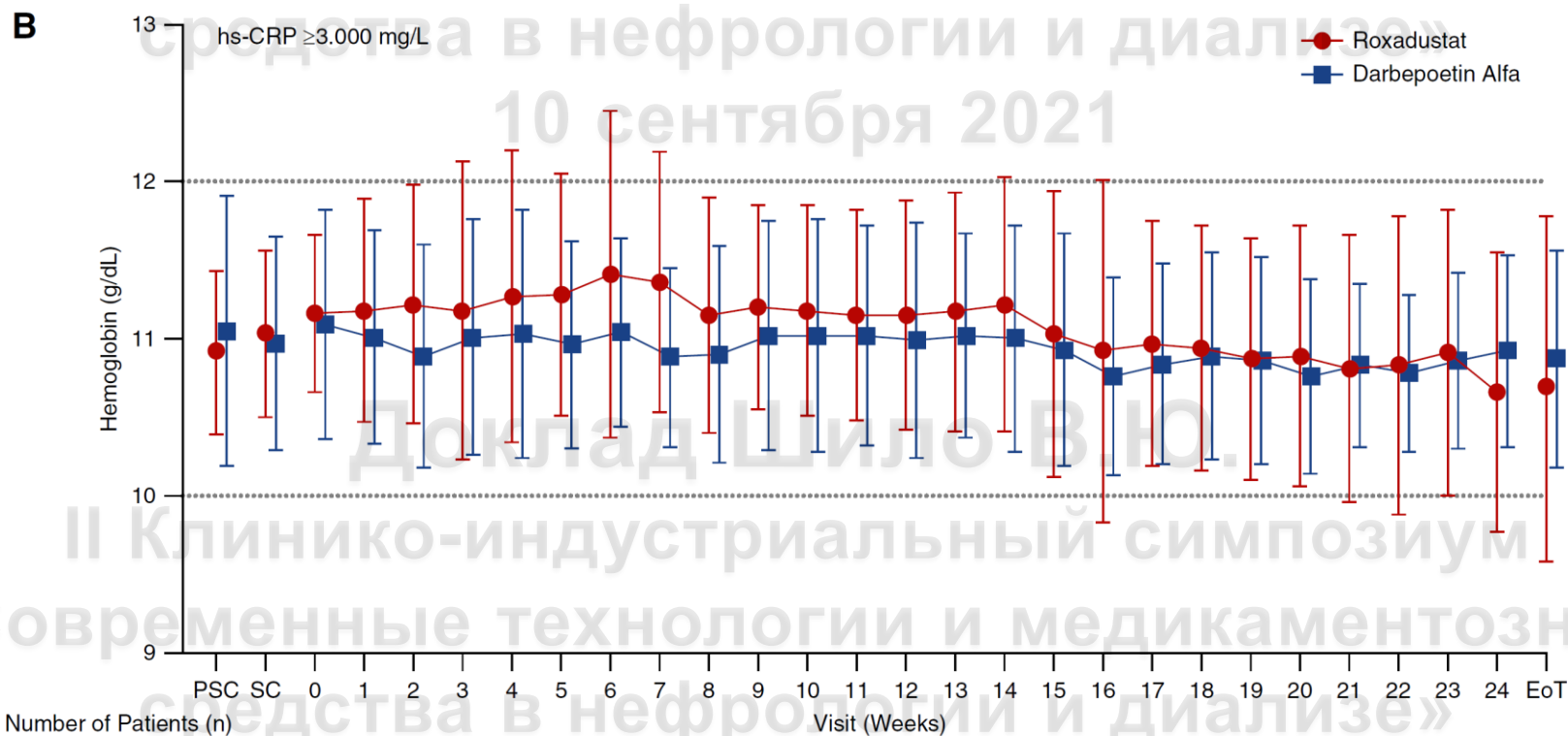
10 сентября 2021

Number of Patients (n)

Roxadustat 150 150 150 145 146 143 143 141 140 137 137 136 132 135 135 133 131 130 127 125 124 122 121 120 120 120 118 150

Darbepoetin Alfa 150 150 151 148 148 147 146 145 143 143 142 142 141 142 142 141 140 139 137 138 135 135 134 131 130 131 131 151

