

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА ТЕТА

В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Анемия является одним из часто возникающих осложнений у больных со злокачественными новообразованиями, характеризуется снижением уровня гемоглобина и возникновением нарушения ряда физиологических и метаболических процессов в организме, ухудшая течение болезни и качество жизни пациентов. Основными причинами снижения уровня гемоглобина являются: индукция анемии опухолью, химиотерапией и анемия хронического воспаления. Наиболее частыми методами лечения являются: переливание эритроцитов, назначение эритропоэзстимулирующих агентов (ЭСА) и препаратов железа. Назначение эритропоэтинов представляется более предпочтительным, принимая во внимание осложнения, связанные с проведением гемотрансфузий. Среди ЭСА первого поколения хорошо известными и изученными являются эритропоэтины альфа и бета. Эритропоэтин тета не является биоаналогом: представлен в виде отдельного продукта. В исследованиях показал не меньшую эффективность лечения анемии у онкологических больных в сравнении с используемым эритропоэтином бета. Дозировка 20 000 МЕ эпозтина тета была достаточной для полного ответа гемоглобина более чем у половины пациентов.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтины, эритропоэтин тета.

O.A. GLADKOV¹, MD, A.V. SNEGOVOY², PhD in medicine

¹ EVIMED LLC, Chelyabinsk

² Blokhin Russian Oncologic Scientific Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow

APPLICATION OF ERYTHROPOIETIN THETA IN THERAPY OF ANEMIA IN ONCOLOGIC PATIENTS

Anemia is one of the most frequent complications arising in patients with malignant growths, it is characterized by reduction of hemoglobin level and disturbance of a number of physiological and metabolic processes in the organism, impairing the course of the disease and patients' life quality. The major reasons of the hemoglobin concentration reduction include: anemia induction by the tumour, chemotherapy and chronic inflammation anemia. The most frequent methods of therapy are: red blood cell transfusion, prescription of erythropoiesis-stimulating drugs (ESA) and iron supplements. Erythropoietins indication is the most preferential method taking into account complications related to red blood cell transfusions. Erythropoietins alpha and beta are the most well-known and well-studied among the first generation ESAs. The erythropoietin theta is not a biological analogue. It is represented as a separate product. It demonstrated non-inferiority of anemia treatment in cancer patients as compared to the erythropoietin beta in studies. Dosage of 20 000 IU of erythropoietin theta was sufficient for the full hemoglobin response in more than a half of patients.

Keywords: anemia, erythropoietins, erythropoietin theta.

Одним из частых осложнений больных со злокачественными новообразованиями является анемия, которая характеризуется снижением уровня гемоглобина и возникновением нарушения ряда физиологических и метаболических процессов в организме, что приводит к ухудшению течения болезни и качества жизни пациентов.

По данным крупного ретроспективного исследования, анемия встречается у 39,3% больных со злокачественным новообразованием при первом обращении к врачу, в дальнейшем в процессе 6-месячного лечения их количество увеличивается до 67%. Частота анемии выше у больных со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы (81,4%) и раком легкого (71%) [1]. В ретроспективном анализе влияния редукции доз препаратов платины и отсрочки лечения на общую выживаемость у пациенток III стадии рака яичников было показано, что у 10,9% причиной редукции доз была анемия, что в конечном итоге снижало показатель выживаемости больных [2]. Возраст также имел негативное влияние на выживаемость [3].

Основной причиной возникновения анемии у онкологических больных является индукция анемии опухолью и

химиотерапией. При анемии, связанной с хроническим воспалением, основным механизмом является стимуляция интерлейкином-6 синтеза печенью белка гепсидина, тормозящего всасываемость железа из желудочно-кишечного тракта [4].

