



IGNORANTIA NOCET

# Evrenzo<sup>®</sup> (roksadustat) stosowany w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek

Analiza kliniczna  
Wersja 1.0

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Astellas Pharma Sp. z o. o.

Warszawa, 18.05.2022 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>18</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>20</b>
3.1. Źródła danych .....	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. Ocena jakości badań.....	21
3.4. Strategia wyszukiwania .....	21
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	23
3.6. Badania włączone .....	25
3.6.1. Opracowania wtórne .....	27
3.6.2. Badania pierwotne .....	27
3.6.3. Dodatkowe publikacje .....	47
3.7. Ekstrakcja danych.....	48
3.8. Ocena jakości informacji .....	49
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	53
3.10. Ocena skuteczności roksadustatu względem darbepoetyny alfa na podstawie badania randomizowanego .....	57
3.10.1. Odpowiedź Hb.....	58

---

---

3.10.2. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe .....	64
3.11. Ocena skuteczności roksadustatu względem DAR u chorych leczonych wcześniej ESA.....	74
3.11.1. Stężenie hemoglobiny .....	74
3.11.2. Parametry laboratoryjne .....	78
3.12. Długoterminowa ocena skuteczności roksadustatu u chorych leczonych wcześniej ESA.....	81
3.12.1. Stężenie hemoglobiny .....	81
3.12.2. Parametry laboratoryjne .....	82
3.13. Ocena skuteczności roksadustatu względem ESA lub placebo na podstawie wyników metaanalizy .....	83
3.13.1. Stężenie hemoglobiny .....	84
3.13.2. Wskaźniki gospodarki żelaza .....	87
3.14. Ocena bezpieczeństwa roksadustatu względem DAR na podstawie badania randomizowanego.....	92
3.14.1. Zgony .....	92
3.14.2. Ciężkie działania niepożądane .....	93
3.14.3. Działania niepożądane .....	94
3.14.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	95
3.14.5. Zdarzenia niepożądane.....	101
3.14.6. Zdarzenia niepożądane potwierdzone przez niezależny komitet oceniający .....	114
3.15. Ocena bezpieczeństwa roksadustatu względem DAR u chorych leczonych wcześniej ESA .....	117

---

---

3.15.1. Zgony .....	117
3.15.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia .....	117
3.15.3. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia .....	121
3.15.4. Krwotok siatkówkowy .....	126
3.15.5. Pozostałe parametry .....	128
3.15.6. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia.....	128
3.16. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa roksadustatu u chorych leczonych wcześniej ESA .....	129
3.16.1. Zgony .....	129
3.16.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	129
3.16.3. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia .....	132
3.16.4. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia.....	134
3.16.5. Pozostałe parametry .....	134
3.17. Ocena bezpieczeństwa roksadustatu względem ESA lub placebo na podstawie metaanalizy badań .....	135
3.17.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....	136
3.17.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....	137
3.17.3. Zdarzenia sercowo-naczyniowe .....	138
3.18. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	140
3.19. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	142
3.19.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	143
3.19.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie EMA .....	149

---

---

3.19.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	149
3.19.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	150
<b>4. Ograniczenia.....</b>	<b>152</b>
<b>5. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>153</b>
<b>6. Dyskusja .....</b>	<b>158</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>163</b>
7.1. Dodatkowe wyniki meaanalیزی.....	163
7.1.1. Ocena skuteczności roksadustatu względem ESA lub placebo na podstawie metaanalیزی badań .....	163
7.1.2. Ocena bezpieczeństwa roksadustatu względem placebo na podstawie metaanalیزی badań .....	165
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	166
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	168
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	169
7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analیزی .....	171
7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	178
7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analیزی .....	182
7.7.1. Badanie <i>Akizawa 2021</i> .....	182
7.7.2. Badanie <i>DOLOMITES (Barratt 2021)</i> .....	187
7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	194
7.9. Skale oceny jakości badań.....	196
7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	203

---

---

7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	204
<b>8. Spis tabel</b> .....	<b>206</b>
<b>9. Spis rysunków</b> .....	<b>210</b>
<b>10. Bibliografia</b> .....	<b>212</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	abstrakt
ACNOVA	ang. <i>analysis of covariance</i> – analiza kowariancji
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AMSTAR 2	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
b/d	brak danych
BL	ang. <i>baseline</i> – wartość na początku terapii
CFB	ang. <i>change from baseline</i> – zmiana względem wartości początkowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> – przewlekła choroba nerek
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
DAR	darbepoetyna alfa
DD	ang. <i>dialysis dependent</i> – chorzy dializowani
DVT	ang. <i>deep vein thrombosis</i> – zakrzepica żył głębokich
EBP	ang. <i>epoetin beta pegol</i> – epoetyna beta pegol
EEP	ang. efficacy emergent period – okres oceny skuteczności
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EPO	epoetyna alfa
ESA	ang. <i>erythropoiesis stimulating agents</i> – czynnik stymulujący erytropoezę
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja dla której wykonano pełny zestaw analiz
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków
FIH	ang. <i>factor inhibiting hypoxia-inducible factor 1α</i> – czynnik blokujący czynnik indukowany niedotlenieniem 1α
Hb	hemoglobina
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
HIF-PHI	ang. <i>hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor</i> – inhibitor hydroksylazy prolilowej czynnika indukowanego niedotlenieniem
HPF	ang. <i>High Power Field</i> – pole widzenia (w badaniu mikroskopowym w dużym powiększeniu)
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
hs-CRP	ang. <i>highly sensitive CRP</i> – wysoce czuły CRP



Skrót	Rozwinięcie
Ht	hematokryt
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
kw	słowa kluczowe
LDL	ang. <i>low density lipoproteins</i> – lipoproteina niskiej gęstości
LMCF	ang. <i>Last Mean Carried Forward</i> – ostatnia średnia przeniesiona dalej
LMS	ang. <i>least median of squares</i> – metoda najmniejszych kwadratów
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MAP	ang. <i>mean arterial pressure</i> – średnie ciśnienie tętnicze
MAR	ang. <i>missing at random</i> – model braków losowych
MCH	ang. <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i> – średnia zawartość hemoglobiny w krwince
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> – część psychiczna kwestionariusza SF-36
MCV	ang. <i>Mean Corpuscular Volume</i> – średnia objętość krwinki czerwonej
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MI	ang. <i>multiple imputation</i> – wielokrotne imputacje
MMRM	ang. <i>Mixed Models Repeated Measures</i> – modele mieszane dla powtarzanych pomiarów
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NDD	ang. <i>non-dialysis dependent</i> – chorzy niedializowani
NDD-CKD	ang. <i>non-dialysis dependent chronic kidney disease</i> – przewlekła choroba nerek u chorych niedializowanych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
n/o	nie oznaczono
NOS	kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji

Skrót	Rozwinięcie
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PChN	przewlekła choroba nerek
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PMM	ang. <i>pattern-mixture model</i> – model mieszaniny schematów
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PPS	ang. <i>per-protocol study</i> – analiza dla populacji zgodnej z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSC	ang. <i>Physical Component Summary</i> – skala fizyczna kwestionariusza SF-36
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
rHuEPO	ang. <i>recombinant human erythropoietin</i> – rekombinowana ludzka erytropoetyna
ROX	ang. <i>roxadustat</i> – roksadustat
SAE	ang. <i>serious adverse events</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SMD	ang. <i>standard mean difference</i> – standaryzowana średnia różnic
sTfR	ang. <i>soluble transferrin receptor</i> – stężenie rozpuszczalnej formy receptora transferyny
TIBC	ang. <i>total iron binding capacity</i> – całkowita zdolność wiązania żelaza
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia
ti	tytuł
TIW	ang. <i>three times weekly</i> – 3 razy w tygodniu
tn	nazwa handlowa
TSAT	ang. <i>transferrin saturated with iron</i> – stopień wysycenia transferyny żelazem
TVE	ang. <i>thrombotic vascular events</i> – zakrzepowe zdarzenia naczyniowe
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAT	ang. <i>vascular access thrombosis</i> – zakrzepica dostępu naczyniowego
WMD	ang. <i>weighted mean difference</i> – średnia ważona różnica
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Evrenzo® (roksadustat) stosowanego u dorosłych chorych niedializowanych w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY	POPULACJA	<p>Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli niedializowani chorzy z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek (PChN) spełniający kryteria włączenia do programu lekowego obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn, takich jak: niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i inne;</li> <li>⊕ upośledzenie funkcji nerek wykazane w badaniu GFR: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ poniżej 30 ml/min. – u świadczeniobiorców bez cukrzycy albo</li> <li>⊕ poniżej 45 ml/min. – u świadczeniobiorców z cukrzycą.</li> </ul> </li> </ul>
	INTERWENCJA	<p>Roksadustat (ROX) stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Evrenzo®</i>.</p> <p>Roksadustat jest inhibitorem hydroksylazy prolilowej czynnika indukowanego hipoksją (HIF-PHI, ang. <i>prolyl hydroxylase inhibitor - hypoxia inducible factor</i>). Hydroksylaza prolilowa kontroluje stężenia HIF, a poprzez to transkrypcję i ekspresję genów uczestniczących w erytropoezie. Efektem tego jest zwiększona dostępność biologiczna żelaza, jak i produkcja Hb oraz zwiększenie masy krwinek czerwonych. Przewagą HIF-PHI nad dotychczasowymi sposobami terapii jest możliwość stosowania doustnego, a także bardziej fizjologiczny profil wydzielania erytropoetyny po ich zastosowaniu.</p>

	<p>KOMPARATOR</p>	<p>Leczenie niedokrwistości w PChN polega na podawaniu czynników pobudzających erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis stimulating agents</i>, ESA) takich jak epoetyna alfa czy darbepoetyna alfa (DAR), suplementacji preparatami żelaza oraz na przetaczaniu krwi.</p> <p>W Polsce w ramach Programu lekowego B.37.: <i>Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18)</i> ze środków publicznych finansowane są obecnie dwie substancje czynne: darbepoetyna alfa i epoetyna alfa.</p> <p>Ze względu na wnioskowanie o refundację roksadustatu w populacji analogicznej jak opisana w funkcjonującym programie lekowym, jako komparatory dla roksadustatu należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>darbepoetynę alfa i</b></li> <li>⊗ <b>epoetynę alfa.</b></li> </ul> <p>Stosowane zgodnie z informacjami zawartymi w <i>Charakterystykach Produktów Leczniczych</i>.</p>
	<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Analizie poddano następujące punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź na leczenie (stężenie hemoglobiny, wskaźniki gospodarki żelaza, konieczność przetaczania czerwonych krwinek);</li> <li>⊗ jakość życia związana z chorobą (częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul>
	<p>METODYKA</p>	<p>Ocena efektywności klinicznej badanej interwencji zostanie przeprowadzona w oparciu o badania najwyższej jakości tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</li> <li>⊗ Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> <li>⊗ Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> <li>⊗ Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</li> <li>⊗ Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</li> <li>⊗ Publikacje pełnotekstowe.</li> <li>⊗ Publikacje w językach: polskim i angielskim.</li> </ul>

WYNIKI

BADANIA

Ocenę skuteczności terapii roksadustatu względem darbepoetyny alfa u dorosłych niedializowanych chorych z niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *DOLOMITES*.

W analizie zaprezentowano również wyniki badania *Akizawa 2021* porównującego stosowanie roksadustatu i darbepoetyny alfa u chorych leczonych wcześniej rekombinowaną ludzką etrytupoetyną. Populacja badana różni się od populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego ze względu na ustabilizowane stężenie hemoglobiny (10-12 g/dl). Badanie to stanowi jednak cenne uzupełnienie analizy głównej, świadczące o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie zmiany leczenia z rekombinowanej ludzkiej etrytupoetyny na roksadustat.

Ponadto przedstawiono wyniki skuteczność roksadustatu względem placebo na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą *Tang 2021*. Wyniki te stanowią dodatkowe źródło informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

## SKUTECZNOŚĆ

### Ocena skuteczności ROX względem DAR

W badaniu *DOLOMITES* w populacji zgodnej z protokołem wśród chorych, którzy nie otrzymali terapii ratunkowej, wykazano nie mniejszą skuteczność roksadustatu względem darbepoetyny alfa pod względem odpowiedzi Hb w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Odpowiedź Hb obserwowano u około 90% chorych z grupy ROX i 78% chorych z grupy DAR. Podobne wyniki uzyskano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy w podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Średnie stężenie hemoglobiny utrzymywało się w zakresie 10-12 g/dl do 104 tygodnia zarówno w grupie chorych leczonych ROX, jak i chorych otrzymujących DAR.

Wyższą skuteczność ROX w porównaniu z DAR odnotowano w zakresie: redukcji stężenia LDL w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej oraz czasu do wystąpienia konieczności podania dożylnego żelaza w tygodniach 1-36.

W populacji FAS w tygodniach 1-36 dożylne podanie preparatów żelaza dotyczyło niższego odsetka chorych z grupy ROX (6,2%) niż DAR (12,7%). Średnia miesięczna dawka żelaza wyniosła w tych grupach odpowiednio 34,74 (29,96) mg i 69,59 (67,34) mg. W przypadku preparatów żelaza przyjmowanych doustnie obserwowano analogiczną zależność.

Wykazano nie mniejszą skuteczność roksadustatu w porównaniu do darbepoetyny alfa w przypadku zmiany wyników subdomeny funkcjonowania fizycznego i witalności kwestionariusza SF-36 od wyniku początkowego do uzyskanego w tygodniach 12-28.

Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie: częstości przetoczeń czerwonych krwinek, częstości stosowania terapii ratunkowej do 24 tyg., zmiany stężenia ferrytyny w osoczu, zmiany wartości TSAT oraz zmiany stężenia żelaza.

### Uzupełniająca analiza skuteczności ROX względem DAR i PLC

W badaniu *Akizawa 2021* w populacji zgodnej z protokołem badania średnia wartość średniego stężenia hemoglobiny wynosiła w grupie ROX 11,14 g/dl a 95% CI wynosił od 11,01 do 11,27 g/dl, czyli mieścił się w docelowym zakresie od 10,0 do 12,0 g/dl. W badaniu potwierdzono hipotezę *non-inferiority* dla pierwszorzędnego punktu końcowego dla porównania z DAR, a wyniki analizy dla populacji FAS i analiz wrażliwości potwierdzają wiarygodność wyników analizy pierwotnej.

Wyniki metaanalizy *Tang 2021* wykazały, że wzrost stężenia hemoglobiny jest istotnie statystycznie większy w grupie chorych leczonych roksadustatem w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Wartość WMD wyniosła 1,55 (95% CI: 1,29; 1,82). Odpowiedź na leczenie odnotowano u 2 151 (80,2%) spośród 2 683 chorych leczonych ROX oraz u 169 (8,5%) spośród 1 993 chorych otrzymujących PLC. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść interwencji badanej.

BEZPIECZEŃSTWO

**Ocena bezpieczeństwa ROX względem DAR**

W badaniu *DOLOMITES* zgony raportowano u 9,3% chorych z grupy interwencji badanej i 10,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wystąpienie działań niepożądanych odnotowano u 21,7% chorych z grupy interwencji oraz 19,8% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u niespełna 65% chorych otrzymujących ROX i 62% chorych leczonych DAR. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: schyłkowe stadium PChN, redukcja wartości eGFR, zapalenie płuc i niewydolność serca. W grupie chorych otrzymujących DAR istotnie statystycznie częściej występowała zastoinowa niewydolność serca i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek. Natomiast w grupie chorych leczonych ROX istotnie statystycznie częściej raportowano występowanie duszności.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupami ROX (91,6%) i DAR (92,5%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu *DOLOMITES* HR dla złożonych punktów końcowych MACE (istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe, do których zaliczano zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu i/lub udar) i MACE+ (obejmujące zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu, udar i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub zastoinowej niewydolności serca) w analizie okresu bezpieczeństwa wyniósł odpowiednio 0,81 (95% CI: 0,52-1,25) i 0,90 (95% CI: 0,61-1,32). Wyniki te wskazują na trend korzystny dla roksadustatu. Analizy te nie miały jednak wystarczającej mocy, aby wykazać spełnienie założenia *non-inferiority* lub *superiority*.

**Uzupelniająca analiza bezpieczeństwa ROX względem DAR lub PLC**

W badaniu *Akizawa 2021* ciężkie TEAE ogółem odnotowano u 17,6% chorych w grupie badanej oraz u 13,0% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

W czasie 24 tygodni TEAE ogółem odnotowano u około 79% chorych w grupie badanej oraz 70% chorych w grupie kontrolnej.

Dane przedstawione w publikacji *Tang 2021* wskazują, że w przypadku populacji niedializowanych chorych na PChN, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) raportowano u 2 634 (86,7%) chorych spośród 3 039 leczonych roksadustatem oraz u 2 012 (86,9%) chorych spośród 2 314 otrzymujących ESA lub placebo. Na podstawie wykonanej przez autorów badania metaanalizy, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między roksadustatem a ESA lub placebo pod względem częstości występowania TEAE (OR=1,12; p=0,18). Należy podkreślić, że nie stwierdzono także heterogeniczności wyników przeprowadzonej metaanalizy (wartość I<sup>2</sup>=0), w żadnym z włączonych badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ramionami.

**OCENA STOSUNKU  
KORZYŚCI DO  
RYZYKA**

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA EPAR 2021*.

Wykazano, że korekta i utrzymanie odpowiedniego stężenia hemoglobiny osiągnięte u chorych leczonych doustnym roksadustatem są lepsze w porównaniu ze standardową opieką u chorych niedializowanych i porównywalne z wynikami, które można osiągnąć poprzez podanie ESA podskórną lub dożylną u chorych niedializowanych i dializowanych. U chorych niedializowanych roksadustat wykazywał porównywalną poprawę jakości życia w porównaniu z terapią ESA

Należy zaznaczyć, że poprawa parametrów laboratoryjnych i poprawa objawowa, którym towarzyszy lepsza mobilizacja żelaza po zastosowaniu roksadustatu u chorych z przewlekłą chorobą nerek z niedokrwistością, przeważa nad możliwym ryzykiem dla bezpieczeństwa w przypadku tych osób, dla których ryzyko sercowo-naczyniowe i ryzyko śmiertelności jest wystarczająco poznane. Tę grupę stanowią chorzy, którzy zgodnie ze standardowym schematem kwalifikowaliby się do terapii ESA, ponieważ ryzyko można oszacować z wystarczającą pewnością, a korzyść z terapii ESA przeważa nad potencjalnym ryzykiem. Uwzględniając, że wnioskowane wskazanie dotyczy populacji zbieżnej z tą, w której stosowane są aktualnie ESA w ramach programu lekowego B.37, należy uznać, że z całą pewnością wniosek dotyczy populacji, w której korzyści ze stosowania roksadustatu przewyższają ryzyko.

**DODATKOWA OCENA  
BEZPIECZEŃSTWA**

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla roksadustatu wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Evrenzo®*, dokumentów *CHMP 2021* i *FDA 2021* oraz bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków WHO UMC.

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Evrenzo®* wskazano, że najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Evrenzo® obejmowały nadciśnienie tętnicze (13,9%), zakrzepicę dostępu naczyniowego (12,8%), biegunkę (11,8%), obrzęk obwodowy (11,7%), hiperkaliemię (10,9%) i nudności (10,2%).

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazie WHO UMC wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Evrenzo® należały zdarzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (3 przypadki) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (2 przypadki).



## WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Evrenzo® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek u niedializowanych dorosłych chorych. Pomimo dostępności dwóch różnych substancji możliwych do zastosowania w ramach programu lekowego B.37, uwzględniając korzyści i ryzyka związane z ich stosowaniem, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w analizowanej populacji chorych. Finansowanie roksadustatu ze środków publicznych będzie stanowiło cenną alternatywę dla możliwych do wykorzystania w ramach praktyki klinicznej opcji terapeutycznych. Roksadustat stymuluje skoordynowaną odpowiedź erytropoetyczną, która obejmuje zwiększenie stężenia endogennej erytropoetyny w osoczu, regulację białek transportujących żelazo oraz zmniejszenie stężenia hepcydyny (białka regulującego poziom żelaza, którego stężenie rośnie w przebiegu stanu zapalnego w PChN). Efektem tego jest zwiększona dostępność biologiczna żelaza oraz produkcja Hb. Ponadto doustny sposób podania roksadustatu oraz brak konieczności przechowywania produktu leczniczego w warunkach chłodniczych zapewnia korzyść i wygodę w porównaniu z terapią ESA podawaną dożylnie lub podskórną, zwłaszcza u chorych niedializowanych.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla produktu leczniczego Evrenzo® (roksadustat (ROX)) stosowanego u dorosłych chorych niedializowanych w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
  - ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
  - ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
    - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
-

- ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊗ metodyki badań;
- ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku ich braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
  - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
  - ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
  - ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;

- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### 3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez PubMed),
- ⊗ Embase (przez Embase),
- ⊗ The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa roksadustatu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>1</sup> (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej

---

<sup>1</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### **3.2. Selekcja odnalezionych badań**

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

### **3.3. Ocena jakości badań**

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2021].

W załączniku 7.9 przedstawiono wzory skal.

### **3.4. Strategia wyszukiwania**

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (dorośli niedializowani chorzy z niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek) oraz interwencji badanej (roksadustat). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania

---

---

porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla roksadustatu w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek u dorosłych niedializowanych chorych, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

---

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

### 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- ⊕ pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- ⊕ druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli niedializowani chorzy z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.
<b>Interwencja</b>	Roksadustat stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Evrenzo®</i>	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory <sup>2</sup>	darbepoetyna alfa, epoetyna alfa stosowane zgodnie z zapisami ChPL <sup>3</sup>	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊗ jakość życia;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Nie zgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.

<sup>2</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

<sup>3</sup> w przypadku braku badań dla komparatora uwzględniano także badania, w których komparatorem było PLC



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 391 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

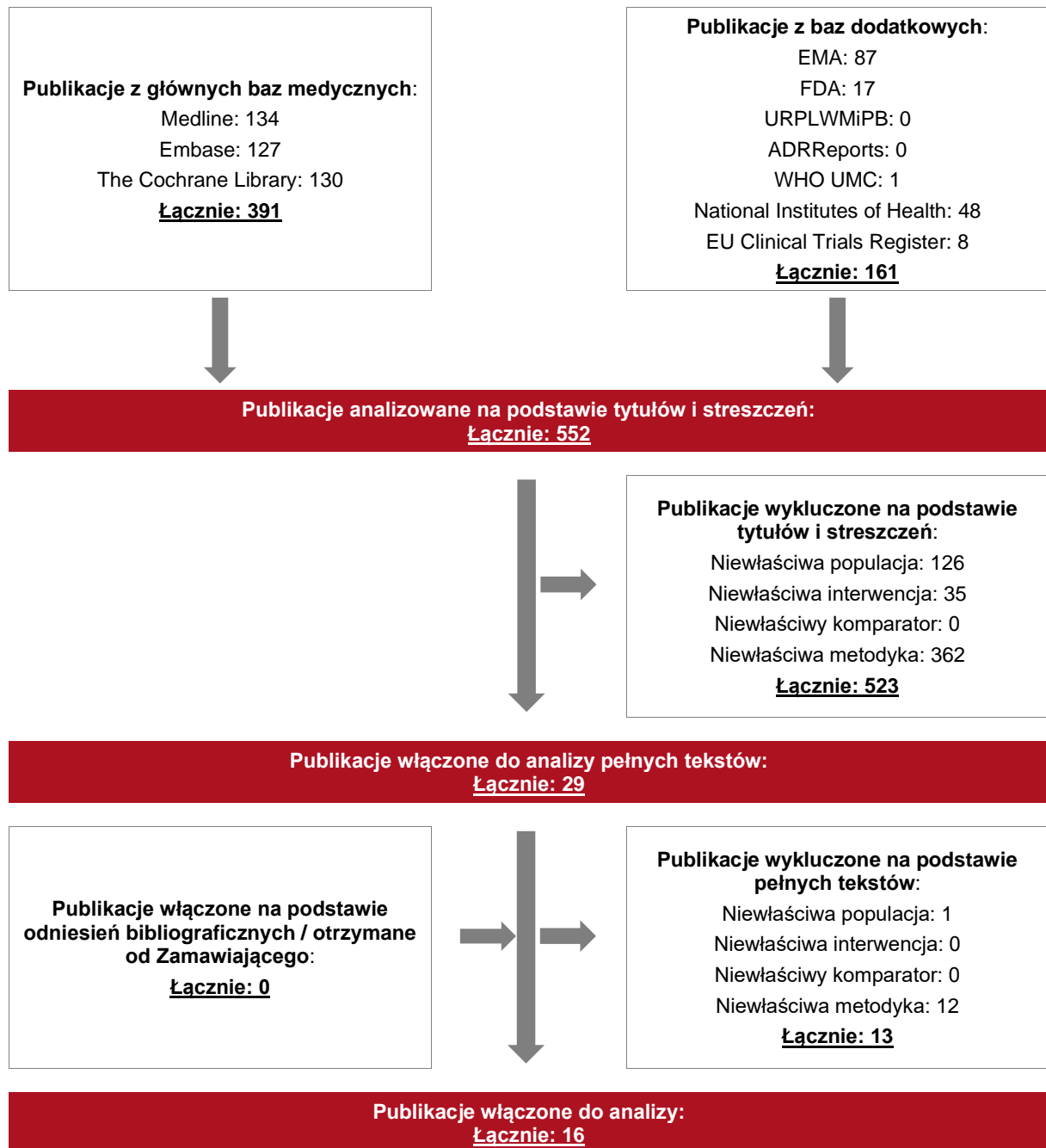
- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 17 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 87 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której nie odnaleziono rekordów;
- ⊗ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>4</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.8.

<sup>4</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



---

### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 8 przeglądów systematycznych (*Tang 2021, Zhang 2021, Zheng 2021, Hu 2020, Liu 2020, Zheng 2020, Zheng 2020a, Jia 2019*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem odnalezionych przeglądów systematycznych była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania roksadustatu w leczeniu niedokrwistości u chorych niedializowanych z przewlekłą chorobą nerek (PChN).

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą *Tang 2021* zaimplementowano do niniejszej analizy i przedstawiono w rozdziałach 3.13 i 3.17. Do opracowania wtórnego *Tang 2021* włączonych zostało 7 badań pierwotnych zawierających porównanie roksadustatu z placebo (badania *Akizawa 2019, Besarab 2015, Chen 2017, Chen 2019, ANDES, ALPS, OLYMPUS*), które spełniały również kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie populacji w nich uczestniczącej oraz zastosowanej interwencji. Wszystkie powyższe badania zostały również zidentyfikowane w ramach wykonanego w ramach niniejszej analizy przeglądu systematycznego. Przegląd systematyczny *Tang 2021* został oceniony jako przegląd o wysokiej jakości na podstawie skali AMSTAR 2. W związku powyższym oraz ze względu na fakt, iż placebo stanowi jedynie komparator dodatkowy, zdecydowano się przedstawić i opisać wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego z metaanalizą zamiast samodzielnego zestawienia wyników tych badań dla porównania z placebo. Wyniki te stanowią cenne dodatkowe źródło informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Pięć spośród pozostałych siedmiu przeglądów (publikacje *Zhang 2021, Zheng 2021, Hu 2020, Liu 2020, Zheng 2020*) oceniono w skali AMSTAR 2 jako przeglądy o bardzo niskiej jakości, natomiast dwa (publikacje *Jia 2019, Zheng 2020a*) oceniono jako przeglądy niskiej jakości.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 7.5 i 7.6.