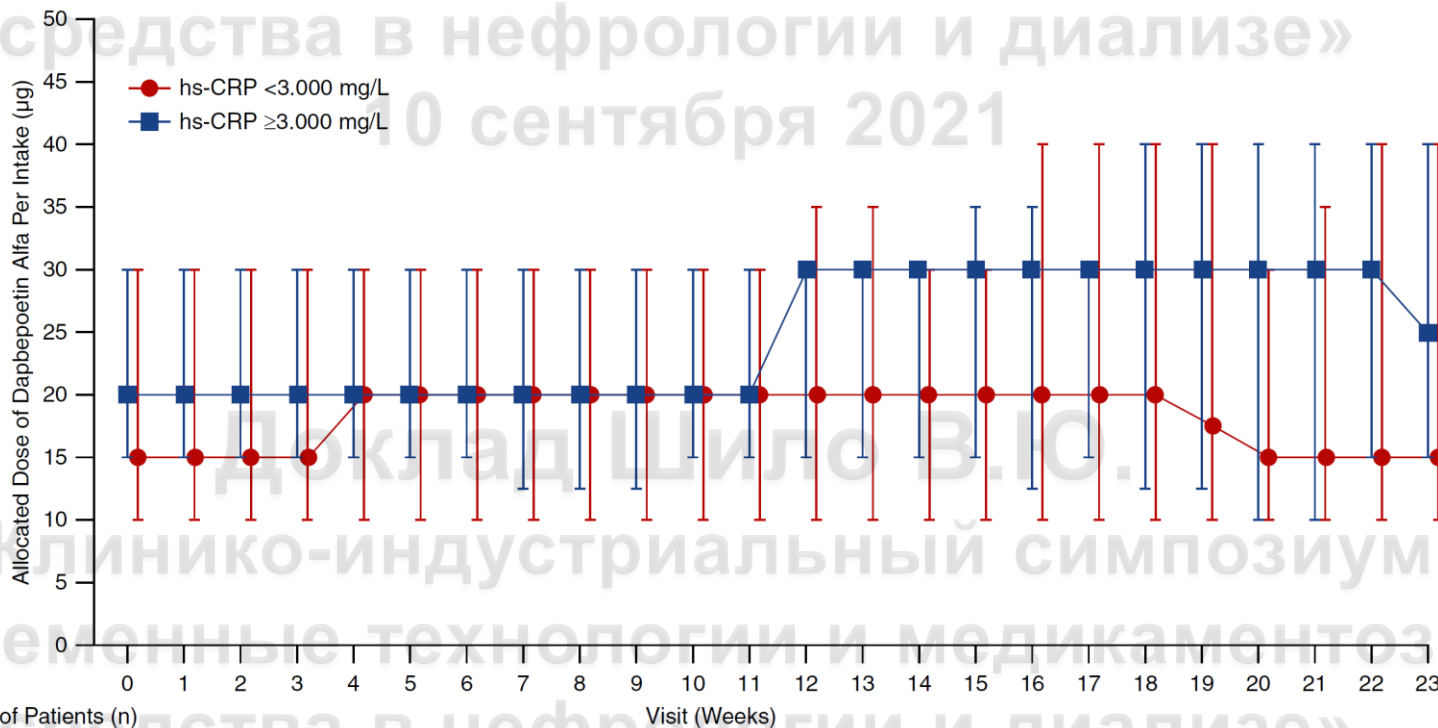
# У пациентов с повышенным СРБ рокадустат был эффективнее в меньшей дозе



# У пациентов с повышенным СРБ рокадустат был эффективнее в меньшей дозе

Darbepoetin Alfa Group

**B**



Number of Patients (n)

Visit (Weeks)

hs-CRP < 3.000 mg/L 129 127 123 123 122 122 120 119 115 114 116 114 112 112 113 116 112 110 109 108 109 108 107 108

hs-CRP ≥ 3.000 mg/L 22 21 21 19 19 19 19 20 20 20 19 18 18 18 17 16 16 17 16 16 17 17 17 18