Наиболее частыми методами коррекции анемии являются: переливание эритроцитов, назначение эритропоэзстимулирующих агентов (ЭСА) и препаратов железа. Эти методы могут использоваться как по отдельности, так и в комбинации друг с другом. Учитывая осложнения, связанные с проведением гемотрансфузий, назначение ЭСА в комбинации или без препаратов железа представляется более предпочтительным и удобным. Эритропоэтин является гликопротеидом, вырабатываемым перитубулярными фибробластами в корковом слое почек, он активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток предшественников эритроцитарного ряда. Его выработка контролируется фактором, индуцируемым при гипоксии (HIF) [5]. Результаты лечения рекомбинантными эритропоэтинами (РЭ) хорошо изучены. Их применение позволяет почти вдвое снизить частоту гемотрансфузий с 40–50% до 24,7–27% [6, 7]. Эти данные были подтверждены Кохрей-

новским метаанализом, в котором была доказана способность ЭСА уменьшать количество трансфузий [относительный риск (RR) 0,64, 95% CI 0,6–0,68]. Был также показан тренд увеличения качества жизни у пациентов, получающих лечение ЭСА [8]. Вместе с тем, по данным метаанализа [9], выявлено небольшое увеличение тромбоэмболии и смертности, ассоциированной с ЭСА, в лечении анемии у больных со злокачественными новообразованиями. Имеются также данные о роли эритропоэтинов в опухолевой прогрессии [10]. В целом же метаанализ общей выживаемости при использовании ЭСА у пациентов со злокачественными новообразованиями демонстрирует статистически достоверное преимущество такого подхода к коррекции анемии в сравнении с контролем [11].

В настоящее время для лечения используется целый ряд ЭСА, зарегистрированных на территории РФ (табл. 1). Среди ЭСА первого поколения хорошо известными и изученными являются эритропоэтины альфа и бета. Показаниями для их использования являются хроническая почечная недостаточность и стимуляция эритропоэза у онкологических пациентов в процессе проведения химиотерапии. Разработаны и широко применяются не только оригинальные препараты, но и их биоаналоги, производимые на территории РФ. Среди препаратов первого поколения представляет немалый интерес другой представитель ЭСА – эпоэтин тета (Эпоратин). Это обусловлено тем, что препарат был разработан как отдельный продукт и не является биоаналогом существующих лекарственных средств. Он производится в клетках яичника китайского хомячка за счет технологии рекомбинантной ДНК. Содержит рекомбинантный человеческий эритропоэтин в качестве активного вещества и имеет такой же биологический эффект как и эндогенный эритропоэтин. Аминокислотная последовательность соответствует последовательностям эпоэтина альфа, эпоэтина бета и эпоэтина дельта [12].

Эпоратин был изучен в двух рандомизированных исследованиях III фазы. Первое исследование ХМ01-21 было проведено с целью продемонстрировать превосходство эпоэтина тета по сравнению с плацебо в отношении эффективности, а также сравнить профили эффективности и безопасности эпоэтина тета и эпоэтина бета [13]. В исследовании приняли участие 223 больных, которые были распределены равными долями в три группы. В первую группу вошли пациенты, получившие эпоэтин тета, во вторую – эпоэтин бета, в третьей группе пациенты получали плацебо. Лечение проводилось в течение 12 нед. В исследование включались пациенты мужского и женского пола старше 18 лет с солидными опухолями и анемией, вызванной химиотерапией (ХТ) препаратами платины (определяемая как задокументированная концентрация гемоглобина (Hb) ≤ 11 г/л после последнего до включения в исследование цикла ХТ). Первичным критерием эффективности было сравнение уровня Hb (рост гемоглобина ≥ 2 г/л) при условии отсутствия трансфузий в течение предыдущих 4 нед.