### 3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono badania pierwotne. Zidentyfikowano dwa wieloośrodkowe badania fazy III – badanie *DOLOMITES* (publikacja *Barratt 2021*) oraz badanie *Akizawa 2021*.

---

---

Badanie *DOLOMITES* (publikacja *Barratt 2021*) było randomizowanym, otwartym badaniem porównującym skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję roksadustatu w porównaniu z darbepoetyną alfa (DAR) w leczeniu niedokrwistości u niedializowanych chorych z PChN. Badanie to stanowi podstawę analizy klinicznej, ponieważ bezpośrednie porównania cechują się najwyższą wiarygodnością metodologiczną. Średnie wyjściowe stężenie Hb w badaniu zarówno w grupie ROX, jak i DAR wynosiło 9,55 g/dl, a kryterium włączenia do programu lekowego B. 37 obejmuje stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl. Ponadto kryteria zastosowane w programie lekowym obejmują także eGFR: poniżej 30 ml/min. – u chorych bez cukrzycy albo poniżej 45 ml/min. – u chorych z cukrzycą. Natomiast w badaniu *DOLOMITES* jedynie u 18,3% chorych z grupy leczonej ROX i 16,7% chorych otrzymujących DAR eGFR wynosiło  $\geq 30$  ml/min. W związku z tym populację chorych uczestniczących w badaniu *DOLOMITES* oraz wnioskowaną populację można uznać za zbieżne. Należy także zauważyć, że dawkowanie ROX i DAR w badaniu było zgodne z zapisami ChPL.

Odnaleziono również badanie *Akizawa 2021* porównujące stosowanie roksadustatu i darbepoetyny alfa u chorych leczonych wcześniej rekombinowaną ludzką etrytropoetyną (rHuEPO, ang. *recombinant human erythropoietin*). W badaniu chorych przydzielono do jednej z 3 grup. Chorzy, którzy przed konwersją stosowali rHuEPO lub darbepoetynę alfa zostali zrandomizowani do ramienia leczenia roksadustatem lub ramienia leczenia DAR (ramiona porównawcze), natomiast chorzy, którzy przed konwersją stosowali epoetynę beta pegol (EBP, ang. *epoetin beta pegol*) zostali przydzieleni do dodatkowego ramienia leczenia roksadustatem (ramię referencyjne). W ramach analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramion porównawczych, nie analizowano danych z ramienia referencyjnego, ponieważ nie spełniało ono kryterium włączenia do niniejszej analizy ze względu na brak randomizacji oraz stosowanie przez chorych przed konwersją epoetyny beta pegol. Populacja badana różni się od populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego ze względu na ustabilizowane stężenie hemoglobiny (10-12 g/dl). Kryterium włączenia do programu lekowego jest niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl. Badanie to zdecydowano się jednak przedstawić, ponieważ stanowi cenne uzupełnienie analizy głównej, świadczące o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie zmiany leczenia z rekombinowanej ludzkiej etrytropoetyny na roksadustat.

W obu badaniach dozwolone było stosowanie leczenia wspomagającego: w badaniu *Akizawa 2021* stosowano środki wiążące fosforany, natomiast w badaniu *DOLOMITES* stosowano suplementację żelazem.

---

---

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.7.

---

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ROX)	Komparator (DAR)
<i>DOLOMITES (Barratt 2021)</i>	RCT, wielośrodkowe, otwarte, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i> .	Jadad: 3/5 (badanie otwarte, brak opisu zaślepienia)	104 tyg. <sup>5</sup> (w publikacji przedstawiono wyniki dla okresu leczenia)	Dorośli z rozpoznaniem niedokrwistości w PChN nie poddawani dializie.	Grupa badana: ROX N=323; Grupa kontrolna: DA N=293.	ROX podawano samodzielnie przez chorych doustnie 3 razy w tygodniu (o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub bez) oraz z początkową dawką opartą na masie ciała (masa ciała $\geq 45,0$ do $\leq 70,0$ kg, ROX 70 mg; masa ciała $> 70,0$ do $\leq 160,0$ kg, ROX 100 mg).	Dawki początkowe DAR były oparte na masie ciała (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego) i podawane jako pojedyncze wstrzyknięcie podskórne lub dożylnie (0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tygodniowo lub 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ co drugi tydzień). Wszystkie podania DAR były przeprowadzane przez badacza podczas pierwszych 36 tygodni leczenia, po czym były podawane przez chorych lub ich opiekunów.

<sup>5</sup> Badanie składało się z  $\leq 6$ -tygodniowego okresu przesiewowego, okresu leczenia do 104 tygodni oraz 4-tygodniowego okresu obserwacji

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ROX)	Komparator (DAR)
						<p><b>Uwagi:</b> Dni i godziny podawania ROX i DAR pozostawały niezmiennie przez cały czas trwania badania.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> żelazo podawane doustnie było zalecane w grupie ROX jako wspomaganie erytropoezy oraz jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku niedoboru żelaza (ferrytyna &lt;100 ng/mL lub stopnia wysycenia transferyny żelazem (TSAT) &lt;20%). Żelazo podawane dożylnie było dozwolone, jeśli spełnione były kryteria: niewystarczająca odpowiedź dotycząca hemoglobiny (Hb) po co najmniej dwukrotnym zwiększeniu dawki lub osiągnięciu maksymalnej dawki granicznej oraz niedobór żelaza lub nietolerancja doustnego żelaza. W grupie DAR żelazo doustnie lub dożylnie było wymagane u chorych ze stężeniem ferrytyny &lt;100 ng/ml lub TSAT&lt;20%. Droga podania żelaza została pozostawiona w gestii badacza, przy czym żelazo dożylnie podawano zgodnie z wytycznymi lokalnej praktyki.</p>	
<i>Akizawa 2021</i>	Częściowo randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, fazy III;	Jadad: 3/5 (badanie otwarte, brak	24 tygodnie (dla porównania ROX vs DAR) oraz 52 tygodnie <sup>6</sup> dla ROX (z ramienia	Dorośli z rozpoznaniem niedokrwistości w	Grupa badana: ROX N=131;	Roksadustat (ramię porównawcze) stosowany 3 razy w tygodniu od dnia wypisania recepty lub	Darbepoetyna alfa (ramię porównawcze) stosowana podskórnie 1 raz co

<sup>6</sup> Podczas gdy pierwszorzędnym punktem końcowym tego badania była zmiana średniego stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej w okresie oceny (tygodnie 18–24), w grupie leczonej ROX zastosowano 52-tygodniowy okres leczenia, aby uzyskać wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności po długotrwałym podawaniu ROX u niedializowanych chorych z przewlekłą chorobą nerek

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ROX)	Komparator (DAR)
	Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i> .	opisu zaślepienia)	porównawczego i referencyjnego)	PChN nie poddawani dializie.	Grupa kontrolna: DAR N= 131.	<p>w dniu następnym. Chorzy przyjmowali ROX w odstępach 2 lub 3 dniowych (np. pon – śr – pt, wt – czw – sb) przez cały okres podawania. Leczenie kontynuowano do tygodnia 52.</p> <p><b>Uwagi:</b> <u>Leczenie wspomagające:</u> środki wiążące fosforany. Terapia ratunkowa, taka jak transfuzja krwinek czerwonych, była zabroniona do końca 52. tygodnia (lub do 24. tygodnia w przypadku ramienia DAR) lub do czasu odstawienia leku.</p>	2 tygodnie od dnia wypisania recepty, przez okres do 24 tygodni, gdzie ostatnią dawkę podawano na wizycie w 22 tygodniu.



### 3.6.2.1. Skrócona charakterystyka badań pierwotnych włączonych do metaanalizy *Tang 2021*

W niniejszej analizie uwzględniono przegląd systematyczny *Tang 2021*, w którym przedstawiono podsumowanie danych pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (RCT), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo roksadustatu względem placebo lub środków stymulujących erytropoetynę (ESA) u niedializowanych chorych z niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek<sup>7</sup>.

W badaniu *Tang 2021* w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do metaanalizy włączono łącznie 8 badań RCT, w tym 5 badań fazy III i 3 badania fazy II. Łączna liczba niedializowanych chorych z PChN wynosiła 5 379. W 7 badaniach ramię kontrolne stanowiło placebo (PLC), natomiast w jednym (*DOLOMITES*) komparatorem była darbepoetyna alfa (DAR). Czas trwania leczenia wynosił od 4 tygodni do 4,5 roku. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była średnia zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowej oraz odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź dotyczącą hemoglobiny. We wszystkich badaniach dozwolona była suplementacja żelazem, z zastosowaniem doustnej suplementacji żelaza jako preferowanej drogi podawania oraz warunkowo dożylną suplementacji żelaza.

Charakterystykę badań analizowanych w ramach przeglądu *Tang 2021* przedstawiono w tabeli poniżej.

---

<sup>7</sup> W publikacji przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa roksadustatu względem placebo lub ESA u chorych z niedokrwistością związaną z PChN zarówno niedializowanych, jak i dializowanych, jednak na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyłącznie dane z badań dotyczących rozpatrywanej populacji, tj. niedializowanych chorych z niedokrwistością związaną z PChN.

**Tabela 3.**  
**Skrócona charakterystyka badań z udziałem niedializowanych chorych na PChN, włączonych do metaanalizy przeprowadzonej we wtórnym badaniu Tang 2021**

Nazwa badania (numer NCT)	Grupa, liczba chorych	Czas trwania leczenia	Liczba ośrodków (kraj)	Dawka ROX	Typ badania	Stężenie Hb na początku badania Średnia (SD)	Suplementacja żelaza
<i>Chen 2019</i> (NCT02652819)	ROX N=101	26 tygodni	30 ośrodków (Chiny)	Dawka początkowa: 70 mg (masa ciała 40-60 kg) lub 100 mg (masa ciała $\geq$ 60 kg) 3 razy w tygodniu (TIW); Dostosowanie dawki (co 4 tygodnie): utrzymanie stężenia Hb w zakresie od 10,0 do 12,0 g/dl	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, fazy III	8,9 (0,8)	Żelazo i.v. (terapia ratunkowa)
	PLC N=51			n/d		8,9 (0,7)	
<i>Fishbane 2021</i> (NCT02174627)	ROX N=1 393	4 lata	385 ośrodków (międzynarodowe)	Dawka początkowa: 70 mg TIW; Dostosowanie dawki (co 4 tygodnie): utrzymanie stężenia Hb na poziomie $11 \pm 1$ g/dl	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, fazy III	9,1 (0,7)	Zalecane żelazo p.o., żelazo i.v. (terapia ratunkowa)
	PLC N=1 388			n/d		9,1 (0,7)	
<i>Shutov 2021</i> (NCT01887600)	ROX N=391	52-104 tygodnie	125 ośrodków (Europa)	Dawka początkowa: 70 mg (masa ciała 45-70 kg) lub 100 mg (masa ciała 71-160 kg) TIW; Dostosowanie dawki (co 4 tygodnie): utrzymanie stężenia Hb w zakresie od 10,0 do 12,0 g/dl	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, fazy III	9,078 (0,761)	Zalecane żelazo p.o., żelazo i.v. (terapia ratunkowa)
	PLC N=203			n/d		9,095 (0,721)	
<i>Akizawa 2019</i> (NCT01964196)	ROX N=80	24 tygodnie	32 ośrodki (Japonia)	Dawka ustalona (6 tyg.): 50, 70 i 100 mg TIW; Dostosowanie dawki (18 tyg.): utrzymanie stężenia Hb w zakresie od 10,0 do 12,0 g/dl	RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, fazy II	9,4 (0,6)	Dozwolone żelazo p.o.

Nazwa badania (numer NCT)	Grupa, liczba chorych	Czas trwania leczenia	Liczba ośrodków (kraj)	Dawka ROX	Typ badania	Stężenie Hb na początku badania Średnia (SD)	Suplementacja żelaza
	PLC N=27			n/d		9,3 (0,7)	
<i>Chen 2017 (NCT01599507)</i>	ROX N=61	12 tygodni	13 ośrodków (Chiny)	Niskie dawki: 1,1-1,75 mg/kg TIW; Wysokie dawki: 1,50-2,25 mg/kg TIW	RCT, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, fazy II, badanie zakresu dawki z grupą sekwencyjną	8,8 (0,9)	Dozwolone żelazo p.o., żelazo i.v. (terapia ratunkowa)
	PLC N=30			n/d		8,9 (0,8)	
<i>Besarab 2015 (NCT00761657)</i>	ROX N=88	4 tygodnie	29 ośrodków (Stany Zjednoczone)	0,7 g, 1,0 mg/kg, 1,5 mg/kg i 2,0 mg/kg stosowane BIW lub TIW	RCT, pojedynczą ślepa próbą (osoby badane), kontrolowane placebo, sekwencyjne grupowe badanie ze zwiększaniem dawki, fazy IIa	10,3 (0,9)	Podczas leczenia dozwolone żelazo p.o. i zabronione żelazo i.v.
	PLC N=28			n/d		10,3 (0,9)	
<i>Coyne 2021 (NCT01750190)</i>	ROX N=616	4,5 roku	163 ośrodki (międzynarodowe)	Dawka początkowa: 70 mg (masa ciała 45-70 kg) lub 100 mg (masa ciała 71-160 kg) TIW; Dostosowanie dawki (co 4 tygodnie): utrzymanie stężenia Hb w zakresie od 10,0 do 12,0 g/dl	RCT, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, fazy III	9,10 (0,75)	Zalecane żelazo p.o., żelazo i.v. (terapia ratunkowa)
	PLC N=306			n/d		9,09 (0,69)	
<b>Badanie DOLOMITES, nieopublikowane z 2021 roku (NCT02021318)</b>	ROX N=323	104 tygodnie	125 ośrodków (międzynarodowe)	Dawka początkowa: 70 mg (masa ciała 45-70 kg) lub 100 mg (masa ciała 71-160 kg) TIW; Dostosowanie dawki (co 4 tygodnie): utrzymanie stężenia Hb w zakresie od 10,0 do 12,0 g/dl	RCT, otwarte, z aktywną kontrolą, fazy III	b/d	Zalecane żelazo p.o., żelazo i.v. (terapia ratunkowa)

Nazwa badania (numer NCT)	Grupa, liczba chorych	Czas trwania leczenia	Liczba ośrodków (kraj)	Dawka ROX	Typ badania	Stężenie Hb na początku badania Średnia (SD)	Suplementacja żelaza
	DAR N=293			n/d			

Źródło: opracowano na podstawie *Tang 2021*

---

### 3.6.2.2. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.7. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

---

**Tabela 4.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
Stężenie hemoglobiny	Akizawa 2021 DOLOMITES (Barratt 2021) Tang 2021	<p>Niedokrwistość definiuje się jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) i liczby erytrocytów we krwi o &gt;2 odchylenia standardowe od wartości prawidłowych.</p> <p>Rozpoznanie niedokrwistości i jej dalsza diagnostyka powinna być podjęta wówczas, jeśli stężenie hemoglobiny we krwi wynosi &lt;13,5 g/dl u dorosłych mężczyzn w wieku do 70 lat, a &lt;13,2 g/dl u mężczyzn w wieku &gt;70 lat i &lt;12,0 g/dl u dorosłych kobiet niezależnie od wieku [PTN 2021].</p> <p>U chorych z PChN i niedokrwistością należy wykonać badanie morfologii krwi, w tym oznaczyć stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu, liczby krwinek czerwonych, liczby krwinek białych z rozmazem wykonanym metodą automatyczną oraz liczbę płytek krwi. Obecnie zalecane jest u chorych z PChN utrzymywanie zakresu stężeń hemoglobiny w zakresach 11-12 g/dl i nie przekraczanie wartości 13 g/dl. Należy unikać częstych wahań stężeń Hb we krwi [PTN 2021].</p> <p style="text-align: center;"><u>DOLOMITES</u></p> <p>Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym, testowanym hierarchicznie, była zmiana stężenia hemoglobiny w tygodniach 28-36 względem wartości początkowej, bez zastosowania terapii ratunkowej w trakcie 6 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia i w trakcie 8-mio tygodniowego okresu ewaluacji.</p> <p style="text-align: center;"><u>Akizawa 2021</u></p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była zmiana średniego stężenia hemoglobiny w tygodniach od 18 do 24 względem wartości początkowych. Wartość początkowa stężenia hemoglobiny była średnią z 3 pomiarów: 2 ostatnich pomiarów przed rejestracją chorego oraz wartości Hb w tygodniu 0.</p> <p>Drugorzędowym punktem końcowym było utrzymanie docelowego stężenia hemoglobiny w tygodniach 18-24.</p>	<p>Wzrost stężenia hemoglobiny do wartości docelowej świadczy o skuteczności leczenia.</p> <p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie pod względem wzrostu stężenia Hb tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Szybkość wzrostu stężenia Hb we krwi po rozpoczęciu terapii ESAs powinna mieścić się w granicach 1-2 g/dl w czasie 4 tygodni, a wzrost stężenia Hb we krwi &gt;2,0 g/dl nie jest pożądany [PTN 2021].</p> <p>W badaniu Akizawa 2021 docelowe stężenie Hb wynosiło od 10 do 12 g/dl, a dawki zarówno ROX, jak i DAR dostosowano tak, aby utrzymywały się w zakresie 2 g/dl docelowego stężenia Hb. Efekt utrzymania się wartości w wyznaczonym zakresie ± DA został uznany za istotny klinicznie i za dopuszczalną różnicę między dwoma interwencjami [Akizawa 2021].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Docelowe stężenie hemoglobiny definiowano jako stężenie 10,0 - 12,0 g/dl.</p> <p>Podobnie jak w przypadku punktów końcowych ocenianych na koniec 24. tygodnia, punkty końcowe oceniane w okresie przedłużonym (na koniec 52. tyg.) obejmowały średnie stężenie hemoglobiny w tygodniach 44-52 (obliczone dla chorych z <math>\geq 1</math> wartością Hb w tygodniach 44-52) oraz odsetek chorych, u których utrzymały się docelowe wartości Hb (średnie stężenie Hb 10,0-12,0 g/dl w tygodniach 44-52).</p> <p><i>Tang 2021</i></p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była zmiana średniego stężenia hemoglobiny do końca czasu trwania leczenia względem wartości początkowej.</p>		
Odpowiedź na leczenie pod względem Hb	<p><i>DOLOMITES (Barratt 2021)</i></p> <p><i>Tang 2021</i></p>	<p><i>DOLOMITES</i></p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź Hb, definiowana jako stężenie Hb <math>\geq 11,0</math> g/dl oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zmiana stężenia hemoglobiny o co najmniej 1,0 g/dl względem wartości początkowej (Hb CFB<sup>8</sup> <math>\geq 1,0</math> g/dl) u chorych z wyjściowym stężeniem <math>&gt;8,0</math> g/dl (BL<sup>9</sup> Hb <math>&gt;8,0</math> g/dl);</li> <li>⊗ zmiana stężenia hemoglobiny o co najmniej 2,0 g/dl względem wartości początkowej (Hb CFB <math>\geq 2,0</math> g/dl) u chorych z wyjściowym stężeniem <math>\leq 8,0</math> g/dl (BL Hb <math>\leq 8,0</math> g/dl);</li> </ul> <p>mierzona na dwóch następujących po sobie wizytach w odstępie co najmniej 5-cio dniowym w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia i bez zastosowania terapii ratunkowej (rozumianej jako przetoczenie czerwonych krwinek u wszystkich chorych, bądź podanie darbepoetyny alfa u chorych z grupy ROX).</p>		

<sup>8</sup> ang. *change from baseline* – zmiana względem wartości początkowej

<sup>9</sup> ang. *baseline* – wartość na początku terapii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym był czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi Hb (definiowanej w taki sam sposób jak w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego).</p> <p><i>Tang 2021</i></p> <p>Drugim pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu była odpowiedź na leczenie pod względem Hb. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmianę stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o <math>\geq 1</math> g/dl, w przypadku gdy początkowa wartość stężenia Hb wynosiła <math>&gt; 8,0</math> g/dl lub o <math>\geq 2,0</math> g/dl, w przypadku gdy początkowa wartość stężenia Hb wynosiła <math>\leq 8,0</math> g/dl.</p> <p>Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu była zmiana Hb u chorych z początkowym stężeniem białka CRP <math>&gt; \text{GGN}</math>.</p>		
Wskaźniki gospodarki żelaza	<p><i>Akizawa 2021</i> <i>DOLOMITES (Barratt 2021)</i> <i>Tang 2021</i></p>	<p>Zgodnie z zaleceniami KDIGO u chorych z PChN i niedokrwistością (niezależnie od wieku i stadium PChN) należy wykonać następujące badania laboratoryjne odnośnie gospodarki żelazowej obejmujące morfologię krwi obwodowej, wraz ze stężeniem hemoglobiny, liczbą erytrocytów, objętość krwinki czerwonej-MCV, zawartość hemoglobiny w krwince - MCH (ocena rodzaju niedokrwistości), odsetek retikulocytów (ocena aktywności erytropoetycznej), oznaczenie stężenia ferrytyny w surowicy oraz stężenia żelaza w surowicy i całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC, ang. <i>total iron-binding capacity</i>) w celu obliczenia stopnia wysycenia transferyny żelazem (TSAT). U chorych z PChN przed rozpoczęciem leczenia ESAs należy dążyć do wyrównania niedoboru żelaza w organizmie. Należy dążyć do uzyskania wysycenia transferyny żelazem pomiędzy 20 a 50% oraz stężenia ferrytyny w surowicy pomiędzy 100 a 800 ng/ml [PTN 2021].</p> <p>Działanie rozpuszczalnej formy receptora transferyny polega na przenoszeniu żelaza do wnętrza komórek, uprzednio przyłączając transferynę transportującą ten pierwiastek. Zapotrzebowanie komórek na żelazo i aktywność tworzenia czerwonych krwinek wpływają na proces produkcji receptora i transferyny, a niedobór żelaza wywołuje nasilenie syntezy. Ocena stężenia rozpuszczalnego receptora transferyny stanowi jeden z elementów oceny gospodarki żelaza i tym samym parametr</p>	<p>Zwiększenie stężenia żelaza świadczy o skuteczności leczenia.</p> <p>Zmniejszenie stężenia hepcydyny świadczy o skuteczności leczenia.</p> <p>Zwiększenie stężenia transferyny świadczy o skuteczności leczenia.</p> <p>Zwiększenie wartości parametru TIBC (całkowitej zdolności wiązania żelaza) świadczy o skuteczności leczenia.</p> <p>Zmniejszenie wartości parametru TSAT (nasycenia transferyny) świadczy o skuteczności leczenia.</p> <p>Zmniejszenie stężenia ferrytyny świadczy o skuteczności leczenia.</p>	<p>Poprawa wartości wskaźników gospodarki żelaza stanowi korzystny punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii u chorych z niedokrwistością w przebiegu choroby nerek [Tang 2021].</p> <p>Właściwe zasoby żelaza w organizmie są niezbędne do osiągnięcia maksymalnych korzyści ze stosowania terapii ESA [PTN 2021].</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę w wartości poszczególnych wskaźników gospodarki żelazem należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Niemniej jednak należy uznać, że ocena wskaźników gospodarki żelaza jest nieodłącznym</p>



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>wykorzystywany w diagnostyce przyczyn niedokrwistości [Krawczyk 2017].</p> <p><u>DOLOMITES</u></p> <p>Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym, testowanym hierarchicznie był czas do pierwszego dożylnego podania żelaza w okresie od 1 do 36 tygodnia.</p> <p>Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym była ocena wartości wskaźników gospodarki żelaza, obejmująca takie parametry laboratoryjne jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stężenie ferrytyny;</li> <li>⊗ nasycenie transferryny (TSAT, ang. <i>transferrin saturation</i>);</li> <li>⊗ stężenie żelaza.</li> </ul> <p><u>Akizawa 2021</u></p> <p>Punktem końcowym w badaniu była ocena wartości wskaźników gospodarki żelaza, obejmująca takie parametry laboratoryjne jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stężenie żelaza;</li> <li>⊗ stężenie ferrytyny;</li> <li>⊗ stężenie transferryny;</li> <li>⊗ TIBC;</li> <li>⊗ TSAT;</li> <li>⊗ stężenie hepcydyny (eksploracyjny punkt końcowy);</li> <li>⊗ stężenie rozpuszczalnej formy receptora transferryny (sTfR, ang. <i>soluble transferrin receptor</i>). Pomiarów parametrów laboratoryjnych dokonywano centralnie w ośrodku w Japonii. Powyższe punkty końcowe oceniano w okresie 18-24 tyg. oraz w przedłużonym okresie 44-52 tyg.</li> </ul> <p><u>Tang 2021</u></p> <p>Drugorzędowym punktem końcowym była zmiana wartości wskaźników gospodarki żelaza, obejmująca takie parametry laboratoryjne jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stężenie hepcydyny;</li> <li>⊗ stężenie transferryny;</li> <li>⊗ TIBC;</li> <li>⊗ TSAT;</li> </ul>	<p>Zmniejszenie stężenia rozpuszczalnej formy receptora transferryny (sTfR) świadczy o skuteczności leczenia.</p>	<p>elementem w ocenie niedokrwistości i tym samym jest punktem istotnym klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana parametrów laboratoryjnych innych niż wskaźniki gospodarki żelaza	DOLOMITES (Barratt 2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stężenie ferrytyny.</li> </ul>		
		<p>Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym, testowanym hierarchicznie była ocena takich parametrów laboratoryjnych jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zmiana stężenia LDL w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej;</li> <li>⊗ zmiana wyniku MAP [mmHg] w tygodniach 20-28 względem wartości początkowej;</li> <li>⊗ czas do pierwszego wystąpienia nadciśnienia w okresie od 1 do 36 tygodnia. Nadciśnienie definiowano jako wzrost skurczowego ciśnienia krwi o <math>\geq 20</math> mmHg oraz skurczowe ciśnienie krwi <math>\geq 170</math> mmHg lub wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi o <math>\geq 15</math> mmHg oraz rozkurczowe ciśnienie krwi <math>\geq 110</math> mmHg.</li> </ul> <p>Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym była ocena takich parametrów laboratoryjnych jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stężenie glukozy we krwi na czczo;</li> <li>⊗ eGFR;</li> <li>⊗ stosunek albuminy do kreatyniny w moczu.</li> </ul>	<p>Poprawa parametrów laboratoryjnych świadczy o skuteczności leczenia.</p>	<p>Dyslipidemia często występuje u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Może ona wpływać na funkcjonowanie nerek i istotnie zwiększać ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej [Mikolasevic 2017].</p> <p>Średnie ciśnienie tętnicze (MAP, ang. <i>mean arterial pressure</i>) jest uważane za ciśnienie perfuzyjne dla narządów ciała. Niskie MAP może powodować niski nerkowy przepływ krwi i uszkodzenie nerek [Yang 2015].</p> <p>Wysokie ciśnienie tętnicze jest ściśle związane z niekorzystnymi wynikami funkcjonowania nerek i układu sercowo-naczyniowego u chorych na PchN [KDIGO 2021].</p> <p>Zmniejszenie eGFR o <math>&gt;5</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na rok jest wskaźnikiem szybkiej progresji PchN, którą należy uznać za istotne kliniczne zdarzenie wymagające interwencji klinicznej [Mayne 2021].</p> <p>Albuminuria stanowi istotny czynnik ryzyka</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>niedokrwistości u chorych na PchN [Han 2015].</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę w wartości poszczególnych parametrów laboratoryjnych w leczeniu niedokrwistości należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Niemniej jednak należy uznać, że ocena parametrów laboratoryjnych jest punktem istotnym klinicznie.</p>
<p>Jakość życia wg kwestionariusza SF-36</p>	<p><i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)</p>	<p>Jakość życia związaną ze stanem zdrowia można oceniać na podstawie kwestionariusza SF-36. Jest to 36-punktowy instrument do oceny ogólnego stanu zdrowia, szeroko stosowany w badaniach klinicznych w wielu obszarach chorobowych. Ocenie podlega osiem dziedzin (funkcjonowanie fizyczne, ból, witalność, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie psychologiczne, ogólne postrzeganie zdrowia i ograniczenia pełnienia roli z powodu problemów fizycznych i emocjonalnych) i dwa podsumowania składowe dotyczące zdrowia fizycznego i psychicznego (PCS i MCS) [AOTMiT 2019, Finkelstein 2018]. Wyniki domeny i wyniki podsumowujące mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia. Do analizy wykorzystano wartości dostosowane do populacji amerykańskiej, dla których średnia wynosi 50, a SD 10. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym, testowanym hierarchicznie była ocena jakości życia za pomocą formularza SF-36, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zmiana wyniku subdomeny funkcjonowania fizycznego kwestionariusza SF-36 (10 pytań) w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej;</li> </ul>	<p>Wyższe wyniki świadczą o lepszym stanie zdrowia lub funkcjonowaniu, tj. o większej skuteczności leczenia.</p>	<p>Zwiększenie wyniku o 3-5 punktów jest minimalną klinicznie istotną różnicą (MCID) oznaczającą poprawę jakości życia [Leaf 2009].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		⊗ zmiana wyniku subdomeny oceniającej vitalność kwestionariusza SF-36 (4 pytania) w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej;		
Konieczność wykonania transfuzji krwinek czerwonych	DOLOMITES (Barratt 2021)	Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym była konieczność wykonania przetoczenia czerwonych krwinek oraz czas, w którym konieczność ta nastąpiła	Zmniejszenie zapotrzebowania na wykonanie transfuzji krwinek czerwonych świadczy o skuteczności leczenia.	Przetoczeń krwi należy unikać tam, gdzie to tylko możliwe, aby zmniejszyć zagrożenia związane z tą formą terapii [PTN 2021]. W związku z powyższym należy uznać, że ocena częstości wykonywania transfuzji jest punktem istotnym klinicznie.
Przestrzegane zaleceń dotyczących leczenia	Akizawa 2021 DOLOMITES (Barratt 2021)	<u>Akizawa 2021</u> W badaniu oceniano stosowanie się chorego do zaleceń dotyczących leczenia <u>DOLOMITES</u> Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym było stosowanie się chorego do zaleceń dotyczących leczenia (definiowane jako: [(pobrana ilość leku - zwrócona ilość leku) / przepisana dawka] × 100).	Im większe przestrzeganie zaleceń lekarskich, tym większa skuteczność leczenia.	Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich pozostaje główną przeszkodą w skutecznym leczeniu PchN [Chironda 2016].
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
Bezpieczeństwo	Akizawa 2021 DOLOMITES (Barratt 2021) Tang 2021	Według Cochrane Handbook [Higgins 2021] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane. <b>Związek z badanym lekiem:</b> ⊗ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; ⊗ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>⊗ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>⊗ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊗ 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 5. – śmiertelny.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ umiarkowane;</li> <li>⊗ łagodne.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Akizawa 2021</i></p> <p>Profil bezpieczeństwa oceniono w badaniu na podstawie, takich punktów końcowych jak częstość występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, zdarzeń</p>	<p> płytek krwi/ANC<sup>10</sup>, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p> Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p> Im mniejsza liczba wykonanych przetoczeń krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p> Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