10 сентября 2021



# Безопасность: нежелательные события

**Table 3.** Overview of TEAEs (SAF)

Parameter	Roxadustat (n=150)	DA (n=152)
TEAEs	129 (86.0)	126 (82.9)
Serious TEAEs	31 (20.7)	22 (14.5)
Drug-related serious TEAEs <sup>a</sup>	5 (3.3)	6 (3.9)
TEAEs leading to withdrawal of treatment	13 (8.7)	8 (5.3)
Drug-related TEAEs leading to withdrawal of treatment	8 (5.3)	5 (3.3)
Deaths	2 (1.3)	0
TEAEs occurring in $\geq 5\%$ patients in either group, n (%) <sup>b</sup>		
Gastrointestinal disorders	42 (28.0)	28 (18.4)
Diarrhea	11 (7.3)	12 (7.9)
Vomiting	10 (6.7)	3 (2.0)
Infections/infestations	67 (44.7)	58 (38.2)
Nasopharyngitis	52 (34.7)	40 (26.3)
Injury, poisoning, and procedural complications	41 (27.3)	45 (29.6)
Shunt stenosis <sup>c</sup>	11 (7.3)	13 (8.6)
Contusion	10 (6.7)	10 (6.6)

Data are presented as n (%).

<sup>a</sup>Drug-related TEAEs were defined as those TEAEs whose relationship to the study drugs could not be ruled out based on the investigator assessment.

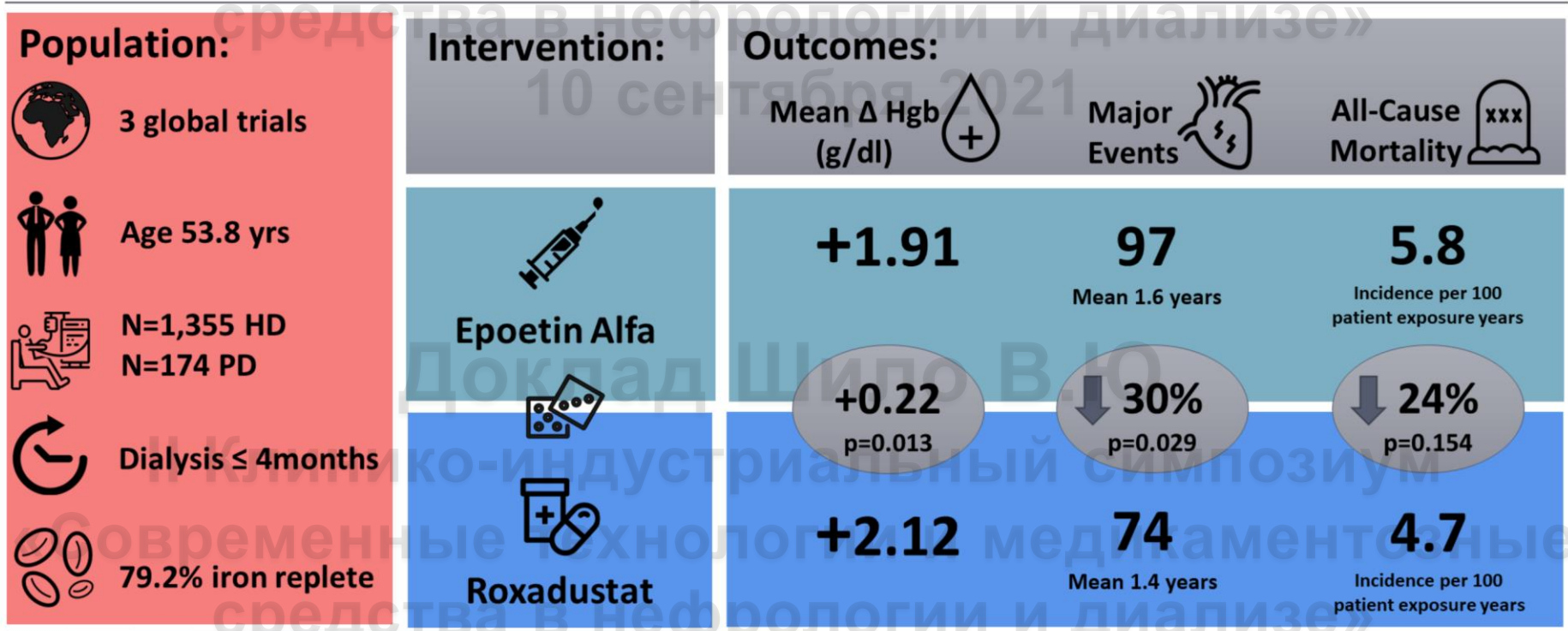
<sup>b</sup>MedDRA Version 19.0 system organ class and preferred term.