Второе исследование – ХМ01-22 имело своей целью продемонстрировать превосходство эпоэтина тета по сравнению с плацебо в отношении эффективности в

Таблица 1. Эритропоэзстимулирующие агенты, зарегистрированные на территории РФ

Первое поколение	Эритропоэтин Альфа	Эпрекс («Джонсон») Бинокрин («Сандоз») Аэприн (Аргентина) Эпокрин (Россия) Эральфон (Россия)
	Эритропоэтин Бета	Рекормон («Рош») Эпостим (Россия) Эритростим (Россия) Эритропоэтин (Россия) Веро-эритропоэтин (Россия)
	Эритропоэтин Тета	Эпоратин («Тева»)
Второе поколение	Дарбопоэтин Альфа	Аранесп («Амджен»)
	Эпоэтин Бета	Мирцера («Рош»)

период терапии [14]. 186 больных были распределены в соотношении 1:1 в две группы. Пациенты в первой группе получали лечение эпоэтином тета, во второй группе – плацебо. Первичный критерий эффективности был аналогичным, как и в исследовании ХМ01-21; отличительным критерием была популяция больных. Так, в исследование ХМ01-22 включались пациенты с солидными опухолями или немиелоидными гематологическими опухолями и анемией, вызванной химиотерапией неплатиновыми препаратами. Эпоратин вводился больным в начальной дозе 20 000 МЕ 1 раз в неделю. Корректировка дозы у пациентов с отсутствием частичного ответа, определяемого как рост уровня гемоглобина ≤ 1 г/л в течение 4 нед., производилась до дозы 40 000 МЕ 1 раз в неделю. В случае отсутствия эффекта на более высокой дозе еще через 4 нед. допускалось увеличение до 60 000 МЕ. Препарат сравнения эпоэтин бета вводился в начальной дозе 150 МЕ/кг веса больного 3 раза в неделю. В случае отсутствия роста уровня гемоглобина ≤ 1 г/л в течение 4 нед., доза препарата могла быть увеличена до 300 МЕ/кг.

Результаты этих двух исследований по первичным критериям эффективности продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий увеличения уровня гемоглобина между эпоэтинами тета и бета. Лечение препаратом эпоэтин тета приводило к статистически значимому росту средних значений гемоглобина по сравнению с плацебо в обоих исследованиях (табл. 2).

Интересными оказались данные по вторичным критериям эффективности, которые предусматривали оценку полного и частичного ответа в зависимости от средней дозы лекарственного препарата (табл. 3). Было выявлено, что средняя недельная доза на момент полного ответа гемоглобина была существенно ниже в группе эпоэтина тета, чем в группе эпоэтина бета. У пациентов с полным ответом в группе лечения эпоэтином тета дозировка 20 000 МЕ эпоэтина тета была достаточной для полного ответа гемоглобина у 52% пациентов, получающих химиотерапию препаратами платины, и у 66,7% пациентов, получающих химиотерапию неплатиновыми препаратами. Как уже было упомянуто выше, использование ЭСА

Таблица 2. Изменение уровня гемоглобина на фоне терапии эпоэтинами (первичный критерий эффективности)

	Исследование ХМ01-21 ХТ препаратами платины			Исследование ХМ01-22 ХТ не платиновыми препаратами	
	Эпоэтин тета (n = 76)	Эпоэтин бета (n = 73)	Плацебо (n = 74)	Эпоэтин тета (n = 95)	Плацебо (n = 91)
Исходный Гб [г/л], среднее ± СО	9,6 ± 1,1	9,5 ± 0,8	9,4 ± 1,2	9,2 ± 1,3	9,1 ± 1,3
Полный ответ Гб без трансфузий, n (%)	50 (65,8)	52 (71,2)	15 (20,3)	69 (72,6)	23 (25,3)
Отношение шансов по сравнению с плацебо (95% CI), значение Р	8,06 (3,89–17,63) < 0,0001	10,25 (4,86–22,83) < 0,0001	–	7,944 (4,182–15,632) < 0,0001	

Таблица 3. Показатели полного и частичного ответа в зависимости от средней дозы лекарственного препарата (вторичные критерии эффективности)