<sup>10</sup> bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, krwotoku siatkówkowego.</p> <p><u>DOLOMITES</u></p> <p>Profil bezpieczeństwa oceniono w badaniu na podstawie, takich punktów końcowych jak częstość występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W badaniu oceniano zdarzenia niepożądane potwierdzone przez niezależny komitet oceniający, w tym istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>), do których zaliczono zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu i/lub udar oraz MACE+ obejmujące zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu, udar i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub zastoinowej niewydolności serca. Powołano Niezależny Komitet ds. oceny zdarzeń sercowo-naczyniowych w sposób zaślepiiony. Dwóch ekspertów dokonywało przeglądu danych w sposób zaślepiiony, a w przypadku różnicy zdań przewodniczący komitetu podejmował ostateczną decyzję.</p> <p><u>Tang 2021</u></p> <p>Profil bezpieczeństwa oceniono w badaniu na podstawie, takich punktów końcowych jak częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>), ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. <i>serious treatment-emergent adverse events</i>) oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym: zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej i zastoinowej niewydolności serca.</p>		

---

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 3 publikacje EMA [EMA EPAR 2021, ChPL Evrenzo®, CHMP 2021];
- ⊕ 2 publikacji FDA [FDA 2021, FDA 2021a];
- ⊕ 1 rekord w bazie WHO UMC.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 4 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane) i 3 badania trwające, w tym 2 w fazie rekrutacji chorych oraz 1 w fazie przed rekrutacją. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.2.

---

### 3.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona każdorazowo przez 2 z 4 analityków ( ) według następujących zasad:

- ⊗ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.10);
- ⊗ w badaniu *Akizawa 2021* przedstawiono dane dla 18-24 tygodnia obserwacji tylko grupy ROX i DAR (ang. *comparative arms*) a w przypadku wyników dla fazy przedłużonej z badania *Akizawa 2021* przedstawiono dane tylko dla chorych kontynuujących stosowanie ROX;
- ⊗ z badania *Akizawa 2021* nie przedstawiono w raporcie danych wymagających odczytania z wykresu z uwagi na ryzyko niepewności;
- ⊗ w przypadku gdy dla danego punktu końcowego dostępne były zarówno średnia, jak i mediana w raporcie uwzględniono jedynie średnią;
- ⊗ z badania *Akizawa 2021* w przypadku parametrów ciągłych przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) wraz z SE oraz szacowaną różnicę między grupami przedstawioną przez autorów badania;
- ⊗ z badania *Akizawa 2021* nie ekstrahowano odsetka punktów czasowych, w których osiągnięto docelowe wartości stężeń hemoglobiny;
- ⊗ z dokumentu *EMA 2021* dla badania *Barratt 2021* przedstawiono dane, które były podane tylko osobno dla badania *Barratt 2021* (nie uwzględniano danych przedstawionych łącznie dla kilku badań);
- ⊗ w badaniu *Barratt 2021* istotność statystyczną różnicy między grupami określono na podstawie danych przedstawionych przez autorów badania, o ile dane te były dostępne;
- ⊗ w publikacji *Tang 2021* przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa roksadustatu względem placebo lub ESA u chorych z niedokrwistością związaną z PChN zarówno niedializowanych, jak i dializowanych, jednak na potrzeby niniejszego raportu przedstawiono wyłącznie dane z badań dotyczących rozpatrywanej populacji, tj. niedializowanych chorych z niedokrwistością związaną z PChN.

Szczegółowy opis punktów końcowych które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 7.7.



---

### 3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.9.

W związku z opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *Akizawa 2021* oraz *DOLOMITES* ryzyko błędu związanego z raportowaniem określono jako niskie. Również ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oceniono jako niskie. Ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych określono jako niejasne.

W przypadku obu badań, jako wysokie określono ryzyko związane z zaślepieniem uczestników badania oraz badaczy w związku z faktem, iż oceniane badania były badaniami otwartymi. Ryzyko związane z wykluczeniem oraz innymi źródłami błędów określono jako niskie zarówno dla badania *Akizawa 2021*, jak i dla badania *DOLOMITES*.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań Akizawa 2021 oraz DOLOMITES wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	Akizawa 2021		DOLOMITES (Barrat 2021)	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Chorych zrandomizowano do 2 grup (ramiona porównawcze) ROX i DAR, do których przydzielono chorych uprzednio stosujących rHuEPO lub DAR. Randomizację chorych, którzy stosowali rHuEPO lub DAR przed konwersją, przeprowadzono metodą minimalizacji z wykorzystaniem dynamicznego przydziału typu <i>biased-coin</i> .	Niskie ryzyko błędu	Chorych poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grup otrzymujących roksadustat (ROX) lub darbepoetynę alfa (DAR). Zastosowano randomizację blokową z czynnikami stratyfikacyjnymi (region, stężenie Hb we krwi podczas badania przesiewowego, historia chorób sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych lub zakrzepowozatorowych oraz wartości eGFR podczas badania przesiewowego).	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Akizawa 2021</i>		<i>DOLOMITES (Barrat 2021)</i>	
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Randomizację chorych przeprowadzono metodą minimalizacji z wykorzystaniem dynamicznego przydziału typu <i>biased-coin</i> stosując następujące czynniki alokacji: miejsce badania, średnia z 2 ostatnich pomiarów stężenia hemoglobiny przed włączeniem do badania (<11,0 g/dl vs ≥11 g/dl), dawka ESA stosowana przed włączeniem do badania (rHuEPO: <4500 IU/tydzień vs ≥4500 IU/tydzień lub DAR: <20 µg/tydzień vs ≥20 µg/tydzień), przebyte lub współistniejące zaburzenia naczyniowe siatkówki (obecne lub nieobecne) oraz cukrzyca (obecna lub nieobecna).	Niskie ryzyko błędu	Każdemu ośrodkowi nadano kolejny dostępny numer randomizacji w kolejności sekwencyjnej za pośrednictwem interaktywnego systemu technologii odpowiedzi, który również zakończył generowanie randomizacji i przydziału leczenia.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte, brak zaślepienia.	Wysokie ryzyko błędu	Badanie otwarte, brak zaślepienia.	Wysokie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie otwarte, brak zaślepienia. Wyniki dotyczące fotografii dna oka oraz optycznej koherentnej tomografii zostały ocenione centralnie przez 2 niezależnych, zaślepionych oceniających.	Niejasne ryzyko błędu	Zaślepiena Niezależna Komisja Rewizyjna (ang. <i>Independent Review Committee</i> ) orzekła o niepożądanych zdarzeniach sercowo-naczyniowych.	Niejasne ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>Akizawa 2021</i>		<i>DOLOMITES (Barrat 2021)</i>	
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>				
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów.	Niskie ryzyko błędu

### 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas utrzymywania się poszczególnych wartości stężeń hemoglobiny) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)<sup>11</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

---

<sup>11</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 6.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

---

## Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie

---

---

leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

---



### 3.10. Ocena skuteczności roksadustatu względem darbepoetyny alfa na podstawie badania randomizowanego

Ocenę skuteczności terapii roksadustatu względem darbepoetyny alfa u dorosłych niedializowanych chorych w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3-5) przeprowadzono na podstawie badania *DOLOMITES* (publikacja *Barratt 2021*) względem opisanych poniżej punktów końcowych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *DOLOMITES* była odpowiedź Hb, definiowana jako stężenie Hb  $\geq 11,0$  g/dl oraz:

- ⊗ zmiana stężenia hemoglobiny o co najmniej 1,0 g/dl (Hb CFB  $\geq 1,0$  g/dl) u chorych z wyjściowym stężeniem  $> 8,0$  g/dl (BL Hb  $> 8,0$  g/dl);
- ⊗ zmiana stężenia hemoglobiny o co najmniej 2,0 g/dl (Hb CFB  $\geq 2,0$  g/dl) u chorych z wyjściowym stężeniem  $\leq 8,0$  g/dl (BL Hb  $\leq 8,0$  g/dl);

mierzona na dwóch następujących po sobie wizytach w odstępie co najmniej 5-cio dniowym w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia i bez zastosowania terapii ratunkowej (rozumianej jako przetoczenie czerwonych krwinek u wszystkich chorych, bądź podanie darbepoetyny alfa u chorych z grupy ROX). Dodatkowo przeprowadzono analizę w podgrupach predefiniowanych w oparciu o kluczowe cechy demograficzne i związane z chorobą.

Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi, testowanymi hierarchicznie, były:

- ⊗ zmiana stężenia hemoglobiny w tygodniach 28-36 względem wartości początkowej bez zastosowania terapii ratunkowej w trakcie 6 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia i w trakcie 8-mio tygodniowego okresu ewaluacji;
- ⊗ zmiana stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej;
- ⊗ czas do pierwszego dożylnego podania żelaza w okresie od 1 do 36 tygodnia;
- ⊗ zmiana wyniku subdomeny funkcjonowania fizycznego kwestionariusza SF-36 w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej;
- ⊗ zmiana wyniku subdomeny oceniającej vitalność kwestionariusza SF-36 w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej;

- ⊗ zmiana wyniku MAP [mmHg] w tygodniach 20-18 względem wartości początkowej;
- ⊗ czas do pierwszego wystąpienia nadciśnienia w okresie od 1. do 36. tygodnia.

Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:

- ⊗ częstość występowania odpowiedzi Hb bez zastosowania terapii ratunkowej;
- ⊗ częstość przetoczeń czerwonych krwinek i stosowania terapii ratunkowej;
- ⊗ stosowanie się chorego do zaleceń dotyczących leczenia;
- ⊗ badania laboratoryjne: zmianę stężenia ferrytyny w osoczu, TSAT, żelazo, wartość eGFR;
- ⊗ czas do rozpoczęcia przewlekłych dializ lub przeszczepienia nerki.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

### 3.10.1. Odpowiedź Hb

Pierwszorzędowy punkt końcowy analizowany był w populacji zgodnej z protokołem. Hipotezę *non-inferiority* potwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności różnicy w odsetku odpowiedzi między grupami wynosiła więcej niż -15%.

W populacji zgodnej z protokołem (PPS) wśród chorych, którzy nie otrzymali terapii ratunkowej, wykazano nie mniejszą skuteczność roksadustatu względem darbepoetyny alfa pod względem odpowiedzi Hb w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Odpowiedź Hb obserwowano u niemal 90% chorych z grupy ROX i 78% chorych z grupy DAR.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 7.**  
**Odpowiedź Hb**

Badanie	OBS	ROX		DAR		Różnica [%]*** (95% CI)*, **	Non-inferiority
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Odpowiedź Hb</b>							
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	24 tyg.	256 (89,5)	286	213 (78,0)	273	11,51 (5,66; 17,36)	TAK

\*do oszacowania różnicy pomiędzy grupami oraz 95% CI użyto uogólnionego modelu liniowego stosowanego jako aproksymacji metody Miettinen i Nurminen

\*\*wartości podane przez autorów badania

\*\*\*różnica w odsetku odpowiedzi

---

Analiza wrażliwości przeprowadzona dla pierwszorzędnego punktu końcowego po implementacji wersji 2.0 protokołu badania potwierdziła nie mniejszą skuteczność roksadustatu względem darbepoetyny alfa pod względem wystąpienia odpowiedzi Hb wśród chorych, którzy nie zostali poddani terapii ratunkowej. W ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia odpowiedź Hb odnotowano u 88,5% chorych z grupy ROX i 77,2% chorych z grupy DAR (różnica w odsetku odpowiedzi między grupami: 11,19%, 95% CI: 4,67; 17,72).

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 8.**  
**Analiza wrażliwości dla odpowiedzi Hb**

Badanie	Populacja	OBS	ROX		DAR		Różnica [%]* (95% CI)**	Non-inferiority
			n (%)	N	n (%)	N		
<b>Chorzy niestosujący terapii ratunkowej</b>								
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	PPS	24 tyg.	256 (89,5)	286	213 (78,0)	273	11,51 (5,66; 17,36)	TAK
	FAS <sup>12</sup>		284 (88,2)	322	226 (77,4)	292	10,73 (4,97; 16,49)	TAK
<b>Chorzy niezależnie od stosowania terapii ratunkowej</b>								
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	PPS	24 tyg.	257 (89,9)	286	213 (78,0)	273	11,80 (5,95; 17,66)	TAK
	FAS		286 (88,8)	322	227 (77,7)	292	10,83 (5,09; 16,58)	TAK
<b>Chorzy niestosujący terapii ratunkowej</b>								
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	PPS v0.2 <sup>^</sup>	24 tyg.	207 (88,5)	b/d	190 (77,2)	b/d	11,19 (4,67; 17,72)	TAK
	FAS v0.3 <sup>^</sup>		194 (88,2)	b/d	178 (77,4)	b/d	10,14 (3,38; 16,89)	TAK
<b>Chorzy niestosujący terapii ratunkowej (zmodyfikowana definicja)</b>								
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	PPS	24 tyg.	255 (89,2)	286	218 (79,9)	273	9,59 (3,99; 15,20)	TAK
	FAS		284 (88,2)	322	231 (79,1)	292	9,17 (3,62; 14,72)	TAK

\*różnica w odsetku odpowiedzi

\*\*wartości podane przez autorów badania

<sup>^</sup>chorzy, którzy zostali zrandomizowani po wprowadzeniu protokołu v0.2 i v0.3 (analizę wykonano odrębnie dla każdego zbioru chorych)

<sup>12</sup> ang. *full analysis set* – populacja dla której wykonano pełny zestaw analiz

---

Wyniki analizy w podgrupach pozostały w zgodności z danymi uzyskanymi dla populacji ogólnej badania i potwierdziły nie mniejszą skuteczność ROX w porównaniu z DAR pod względem wywołania odpowiedzi Hb.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 9.**  
**Odpowiedź Hb – analiza w podgrupach**

Badanie	Podgrupa	OBS	ROX		DAR		Różnica [%]*** (95% CI)*, **	Non-inferiority
			n (%)	N#	n (%)	N#		
płeć								
DOLOMITES (Barratt 2021)	Mężczyźni	24 tyg.	116 (92,1)	126	99 (81,8)	121	10,25 (1,91; 18,58)	TAK
	Kobiety		140 (87,5)	160	114 (75,0)	152	12,50 (3,92; 21,08)	TAK
wiek								
DOLOMITES (Barratt 2021)	<65	24 tyg.	95 (86,4)	110	81 (77,9)	104	8,48 (-1,76; 18,71)	TAK
	65-74		66 (89,2)	74	61 (77,2)	79	11,97 (0,33; 23,62)	TAK
	≥75		95 (93,1)	102	71 (78,9)	90	12,83 (2,75; 22,92)	TAK
wartość eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]								
DOLOMITES (Barratt 2021)	<15	24 tyg.	105 (89,0)	118	78 (75,7)	103	14,50 (4,63; 24,37)	TAK
	≥15		151 (89,9)	168	135 (79,4)	170	10,02 (2,66; 17,37)	TAK
status żelaza								
DOLOMITES (Barratt 2021)	Ferrytyna ≥100 mg/ml i TSAT≥20%	24 tyg.	159 (96,4)	165	118 (84,3)	140	12,08 (5,41; 18,75)	TAK
	Ferrytyna <100 mg/ml lub TSAT<20%		97 (80,2)	121	95 (71,4)	133	8,14 (-1,97; 18,26)	TAK
Hs-CRP								
DOLOMITES (Barratt 2021)	≤GGN	24 tyg.	173 (91,5)	189	132 (78,1)	169	13,43 (6,04; 20,82)	TAK
	>GGN		82 (85,4)	96	81 (77,9)	104	7,53 (-3,12; 18,18)	TAK

\*do oszacowania różnicy pomiędzy grupami oraz 95% CI użyto uogólnionego modelu liniowego stosowanego jako aproksymacji metody Miettinen i Nurminen

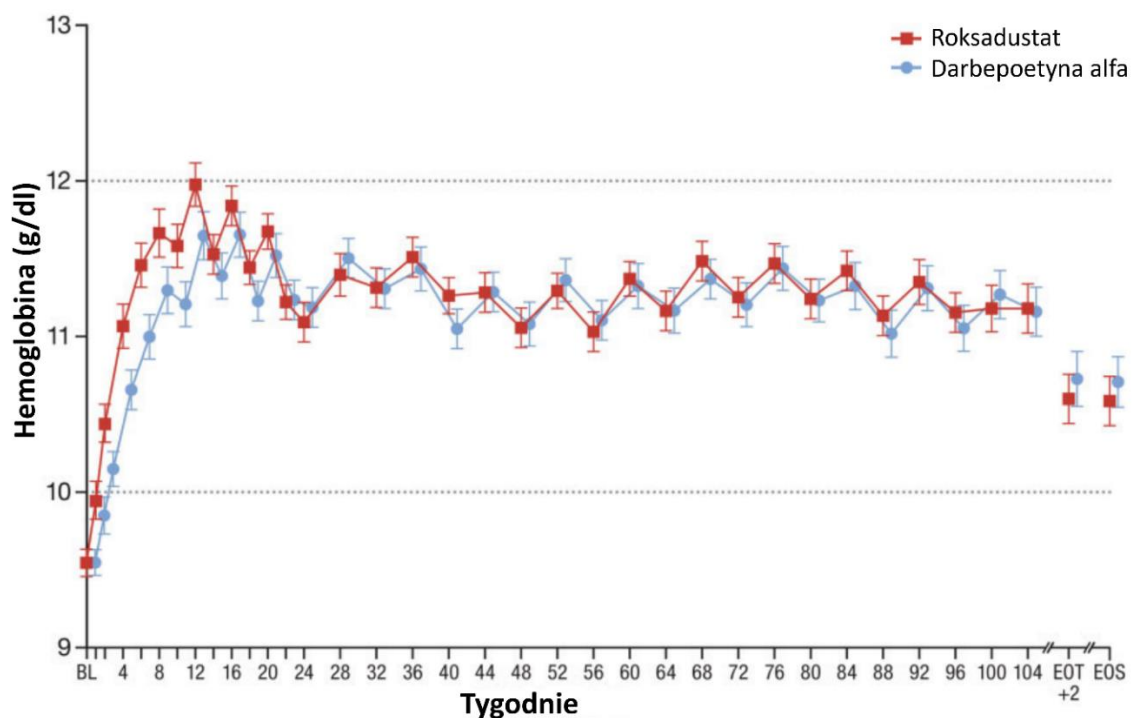
\*\*wartości podane przez autorów badania

\*\*\*różnica w odsetku odpowiedzi

#liczba chorych obliczona na podstawie odsetka podanego w publikacji

Średnie stężenie hemoglobiny utrzymywało się w zakresie 10-12 g/dl do końca badania zarówno w grupie chorych leczonych ROX, jak i chorych otrzymujących DAR.

Na poniższym wykresie przedstawiono szczegółowe wyniki.



**Rysunek 2**  
**Średnie (95% CI) stężenie hemoglobiny w populacji PPS**

### 3.10.2. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

Dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych stwierdzono:

- ⊗ nie mniejszą skuteczność roksadustatu w porównaniu do darbepoetyny alfa w przypadku:
  - ⊗ zmiany stężenia Hb w tygodniach 28-36 względem poziomu wyjściowego;
  - ⊗ zmiany wyników analizowanych subdomen kwestionariusza SF-36 w tygodniach 12-28 względem wyniku początkowego;
  - ⊗ zmiany wartości średniego ciśnienia tętniczego w tygodniach 20-28 względem wyniku początkowego;
  - ⊗ czasu do pierwszego wystąpienia nadciśnienia w tygodniach 1-36;
- ⊗ wyższą skuteczność ROX w porównaniu z DAR w zakresie:
  - ⊗ redukcji stężenia LDL w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej;
  - ⊗ czasu do wystąpienia konieczności podania dożylnego żelaza w tygodniach 1-36.

Tabela 10.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe – wyniki porównania pomiędzy ROX a DAR

Badanie	Zastosowany test statystyczny	Potwierdzona hipoteza	Parametr [jednostka]	Różnica (95% CI)	p-wartość*	Margines non-inferiority
<b>Zmiana stężenia Hb od poziomu wyjściowego do średniego wyniku z tygodni 28-36**</b>						
<i>DOLOMITES (Barratt 2021)</i>	MMRM <sup>#</sup> (PPS)	<i>non-inferiority</i>	Różnica między średnimi najmniejszych kwadratów [g/dl]	0,015 (-0,131; 0,162)	n/d	-0,75
<b>Zmiana stężenia LDL w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej</b>						
<i>DOLOMITES (Barratt 2021)</i>	MMRM <sup>#</sup> (FAS)	<i>superiority</i>	Różnica między średnimi najmniejszych kwadratów [mmol/l]	-0,403 (-0,510; -0,296)	<0,001	n/d
<b>Czas do pierwszego dożylnego podania żelaza w trakcie tygodni 1-36</b>						
<i>DOLOMITES (Barratt 2021)</i>	Stratyfikowany model proporcjonalny Coxa (FAS)	<i>superiority</i>	HR wskaźników częstości	0,45 (0,26; 0,78) $\Delta$	0,004	n/d



Badanie	Zastosowany test statystyczny	Potwierdzona hipoteza	Parametr [jednostka]	Różnica (95% CI)	p-wartość*	Margines non-inferiority
<b>Zmiana wyniku subdomeny funkcjonowania fizycznego kwestionariusza SF-36 w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej***</b>						
<b>DOLOMITES (Barratt 2021)</b>	MMRM# (PPS)	<i>non-inferiority</i>	Różnica między średnimi najmniejszych kwadratów	-1,284 (-2,423; -0,145)	n/d	-3
<b>Zmiana wyniku subdomeny oceniającej vitalność kwestionariusza SF-36 w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej***</b>						
<b>DOLOMITES (Barratt 2021)</b>	MMRM# (PPS)	<i>non-inferiority</i>	Różnica między średnimi najmniejszych kwadratów	-0,457 (-1,656; 0,742) $\Delta\Delta$	n/d	-3
<b>Zmiana wyniku MAP w tygodniach 20-28 względem wartości początkowej^</b>						
<b>DOLOMITES (Barratt 2021)</b>	MMRM# (PPS)	<i>non-inferiority</i>	Różnica między średnimi najmniejszych kwadratów [mmHg]	-0,372 (-1,587; 0,842) $\Delta\Delta\Delta$	n/d	1
<b>Czas do pierwszego wystąpienia nadciśnienia w tygodniach 1-36^^</b>						
<b>DOLOMITES (Barratt 2021)</b>	Stratyfikowany model proporcjonalny Coxa (PPS)	<i>non-inferiority</i> ###	HR wskaźników częstości	0,83 (0,56; 1,22)	0,336	1,3

\*p-wartość przedstawiano jedynie w przypadku testowania hipotezy *superiority*, hipotezę zerową odrzucano, gdy górna granica 95% CI dla różnicy średnich najmniejszych kwadratów była mniejsza niż 0

\*\*hipotezę *non-inferiority* potwierdzano gdy dolna granica 95% CI dla różnicy średnich najmniejszych kwadratów wynosiła więcej niż -0,75

\*\*\*hipotezę *non-inferiority* potwierdzano gdy dolna granica 95% CI dla różnicy średnich najmniejszych kwadratów wynosiła więcej niż -3

^hipotezę *non-inferiority* potwierdzano gdy górna granica 95% CI dla różnicy średnich najmniejszych kwadratów wynosiła <1 mmHg

^^hipotezę *non-inferiority* potwierdzano gdy górna granica 95% CI <1,3

#model mieszany dla powtarzanych pomiarów

###hipoteza *superiority* nie była formalnie testowana

$\Delta$ w EMA 2021 podano 0,46 (0,27; 0,80)

$\Delta\Delta$ w EMA 2021 podano -0,42 (-1,6; -0,78)

$\Delta\Delta\Delta$ w EMA 2021 podano -0,36 (-1,58; 0,85)

W populacji FAS w tygodniach 1-36 dożylnie podanie preparatów żelaza dotyczyło niższego odsetka chorych z grupy ROX (6,2%) niż DAR (12,7%). Średnia miesięczna dawka żelaza wyniosła w tych grupach odpowiednio 34,74 (29,96) mg i 69,59 (67,34) mg. W przypadku preparatów żelaza przyjmowanych doustnie obserwowano analogiczną zależność. Żelazo w postaci biwalentnej stosowało odpowiednio 43,7% chorych z grupy ROX i 49,8% chorych z grupy DAR, natomiast dla postaci trójwalentnej żelaza odsetki te wynosiły odpowiednio 35,5% oraz 44,7%.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 11.**  
**Stosowanie preparatów żelaza**