<sup>c</sup>Includes arteriovenous fistula stenosis and arteriovenous graft stenosis.

# Роксадустат: сводный анализ у пациентов, начинающих диализ

II Клинико-индустриальный симпозиум

Is Roxadustat Safe and Effective for Anemia in the Chronic Dialysis Population?  
A Pooled Analysis



**Conclusions:** Roxadustat was at least as efficacious as epoetin alfa and had a lower risk of major adverse cardiovascular event in patients new to dialysis. Only 80% were iron replete.

Provenzano R. et al. Pooled Analysis of Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Failure Incident to Dialysis. KI Reports (2021).

Visual abstract by @drkeia

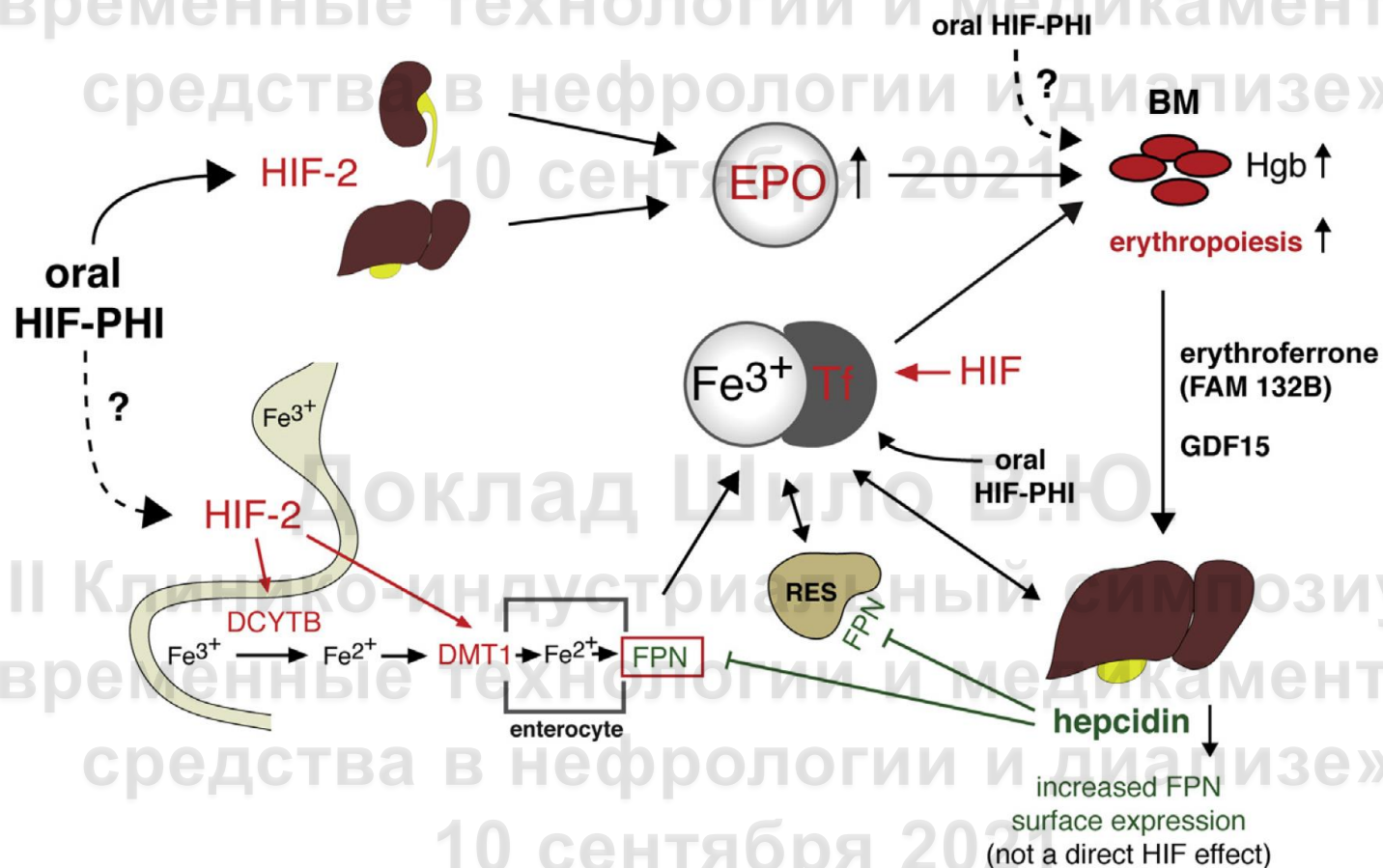
# Потенциальные преимущества HIF-PHI

- Коррекция и / или поддержание целевого Hgb связаны с более низкими уровнями ЭПО в плазме по сравнению с ЭСС
- Снижение уровня гепсидина и улучшение показателей обмена железа
- Возможные противовоспалительные эффекты
- Возможные преимущества у пациентов с резистентностью к ЭСС
- Возможная защита от ишемических событий
- Возможные эффекты снижения артериального давления

# HIF-PHI координируют обмен железа и эритропоэз

II Клинико-индустриальный симпозиум

«Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»



BM, bone marrow; DCYTB, duodenal cytochrome b; DMT-1, divalent metal transporter-1; EPO, erythropoietin; FPN, ferroportin; GDF15, growth differentiation factor 15; HIF, hypoxia-inducible factor; PHD, prolyl hydroxylase domain; PHI, prolyl hydroxylase inhibitor; RES, reticuloendothelial system; Tf, transferrin; TIBC, total iron binding capacity.

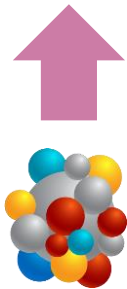
# Доклад Шило В.Ю.

ИНГИБИРОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ HIF-PH ПРИВОДИТ К ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ И ИНДУКЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА<sup>1,2</sup>

Координация эритропоэза