Средняя доза на момент ответа (МЕ/нед)	Исследование ХМ01-21 ХТ препаратами платины			Исследование ХМ01-22 ХТ неплатиновыми препаратами	
	Эпоэтин тета (n = 76)	Эпоэтин бета (n = 73)	Плацебо (n = 74)	Эпоэтин тета (n = 95)	Плацебо (n = 91)
Полный ответ, средняя доза ± СО	30,000 ± 12,936	42,230 ± 23,455	n/a	27,681 ± 14,261	n/a
Частичный ответ, средняя доза ± СО	27,826 ± 12,469	39,827 ± 21,831	n/a	24,872 ± 10,659	n/a

может способствовать увеличению частоты тромбозов, тромбоэмболии и смертности, ассоциированной с ЭСА. В этой связи использование эритропоэтина тета в меньшей дозе относительно эритропоэтина бета выглядит особенно привлекательным. Были изучены и обобщены данные по безопасности. Анализ показал, что общая частота развития нежелательных явлений, возникших после начала лечения, была схожей во всех группах лечения. Так, нежелательная лекарственная реакция отмечена у 18,4% в группе пациентов, получающих лечение эпоэтином тета, и у 21,9% больных – эпоэтином бета. Серьезные нежелательные явления, относящиеся к исследуемому препарату, были зарегистрированы у 1,3 и 1,4% больных в группе эпоэтина тета и бета соответственно. Разница оказалась статистически недостоверной.

Таким образом, препарат Эпоратин в двух рандомизированных клинических исследованиях показал не меньшую эффективность лечения анемии у онкологических больных по сравнению с используемым эритропоэтином бета (Рекормон). Дозировка 20 000 МЕ эпоэтина тета была достаточной для полного ответа гемоглобина более чем у половины пациентов. В случае отсутствия частичного ответа, определяемого как рост уровня гемоглобина ≤ 1г/л в течение 4 нед., доза может быть увеличена до 40 000 МЕ 1 раз в неделю, и при отсутствии эффекта еще через 4 нед. возможно введение препарата эпоратин в дозе 60 000 МЕ еженедельно. Подобная последовательная эскалация дозы позволяет расширить возможности эффективной коррекции анемии.



ЛИТЕРАТУРА

- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*, 2004, 40: 2293-2306.
- Liutkauskienė S, Janciauskienė R, Jureniene K, Grizas S, Malonyte R, Juozaityte E. Retrospective analysis of the impact of platinum dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of stage III ovarian cancer patients. *BMC Cancer*, 2015, 15: 105.
- Ania B, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ 3rd. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc*, 1997, 45(7): 825-31.
- M. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol*, 2012, 23: 1954-1962.
- Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother*, 2013, 40(5): 302-9.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, Vercammen E, Rapoport B and for the Epoetin Alfa Study Group. Effects of Epoetin Alfa on Hematologic Parameters and Quality of Life in Cancer Patients Receiving Nonplatinum Chemotherapy: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 2865-2874.
- Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, Barata F, Font A, Fiegl M, et al. and For the Aranesp™ 980297 Study Group. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase III Trial of Darbepoetin Alfa in Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 94: 1211-1220.
- Bohlus J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98: 708-714.
- Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Kara J et al. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoietin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. *JAMA*, 2008, 299(8): 914-924.
- Hedley BD, Allan AL, Xenocostas A. The role of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents in tumor progression. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(20): 6373-80.
- Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al., Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12, 12: CD003407.
- Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other «follow-on» biologics: Update on the European experiences. *Am J Hematol*, 2010, 85(10): 771-780.
- Tjuland SA, Bias P, Elsässer R, Gertz B, Kohler E, Buchner A. Epoetin Theta in Anaemic Cancer Patients Receiving Platinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. *Arch Drug Inf*, 2010 Sep, 3(3): 45-53.
- Tjuland SA, Bias P, Elsässer R, Gertz B, Kohler E, Buchner A. Epoetin Theta with a New Dosing Schedule in Anaemic Cancer Patients Receiving Nonplatinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. *Arch Drug Inf*, 2011, 4(3): 33-41.