Badanie	OBS	ROX		DAR		Różnica [%]* (95% CI)**	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Stosowanie dożylnych preparatów żelaza (populacja FAS)</b>							
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	1-36 tyg.	20 (6,2)	322	37 (12,7)	292	-0,06 (-0,11; -0,02)	TAK
<b>Stosowanie doustnych preparatów żelaza w postaci biwalentnej (populacja ITT)</b>							
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	1-36 tyg.	141 (43,7)***	323	146 (49,8)***	293	-0,06 (-0,14; 0,02)	NIE
<b>Stosowanie doustnych preparatów żelaza w postaci trójwalentnej (populacja ITT)</b>							
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	1-36 tyg.	115 (35,6)^***	323	131 (44,7)***	293	-0,09 (-0,17; -0,01)	TAK

\*różnica w odsetku odpowiedzi

\*\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*\*obliczono na podstawie odsetka podanego z publikacji

^w publikacji wskazano odsetek 35,5, nieznana jest przyczyna rozbieżności

**Tabela 12.**  
**Średnia miesięczna dawka dożylnych preparatów żelaza**

Badanie	OBS	ROX		DAR		Różnica średnich (95% CI)*	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Średnia miesięczna dawka dożylnych preparatów żelaza</b>							
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	1-36 tyg.	34,74 (29,96)	322	69,59 (67,34)	292	-34,85 (-43,24; -26,46)	TAK

\*na podstawie obliczeń własnych

Początkowa wartość stężeń LDL była zbliżona w obu grupach chorych, natomiast w trakcie trwania leczenia w grupie stosującej roksadustat obserwowano niższe stężenia LDL niż wśród chorych leczonych darbepoetyną alfa. U chorych z grupy ROX odnotowano nieznaczny spadek stężenia lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL) do tygodnia 36., wynoszący -0,13 (0,32) mmol/l. W tym samym okresie w grupie DAR wartość HDL zmieniła się o -0,01 (0,25) mmol/l. Z tej przyczyny obserwowano także różnice w wartości stosunku frakcji LDL/HDL po 36 tygodniach trwania badania – w grupie ROX średnia zmiana względem wartości początkowej wyniosła -0,03 (0,95), natomiast w grupie DAR 0,04 (0,93).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

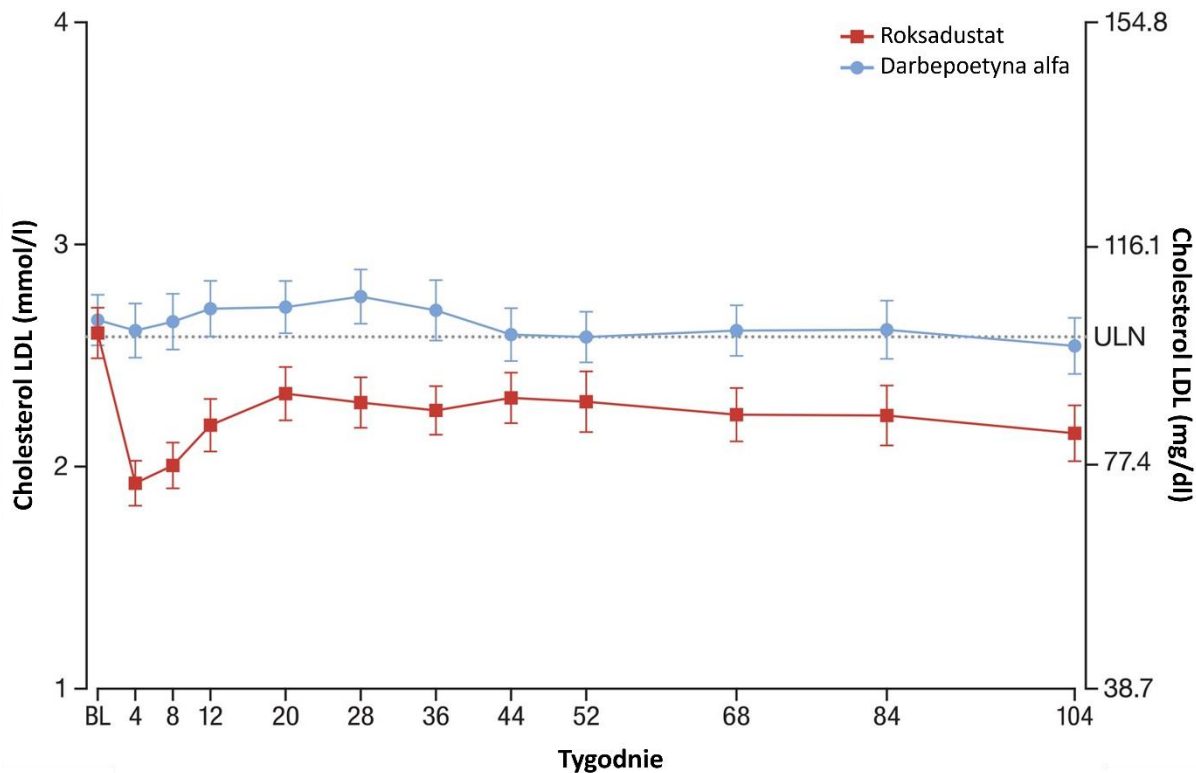
**Tabela 13.**  
**Zmiana stężenia LDL i LDL/HDL względem wartości początkowych**

Badanie	OBS	ROX		DAR		Różnica średnich (95% CI)*	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana stężenia LDL względem wartości początkowych [mmol/l]							
<i>DOLOMITES (Barratt 2021)</i>	36 tyg.	-0,13 (0,32)	286	-0,01 (0,25)	273	-0,12 (-0,17; -0,07)	TAK
Zmiana stężenia LDL/HDL względem wartości początkowych [mmol/l]							
<i>DOLOMITES (Barratt 2021)</i>	36 tyg.	-0,03 (0,95)	286	0,04 (0,93)	273	-0,07 (-0,23; 0,09)	NIE

\*na podstawie obliczeń własnych

W grupie chorych leczonych ROX do 104 tygodnia badania utrzymywało się stężenie LDL poniżej górnej granicy normy. Niższe stężenie cholesterolu LDL w grupie chorych stosujących ROX w porównaniu z chorymi leczonymi DAR również utrzymywało się do 104 tygodnia badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.



**Rysunek 3**  
**Średnie (95% CI) stężenie cholesterolu LDL w populacji FAS**

### 3.10.2.1. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe

W populacji FAS w tygodniu 24. odpowiedź Hb odnotowano u 284 chorych (88,2%) z grupy leczonej roksadustatem oraz u 226 chorych (77,2)% chorych otrzymujących darbepoetynę alfa. Czas do uzyskania odpowiedzi Hb był krótszy w grupie ROX, a HR częstości występowania odpowiedzi Hb był korzystny w grupie chorych stosujących ROX. Uwzględniając skumulowany czas ekspozycji wyrażony w pacjentolatach, wskaźnik częstości występowania odpowiedzi na leczenie wynosi 666,4 chorych/100 pacjentolat u stosujących ROX oraz 404,2 chorych/100 pacjentolat u chorych stosujących DAR.

Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie:

- ⊗ częstości przetoczeń czerwonych krwinek;
- ⊗ częstości stosowania terapii ratunkowej (rozumianej jako przetoczenie czerwonych krwinek u wszystkich chorych, bądź podanie darbepoetyny alfa u chorych z grupy ROX);
- ⊗ zmiany stężenia ferrytyny w osoczu;
- ⊗ zmiany wartości TSAT;
- ⊗ zmiany stężenia żelaza;
- ⊗ wartości eGFR;
- ⊗ czasu do rozpoczęcia przewlekłych dializ lub przeszczepienia nerki.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14.**  
**Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe – populacja FAS**

Badanie	OBS	ROX		DAR		HR* (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>Częstość występowania odpowiedzi Hb bez zastosowania terapii ratunkowej</b>							
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	24 tyg.	284 (88,2)	322	226 (77,4)	292	1,66 (1,39; 1,98)	TAK p<0,001
<b>Częstość przetoczeń czerwonych krwinek</b>							
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	24 tyg.	38 (11,8)	322	28 (9,6)	292	1,30 (0,79; 2,11)	NIE p=0,3
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	EEP	20 (6,2)		19 (6,5)		b/d	b/d
<b>Częstość zastosowania terapii ratunkowej</b>							
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	24 tyg.	46** (14,3)	322	28 (9,6)	292	1,59 (0,99; 2,54)	NIE p=0,055

Badanie	OBS	ROX		DAR		HR* (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N		
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	EEP	27 (8,4)***		19 (6,5)		1,17 (0,65; 2,12)	NIE p=0,597

\*wartości podane przez autorów badania

\*\*8 chorych otrzymało ESA

\*\*\*7 chorych otrzymało ESA

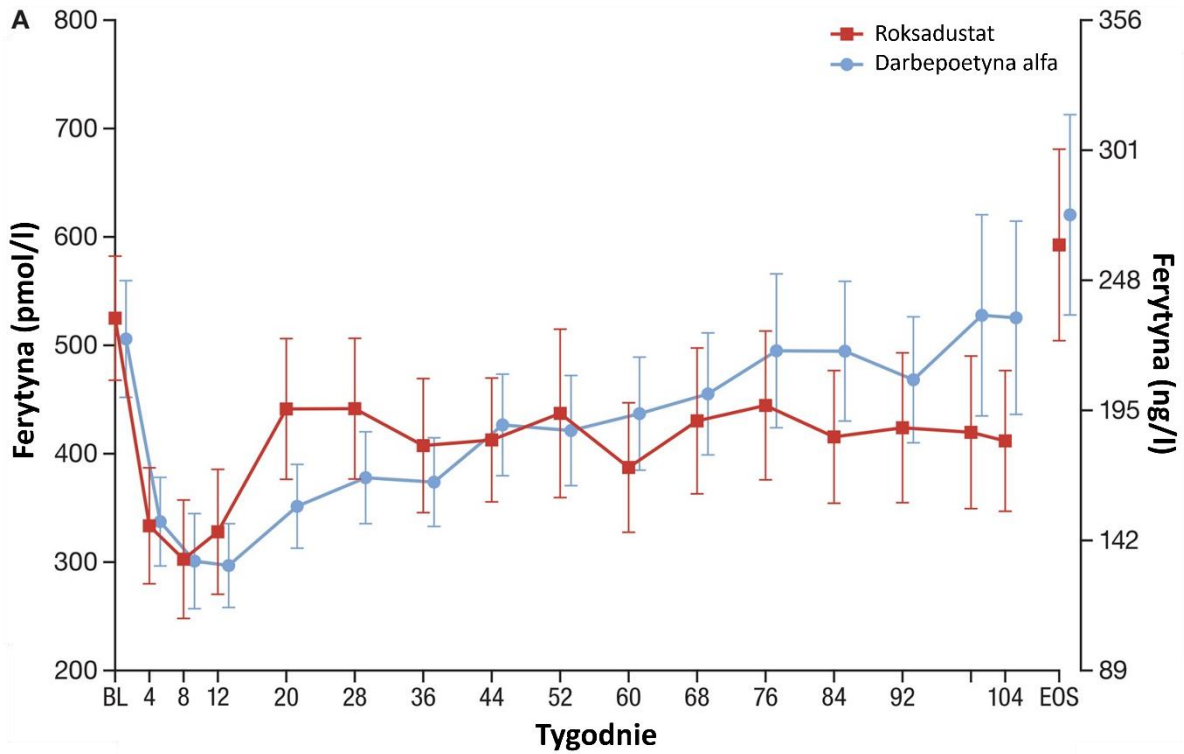
**Tabela 15.**  
**Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe – populacja FAS**

Badanie	OBS	ROX		DAR		Różnica średnich (95% CI)*	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana stężenia ferrytyny względem początku badania [pmol/l]</b>							
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	36 tyg.	-131,80 (355,46)	322	-120,42 (362,08)	292	-11,38 (-68,23; 45,47)	NIE
	52 tyg.	-93,07 (521,43)		-72,38 (459,34)		-20,69 (-98,27; 56,89)	NIE
	104 tyg.	-89,28 (476,17)		26,45 (730,13)		-115,73 (-214,31; -17,15)	TAK
	EOS	78,58 (680,52)		119,16 (697,39)		-40,58 (-149,77; 68,61)	NIE
<b>Zmiana TSAT względem początku badania [%]</b>							
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	36 tyg.	1,6 (12,0)	322	3,9 (11,5)	292	-2,30 (-4,16; 0,44)	NIE
	52 tyg.	1,3 (11,8)		5,2 (13,2)		-3,90 (-5,89; -1,91)	TAK
	104 tyg.	0,5 (11,9)		5,0 (13,3)		-4,50 (-6,50; -2,50)	TAK
	EOS	5,3 (12,3)		4,7 (13,9)		0,60 (-1,48; 2,68)	NIE
<b>Zmiana stężenia żelaza względem początku badania [µmol/l]</b>							
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	36 tyg.	1,93 (6,96)	322	1,71 (5,09)	292	0,22 (-0,74; 1,18)	NIE
	52 tyg.	1,12 (5,86)		2,18 (6,23)		-1,06 (-2,02; -0,10)	TAK
	104 tyg.	0,61 (6,19)		1,44 (5,72)		-0,83 (-1,77; 0,11)	NIE
	EOS	2,03 (6,70)		1,37 (5,98)		0,66 (-0,34; 1,66)	NIE

\*na podstawie obliczeń własnych

Stężenia ferrytyny w surowicy były porównywalne pomiędzy grupą interwencji badanej i grupą kontrolną przez cały czas trwania badania.

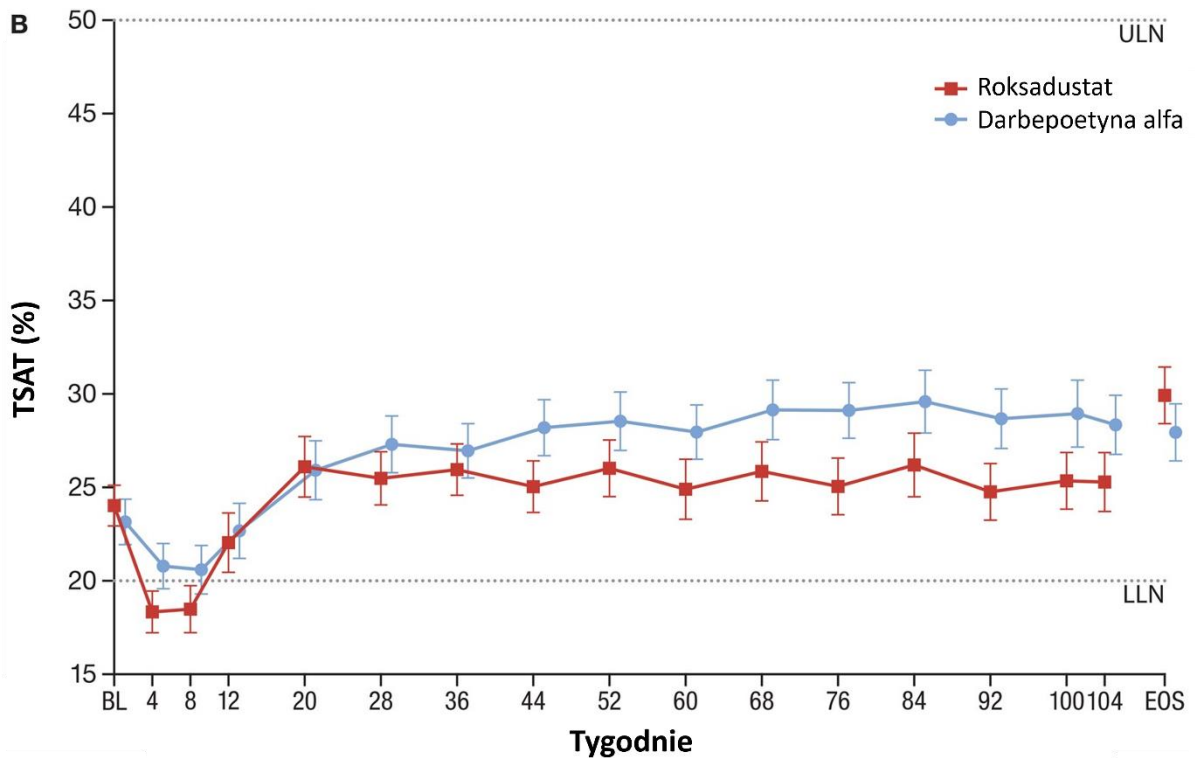
Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.



**Rysunek 4**  
**Średnie (95% CI) stężenie ferrytyny w populacji FAS**

Wartości TSAT były porównywalne między grupą leczoną ROX a grupą otrzymującą DAR. Nie zbliżyły się one natomiast w żadnym momencie do górnej granicy normy.

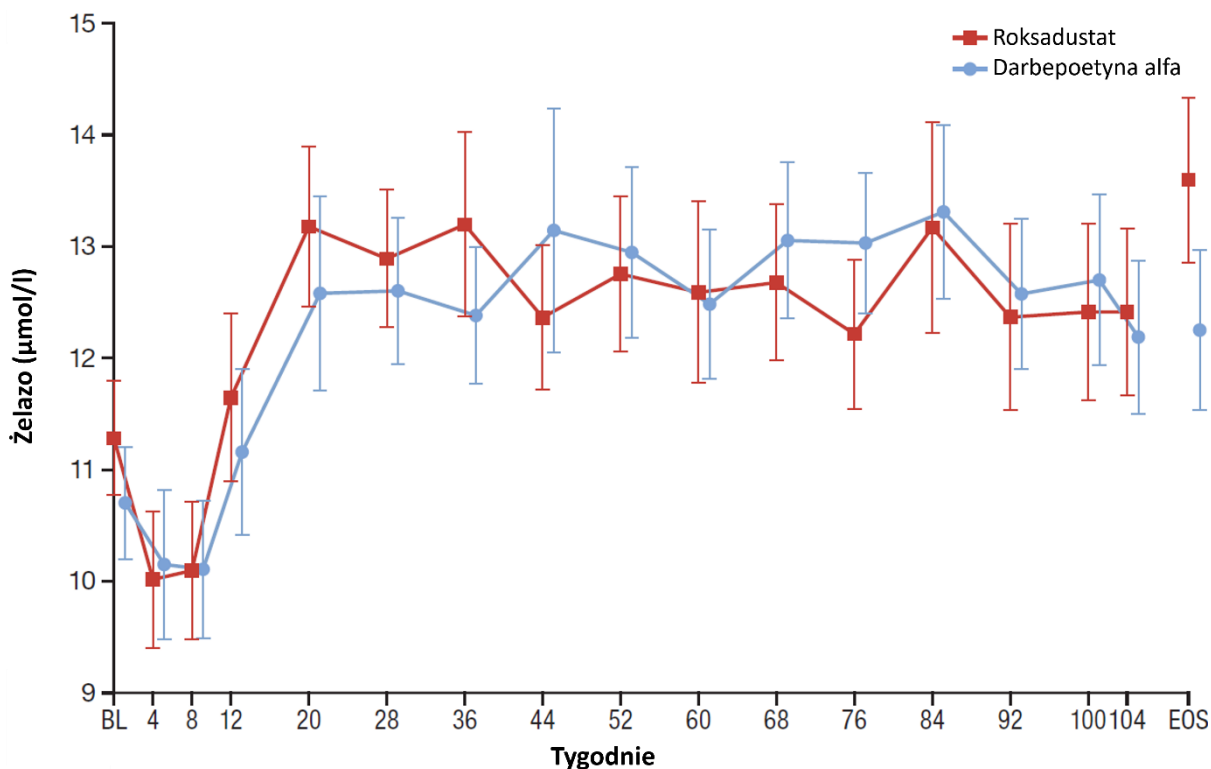
Szczegółowe dane zaprezentowano na poniższym wykresie.



**Rysunek 5**  
**Średnia (95% CI) wartość TSAT w populacji FAS**

Stężenie żelaza było zbliżone w grupie badanej i grupie kontrolnej przez cały okres trwania badania.

Na poniższym wykresie znajdują się szczegółowe dane.



**Rysunek 6**  
**Średnie (95% CI) stężenie żelaza w populacji FAS**

Szacowane roczne wartości współczynnika eGFR były zbliżone w obu grupach – różnica średnich najmniejszych kwadratów wyniosła  $-0,05 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , 95% CI:  $-0,93; 0,82$ ,  $p=0,902$ . Nie obserwowano także znaczących różnic w czasie do rozpoczęcia przewlekłych dializ bądź przeszczepienia nerki (HR=1,00, 95% CI:  $0,76; 1,31$ ,  $p=0,990$ ).

Średni czas utrzymywania się poszczególnych wartości stężeń hemoglobiny w zakresie  $10,0\text{-}12,0 \text{ g/dl}$  oraz  $>13,0 \text{ g/dl}$  nie różnił się istotnie statystycznie między grupą chorych leczonych ROX a grupą chorych otrzymujących DAR. Natomiast czas utrzymywania się wartości stężeń hemoglobiny  $>12,0 \text{ g/dl}$  wyniósł ok. 24% w grupie interwencji badanej i ok. 20% w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 16.**  
**Czas utrzymywania się poszczególnych wartości stężeń hemoglobiny**



Badanie	OBS	ROX		DAR		MD (95% CI)*	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Czas utrzymywania się wartości stężeń hemoglobiny wynoszącej 10,0-12,0 g/dl [%]							
DOLOMITES (EMA 2021)	EEP	63,51 (21,48)	322	63,71 (24,47)	292	-0,20 (-3,86; 3,46)	NIE
Czas utrzymywania się wartości stężeń hemoglobiny wynoszącej >12,0 g/dl [%]							
DOLOMITES (EMA 2021)	EEP	23,90 (19,12)	322	20,34 (21,15)	292	3,56 (0,36; 6,76)	TAK
Czas utrzymywania się wartości stężeń hemoglobiny wynoszącej >13,0 g/dl [%]							
DOLOMITES (EMA 2021)	EEP	3,65 (7,47)	322	2,74 (7,29)	292	0,91 (-0,26; 2,08)	NIE

\*na podstawie obliczeń własnych

Stosowanie się do zaleceń dotyczących leczenia było zbliżone w obu grupach i wynosiło 99,56% oraz 98,93% odpowiednio w grupie ROX i grupie DAR.

**Tabela 17.**  
**Stosowanie się do zaleceń dotyczących leczenia**

Badanie	OBS	ROX		DAR		Różnica średnich (95% CI)*	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Stosowanie się chorych do zaleceń [%]**							
DOLOMITES (Barratt 2021)	b/d	99,56 (3,75)	b/d	98,93 (3,38)	b/d	0,63 (n/o)	b/d

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*definiowane jako: [(pobrana ilość leku-zwrócona ilość leku)/przepisana dawka]x100

---

## 3.11. Ocena skuteczności roksadustatu względem DAR u chorych leczonych wcześniej ESA

### 3.11.1. Stężenie hemoglobiny

#### 3.11.1.1. Zmiana średniego stężenia hemoglobiny

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była zmiana średniego stężenia hemoglobiny w tygodniach od 18 do 24 względem wartości początkowych. Jak wskazali autorzy badania w przypadku populacji zgodnej z protokołem badania średnia (SE) wartość średniego stężenia hemoglobiny wynosiła w grupie ROX 11,14 (0,07) g/dl a 95% CI wynosił od 11,01 do 11,27 g/dl czyli mieścił się w docelowym zakresie od 10,0 do 12,0 g/dl. W związku z tym w badaniu potwierdzono skuteczność ROX. Według autorów badania średnie wartości stężeń hemoglobiny w grupie badanej nieznacznie wzrosły do 8 tyg., a w grupie kontrolnej nie obserwowano znaczących zmian. Różnice między grupami dla zmiany stężenia hemoglobiny od tygodnia 0. mieściły się w zakresie od 0,39 do 0,64 g/dl od 2. tygodnia przez tydzień 8. ze względu na czasowy wzrost stężenia hemoglobiny od tygodnia 0. w grupie badanej.

W tygodniach 18-24. średnia zmiana średniego stężenia hemoglobiny względem wartości początkowej w populacji zgodnej z protokołem leczenia wynosiła 0,15 g/dl w grupie badanej oraz 0,22 g/dl w grupie kontrolnej. W badaniu potwierdzono hipotezę *non-inferiority* dla pierwszorzędownego punktu końcowego, a wyniki analizy dla populacji FAS i analiz wrażliwości potwierdzają wiarygodność wyników analizy pierwotnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

---

**Tabela 18.**  
**Zmiana średniego stężenia hemoglobiny w 18.-14 tyg. względem wartości początkowej**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ROX		DAR		Szacowana różnica między grupami (95% CI)	Non-inferiority	IS
				LSM (SE)*	N	LSM (SE)*	N			
Akizawa 2021	18-24. tyg.	Zmiana średniego stężenia hemoglobiny względem wartości początkowej [g/dl]^	Populacja zgodna z protokołem leczenia [MMRM]	0,15 (0,06)	131	0,22 (0,06)	131	-0,07 (-0,23; -0,10)*	TAK**	TAK
			Populacja FAS [MMRM]	0,11 (0,06)#		0,23 (0,06)##		-0,11 (-0,29; -0,06)*\$	TAK**	TAK
			Analiza wrażliwości dla populacji zgodnej z protokołem leczenia [ANCOVA z MI]	0,15 (0,06)		0,22 (0,06)		-0,07 (-0,24; 0,09)*	TAK**	NIE
			Analiza wrażliwości dla populacji zgodnej z protokołem leczenia [PMM, LMCF]	0,15 (0,06)		0,22 (0,06)		-0,07 (-0,24; 0,09)*	TAK**	NIE
			Analiza wrażliwości dla populacji zgodnej z protokołem leczenia [PMM, LMCF dla ROX i randomizowane ramię MAR dla DAR]	0,15 (0,06)	b/d	0,22 (0,06)	b/d	-0,07 (-0,24; -0,09)*	TAK**	TAK
			hs-CRP <28,57 nmol/l^	0,09 (0,76)***		0,28 (0,73)***		-0,19 (b/d)###	n/o	n/o
			hs-CRP ≥28,57 nmol/l^	0,19 (0,91)***		0,08 (0,58)***		0,11 (b/d)	n/o	n/o
			eGFR <15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ^^	0,00 (0,83)***		0,14 (0,68)***		-0,14 (b/d)	n/o	n/o
			eGFR ≥15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ^^	0,15 (0,76)		0,32 (0,72)		-0,17 (b/d)	n/o	n/o

\*dane przedstawione przez autorów badania

\*\*margines dla hipotezy wynosił -0,75 g/dl; dolna granica 95% CI była powyżej predefiniowanego marginesu dla hipotezy *non-inferiority*

\*\*\*średnia (SD)

^wartości stężeń hemoglobiny w czasie wizyt analitycznych w tygodniach 18., 20., 22. i 24. wykorzystano do obliczenia średniej z tygodni od 18. do 24. Wyjściową wartość zdefiniowano jako średnią z 3 wartości stężeń hemoglobiny: 2 ostatnie wartości przed rejestracją i 1 wartość w tygodniu 0. Gdy wartość stężenia hemoglobiny w tygodniu 0. była taka sama i mierzona w tym samym dniu co ostatnia wartość stężenia hemoglobiny przed rejestracją, wyjściową wartość hemoglobiny zdefiniowano jako średnią z 2 ostatnich wartości przed rejestracją

---

^poziom hs-CRP nie wpływał na dawki roksadustatu wymagane do utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny, podczas gdy dawki DA okazały się wyższe u chorych leczonych DA z wysokim poziomem hs-CRP

^^ do 22. tyg. nie wykazano związku między przydzielonym dawkowaniem ROX a eGFR (<15 vs. ≥15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

#średnia wartość średniego stężenia wynosiła 11,11 (0,81) g/dl

##średnia wartość średniego stężenia wynosiła 11,23 (0,65) g/dl

###na podstawie obliczeń własnych

\$w tekście publikacji podano -0.13 g/dl (-0.31; 0.06 g/dl), nieznana jest przyczyna rozbieżności

---

### 3.11.1.2. Docelowe stężenie hemoglobiny

Docelowe stężenie hemoglobiny definiowano jako stężenie 10,0-12,0 g/dl. W czasie 24 tygodni okresu obserwacji osiągnięcie docelowego stężenia hemoglobiny odnotowano u około 70% chorych w grupie badanej oraz około 76% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 19.**  
**Częstość występowania docelowego stężenia hemoglobiny**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Akizawa 2021	24.tyg.	Docelowe stężenie hemoglobiny	91 (69,5)	131	99 (75,6)	131	0,74 (0,43; 1,27)	-0,06 (-0,17; 0,05)*	NIE

\*według autorów badania różnica wynosiła -6,1% (95% CI: -17,7%; 5,4%) i wynikała z wyższego odsetka chorych stosujących ROX z hemoglobina <10,0 g/dl

### 3.11.1.3. Utrzymywanie docelowego stężenia hemoglobiny

Docelowe stężenie hemoglobiny definiowano jako stężenie 10,0-12,0 g/dl. Do 18.-24. tygodnia utrzymanie docelowego stężenia hemoglobiny odnotowano ogółem u 77% chorych w grupie badanej i około 86% chorych z grupy kontrolnej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny.