Производство эритроцитов регулируется:

Повышение уровня железа:



Синтез эритропоэтина<sup>1,2</sup>



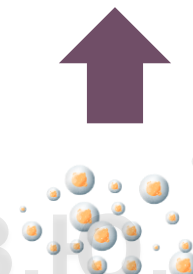
Рецепторы эритропоэтина<sup>1</sup>



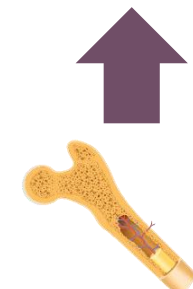
Синтез Hb<sup>1,2</sup>



Всасывание Fe в тонком кишечнике<sup>1,2</sup>



Транспорт железа<sup>1,2</sup>



Захват железа в костном мозге<sup>2</sup>

Снижение выработки гепсидина<sup>1,2</sup>



Hb, haemoglobin; HIF-PH, hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase.

1. Locatelli F, et al. *Am J Nephrol.* 2017;45:187–199; 2. Sugahara M, et al. *Kidney Int.* 2017;92:306–312.

# Потенциальные риски HIF-PHI

- Возможные про-онкогенные эффекты
- Развитие нейроэндокринной опухоли
- Легочная гипертензия
- Проангиогенные эффекты, негативно влияющие на заболевания сетчатки или возможное развитие злокачественной опухоли
- Тромбоэмболические осложнения
- Прогрессирование ХБП (роль HIF в фиброгенезе почек неоднозначна, клеточная зависит от типа и контекста), прогрессирование кист почек и печени при PKD
- Не выяснено воздействие на аутоиммунные заболевания.
- Не выяснено влияние на основные инфекционные процессы.
- Неблагоприятные метаболические эффекты, такие как гипергликемия и гиперурикемия и метаболический ацидоз.
- Неблагоприятное влияние на артериальное давление
- Гиперкалиемия (сообщается в исследованиях фазы II)
- Побочные эффекты у пациентов с хроническим гепатитом

# Ингибиторы HIF-пролилгидроксилазы (HIF-PHI)

- эффективны в коррекции и поддержании гемоглобина у пациентов с почечной анемией.
- стимулируют выработку эндогенного эритропоэтина и положительно влияют на метаболизм железа.
- HIF-PHI демонстрируют положительные плейотропные эффекты помимо эритропоэза.
- Требуются долгосрочные клинические исследования, изучающие профиль безопасности длительной терапии HIF-PHI у пациентов с ХБП

**Спасибо за внимание**