W grupie ROX średnie tempo wzrostu stężenia Hb wynosiło 0,302 g/dl/tydzień (SD: 0,252 g/dl/tydzień). Odsetek chorych, u których tempo wzrostu stężenia Hb przekraczało 0,5 g/dl/tydzień wynosił 14,8% (19/128 chorych).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 20.**  
**Częstość utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Akizawa 2021		Utrzymanie docelowego	Ogółem	101 (77,1)	131	112 (85,5)	131	0,57 (0,30; 1,08)	-0,08 (-0,18; 0,01)*	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
	18.-24. tyg.	stężenia hemoglobiny	Chorzy z $\geq 1$ wartością stężenia hemoglobiny w tygodniach od 18. do 24.	101 (87,8)	115	112 (88,9)	126	0,90 (0,41; 1,98)	-0,01 (-0,09; 0,07)**	NIE

\*według autorów badania różnica wynosiła -8,4% (95% CI: -18,5%; 1,8%)

\*\*według autorów badania różnica wynosiła -1,1% (95% CI: -10,0%; 7,9%)

### 3.11.2. Parametry laboratoryjne

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w publikacji *Akizawa 2021*:

- ⊗ nie zaobserwowano znaczących zmian w średnich wartościach żelaza ani w grupie badanej ani kontrolnej podczas każdej wizyty do 24. tygodnia i/lub do końca 24. tygodnia.
- ⊗ średnie wartości stężenia ferrytyny obniżyły się od tygodnia 0. do 2. tygodnia i pozostały stabilne do tygodnia 24. i/lub do końca 24. tygodnia w obu grupach;
- ⊗ średnie wartości stężenia transferrytyny oraz TIBC w grupie ROX wzrosły od tygodnia 0. do tygodnia 4., następnie spadały do tygodnia 12., a następnie ustabilizowały się do tygodnia 24 i/lub do końca tygodnia 24. na poziomach wyższych niż w tygodniu 0.;
- ⊗ w grupie kontrolnej nie zaobserwowano znaczących zmian w średnich wartościach stężenia transferrytyny oraz TIBC podczas każdej wizyty do 24. tygodnia i/lub do końca 24. tygodnia;
- ⊗ średnie wartości sTfR w grupie badanej wzrosły od tygodnia 0. do tygodnia 4., następnie zmniejszyły się do tygodnia 12., a następnie ustabilizowały się do tygodnia 24 i/lub do końca tygodnia 24. W grupie kontrolnej średnie wartości sTfR nieznacznie wzrosły od tygodnia 0. do tygodnia 4., a następnie ustabilizowały się do tygodnia 24. i/lub do końca tygodnia 24.;
- ⊗ średnie wartości TSAT w grupie badanej zmniejszyły się od tygodnia 0. do tygodnia 2., a następnie wzrosły od tygodnia od 4. do 8. tygodnia, a następnie ustabilizowały się do 24. tygodnia i/lub do końca 24. tygodnia. W grupie kontrolnej nie odnotowano znaczącej zmiany w średnich wartościach TSAT podczas każdej wizyty do 24. tygodnia i/lub do końca 24. tygodnia;

- 
- ⊗ średnie wartości stężenia hepcydyny w grupie badanej zmniejszyły się od tygodnia 0. w tygodniu 4, następnie wzrosły w tygodniu 12., a następnie ustabilizowały się w tygodniu 24. i (lub) pod koniec tygodnia 24. na poziomach niższych niż w tygodniu 0. W grupie kontrolnej średnie wartości stężenia hepcydyny nieznacznie spadły od tygodnia 0. w tygodniu 4., a następnie ustabilizowały się do tygodnia 24 i/lub końca tygodnia 24. na niższym poziomie niż w tygodniu 0.

W odniesieniu do średniej wartości ocenianych parametrów laboratoryjnych, po 24 tygodniach istotnie statystycznie różnice między grupami wykazano dla żelaza, transferyny i TIBC.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

---

**Tabela 21.**  
**Średnie wartości parametrów laboratoryjnych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Wartości parametrów laboratoryjnych</b>								
Akizawa 2021	24 tyg.	Żelazo [ $\mu\text{mol/l}$ ]	15,2 (6,5)	131	13,8 (4,6)	131	1,40 (0,04; 2,76)	TAK
		Ferrytyna [ng/ml]	114,66 (93,98)		117,26 (137,77)		-2,60 (-31,16; 25,96)	NIE
		Transferyna [g/l]	2,304 (0,489)		1,995 (0,389)		0,31 (0,20; 0,42)	TAK
		TIBC [ $\mu\text{mol/l}$ ]	53,2 (10,1)		47,1 (8,3)		6,10 (3,86; 8,34)	TAK
		sTfR [nmol/l]	25,96 (15,19)		28,76 (13,80)		-2,80 (-6,31; 0,71)	NIE
		TSAT [%]	29,07 (13,44)		29,82 (10,40)		-0,75 (-3,66; 2,16)	NIE
		Hepcydyna [ng/ml]*	25,773 (22,322)		29,792 (25,251)		-4,02 (-9,79; 1,75)	NIE

\*oceniono jako eksploracyjny punkt końcowy



## 3.12. Długoterminowa ocena skuteczności roksadustatu u chorych leczonych wcześniej ESA

### 3.12.1. Stężenie hemoglobiny

#### 3.12.1.1. Średnie stężenia hemoglobiny

W tygodniach 44-52 średnia wartość średniego stężenia hemoglobiny w grupie ROX wynosiła 11,05 g/dl.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 22.**  
**Wartość średniego stężenia hemoglobiny**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX	
			Średnia (SD)	N
<i>Akizawa 2021</i>	44-52 tyg.	Wartość średniego stężenia hemoglobiny [g/dl]	11,05 (0,68)	131

#### 3.12.1.2. Zmiana średniego stężenia hemoglobiny

Dla przedłużonego okresu obserwacji średnia zmiana wartości średniego stężenia hemoglobiny wynosiła u chorych w grupie ROX 0,03 g/dl.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 23.**  
**Zmiana wartości średniego stężenia hemoglobiny**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX	
			Średnia (SD)	N
<i>Akizawa 2021</i>	44-52 tyg.	Zmiana wartości średniego stężenia hemoglobiny [g/dl]	0,03 (0,74)	131

#### 3.12.1.3. Docelowe stężenie hemoglobiny

W tygodniach 44-52 utrzymanie docelowego stężenia hemoglobiny odnotowano u 64,9% chorych stosujących ROX. W podgrupie chorych z  $\geq 1$  wartością stężenia hemoglobiny w

tygodniach 44.-52. utrzymanie docelowego stężenia hemoglobiny raportowano u około 90% chorych.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki szczegółowe.

**Tabela 24.**  
**Częstość utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	ROX	
				n (%)	N
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Utrzymanie docelowego stężenia hemoglobiny	Ogółem	85 (64,9)	131
			Chorzy z $\geq 1$ wartością stężenia hemoglobiny w tygodniach 44. – 52.	85 (89,5)	95

### 3.12.2. Parametry laboratoryjne

Autorzy badania wskazali iż u chorych leczonych ROX średnie wartości parametrów takich jak żelazo, stężenie ferrytyny, transferryny, TIBC, sTfR oraz TSAT pozostały stabilne do końca 52. tyg. i/lub do czasu zakończenia leczenia.

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

**Tabela 25.**  
**Wartości parametrów laboratoryjnych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX	
			Średnia (SD)	N
<b>Wartości parametrów laboratoryjnych</b>				
Akizawa 2021	Zakończenie leczenia	Żelazo [ $\mu\text{mol/l}$ ]	13,9 (5,6)	131
		Ferrytyna [ng/ml]	108,21 (82,77)	
		Transferryna [g/l]	2,274 (0,494)	
		TIBC [ $\mu\text{mol/l}$ ]	52,6 (10,4)	
		sTfR [nmol/l]	25,41 (14,86)	
		TSAT [%]	26,84 (11,31)	
		Hepcydyna [ng/ml]	28,223 (24,270)	

### 3.13. Ocena skuteczności roksadustatu względem ESA lub placebo na podstawie wyników metaanalizy

Skuteczność roksadustatu została oceniona na podstawie wtórnego badania *Tang 2021*. Do przeglądu włączono 8 randomizowanych badań klinicznych oceniających roksadustat względem ESA lub placebo w populacji niedializowanych chorych z niedokrwistością w PChN.

Skuteczność roksadustatu została oceniona względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ stężenie hemoglobiny, w tym:
  - ⊗ zmiana stężenia Hb;
  - ⊗ odpowiedź na leczenie związana z Hb;
  - ⊗ zmiana stężenia Hb u chorych z podwyższonym stężeniem CRP;
- ⊗ wskaźniki gospodarki żelaza, w tym:
  - ⊗ zmiana stężenia hepcydyny;
  - ⊗ zmiana stężenia transferryny;
  - ⊗ TIBC;
  - ⊗ TSAT;
  - ⊗ zmiana stężenia ferrytyny.

Podsumowanie wyników skuteczności roksadustatu w leczeniu niedokrwistości u niedializowanych chorych na PChN na podstawie metaanalizy badań zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 26.**

**Podsumowanie wyników skuteczności roksadustatu w leczeniu niedokrwistości u niedializowanych chorych z PChN na podstawie metaanalizy badań**

Punkt końcowy	Liczba badań włączonych do metaanalizy	Liczba chorych	WMD/OR (95% CI)	Istotność statystyczna
Zmiana stężenia Hb [g/dl]	8	4 987	WMD=1,36 (0,90; 1,82)	TAK p<0,00001
Odpowiedź na leczenie związana z Hb [%]	8	5 235	OR=30,29 (11,55; 79,42)	TAK p<0,00001
Zmiana stężenia Hb [g/dl] przy stężeniu CRP >GGN	2	648	WMD=1,47 (0,78; 2,17)	TAK p<0,0001
Zmiana stężenia hepcydyny [ng/ml]	7	2 605	WMD=-51,31 (-67,88; -34,74)	TAK p<0,00001
Zmiana stężenia transferryny [g/l]	3	326	WMD=0,60 (0,24; 0,95)	TAK p=0,0009

Zmiana TIBC [µg/dl]	5	1 072	WMD=59,90 (38,85; 80,96)	TAK p<0,00001
Zmiana TSAT [%]	7	1 956	WMD=-2,84 (-5,03; -0,64)	TAK p=0,01
Zmiana stężenia ferrytyny [µg/l]	6	1 469	WMD=-54,01 (-76,90; -31,12)	TAK p<0,00001

Źródło: opracowano na podstawie *Tang 2021*

Szczegółowe wyniki dotyczące poszczególnych punktów końcowych zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

### 3.13.1. Stężenie hemoglobiny

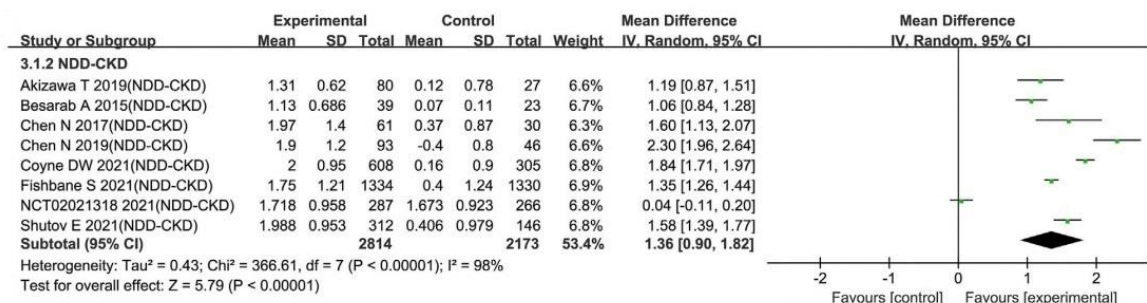
#### 3.13.1.1. Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowej

We wszystkich włączonych badaniach jednym z ocenianych punktów końcowych była zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowej. W przeglądzie *Tang 2021* średnia zmiana stężenia hemoglobiny do końca czasu trwania leczenia względem wartości początkowej stanowiła jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności. Wyniki metaanalizy wykazały, że wzrost stężenia hemoglobiny jest istotnie statystycznie większy w grupie chorych leczonych roksadustatem w porównaniu z grupą chorych otrzymujących ESA lub placebo. Średnia ważona różnica (WMD) wyniosła 1,36 (95% CI: 0,90; 1,82), a heterogeniczność wyników określono jako wysoką ( $I^2=98\%$ ).

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

#### Rysunek 7.

#### Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na zmianę stężenia Hb u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań\*



Źródło: *Tang 2021*

CKD – przewlekła choroba nerek; NDD-CKD – przewlekła choroba nerek u chorych niedializowanych; LSM – średnia najmniejszych kwadratów

\*podczas ekstrakcji danych z publikacji *Tang 2021* zidentyfikowano błąd w opisie osi wykresu – na osi odczytanych wyników na korzyść interwencji eksperymentalnej i kontrolnej (ang. *favours experimental/favours control*) został przypisany odwrotnie, tj. interwencję ustawiono dla negatywnego punktu końcowego – w

niniejszym raporcie przedstawiono wykresy z naniesionymi poprawkami (zmiana stężenia Hb stanowi pozytywny punkt końcowy)

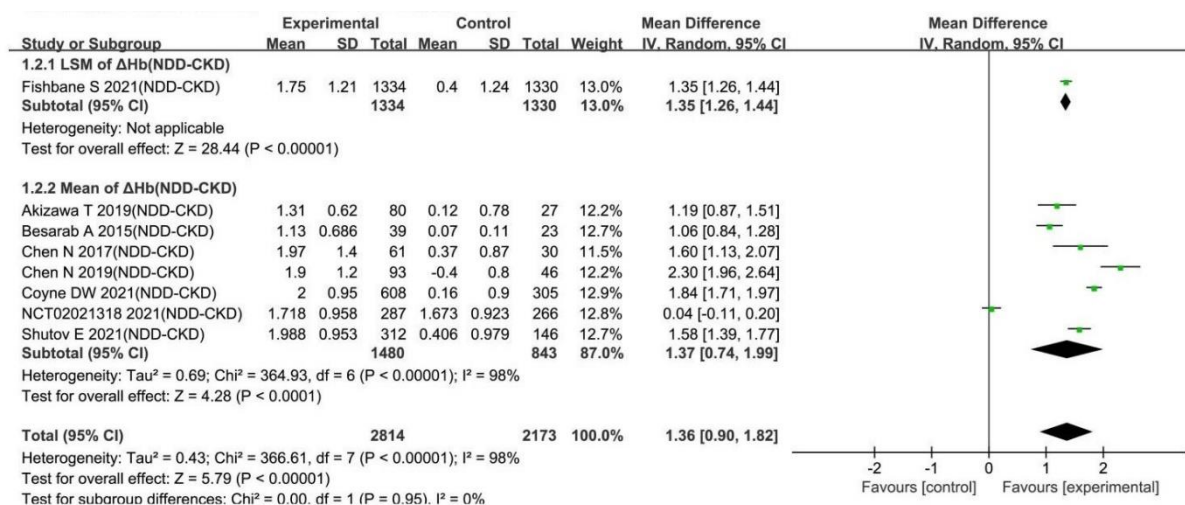
Autorzy publikacji *Tang 2021* przeprowadzili również dodatkową metaanalizę, w której nie uwzględniono badania *DOLOMITES* (jedyne badanie, w którym chorzy stosowali aktywny komparator – DAR, w pozostałych ramię kontrolne stanowiło PLC). Analiza wykazała, że wzrost stężenia hemoglobiny jest istotnie statystycznie większy w grupie chorych leczonych roksadustatem w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Wartość WMD wyniosła 1,55 (95% CI: 1,29; 1,82), jednak heterogeniczność wyników nadal pozostała wysoka ( $I^2=92\%$ ). Szczegóły metaanalizy przedstawiono w załączniku 7.1.1 (Rysunek 19A).

Autorzy przeglądu *Tang 2021* zwrócili również uwagę na fakt, iż w części badań stężenia hemoglobiny zostały przedstawione jako wartości średnie, podczas gdy w innych zaprezentowano je jako wartości średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów. W ramach dodatkowej analizy rozdzielono wartości średniej różnicy i LSM. Zbiorcza analiza również wykazała przewagę roksadustatu nad terapią ESA lub placebo u chorych z anemią w przebiegu PChN u chorych niedializowanych. Zmiana stężenia Hb w grupie ROX był istotnie statystycznie wyższa od zmiany w ramieniu komparatora, wartość WMD wyniosła 1,36 (95% CI: 0,90; 1,82).

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

### Rysunek 8.

#### Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na zmianę stężenia hemoglobiny u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań\*



Źródło: *Tang 2021*

\*podczas ekstrakcji danych z publikacji *Tang 2021* zidentyfikowano błąd w opisie osi wykresu – na osi odciętych wynik na korzyść interwencji eksperymentalnej i kontrolnej (ang. *favours experimental/favours control*) został przypisany odwrotnie, tj. interwencję ustawiono dla negatywnego punktu końcowego – w

niniejszym raporcie przedstawiono wykresy z naniesionymi poprawkami (zmiana stężenia Hb stanowi pozytywny punkt końcowy)

### 3.13.1.2. Odpowiedź na leczenie

W przeglądzie *Tang 2021* częstość uzyskania odpowiedzi Hb stanowiła drugi pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności.

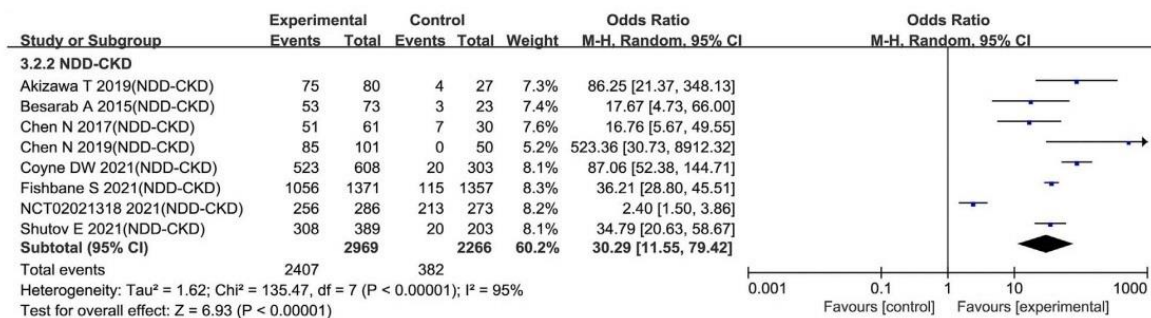
Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmianę stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o  $\geq 1$  g/dl, w przypadku gdy początkowa wartość stężenia Hb była  $>8,0$  g/dl lub o  $\geq 2,0$  g/dl, w przypadku gdy początkowa wartość stężenia Hb była  $\leq 8,0$  g/dl.

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie zostały zaprezentowane we wszystkich badaniach dotyczących chorych niedializowanych (NDD) włączonych do metaanalizy. W populacji chorych z niedokrwistością w przebiegu PChN u chorych niedializowanych odpowiedź na leczenie odnotowano u 2 407 (81,2%) spośród 2 969 chorych leczonych roksadustatem oraz u 382 (16,9%) spośród 2 266 chorych otrzymujących ESA lub placebo. Różnica między grupami była znamienna statystycznie (OR=30,29; 95% CI: 11,55; 79,42;  $p < 0,00001$ ; heterogeniczność  $I^2=95\%$ ).

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

#### Rysunek 9.

**Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na częstość występowania odpowiedzi na leczenie związanej z Hb u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań\***



Źródło: *Tang 2021*

\*podczas ekstrakcji danych z publikacji *Tang 2021* zidentyfikowano błąd w opisie osi wykresu – na osi odczytanych wyników na korzyść interwencji eksperymentalnej i kontrolnej (ang. *favours experimental/favours control*) został przypisany odwrotnie, tj. interwencję ustawiono dla negatywnego punktu końcowego – w niniejszym raporcie przedstawiono wykresy z naniesionymi poprawkami (odpowiedź na leczenie stanowi pozytywny punkt końcowy)

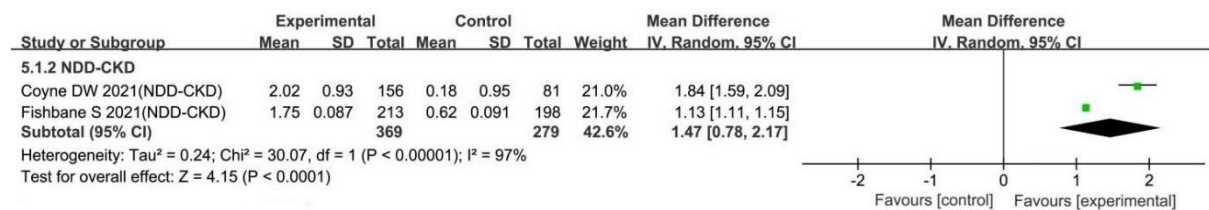
Przeprowadzono również dodatkową metaanalizę, w której nie uwzględniono badania *DOLOMITES* (jedyne badanie, w którym chorzy stosowali aktywny komparator – DAR, w pozostałych ramieniu kontrolne stanowiło PLC). Odpowiedź na leczenie odnotowano u 2 151 (80,2%) spośród 2 683 chorych leczonych ROX oraz u 169 (8,5%) spośród 1 993 chorych otrzymujących PLC. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. Analiza wykazała, że odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych roksadustatem w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Poziom heterogeniczności wyników po wykluczeniu badania *DOLOMITES* uległ zmniejszeniu, jednak nadal pozostał wysoki ( $I^2=67\%$ ). Szczegóły metaanalizy przedstawiono w załączniku 7.1.1 (Rysunek 19BRysunek 7).

### 3.13.1.3. Zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości początkowej przy podwyższonym stężeniu CRP

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że roksadustat istotnie statystycznie zwiększył stężenie Hb w porównaniu z placebo u chorych z NDD PChN, u których zaobserwowano podwyższone stężenie CRP. Wartość WMD wynosiła 1,47 (95% CI: 0,78; 2,17,  $p<0,0001$ ).

#### Rysunek 10.

**Analiza wrażliwości dotycząca zmiany stężenia Hb u chorych z podwyższonym stężeniem CRP u niedializowanych chorych z PChN leczonych roksadustatem w porównaniu z ESA lub placebo– metaanaliza badań\***



Źródło: Tang 2021

\*podczas ekstrakcji danych z publikacji Tang 2021 zidentyfikowano błąd w opisie osi wykresu – na osi odczytanych wynik na korzyść interwencji eksperymentalnej i kontrolnej (ang. *favours experimental/favours control*) został przypisany odwrotnie, tj. interwencję ustawiono dla negatywnego punktu końcowego – w niniejszym raporcie przedstawiono wykresy z naniesionymi poprawkami (zmiana stężenia Hb stanowi pozytywny punkt końcowy)

### 3.13.2. Wskaźniki gospodarki żelaza

Poprawa wartości wskaźników gospodarki żelaza stanowi korzystny punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii u chorych z niedokrwistością w przebiegu choroby nerek. W związku z tym, w przeglądzie Tang 2021 przeprowadzono analizę zmian takich parametrów jak stężenie hepcydyny, transferyny, TIBC, TSAT i stężenie ferrytyny.

Autorzy badania *Tang 2021* podkreślili, że supresja stężenia hepcydyny, redukcja parametru TSAT i stężenia ferrytyny oraz wzrost stężenia transferyny i parametru TIBC wskazują na zwiększone wykorzystanie żelaza przez roksadustat u chorych z NDD-PChN.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

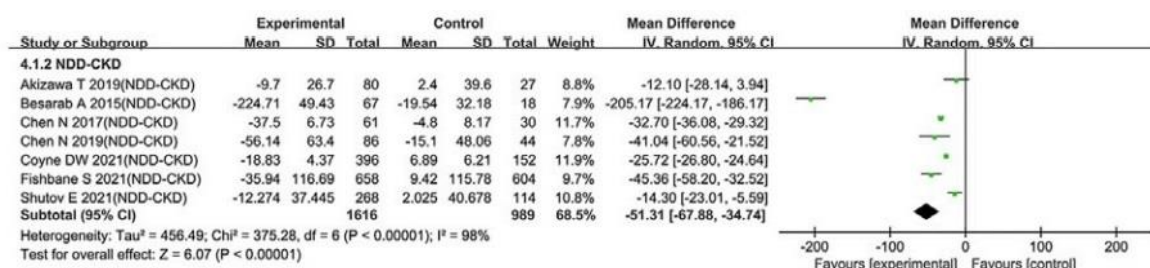
### 3.13.2.1. Zmiana stężenia hepcydyny

Wyniki badań klinicznych wskazują, że roksadustat zmniejszył stężenie hepcydyny (regulatora metabolizmu żelaza). W ramieniu ROX odnotowane zmniejszenie stężenia hepcydyny zawierało się w przedziale od -9,7 do -224,71 ng/ml, natomiast w ramieniu PLC w 4 badaniach odnotowano wzrost stężenia w zakresie od 2,025 do 9,42 ng/ml, a w 3 badaniach zmniejszenie stężenia w zakresie od -4,8 do -19,54 ng/ml. Zmniejszenie stężenia hepcydyny u chorych leczonych roksadustatem było istotnie statystycznie większe niż u chorych leczonych placebo. Wartość WMD wyniosła -51,31 (95% CI: -67,88; -34,74), a heterogeniczność wyników określono jako wysoką ( $I^2=98\%$ ).

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

#### Rysunek 11.

#### Wpływ roksadustatu w porównaniu z placebo na zmianę stężenia hepcydyny u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań



Źródło: *Tang 2021*<sup>13</sup>

### 3.13.2.2. Zmiana stężenia transferyny

W populacji niedializowanych chorych na PChN stwierdzono istotnie statystycznie większy wzrost stężenia transferyny u chorych leczonych roksadustatem (zakres od 0,3 do 0,819 g/l)

<sup>13</sup> Nie przedstawiono dodatkowych wyników analizy wrażliwości dla zmiany stężenia hepcydyny, gdyż nie ma różnic między metaanalizami (w obu uwzględniono te same badania)

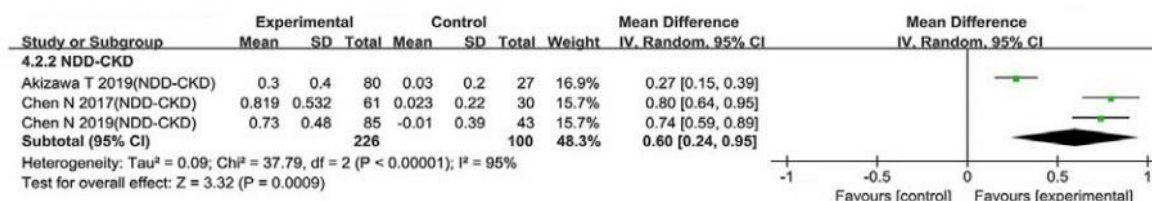


niż u chorych otrzymujących placebo (zakres od -0,01 do 0,03 g/l). Wartość WMD wyniosła 0,60 (95% CI: 0,24; 0,95), przy dużej heterogeniczności wyników ( $I^2=95\%$ ).

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

### Rysunek 12.

#### Wpływ roksadustatu w porównaniu z placebo na zmianę stężenia transferyny u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań\*



Źródło: Tang 2021

\*podczas ekstrakcji danych z publikacji Tang 2021 zidentyfikowano błąd w opisie osi wykresu – na osi odciętych wynik na korzyść interwencji eksperymentalnej i kontrolnej (ang. *favours experimental/favours control*) został przypisany odwrotnie, tj. interwencję ustawiono dla negatywnego punktu końcowego – w niniejszym raporcie przedstawiono wykresy z naniesionymi poprawkami (zwiększenie stężenia transferyny stanowi pozytywny punkt końcowy)

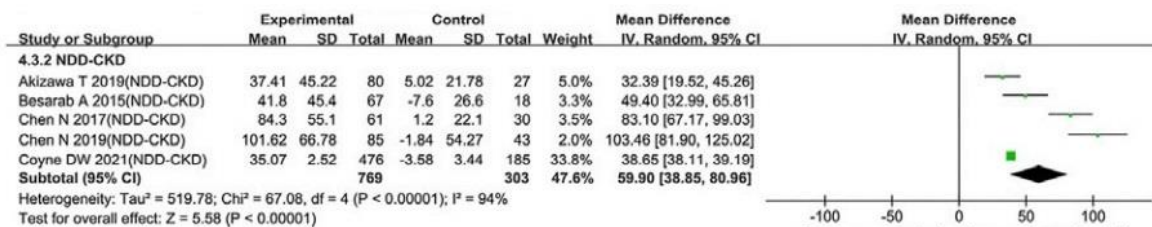
### 3.13.2.3. Zmiana TIBC

Również wartość parametru TIBC była istotnie statystycznie większa po leczeniu roksadustatem niż w grupie PLC. Wartość WMD wyniosła 59,90 (95% CI: 38,85; 80,96), przy dużej heterogeniczności wyników ( $I^2=94\%$ ).

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

### Rysunek 13.

#### Wpływ roksadustatu w porównaniu z placebo na zmianę TIBC u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań\*



Źródło: Tang 2021

\*podczas ekstrakcji danych z publikacji Tang 2021 zidentyfikowano błąd w opisie osi wykresu – na osi odciętych wynik na korzyść interwencji eksperymentalnej i kontrolnej (ang. *favours experimental/favours control*) został przypisany odwrotnie, tj. interwencję ustawiono dla negatywnego punktu końcowego – w niniejszym raporcie przedstawiono wykresy z naniesionymi poprawkami (zmiana TIBC stanowi pozytywny punkt końcowy)

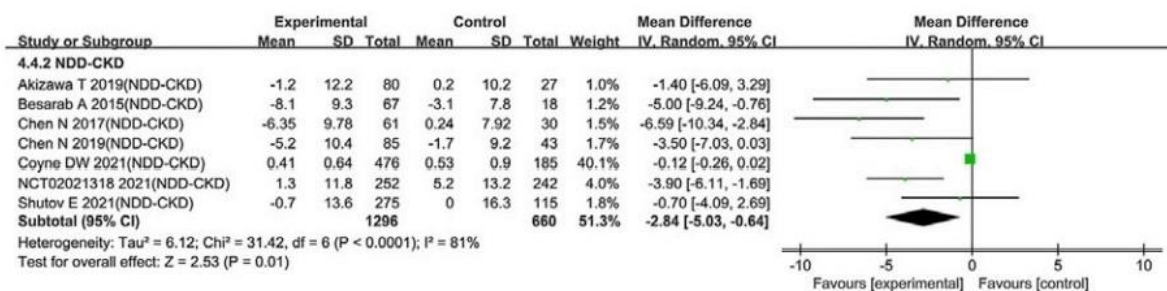
### 3.13.2.4. Zmiana TSAT

Wyniki metaanalizy wskazały, że roksadustat obniżył poziom nasycenia transferyny (TSAT). Obserwowane w ramieniu ROX zmiany wartości TSAT zawierały się w zakresie od -8,1 do 1,3% natomiast w ramieniu komparatora (ESA lub PLC) w zakresie od -3,1 do 5,2%. Obniżenie TSAT było istotnie statystycznie większe u chorych leczonych roksadustatem niż u chorych stosujących ESA lub placebo. Wartość WMD wyniosła -2,84 (95% CI: -5,03; -0,64), a heterogeniczność wyników określono jako wysoką ( $I^2=81\%$ ).

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

#### Rysunek 14.

#### Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na zmianę TSAT u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań



Źródło: Tang 2021

Autorzy badania Tang 2021 przeprowadzili również dodatkową metaanalizę, w której nie uwzględniono badania DOLOMITES (jedyne badanie, w którym chorzy stosowali aktywny komparator – DAR, w pozostałych ramię kontrolne stanowiło PLC). Analiza wykazała, że obniżenie poziomu TSAT jest istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych roksadustatem w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Wartość WMD wyniosła -2,61 (95% CI: -4,99; -0,23). Szczegóły metaanalizy przedstawiono w załączniku 7.1.1 (Rysunek 8).

### 3.13.2.5. Zmiana stężenia ferrytyny

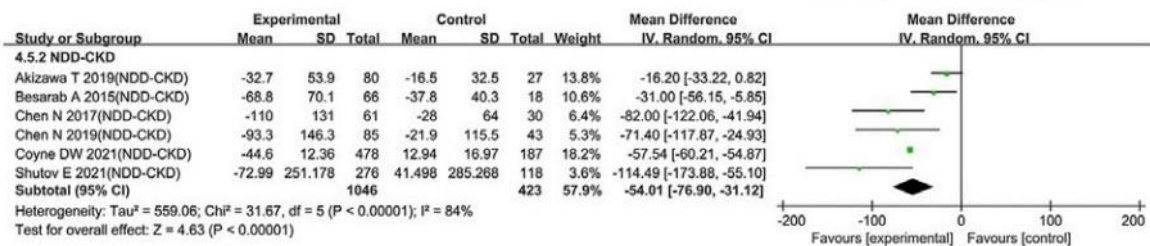
Ponadto roksadustat zmniejszył stężenie ferrytyny. W ramieniu ROX odnotowane zmniejszenie stężenia ferrytyny zawierało się w przedziale od -110 do -32,7 µg/l, natomiast w ramieniu PLC w 2 badaniach odnotowano wzrost stężenia w zakresie od 12,94 do 41,498 µg/l, a w 4 badaniach zmniejszenie stężenia w zakresie od -37,8 do -16,5 µg/l. Zmniejszenie stężenia ferrytyny u chorych leczonych roksadustatem było istotnie statystycznie większe niż

u chorych leczonych placebo. Wartość WMD wyniosła -54,01 (95% CI: -76,90; -31,12), heterogeniczność wyników określono jako wysoką ( $I^2=84\%$ ).

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

### Rysunek 15.

#### Wpływ roksadustatu w porównaniu z placebo na zmianę stężenia ferrytyny u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań



Źródło: Tang 2021<sup>14</sup>

<sup>14</sup> Nie przedstawiono dodatkowych wyników analizy wrażliwości dla zmiany stężenia ferrytyny, gdyż nie ma różnic między metaanalizami (w obu uwzględniono te same badania)

### 3.14. Ocena bezpieczeństwa roksadustatu względem DAR na podstawie badania randomizowanego

Analizę bezpieczeństwa terapii ROX vs DAR przeprowadzono na podstawie badania DOLOMITES względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ciężkie działania niepożądane;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane potwierdzone przez niezależny komitet oceniający;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

#### 3.14.1. Zgony

W badaniu zgony raportowano u 9,3% chorych z grupy interwencji badanej i 10,6% chorych z grupy kontrolnej.

Wystąpienie w trakcie badania TEAE, które doprowadziło do zgonu w dowolnym momencie odnotowano u 10,5% chorych z grupy leczonej roksadustatem i u 11,6% chorych stosujących darbepoetynę alfa.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie	OBS	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zgon*</b>								
DOLOMITES (Barratt 2021)	104 tyg.	30 (9,3)	323	31 (10,6)	293	0,87 (0,51; 1,47)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE
<b>Zgony z powodu TEAE**</b>								
DOLOMITES (Barratt 2021)	104 tyg.	34 (10,5)	323	34 (11,6)	293	0,90 (0,54; 1,48)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE

\*okres oceny od daty pierwszego przyjęcia leku do minimalnego okresu między (datą ostatniej dawki + 28 dni + x), ostatnią wizytą w badaniu lub datą zgonu, gdzie x odpowiada dodatkowym dniom w oparciu o ostatnią częstotliwość dawkowania

\*\*zgon w dowolnym momencie

### 3.14.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane zaobserwowano u 5,3% chorych z grupy ROX i 2% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28.**

#### Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych

Badanie	OBS	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>									
<i>DOLOMITES (EMA 2021)</i>	b/d*	17 (5,3)	323	6 (2,0)	293	2,66 (1,03; 6,83)	0,03 (0,003; 0,06)	33 (16; 333)	TAK

\*mediana czasu trwania leczenia wynosiła 50,3 tyg. w grupie ROX i 48,1 tyg. w grupie DAR

### 3.14.3. Działania niepożądane

Wystąpienia działań niepożądanych odnotowano u 21,7% chorych z grupy interwencji oraz 19,8% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych**

Badanie	OBS	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Działania niepożądane</b>								
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d $\diamond$	70 (21,7)	323	58 (19,8)	293	1,12 (0,76; 1,66)	0,02 (-0,05; 0,08)	NIE
<b>Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>								
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d $\diamond$	4 (1,2)	323	0 (0,0)	293	6,80 (0,95; 48,60)	0,01 (-0,001; 0,03)	NIE

$\diamond$ mediana czasu trwania leczenia wynosiła 50,3 tyg. w grupie ROX i 48,1 tyg. w grupie DAR

---

### 3.14.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u niespełna 65% chorych stosującej ROX i 62% chorych leczonych DAR. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: schyłkowe stadium PChN, redukcja wartości eGFR, zapalenie płuc i niewydolność serca. W grupie chorych stosujących DAR istotnie statystycznie częściej występowała zastoinowa niewydolność serca i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek. Natomiast w grupie chorych leczonych ROX istotnie statystycznie częściej raportowano występowanie duszności.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 30.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	171 (52,9)	323	140 (47,8)	293	1,23 (0,90; 1,69)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.		209 (64,7)		181 (61,8)		1,13 (0,82; 1,57)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	48 (14,9)	323	33 (11,3)	293	1,38 (0,86; 2,21)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
		Sepsa	3 (0,9)		8 (2,7)		0,33 (0,09; 1,27)	-0,02 (-0,04; 0,004)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zgorzel	4 (1,2)	323	0 (0,0)	293	6,80 (0,95; 48,60)	0,01 (-0,001; 0,03)	n/d	NIE
		Grypa	2 (0,6)		4 (1,4)		0,45 (0,08; 2,48)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Sepsa	7 (2,2)		9 (3,1)		0,70 (0,26; 1,90)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Sepsa wywołana bakteriami <i>Staphylococcus</i>	4 (1,2)		0 (0,0)		6,80 (0,95; 48,60)	0,01 (-0,001; 0,03)	n/d	NIE
		Posocznica moczowa	2 (0,6)		3 (1,0)		0,60 (0,10; 3,63)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Rak podstawnokomórkowy	4 (1,2)	323	0 (0,0)	293	6,80 (0,95; 48,60)	0,01 (-0,001; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Niedokrwistość	5 (1,5)	323	6 (2,0)	293	0,75 (0,23; 2,49)	-0,005 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie szpiku kostnego	1 (0,3)		3 (1,0)		0,30 (0,03; 2,90)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE



Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d $\diamond$	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	19 (5,9)	323	16 (5,5)	293	1,08 (0,55; 2,15)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
		Zatrzymanie płynów	3 (0,9)		1 (0,3)		2,74 (0,28; 26,46)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Hiperkaliemia	7 (2,2)		3 (1,0)		2,14 (0,55; 8,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Odwodnienie	3 (0,9)		7 (2,4)		0,38 (0,10; 1,50)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Zatrzymanie płynów	4 (1,2)		1 (0,3)		3,66 (0,41; 32,95)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	NIE
		Hiperkaliemia	7 (2,2)		6 (2,0)		1,06 (0,35; 3,19)	0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d $\diamond$	Zaburzenia serca	35 (10,8)	323	34 (11,6)	293	0,93 (0,56; 1,53)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
		Ostry zawał mięśnia sercowego	4 (1,2)		8 (2,7)		0,45 (0,13; 1,50)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		Niewydolność serca	11 (3,4)		9 (3,1)		1,11 (0,45; 2,72)	0,003 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Zastoinowa niewydolność serca	1 (0,3)		10 (3,4)		0,09 (0,01; 0,69)	-0,03 (-0,05; -0,01)	NNT=34 (20; 100)	TAK
		Zawał mięśnia sercowego	3 (0,9)		0 (0,0)		6,78 (0,70; 65,56)	0,01 (-0,003; 0,02)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Ostry zawał mięśnia sercowego	5 (1,5)		8 (2,7)		0,56 (0,18; 1,73)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
		Bradykardia	4 (1,2)		1 (0,3)		3,66 (0,41; 32,95)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	NIE
		Zatrzymanie akcji serca	3 (0,9)	3 (1,0)	0,91 (0,18; 4,53)	-0,001 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE		
		Niewydolność serca	12 (3,7)	10 (3,4)	1,09 (0,46; 2,57)	0,003 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE		
		Ostra niewydolność serca	3 (0,9)	6 (2,0)	0,45 (0,11; 1,81)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE		
		Zastoinowa niewydolność serca	2 (0,6)	10 (3,4)	0,18 (0,04; 0,81)	-0,03 (-0,05; -0,01)	NNT=34 (20; 100)	TAK		
		Choroba wieńcowa	1 (0,3)	3 (1,0)	0,30 (0,03; 2,90)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE		

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d $\diamond$	Zaburzenia naczyniowe	27 (8,4)	323	17 (5,8)	293	1,48 (0,79; 2,78)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
		Kryzys nadciśnieniowy	4 (1,2)		4 (1,4)		0,91 (0,22; 3,66)	-0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zakrzepica żył głębokich	4 (1,2)		1 (0,3)		3,66 (0,41; 32,95)	0,01 (-0,005; 0,02)	n/d	NIE
		Zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej	9 (2,8)		5 (1,7)		1,65 (0,55; 4,98)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Udar niedokrwienny	0 (0,0)		3 (1,0)		0,12 (0,01; 1,17)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NIE
		Omdlenia	6 (1,9)		3 (1,0)		1,83 (0,45; 7,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Przejściowy udar niedokrwienny	4 (1,2)		3 (1,0)		1,21 (0,27; 5,46)	0,002 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Nadciśnienie	8 (2,5)		5 (1,7)		1,46 (0,47; 4,52)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Kryzys nadciśnieniowy	5 (1,5)		5 (1,7)		0,91 (0,26; 3,16)	-0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Niedociśnienie	4 (1,2)		2 (0,7)		1,82 (0,33; 10,03)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Choroba okluzyjna tętnic obwodowych	3 (0,9)		4 (1,4)		0,68 (0,15; 3,05)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Niedokrwienie obwodowe	4 (1,2)	2 (0,7)	1,82 (0,33; 10,03)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zapalenie płuc	21 (6,5)	323	14 (4,8)	293	1,39 (0,69; 2,78)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Duszność	6 (1,9)		0 (0,0)		6,84 (1,37; 34,18)	0,02 (0,003; 0,03)	NNH=5 (33; 333)	TAK
		Wysięk opłucnowy	2 (0,6)		4 (1,4)		0,45 (0,08; 2,48)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Nadciśnienie płucne	1 (0,3)		3 (1,0)		0,30 (0,03; 2,90)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Odma płucna	4 (1,2)		2 (0,7)		1,82 (0,33; 10,03)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇	Zaburzenia żołądka i jelit	20 (6,2)	323	15 (5,1)	293	1,22 (0,61; 2,44)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zapalenie żołądka i jelit	3 (0,9)		3 (1,0)		0,91 (0,18; 4,53)	-0,001 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie okrężnicy wywołane przez <i>C.difficile</i>	1 (0,3)		3 (1,0)		0,30 (0,03; 2,90)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie otrzewnej	1 (0,3)		3 (1,0)		0,30 (0,03; 2,90)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Ostre zapalenia pęcherzyka żółciowego	0 (0,0)	323	3 (1,0)	293	0,12 (0,01; 1,17)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	93 (28,8)	323	83 (28,3)	293	1,02 (0,72; 1,45)	0,005 (-0,07; 0,08)	n/d	NIE
		Ostre uszkodzenie nerek	6 (1,9)		6 (2,0)		0,91 (0,29; 2,84)	-0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Azotemia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		PChN	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Schyłkowa choroba nerek	88 (27,2)		77 (26,3)		1,05 (0,73; 1,50)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,3)		7 (2,4)		0,13 (0,02; 1,04)	-0,02 (-0,04; -0,002)	NNT=50 (25; 500)	TAK
		Spadek wartości eGFR	26 (8,0)	25 (8,5)	0,94 (0,53; 1,66)	-0,005 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE		
		Infekcje układu moczowego	7 (2,2)	3 (1,0)	2,14 (0,55; 8,36)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE		
		Bakteryjne infekcje układu moczowego	5 (1,5)	1 (0,3)	4,59 (0,53; 39,53)	0,01 (-0,003; 0,03)	n/d	NIE		
		Ostre uszkodzenie nerek	7 (2,2)	7 (2,4)	0,91 (0,31; 2,61)	-0,002 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE		
		Azotemia	1 (0,3)	3 (1,0)	0,30 (0,03; 2,90)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE		

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Postać schyłkowa choroby nerek	108 (33,4)		106 (36,2)		0,89 (0,64; 1,24)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◊	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10 (3,1)	323	8 (2,7)	293	1,14 (0,44; 2,92)	0,004 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Zgon	2 (0,6)		0 (0,0)		6,75 (0,42; 108,59)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	1 (0,3)	323	4 (1,4)	293	0,22 (0,02; 2,02)	-0,01 (-0,03; 0,00)	n/d	NIE
		Zgon	5 (1,5)		4 (1,4)		1,14 (0,30; 4,27)	0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Infekcje związane z użytym narzędziem	3 (0,9)		4 (1,4)		0,68 (0,15; 3,05)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◊	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	20 (6,2)	323	14 (4,8)	293	1,32 (0,65; 2,65)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej	7 (2,2)		2 (0,7)		3,22 (0,66; 15,64)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE

◊mediana czasu trwania leczenia wynosiła 50,3 tyg. w grupie ROX i 48,1 tyg. w grupie DAR

---

### 3.14.5. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupami ROX (91,6%) i DAR (92,5%). Natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u 7,7% chorych leczonych ROX i chorych stosujących DAR 3,8%.

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych raportowano schyłkową niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, spadek wartości eGFR, obrzęki obwodowe, hiperkaliemię i nudności. Obrzęki obwodowe, hiperfosfatemia i duszność występowały częściej w grupie chorych leczonych ROX, a schyłkowa niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, hiperkaliemia i zakażenie dróg moczowych występowały częściej w grupie chorych stosujących DAR. W przypadku wszystkich zdarzeń niepożądanych różnica w częstości występowania między grupami wynosiła <5%.

---

**Tabela 31.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>										
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)*	104 tyg.	TEAE ogółem	296 (91,6)	323	271 (92,5)	293	0,89 (0,50; 1,60)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		277 (85,8)		248 (84,6)		1,09 (0,70; 1,71)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	TEAE o $\geq 3$ . stopniu nasilenia	181 (56,0)		164 (56,0)		1,00 (0,73; 1,38)	0,001 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	25 (7,7)		11 (3,8)		2,15 (1,04; 4,45)	0,04 (0,004; 0,08)	25 (12; 250)	TAK
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		17 (5,3)		9 (3,1)		1,75 (0,77; 4,00)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	124 (38,4)	323	121 (41,3)	293	0,89 (0,64; 1,22)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	29 (9,0)		25 (8,5)		1,06 (0,60; 1,85)	0,005 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zakażenie dróg moczowych	21 (6,5)		27 (9,2)		0,69 (0,38; 1,24)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Zapalenie płuc	19 (5,9)		15 (5,1)		1,16 (0,58; 2,32)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Zakażenie dróg moczowych	14 (4,3)		19 (6,5)		0,65 (0,32; 1,33)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
DOLOMITES (EMA 2021)	b/d	Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (2,8)		6 (2,0)		1,37 (0,48; 3,90)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
DOLOMITES (EMA 2021)	b/d	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	22 (6,8)		21 (7,2)		0,95 (0,51; 1,76)	-0,004 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
DOLOMITES (Barratt 2021)	104 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze prowadzące do przerwania leczenia	5 (1,5)		2 (0,7)		2,29 (0,44; 11,88)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
DOLOMITES (EMA 2021)	b/d		4 (1,2)		2 (0,7)		1,82 (0,33; 10,03)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
DOLOMITES (Barratt 2021)	104 tyg.	Zapalenie płuc prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		2 (0,7)		0,45 (0,04; 5,01)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
DOLOMITES (Barratt 2021)	104 tyg.	Bakteryjne zapalenie płuc prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
DOLOMITES (Barratt 2021)	104 tyg.	Sepsa płucna prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
DOLOMITES (Barratt 2021)	104 tyg.	Sepsa prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3)		1 (0,3)		0,91 (0,06; 14,56)	-0,0003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
DOLOMITES (Barratt 2021)	104 tyg.	Gronkowcowe zakażenie skóry prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
DOLOMITES (Barratt 2021)	104 tyg.	Zakażenie bakteryjne górnych dróg oddechowych prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
DOLOMITES (Barratt 2021)	104 tyg.	Urosepsa prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
DOLOMITES (Barratt 2021)	104 tyg.	Zakażenie wirusowe prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
<i>DOLOMITES (Barratt 2021)</i>	104 tyg.	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) prowadzące do przerwania leczenia	7 (2,2)	323	6 (2,0)	293	1,06 (0,35; 3,19)	0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES (EMA 2021)</i>	b/d <sup>o</sup>		5 (1,5)		5 (1,7)		0,91 (0,26; 3,16)	-0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES (Barratt 2021)</i>	104 tyg.	Ostra białaczka szpikowa prowadząca do przerwania leczenia	0 (0,0)		1 (0,3)		0,12 (0,002; 6,19)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Gruczolakorak żołądka prowadzący do przerwania leczenia	0 (0,0)		1 (0,3)		0,12 (0,002; 6,19)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Gruczolakorak jelita grubego prowadzący do przerwania leczenia	1 (0,3)		1 (0,3)		0,91 (0,06; 14,56)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		I stadium raka piersi prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Przewlekła białaczka mielomonocytoza prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3)		1 (0,3)		0,91 (0,06; 14,56)	-0,0003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Czerniak złośliwy prowadzący do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Przerzuty prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Gruczolakorak przetyku prowadzący do przerwania leczenia	1 (0,3)	0 (0,0)	6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE		
Rak prostaty prowadzący do przerwania leczenia	1 (0,3)	1 (0,3)	0,91 (0,06; 14,56)	-0,0003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE				



Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Przerzuty drobnokomórkowego raka płuc prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		1 (0,3)		0,12 (0,002; 6,19)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	16 (5,0)	323	15 (5,1)	293	0,97 (0,47; 1,99)	-0,002 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Niedokrwistość	14 (4,3)		19 (6,5)		0,65 (0,32; 1,33)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇		7 (2,2)		7 (2,4)		0,91 (0,31; 2,61)	-0,002 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.		Zaburzenia krwi i układu chłonnego prowadzące do przerwania leczenia		1 (0,3)		0 (0,0)	6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Trombocytopenia prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>										
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zaburzenia układu immunologicznego prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)	323	0 (0,0)	293	6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie naczyń z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	113 (35,0)	323	103 (35,2)	293	0,99 (0,71; 1,38)	-0,002 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Hiperkaliemia	38 (11,8)		42 (14,3)		0,80 (0,50; 1,28)	-0,03 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		33 (10,2)		29 (9,9)		1,04 (0,61; 1,75)	0,003 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Hiperfosfatemia	28 (8,7)		15 (5,1)		1,76 (0,92; 3,36)	0,04 (-0,004; 0,08)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Niedobór żelaza	21 (6,5)		25 (8,5)		0,75 (0,41; 1,36)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia psychiczne	23 (7,1)	323	23 (7,8)	293	0,90 (0,49; 1,64)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
		Zaburzenia psychiczne prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia układu nerwowego	66 (20,4)	323	56 (19,1)	293	1,09 (0,73; 1,62)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
		Ból głowy	18 (5,6)		10 (3,4)		1,67 (0,76; 3,68)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.		21 (6,5)		12 (4,1)		1,63 (0,79; 3,37)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Bezsennaść	19 (5,9)		8 (2,7)		2,23 (0,96; 5,17)	0,03 (-0,0002; 0,06)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zawroty głowy	16 (5,0)		15 (5,1)		0,97 (0,47; 1,99)	-0,002 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.		1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia układu nerwowego ogółem prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Ból głowy prowadzący do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia oka</b>										
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zaburzenia oka prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)	323	0 (0,0)	293	6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>										
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Niewydolność serca	18 (5,6)	323	18 (6,1)	293	0,90 (0,46; 1,77)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Migotanie przedsionków	18 (5,6)		12 (4,1)		1,38 (0,65; 2,92)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zaburzenia serca prowadzące do przerwania leczenia	2 (0,6)		0 (0,0)		6,75 (0,42; 108,59)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Niewydolność serca prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Całkowity blok przedsionkowo-komorowy prowadzący do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia naczyniowe	105 (32,5)	323	104 (35,5)	293	0,88 (0,63; 1,22)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Nadciśnienie	96 (29,7)		99 (33,8)		0,83 (0,59; 1,16)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		78 (24,1)		82 (28,0)		0,82 (0,57; 1,17)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Obrzęk obwodowy	49 (15,2)		36 (12,3)		1,28 (0,80; 2,03)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej	16 (5,0)		10 (3,4)		1,47 (0,66; 3,30)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia naczyniowe prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	49 (15,2)	323	46 (15,7)	293	0,96 (0,62; 1,49)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zapalenie płuc	25 (7,7)		22 (7,5)		1,03 (0,57; 1,88)	0,002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Duszność	24 (7,4)		12 (4,1)		1,88 (0,92; 3,83)	0,03 (-0,003; 0,07)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		17 (5,3)		7 (2,4)		2,27 (0,93; 5,55)	0,03 (-0,001; 0,06)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zapalenie oskrzeli	22 (6,8)		18 (6,1)		1,12 (0,59; 2,13)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Kaszel	9 (2,8)		11 (3,8)		0,73 (0,30; 1,80)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)	323	1 (0,3)	293	0,91 (0,06; 14,56)	-0,0003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		0 (0,0)		1 (0,3)		0,12 (0,002; 6,19)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Obrzęk płuc prowadzący do przerwania leczenia	0 (0,0)		1 (0,3)		0,12 (0,002; 6,19)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Niewydolność oddechowa prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia żołądka i jelit	105 (32,5)	323	90 (30,7)	293	1,09 (0,77; 1,53)	0,02 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Nudności	35 (10,8)		25 (8,5)		1,30 (0,76; 2,23)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		26 (8,0)		17 (5,8)		1,42 (0,75; 2,68)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Biegunka	28 (8,7)		30 (10,2)		0,83 (0,48; 1,43)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		24 (7,4)		25 (8,5)		0,86 (0,48; 1,54)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Wymioty	21 (6,5)		19 (6,5)		1,00 (0,53; 1,91)	0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		18 (5,6)		14 (4,8)		1,18 (0,57; 2,41)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zaparcia	21 (6,5)		15 (5,1)		1,29 (0,65; 2,55)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		19 (5,9)		11 (3,8)		1,60 (0,75; 3,43)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit prowadzące do przerwania leczenia	2 (0,6)	323	0 (0,0)	293	6,75 (0,42; 108,59)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Dysfagia prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Wymioty prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)	323	0 (0,0)	293	6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zwłóknienie wątroby prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	60 (18,6)	323	39 (13,3)	293	1,49 (0,96; 2,30)	0,05 (-0,005; 0,11)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Świąd	20 (6,2)		13 (4,4)		1,42 (0,69; 2,91)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d		16 (5,0)		11 (3,8)		1,34 (0,61; 2,93)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej prowadzące do przerwania leczenia		0 (0,0)		1 (0,3)	0,12 (0,002; 6,19)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d	0 (0,0)	0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia		0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Toksyczna martwica naskórka prowadząca do przerwania leczenia	0 (0,0)		1 (0,3)		0,12 (0,002; 6,19)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	75 (23,2)		56 (19,1)		1,28 (0,87; 1,89)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Skurcze mięśni	25 (7,7)	323	15 (5,1)	293	1,55 (0,80; 3,01)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Ból pleców	20 (6,2)		17 (5,8)		1,07 (0,55; 2,09)	0,004 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
		Ból stawów	18 (5,6)		14 (4,8)		1,18 (0,57; 2,41)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ból kości prowadzący do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	102 (31,6)		95 (32,4)		0,96 (0,69; 1,35)	-0,01 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Schyłkowa choroba nerek	108 (33,4)	323	106 (36,2)	293	0,89 (0,64; 1,24)	-0,03 (-0,10; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇		88 (27,2)		77 (26,3)		1,05 (0,73; 1,50)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.		Zmniejszony współczynnik filtracji kłębuszkowej		55 (17,0)		49 (16,7)	1,02 (0,67; 1,56)	0,003 (-0,06; 0,06)	n/d

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇	Ostre uszkodzenie nerek	6 (1,9)		6 (2,0)		0,91 (0,29; 2,84)	-0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych prowadzące do przerwania leczenia	4 (1,2)		2 (0,7)		1,82 (0,33; 10,03)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇		2 (0,6)		2 (0,7)		0,91 (0,13; 6,48)	-0,0006 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.		Ostre uszkodzenie nerek prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Schyłkowa choroba nerek prowadząca do przerwania leczenia	3 (0,9)		2 (0,7)		1,36 (0,23; 8,22)	0,003 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	82 (25,4)		71 (24,2)		1,06 (0,74; 1,53)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
		Obrzęk obwodowy	36 (11,1)		31 (10,6)		1,06 (0,64; 1,76)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)	323	0 (0,0)	293	6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇		0 (0,0)		0 (0,0)		Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.		Niepowodzenie leczenia prowadzące do przerwania leczenia		1 (0,3)		0 (0,0)	6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d
<b>Badania diagnostyczne</b>										
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.		1 (0,3)	323	1 (0,3)	293	0,91 (0,06; 14,56)	-0,0003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE



Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇	Nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3)		1 (0,3)		0,91 (0,06; 14,56)	-0,0003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zmniejszony współczynnik filtracji kłębuszkowej prowadzący do przerwania leczenia	0 (0,0)		1 (0,3)		0,12 (0,002; 6,19)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>DOLOMITES</i> (Barratt 2021)	104 tyg.	Zwiększona lipaza prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3)		0 (0,0)		6,73 (0,13; 340,94)	0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										
<i>DOLOMITES</i> (EMA 2021)	b/d◇	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0 (0,0)	323	0 (0,0)	293	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

\*w suplemencie podano 255 (78,9%) i 239 (81,6%)

◇mediana czasu trwania leczenia wynosiła 50,3 tyg. w grupie ROX i 48,1 tyg. w grupie DAR

---

### 3.14.6. Zdarzenia niepożądane potwierdzone przez niezależny komitet oceniający

Do zdarzeń niepożądanych potwierdzonych przez niezależny komitet oceniający w badaniu *Barratt 2021* należały istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), do których zaliczono zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu lub/i udar oraz MACE+ obejmujące zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu, udar i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub zastoinowej niewydolności serca.

W publikacji *Barratt 2021* HR dla złożonych punktów końcowych MACE i MACE+ w analizie okresu bezpieczeństwa wyniósł odpowiednio 0,81 (95% CI: 0,52-1,25) i 0,90 (95% CI: 0,61-1,32). Wyniki te wskazują na trend korzystny dla roksadustatu. Analizy te nie miały jednak wystarczającej mocy, aby wykazać spełnienie założenia *non-inferiority* lub *superiority*.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 32.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych potwierdzonych przez niezależny komitet oceniający**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		HR* (95% CI)	p-wartość*
			n (%)	N	n (%)	N		
DOLOMITES (Barratt 2021)	104 tyg.	MACE**	38 (11,8)	323	41 (14,0)	293	0,81 (0,52; 1,25)	0,339
	W czasie trwania badania		49 (15,2)		48 (16,4)		0,89 (0,60; 1,33)	0,574
	104 tyg.	MACE+***	54 (16,7)		53 (18,1)		0,90 (0,61; 1,32)	0,583
	W czasie trwania badania		63 (19,5)		60 (20,5)		0,93 (0,65; 1,32)	0,682
	104 tyg.	Zgon^	29 (9,0)		31 (10,6)		0,83 (0,50; 1,38)	0,467
	W czasie trwania badania		40 (12,4)		38 (13,0)		0,94 (0,60; 1,46)	0,770
	104 tyg.	Zawał mięśnia sercowego	11 (3,4)		10 (3,4)		0,96 (0,41; 2,27)	NS
	W czasie trwania badania		12 (3,7)		13 (4,4)		0,81 (0,37; 1,77)	0,589
	104 tyg.	Udar	4 (1,2)		7 (2,4)		0,48 (0,14; 1,67)	NS
	W czasie trwania badania		4 (1,2)		7 (2,4)		0,47 (0,14; 1,63)	0,235
	104 tyg.	Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	0 (0,0)		1 (0,3)		n/a	n/a
	W czasie trwania badania		0 (0,0)		1 (0,3)		-	-
	104 tyg.	Zastoinowa niewydolność serca wymagająca hospitalizacji	25 (7,7)		21 (7,2)		1,08 (0,60; 1,95)	NS
	W czasie trwania badania		25 (7,7)		22 (7,5)		1,00 (0,56; 1,78)	1,000
	104 tyg.		8 (2,5)		2 (0,7)		3,63 (0,76; 17,20)	NS

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		HR* (95% CI)	p-wartość*
			n (%)	N	n (%)	N		
	W czasie trwania badania	Zakrzepica żył głębokich/ zatorowość płucna	8 (2,5)		2 (0,7)		3,63 (0,76; 17,25)	0,105
	104 tyg.	Nagły epizod nadciśnienia płucnego	5 (1,5)		5 (1,7)		0,86 (0,24; 3,00)	NS
	W czasie trwania badania		6 (1,9)		5 (1,7)		1,00 (0,30; 3,33)	0,999

\*wartości podane przez autorów badania

\*\*definiowane jako zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu i/lub udar

\*\*\*definiowane jako zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu, udar i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub zastoinowej niewydolności serca

^jeden z chorych z grupy ROX, którego datę zgonu raportowano po zakończeniu okresu obserwacji bezpieczeństwa terapii nie został uwzględniony ze względu na nieścisłości raportowania

## 3.15. Ocena bezpieczeństwa roksadustatu względem DAR u chorych leczonych wcześniej ESA

### 3.15.1. Zgony

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

W czasie 24 tygodni okresu obserwacji w badaniu *Akizawa 2021* odnotowano tylko 1 przypadek zgonu – w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 33.**  
**Częstość występowania zgonu**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Akizawa 2021</i>	24 tyg.	Zgon ogółem	0 (0,0)	131	1 (0,8)*	131	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

\*z powodu martwicy przewodu pokarmowego w 68. dniu. Badacz uznał, że przypadek martwicy przewodu pokarmowego był ciężki z powodu zgonu i niezwiązany z badanym lekiem, ponieważ chory zmarł z powodu martwicy jelit, która doprowadziła do wstrząsu septycznego. Infekcja była przyczyną zgonu

### 3.15.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

W badaniu *Akizawa 2021* ciężkie TEAE ogółem raportowano u 17,6% chorych w grupie badanej oraz u 13,0% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statycznie różnic między grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 34.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie TEAE</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ciężkie TEAE ogółem	23 (17,6)	131	17 (13,0)	131	1,43 (0,72; 2,82)	0,05 (-0,04; 0,13)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	1 (0,8)	131	4 (3,1)	131	0,24 (0,03; 2,22)	-0,02 (-0,06; 0,01)	NIE
		Zapalenie płuc	1 (0,8)		3 (2,3)		0,33 (0,03; 3,20)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
		Nieżyt żołądka i jelit	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	1 (0,8)	131	1 (0,8)	131	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		III stadium raka piersi	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Rak odbytnicy	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>Metabolizm i zaburzenia odżywiania</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	3 (2,3)	131	4 (3,1)	131	0,74 (0,16; 3,39)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
		Hiperkaliemia	1 (0,8)		1 (0,8)		1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Niedostateczna kontrola cukrzycy	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Hiperglikemia	1 (0,8)		1 (0,8)		1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Hipoglikemia	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Hiponatremia	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	2 (1,5)	131	0 (0,0)	131	7,45 (0,46; 119,68)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
		Niedrożność tętnicy mózgowej	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Omdlenie	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	131	1 (0,8)	131	0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Neurosensoryczna głuchota	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zaburzenia serca</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	2 (1,5)	131	2 (1,5)	131	1,00 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
		Zastoinowa niewydolność serca	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Niewydolność serca	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Ostra niewydolność serca	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Zwężenie tętnicy wieńcowej	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Niedokrwienie mięśnia sercowego	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	1 (0,8)	131	0 (0,0)	131	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Zakrzepica żylna kończyny	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	1 (0,8)	131	0 (0,0)	131	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Aspiracyjne zapalenie płuc	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Zatorowość płucna	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	4 (3,1)	131	2 (1,5)	131	2,03 (0,37; 11,29)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
		Krwotok wrzodowy dwunastnicy	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Krwotok wrzodowy żołądka	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Martwica przewodu pokarmowego	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Przepuklina pachwinowa	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Ostre zapalenie trzustki	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Mechaniczna niedrożność jelit	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Polip jelita grubego	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>									

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	1 (0,8)	131	0 (0,0)	131	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Ostre zapalenie wątroby	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	1 (0,8)	131	1 (0,8)	131	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Pirofosforan chondrokalcynyzy	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Oslabienie mięśni	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	9 (6,9)	131	6 (4,6)	131	1,54 (0,53; 4,45)	0,02 (-0,03; 0,08)	NIE
		Przewlekła choroba nerek	7 (5,3)		4 (3,1)		1,79 (0,51; 6,28)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
		Azotemia	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Niewydolność nerek	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Uszkodzenie nerek	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
		Schyłkowa niewydolność nerek	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	1 (0,8)	131	0 (0,0)	131	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Zwiększona liczba eozynofiliów	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	1 (0,8)	131	1 (0,8)	131	1,00 (0,06; 16,16)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Złamanie szyjki kości udowej	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Złamanie kości ramiennej	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Krwiak podtwardówkowy	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>									
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	131	0 (0,0)	131	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Chirurgiczny przeciek naczyniowy	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE



---

### **3.15.3. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia**

W czasie 24 tygodni TEAE ogółem odnotowano u około 79% chorych w grupie badanej oraz 70% chorych w grupie kontrolnej, natomiast TEAE prowadzące do przerwania leczenia raportowano u 11,5% chorych w grupie ROX oraz 5,3% chorych w grupie kontrolnej. W obu przypadkach różnic między grupami były nieistotne statystycznie.

Istotne statystycznie różnice między grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowano jedynie w przypadku zaburzeń żołądka i jelit ogółem, które to wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. W przypadku wszystkich pozostałych zgłaszanych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 35.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>TEAE</b>										
Akizawa 2021	24 tyg.	TEAE ogółem	103 (78,6)	131	92 (70,2)	131	1,56 (0,89; 2,73)	0,08 (-0,02; 0,19)	n/d	NIE
		TEAE prowadzące do przerwania leczenia*	15 (11,5)		7 (5,3)		2,29 (0,90; 5,82)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	42 (32,1)	131	48 (36,6)	131	0,82 (0,49; 1,36)	-0,05 (-0,16; 0,07)	n/d	NIE
		Zapalenie nosogardzieli	25 (19,1)		34 (26,0)		0,67 (0,37; 1,21)	-0,07 (-0,17; 0,03)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc	4 (3,1)		4 (3,1)		1,00 (0,24; 4,09)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Nieżyt żołądka i jelit	5 (3,8)		1 (0,8)		5,16 (0,59; 44,78)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
		Zapalenie pęcherza	0 (0,0)		2 (1,5)		0,13 (0,01; 2,16)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła	0 (0,0)		1 (0,8)		0,14 (0,008; 6,82)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>										
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	15 (11,5)	131	16 (12,2)	131	0,93 (0,44; 1,97)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
		Hiperkaliemia	5 (3,8)		5 (3,8)		1,00 (0,28; 3,54)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Hipoglikemia	1 (0,8)		0 (0,0)		7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	16 (12,2)	131	9 (6,9)	131	1,89 (0,80; 4,44)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
		Ból głowy	3 (2,3)		4 (3,1)		0,74 (0,16; 3,39)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	5 (3,8)	131	6 (4,6)	131	0,83 (0,25; 2,78)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
		Nadciśnienie	3 (2,3)		5 (3,8)		0,59 (0,14; 2,52)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	32 (24,4)	131	19 (14,5)	131	1,91 (1,02; 3,57)	0,10 (0,004; 0,19)	NNH=10 (5; 250)	TAK
		Zaparcia	5 (3,8)		4 (3,1)		1,26 (0,33; 4,80)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
		Biegunka	3 (2,3)		5 (3,8)		0,59 (0,14; 2,52)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
		Próchnica zębów	3 (2,3)		1 (0,8)		3,05 (0,31; 29,68)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		Nudności	5 (3,8)		1 (0,8)		5,16 (0,59; 44,78)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	7 (5,3)	131	11 (8,4)	131	0,62 (0,23; 1,64)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE
		Wyprysk	1 (0,8)		3 (2,3)		0,33 (0,03; 3,20)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	12 (9,2)	131	13 (9,9)	131	0,92 (0,40; 2,09)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
		Ból pleców	4 (3,1)		5 (3,8)		0,79 (0,21; 3,02)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>										
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	15 (11,5)	131	13 (9,9)	131	1,17 (0,54; 2,58)	0,02 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
		PchN	9 (6,9)		9 (6,9)		1,00 (0,38; 2,60)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	13 (9,9)	131	13 (9,9)	131	1,00 (0,44; 2,25)	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
		Obrzęk obwodowy	5 (3,8)		4 (3,1)		1,26 (0,33; 4,80)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
		Gorączka	5 (3,8)		4 (3,1)		1,26 (0,33; 4,80)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>										
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	8 (6,1)	131	6 (4,6)	131	1,36 (0,46; 4,02)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		Wzrost stężenia potasu we krwi	0 (0,0)		4 (3,1)		0,13 (0,02; 0,95)	-0,03 (-0,06; 0,00)	n/d	NIE
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										
Akizawa 2021	24 tyg.	Ogółem	15 (11,5)	131	10 (7,6)	131	1,56 (0,68; 3,62)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
		Stłuczenie	4 (3,1)		2 (1,5)		2,03 (0,37; 11,29)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE

---

\*Na zakończenie 24. tyg., PChN była jedynym TEAE prowadzącym do przerwania leczenia raportowanym u  $\geq 2$  chorych w grupie badanej i kontrolnej (odpowiednio 4,6% [6/131 chorych] i 3,1% [4/131 chorych])

---

### 3.15.4. Krwotok siatkówkowy

Nowy lub pogarszający się krwotok siatkówkowy w całym okresie leczenia stwierdzono u około 31% chorych w grupie badanej i około 40% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Znamiennej statystycznie różnicę, na korzyść grup badanej) odnotowano jednak dla 2 okresów obserwacji tj. dla 24 tyg. w porównaniu z wartością początkową i dla końca 24. tyg.

Istotnych statystycznie różnic nie wykazano między grupami dla żadnego z okresów obserwacji w podgrupie chorych z jednym lub więcej krwotoków siatkówkowych na początku badania. W podgrupie chorych bez krwotoków siatkówkowych na początku badania dla 2 okresów obserwacji tj. dla 24 tyg. w porównaniu z wartością początkową i dla końca 24. tyg. wystąpienie nowego lub pogarszającego się krwotoku siatkówkowego odnotowano znamienne statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż badanej.

W odniesieniu do badań okulistycznych, według oceny badacza i po centralnej ocenie dokonanej przez niezależny panel ekspertów, w badaniu nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie wyników. Nie stwierdzono klinicznie istotnych średnich zmian od 0. tygodnia w całkowitej liczbie krwotoków siatkówkowych ani w grupie badanej ani w kontrolnej podczas każdej wizyty do 24. tygodnia i/lub pod koniec tygodnia 24. W badaniu OCT nie zaobserwowano żadnych klinicznie znaczących zmian grubości siatkówki, ocenianych przez niezależnych, zaślepionych centralnych recenzentów, od tygodnia 0. do tygodnia 24. i/lub do końca tygodnia 24. w żadnej z grup leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 36.**  
**Częstość występowania nowego lub pogarszającego się krwotoku siatkówkowego**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	ROX		DAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Akizawa 2021	Cały okres leczenia (24 tyg.)	Nowy lub pogarszający się krwotok siatkówkowy	Ogółem	38 (31,4)	121	51 (39,8)	128	0,69 (0,41; 1,17)	-0,08 (-0,20; 0,03)	n/d	NIE
	12 tyg. w porównaniu z wartością początkową			27 (23,9)	113	32 (25,8)	124	0,90 (0,50; 1,63)	-0,02 (-0,13; 0,09)	n/d	NIE
	24 tyg. w porównaniu z wartością początkową			21 (20,2)	104	41 (33,9)	121	0,49 (0,27; 0,91)	-0,14 (-0,25; -0,02)	8 (4; 50)	TAK
	Koniec 24. tyg.			26 (21,5)	121	44 (34,4)	128	0,52 (0,30; 0,92)	-0,13 (-0,24; -0,02)	8 (5; 50)	TAK
	Cały okres leczenia (24 tyg.)		8 (12,9)	62	18 (25,0)	72	0,44 (0,18; 1,11)	-0,12 (-0,25; 0,01)	n/d	NIE	
	12 tyg. w porównaniu z wartością początkową		6 (10,2)	59	8 (11,6)	69	0,86 (0,28; 2,65)	-0,01 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE	
	24 tyg. w porównaniu z wartością początkową		3 (5,4)	56	13 (19,4)	67	0,24 (0,06; 0,87)	-0,14 (-0,25; -0,03)	8 (4; 34)	TAK	
	Koniec 24. tyg.		4 (6,5)	62	15 (20,8)	72	0,26 (0,08; 0,84)	-0,14 (-0,26; -0,03)	8 (4; 34)	TAK	
	Cały okres leczenia (24 tyg.)		30 (50,8)	59	33 (58,9)	56	0,72 (0,34; 1,51)	-0,08 (-0,26; 0,10)	n/d	NIE	
	12 tyg. w porównaniu z wartością początkową		21 (38,9)	54	24 (43,6)	55	0,82 (0,38; 1,76)	-0,05 (-0,23; 0,14)	n/d	NIE	
	24 tyg. w porównaniu z wartością początkową		18 (37,5)	48	28 (51,9)	54	0,56 (0,25; 1,23)	-0,14 (-0,33; 0,05)	n/d	NIE	
	Koniec 24. tyg.		22 (37,3)	59	29 (51,8)	56	0,55 (0,26; 1,16)	-0,14 (-0,32; 0,03)	n/d	NIE	

### 3.15.5. Pozostałe parametry

Nie odnotowano w badaniu istotnych klinicznie zmian w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych lub 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu.

### 3.15.6. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia

Po 24 tygodniach terapii średnia (SD) wartość odsetka chorych przestrzegających zaleceń dotyczących leczenia wyniosła 98,60 (3,73)% w grupie ROX oraz 100,00 (0,00)% w grupie DAR. Na podstawie dostępnych danych określenie istotności różnicy między grupami nie było możliwe.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 37.**  
**Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX		DAR		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Akizawa 2021</i>	24 tyg.	Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia [%]	98,60 (3,73)	131	100,00 (0,00)	131	Nieemożliwe do obliczenia	b/d



## 3.16. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa roksadustatu u chorych leczonych wcześniej ESA

### 3.16.1. Zgony

W okresie od 44-52 tyg. nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w badaniu *Akizawa 2021*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 38.**  
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX	
			n (%)	N
<i>Akizawa 2021</i>	44-52 tyg.	Zgon	0 (0,0)	131

### 3.16.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie przedłużonego okresu obserwacji ciężkie TEAE ogółem odnotowano w badaniu u 26,0% chorych. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń u chorych najczęściej występowały zaburzenia nerek i dróg moczowych (9,9%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania (u 3,8% chorych każde).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 39.**  
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX	
			n (%)	N
<b>Ciężkie TEAE</b>				
<i>Akizawa 2021</i>	44-52 tyg.	Ciężkie TEAE ogółem	34 (26,0)	131
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>Akizawa 2021</i>	44-52 tyg.	Ogółem	5 (3,8)	131
		Zapalenie płuc	2 (1,5)	
		Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,8)	
		Zapalenie żołądka i jelit	0 (0,0)	
		Zakażenie dróg moczowych	1 (0,8)	
		Zakażenie bakteryjne	1 (0,8)	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX	
			n (%)	N
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	1 (0,8)	131
		III stadium raka piersi	1 (0,8)	
		Rak z komórek przejściowych	0 (0,0)	
		Rak prostaty	0 (0,0)	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	5 (3,8)	131
		Hiperkalemia	2 (1,5)	
		Hipoglikemia	2 (1,5)	
		Odwodnienie	1 (0,8)	
		Niewłaściwie kontrolowana cukrzyca	0 (0,0)	
		Hiperglikemia	1 (0,8)	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	3 (2,3)	131
		Niedrożność tętnicy mózgowej	1 (0,8)	
		Omdlenie	1 (0,8)	
		Zawroty głowy związane z OUN	1 (0,8)	
<b>Zaburzenia serca</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	4 (3,1)	131
		Zastoinowa niewydolność serca	3 (2,3)	
		Ostra niewydolność serca	1 (0,8)	
		Przewlekła niewydolność serca	0 (0,0)	
		Niedokrwienie mięśnia sercowego	0 (0,0)	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	2 (1,5)	131
		Tętniak aorty	1 (0,8)	
		Zakrzepica żylna kończyny	1 (0,8)	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	1 (0,8)	131
		Aspiracyjne zapalenie płuc	1 (0,8)	
		Obrzęk obwodowy	0 (0,0)	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	4 (3,1)	131

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX	
			n (%)	N
		Krwotok wrzodowy dwunastnicy	1 (0,8)	
		Zapalenie jelit	0 (0,0)	
		Krwotok wrzodowy żołądka	1 (0,8)	
		Przepuklina pachwinowa	1 (0,8)	
		Ostre zapalenie trzustki	1 (0,8)	
		Polip jelita grubego	0 (0,0)	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	2 (1,5)	131
		Zaburzenia czynności wątroby	1 (0,8)	
		Ostre zapalenie wątroby	1 (0,8)	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	2 (1,5)	131
		Zapalenie stawów związane z dną	1 (0,8)	
		Oslabienie mięśni	1 (0,8)	
		Zapalenie kości i stawów	0 (0,0)	
		Martwica kości	0 (0,0)	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	13 (9,9)	131
		PChN	10 (7,6)	
		Uszkodzenie nerek	1 (0,8)	
		Niewydolność nerek	1 (0,8)	
		Schyłkowa niewydolność nerek	1 (0,8)	
<b>Badania diagnostyczne</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	1 (0,8)	131
		Zwiększona liczba eozynofiliów	1 (0,8)	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	2 (1,5)	131
		Złamanie szyjki kości udowej	1 (0,8)	
		Złamanie kości ramiennej	0 (0,0)	
		Okłuzja sztucznej przetoki	1 (0,8)	
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	131
		Chirurgiczny przeciek naczyniowy	0 (0,0)	

### 3.16.3. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

Dla okresu obserwacji od 44 do 52 tyg. w grupie stosującej ROX zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u około 88% chorych, w tym u około 20% raportowano TEAE prowadzące do przerwania leczenia. W ramach poszczególnych zdarzeń u chorych najczęściej występowały zapalenie nosogardzieli (26,0%) i PChN (11,5%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX	
			n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia</b>				
<i>Akizawa 2021</i>	44-52 tyg.	TEAE ogółem	115 (87,8)	131
		TEAE prowadzące do przerwania leczenia	26 (19,8)	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>Akizawa 2021</i>	44-52 tyg.	Ogółem	60 (45,8)	131
		Zapalenie nosogardzieli	34 (26,0)	
		Zapalenie oskrzeli	5 (3,8)	
		Nieżyt żołądka i jelit	6 (4,6)	
		Zapalenie płuc	6 (4,6)	
		Zapalenie pęcherza	0 (0,0)	
		Grypa	4 (3,1)	
		Zapalenie gardła	0 (0,0)	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				
<i>Akizawa 2021</i>	44-52 tyg.	Ogółem	27 (20,6)	131
		Hiperkaliemia	10 (7,6)	
		Hipoglikemia	3 (2,3)	
		Kwasica metaboliczna	5 (3,8)	
		Hiperfosfatemia	4 (3,1)	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>				
<i>Akizawa 2021</i>	44-52 tyg.	Ogółem	6 (4,6)	131
		Bezsensowność	4 (3,1)	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
<i>Akizawa 2021</i>	44-52 tyg.	Ogółem	18 (13,7)	131
		Ból głowy	4 (3,1)	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX	
			n (%)	N
<b>Zaburzenia serca</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	11 (8,4)	131
		Zastoinowa niewydolność serca	4 (3,1)	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	10 (7,6)	131
		Kaszel	0 (0,0)	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	50 (38,2)	131
		Zaparcia	11 (8,4)	
		Biegunka	10 (7,6)	
		Nudności	7 (5,3)	
		Próchnica zębów	4 (3,1)	
		Przewlekłe zapalenie żołądka	4 (3,1)	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	17 (13,0)	131
		Świąd	3 (2,3)	
		Wyprysk	3 (2,3)	
		Wysypka	2 (1,5)	
		Zaburzenia naczyniowe	7 (5,3)	
		Nadciśnienie	4 (3,1)	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	20 (15,3)	131
		Ból pleców	6 (4,6)	
		Zapalenie kości i stawów	0 (0,0)	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	27 (20,6)	131
		PChN	15 (11,5)	
		Uszkodzenie nerek	4 (3,1)	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	18 (13,7)	131
		Obrzęk obwodowy	7 (5,3)	
		Obrzęk z powodu choroby nerek	4 (3,1)	
		Gorączka	5 (3,8)	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>				
Akizawa 2021	44-52 tyg.	Ogółem	20 (15,3)	131
		Kontuzja	6 (4,6)	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX	
			n (%)	N
		Otarcie skóry	4 (3,1)	

### 3.16.4. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia

Dla przedłużonego okresu obserwacji średnie przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia wynosiło 98,46%.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 41.**  
**Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	ROX	
			Średnia (SD)	N
<i>Akizawa 2021</i>	44-52 tyg.	Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia [%]	98,46 (3,66)	131

### 3.16.5. Pozostałe parametry

Nie odnotowano w badaniu istotnych klinicznie zmian w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych lub 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu.

### 3.17. Ocena bezpieczeństwa roksadustatu względem ESA lub placebo na podstawie metaanalizy badań

Bezpieczeństwo roksadustatu zostało ocenione na podstawie wtórnego badania *Tang 2021*. Do przeglądu włączono 8 randomizowanych badań klinicznych oceniających roksadustat względem ESA lub placebo w populacji niedializowanych chorych na PChN. W analizie uwzględniono łącznie 5 353 chorych, w tym 3 039 chorych w ramieniu roksadustatu i 2 314 chorych w ramieniu kontrolnym (ESA lub placebo).

Bezpieczeństwo roksadustatu zostało ocenione względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*);
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *serious treatment-emergent adverse events*);
- ⊗ zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym:
  - ⊗ zgon z dowolnej przyczyny;
  - ⊗ zawał mięśnia sercowego;
  - ⊗ niestabilna dławica piersiowa;
  - ⊗ zastoinowa niewydolność serca.

Podsumowanie wyników bezpieczeństwa roksadustatu (TEAE i ciężkie TEAE) u niedializowanych chorych na PChN na podstawie metaanalizy badań zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 42.**

**Podsumowanie wyników bezpieczeństwa roksadustatu u niedializowanych chorych z niedokrwistością związaną z PChN na podstawie metaanalizy badań**

Punkt końcowy	Liczba badań włączonych do metaanalizy	Liczba chorych	OR (95% CI)	Istotność statystyczna
TEAE	8	5 353	1,12 (0,95; 1,33)	NIE p=0,18
Ciężkie TEAE	8	5 353	1,15 (1,02; 1,29)	TAK p=0,02

Źródło: opracowano na podstawie *Tang 2021*

Szczegóły zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

### 3.17.1. Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia

Dane przedstawione w publikacji *Tang 2021* wskazują, że w przypadku populacji niedializowanych chorych na PChN, zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u 2 634 (86,7%) chorych spośród 3 039 leczonych roksadustatem oraz u 2 012 (86,9%) chorych spośród 2 314 otrzymujących ESA lub placebo. Na podstawie wykonanej przez autorów badania metaanalizy, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między roksadustatem a ESA lub placebo pod względem częstości występowania TEAE (OR=1,12; 95% CI: 0,95; 1,33, p=0,18). Należy podkreślić, że nie stwierdzono także heterogeniczności wyników przeprowadzonej metaanalizy (wartość  $I^2=0$ ), w żadnym z włączonych badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ramionami.

Szczegóły dotyczące metaanalizy zaprezentowano poniżej.

#### Rysunek 16.

#### Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na częstość występowania TEAE u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań



Źródło: *Tang 2021*

Autorzy publikacji *Tang 2021* przeprowadzili dodatkowo analizę wrażliwości dotyczącą częstości występowania TEAE u niedializowanych chorych z PChN leczonych roksadustatem w porównaniu z placebo. Z metaanalizy wykluczono jedno nieopublikowane<sup>15</sup> badanie kliniczne *DOLOMITES*, w którym oceniano bezpieczeństwo ROX względem DAR. Nie wpłynęło to jednak na zmianę wyników metaanalizy. TEAE odnotowano u 2 338 (86,1%) spośród 2 716 chorych leczonych ROX oraz u 1 741 (86,1%) spośród 2 021 chorych

<sup>15</sup> badanie *DOLOMITES* nie było dostępne w formie pełnotekstowej podczas opracowywania metaanalizy *Tang 2021*, opublikowane wyniki badania zostały przedstawione w niemieckim raporcie



otrzymujących PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 7.1 (7.1.2).

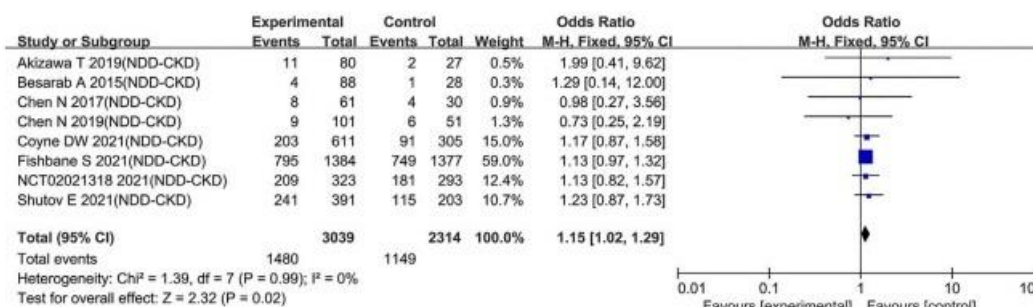
### 3.17.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia

W ramach analizy raportowano również częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Ciężkie TEAE raportowano u 1 480 (48,7%) chorych spośród 3 039 leczonych roksadustatem oraz u 1 149 (49,7%) chorych spośród 2 314 otrzymujących ESA lub placebo. Wykonana przez autorów badania metaanaliza wykazała, że ciężkie TEAE występowały istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych roksadustatem niż w grupie chorych stosujących ESA lub placebo (OR=1,15; 95% CI: 1,02; 1,29, p=0,02). Należy jednak zwrócić uwagę, że różnica częstości występowania ciężkich TEAE między ramieniem roksadustatu a ramieniem kontrolnym (ESA lub placebo) w żadnym z 8 włączonych badań nie różniła się istotnie statystycznie, ponadto nie stwierdzono heterogeniczności wyników przeprowadzonej metaanalizy (wartość  $I^2=0$ ).

Szczegóły dotyczące metaanalizy zaprezentowano poniżej.

#### Rysunek 17.

#### Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na częstość występowania ciężkich TEAE u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań



Źródło: Tang 2021

Autorzy publikacji Tang 2021 przeprowadzili dodatkowo analizę wrażliwości dotyczącą częstości występowania ciężkich TEAE u niedializowanych chorych z PChN leczonych roksadustatem w porównaniu z placebo. Z metaanalizy wykluczono jedno nieopublikowane badanie kliniczne DOLOMITES, w którym oceniano bezpieczeństwo ROX względem DAR. Ciężkie TEAE odnotowano u 1 271 (46,8%) spośród 2 716 chorych leczonych ROX oraz u 968

---

(47,9%) spośród 2 021 chorych otrzymujących PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 7.1 (7.1.2).

### **3.17.3. Zdarzenia sercowo-naczyniowe**

W ramach oceny bezpieczeństwa roksadustatu u niedializowanych chorych z PChN przeprowadzono także analizę częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym wystąpienie zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej oraz zastoinowej niewydolności serca.

Zgon z dowolnej przyczyny odnotowano u 329 (18,5%) chorych spośród 1 775 leczonych roksadustatem oraz u 265 (16,8%) chorych spośród 1 580 otrzymujących ESA lub placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Spośród 2 098 chorych otrzymujących roksadustat i 1 873 chorych stosujących ESA lub placebo zawał mięśnia sercowego zgłoszono u odpowiednio 25 (1,2%) oraz 16 (0,9%) chorych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zawału mięśnia sercowego między ramieniem roksadustatu a ramieniem kontrolnym (ESA lub placebo).

Niestabilną dławicę piersiową odnotowano u 10 (0,6%) chorych spośród 1 775 leczonych roksadustatem oraz u 11 (0,7%) chorych spośród 1 580 otrzymujących ESA lub placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

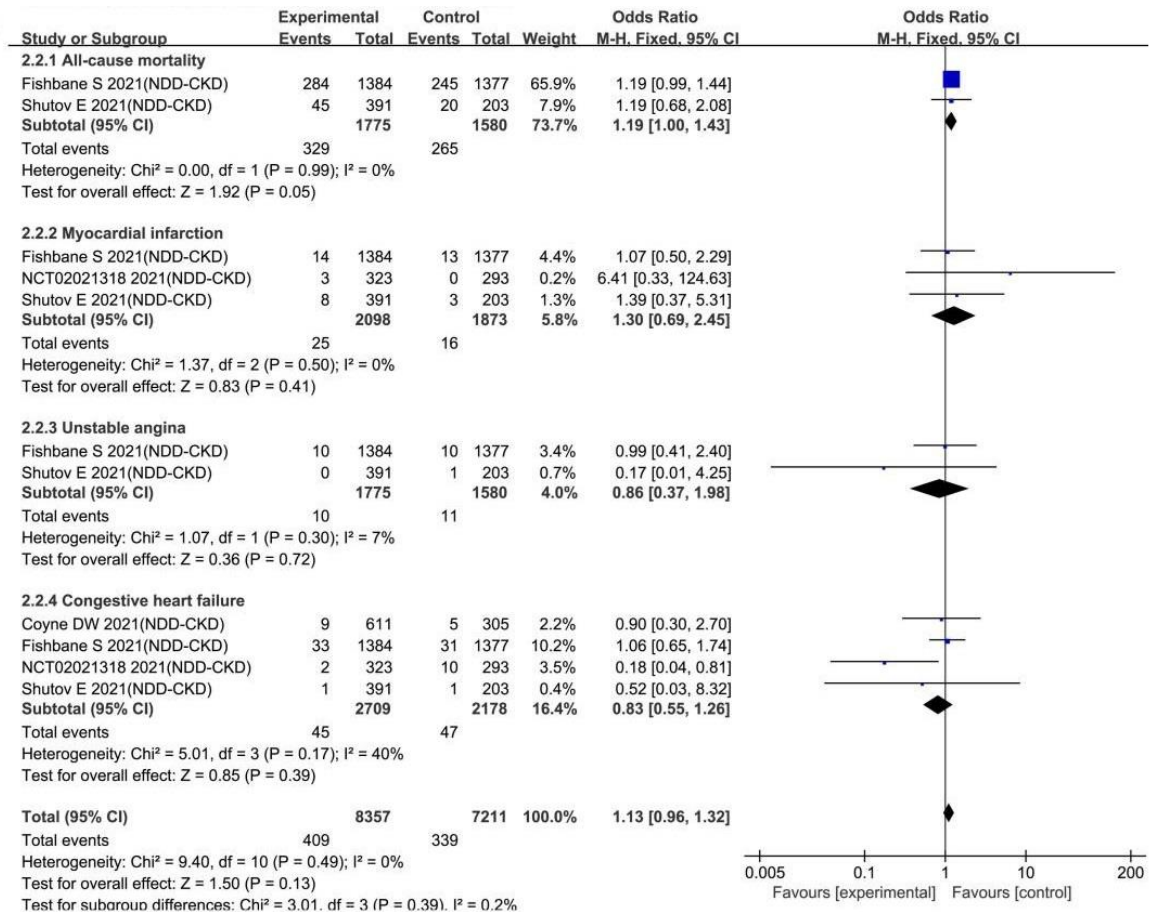
Zastoinową niewydolność serca odnotowano u 45 (1,7%) chorych spośród 2 709 leczonych roksadustatem oraz u 47 (2,2%) chorych spośród 2 178 otrzymujących ESA lub placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegóły zaprezentowano poniżej.

---

**Rysunek 18.**

**Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań**



Źródło: Tang 2021

---

### 3.18. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego Evrenzo® w analizowanej populacji docelowej przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2021 roku [EMA EPAR 2021]. Ze względu na fakt, iż przedmiotem niniejszego wniosku jest stosowanie roksadustatu u dorosłych niedializowanych chorych z niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek, w niniejszym rozdziale nie uwzględniono informacji odnoszących się do chorych dializowanych.

Korekta i utrzymanie odpowiedniego stężenia hemoglobiny są istotne klinicznie, ponieważ wiążą się z poprawą jakości życia poprzez złagodzenie objawów takich jak: zmęczenie, duszność, bezsenność, letarg, bóle i zawroty głowy, brak koncentracji/funkcjonowania poznawczego. Uważa się, że korekta stężenia hemoglobiny prowadzi do zmniejszenia ryzyka chorobowości i ogólnej śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, a ponadto może zapobiec stosowaniu przetoczeń czerwonych krwinek.

U niedializowanych chorych stopień nasilenia niedokrwistości wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania choroby nerek. Postępowanie terapeutyczne w przypadku rozpoznania niedokrwistości jest u tych chorych zindywidualizowane, ale stosowanie żelaza może być wystarczające u znacznego odsetka chorych i tym samym wykluczyć ogólną potrzebę stosowania terapii ESA. Ze względu na **wyraźną poprawę stężenia hemoglobiny** u chorych otrzymujących roksadustat, potrzeba zastosowania leczenia ratunkowego w tej grupie była mniejsza niż w przypadku chorych otrzymujących placebo, o czym świadczy konieczność przetoczenia krwi i dożylnego stosowania żelaza lub terapii ESA u chorych w ramieniu kontrolnym. Nie wykazano wpływu na opóźnienie pogorszenia czynności nerek, przy czym należy zaznaczyć, że może to wynikać ze zbyt krótkiego okresu obserwacji w jakim oceniano zmianę tego punktu końcowego. W badaniu zaobserwowano porównywalny z terapią ESA wpływ roksadustatu na stężenie hemoglobiny oraz poprawę jakości życia, przy czym dane te są ograniczone w zestawieniu z danymi wygenerowanymi dla porównania roksadustatu z placebo.

Ponadto, w przypadku stosowania roksadustatu pojawia się pewien efekt mobilizacji żelaza, co stanowi potencjalną przewagę nad terapią ESA, ponieważ u chorych leczonych roksadustatem potrzeba dożylnego podawania żelaza była mniejsza niż u chorych otrzymujących ESA. To z kolei może prowadzić do obniżenia ryzyka rzadkich, potencjalnie zagrażających życiu ciężkich reakcji alergicznych związanych z dożylnym stosowaniem

---

---

żelaza. Należy zaznaczyć, że odpowiedni poziom żelaza może być nadal konieczny w trakcie podawania roksadustatu, aby zapobiec hiporeaktywności. Zaobserwowano bowiem zmniejszoną skuteczność roksadustatu u chorych z niewłaściwym poziomem żelaza.

W grupie chorych niedializowanych zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych oraz zwiększone ryzyko śmiertelności w przypadku stosowania roksadustatu w porównaniu z placebo, co równoważy obserwowane korzystne działanie hematologiczne. W dokumencie EMA podkreślono, że interpretacja tych wyników jest skomplikowana. Najlepsze dostępne dane pochodzą z randomizowanych badań oceniających korekcję stężenia hemoglobiny, w których porównywano roksadustat z ESA, zarówno u chorych niedializowanych, jak i dializowanych i w których charakterystyka wyjściowa i utrata chorych z badania w każdej z grup były podobne. Wskazują one na porównywalne ryzyko wystąpienia MACE i śmiertelności. W oparciu o dostępne dane zaproponowano, aby leczenie roksadustatem było ograniczone do populacji chorych, którzy kwalifikowaliby się do terapii ESA.

Zwiększona skłonność do zakrzepicy żyłnej wydaje się być związana z leczeniem roksadustatem, o czym może świadczyć zwiększona częstość występowania zdarzeń niepożądanych w postaci zakrzepicy żył głębokich, zakrzepicy dostępu naczyniowego i prawdopodobnie zwiększonego ryzyka zatorowości płucnej, chociaż zdarzenia te są ograniczone. Większa skłonność do zakrzepicy żyłnej jest najbardziej widoczna u chorych niedializowanych leczonych roksadustatem w porównaniu do placebo. Podawanie roksadustatu doustnie trzy razy w tygodniu zapewnia korzyść i wygodę w porównaniu z terapią ESA podawaną dożylnie lub podskórną, zwłaszcza u chorych niedializowanych i dializowanych otrzewnowo bez standardowego dostępu (tętniczo-żylnego), chociaż w przypadku doustnego podawania roksadustatu obserwowano zwiększoną liczbę zdarzeń żołądkowo-jelitowych zarówno w porównaniu z placebo, jak i z terapią ESA. Niemniej jednak wydaje się, że nie powodowało to istotnych problemów z tolerancją, ponieważ przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych było generalnie ograniczone.

Poza kwestiami bezpieczeństwa wskazanymi powyżej, w przypadku roksadustatu zidentyfikowano również kilka innych typowych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania ESA, chociaż nie wszystkie zostały jeszcze uwzględnione w ChPL (np. hiperkaliemia, zaostrzenie nadciśnienia tętniczego). Ponadto nie udało się jednoznacznie powiązać zwiększonego ryzyka zakażeń z leczeniem roksadustatem. Co więcej zaobserwowano zwiększenie ekspozycji na statyny podczas jednoczesnego stosowania

---

roksadustatu, chociaż nie udało się określić żadnego wpływu na typowe działania niepożądane związane ze statynami, takie jak miopatia. Roksadustat, podobnie jak leki z grupy ESAs, może potencjalnie wpływać na rozwój nowotworu, przy czym należy podkreślić że obszerne dane niekliniczne nie wskazują na występowanie takiego efektu. W głównych badaniach klinicznych również nie stwierdzono odchyień w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z występowaniem nowotworów.

Wykazano, że korekta i utrzymanie odpowiedniego stężenia hemoglobiny osiągnięte u chorych leczonych doustnym roksadustatem są lepsze w porównaniu ze standardową opieką u chorych niedializowanych i porównywalne z wynikami, które można osiągnąć poprzez podanie ESA podskórnym lub dożylnym u chorych niedializowanych. U chorych niedializowanych roksadustat wykazywał porównywalną poprawę jakości życia w porównaniu z terapią ESA, natomiast w porównaniu z placebo niemożliwe było jednoznaczne stwierdzenie poprawy jakości życia. Należy zaznaczyć, że poprawa parametrów laboratoryjnych i (prawdopodobnie) poprawa objawowa, którym jak wskazują wyniki towarzyszy lepsza mobilizacja żelaza po zastosowaniu roksadustatu u chorych z przewlekłą chorobą nerek z niedokrwistością, przeważa nad możliwym ryzykiem dla bezpieczeństwa w przypadku tych osób, dla których ryzyko sercowo-naczyniowe i ryzyko śmiertelności jest wystarczająco poznane. Tę grupę stanowią chorzy, którzy zgodnie ze standardowym schematem kwalifikowaliby się do terapii ESA, ponieważ ryzyko można oszacować z wystarczającą pewnością, a korzyść z terapii ESA przeważa nad potencjalnym ryzykiem. W związku z tym stosowanie roksadustatu u chorych niedializowanych z niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek należy ograniczyć do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ESA.

**Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Evrenzo® w leczeniu objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek oceniono jako korzystny.**

### **3.19. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ ChPL Evrenzo® [ChPL Evrenzo®];
- ⊕ CHMP 2021 [CHMP 2021];
- ⊕ FDA 2021 [FDA 2021, FDA 2021a];

- ⊗ dane ze strony internetowej WHO UMC.

### 3.19.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 3.19.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Ryzyko sercowo-naczyniowe i śmiertelność

Ryzyko sercowo-naczyniowe i śmiertelność w przypadku leczenia roksadustatem jest porównywalne z ryzykiem, jakie występuje w przypadku leczenia środkami stymulującymi erytropoezę. Ponieważ w przypadku chorych z niedokrwistością w PChN, niepoddawanych dializie ryzyko to nie mogło być oszacowane z wystarczającą pewnością w porównaniu z PLC, decyzja o leczeniu tych chorych roksadustatem powinna opierać się na podobnych wytycznych, które miałyby zastosowanie przed leczeniem za pomocą ESA. Zidentyfikowano również kilka czynników, które mogą zwiększać to ryzyko, jak np. brak odpowiedzi na leczenie czy zmiana leczenia ustabilizowanych poprzez terapię ESA, dializowanych chorych. W przypadku braku odpowiedzi, leczenia roksadustatem nie należy kontynuować dłużej niż 24 tygodnie od momentu jego rozpoczęcia. Konwersję chorych dializowanych, stabilnych podczas leczenia ESA, należy rozważać tylko wtedy, gdy istnieje uzasadniony dla tego powód kliniczny. W przypadku chorych niedializowanych, a ustabilizowanych na ESA nie można było oszacować ryzyka takiej terapii (nie przeprowadzono takich badań)<sup>16</sup>. Decyzję o leczeniu tych chorych roksadustatem należy podejmować po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka dla danego chorego.

##### Zakrzepowe zdarzenia naczyniowe

Zgłaszane ryzyko wystąpienia zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (TVE, ang. *thrombotic vascular events*) należy porównać z korzyściami, wynikającymi z leczenia roksadustatem, szczególnie u chorych z istniejącymi wcześniej czynnikami ryzyka wystąpienia TVE, w tym otyłością i wcześniejszymi incydentami zakrzepowymi (np. zakrzepicą żył głębokich, czy zatorowością płucną). Zakrzepicę żył głębokich zgłaszano jako częstą, a zatorowość płucną jako niezbyt częstą wśród chorych w badaniach klinicznych. Większość zdarzeń była ciężka.

<sup>16</sup> w ChPL nie uwzględniono badania *Akizawa 2021* przedstawionego w ramach niniejszego raportu

Zakrzepica dostępu naczyniowego (VAT, ang. *vascular access thrombosis*) była bardzo częstym zdarzeniem niepożądanym wśród dializowanych chorych z PChN. U dializowanych chorych z PChN, częstość występowania zakrzepicy przy leczeniu roksadustatem była największa w ciągu pierwszych 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, przy wartościach Hb powyżej 12 g/dl i przy wzroście Hb o ponad 2 g/dl w ciągu 4 tygodni. Zaleca się monitorowanie stężenia Hb i dostosowanie dawki zgodnie z wytycznymi, aby uniknąć stężenia Hb powyżej 12 g/dl i wzrostu Hb o więcej niż 2 g/dl w ciągu 4 tygodni.

Chorzy z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi TVE powinni być niezwłocznie zbadani i leczeni zgodnie ze standardem opieki medycznej. Decyzja o przerwaniu lub odstawieniu leczenia powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka dla danego chorego.

### **Napady drgawkowe**

Napady drgawkowe były zgłaszane jako częste wśród chorych w badaniach klinicznych otrzymujących roksadustat. Roksadustat należy stosować ostrożnie u chorych, u których w wywiadzie występowały drgawki lub napady, padaczka lub stany chorobowe związane z predyspozycją do napadów drgawkowych, takie jak zakażenia OUN. Decyzję o przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia należy podejmować po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka dla indywidualnego chorego.

### **Ciężkie zakażenia**

Najczęściej zgłaszanymi poważnymi zakażeniami były zapalenie płuc i zakażenia dróg moczowych. Chorzy z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zakażenia powinni być niezwłocznie zbadani i leczeni zgodnie ze standardem opieki medycznej.

### **Posocznica**

Posocznica była jednym z najczęściej zgłaszanych ciężkich zakażeń i obejmowała zdarzenia śmiertelne. Chorzy z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi posocznicy (np. zakażenie, które rozprzestrzeniło się w całym organizmie z niskim ciśnieniem krwi i potencjalną niewydolnością narządową) powinni być niezwłocznie zbadani i leczeni zgodnie ze standardową opieką medyczną.

### **Niewystarczająca odpowiedź na leczenie**



Niewystarczająca odpowiedź na leczenie roksadustatem wymaga szybkiego zidentyfikowania przyczyn. Należy skorygować niedobory żywieniowe. Współistniejące zakażenia, utajona utrata krwi, hemoliza, ciężkie zatrucie glinem, współistniejące choroby hematologiczne lub włóknienie szpiku kostnego mogą również zaburzać odpowiedź na leczenie. W ramach oceny należy wziąć pod uwagę liczbę retikulocytów. Jeśli wykluczy się typowe przyczyny braku odpowiedzi, a chory ma retikulocytopenię, należy rozważyć badanie szpiku kostnego. W przypadku braku możliwej do zidentyfikowania przyczyny niewystarczającej odpowiedzi na terapię, roksadustat nie powinien być podawany dłużej niż 24 tygodnie od rozpoczęcia leczenia.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Należy zachować ostrożność podczas podawania roksadustatu chorym z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa--Pugha). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Evrenzo® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

### **Ciąża i antykoncepcja**

Nie należy rozpoczynać stosowania roksadustatu u kobiet planujących zajście w ciążę, w czasie ciąży lub w przypadku rozpoznania niedokrwistości związanej z PChN w czasie ciąży. W takich przypadkach, w razie potrzeby, należy rozpocząć terapię alternatywną. W przypadku zajścia w ciążę podczas podawania roksadustatu, leczenie należy przerwać i - w razie potrzeby - rozpocząć leczenie alternatywne. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i co najmniej przez tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Evrenzo®.

### **Niewłaściwe stosowanie**

Niewłaściwe stosowanie może prowadzić do nadmiernego wzrostu hematokrytu. Może to być związane z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

### **Substancje pomocnicze**

Produkt leczniczy Evrenzo® zawiera laktozę. Chorzy z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Evrenzo® zawiera barwnik aluminiowy czerwieni Allura AC, który może powodować reakcje alergiczne. Produkt leczniczy Evrenzo®

---

zawiera śladowe ilości lecytyny sojowej. Chorzy uczuleni na orzeszki ziemne lub soję nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak danych dotyczących stosowania roksadustatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Roksadustat jest przeciwwskazany do stosowania podczas trzeciego trymestru ciąży. Stosowanie roksadustatu nie jest zalecane w trakcie pierwszego i drugiego trymestru ciąży. Jeżeli ciąża wystąpi w trakcie podawania produktu leczniczego Evrenzo®, należy przerwać terapię i rozpocząć leczenie alternatywne, jeżeli jest to zasadne.

Nie wiadomo, czy roksadustat lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały przenikanie roksadustatu lub jego metabolitów do mleka. Produkt leczniczy Evrenzo® jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu roksadustatu na płodność samców i samic. Jednak stwierdzono zmiany narządów rozrodczych samców szczurów. Możliwy wpływ roksadustatu na płodność mężczyzn jest obecnie nieznan. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez jeden tydzień od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Evrenzo®.

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Roksadustat wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia produktem leczniczym Evrenzo® zgłaszano napady drgawkowe. Dlatego należy zachować ostrożność podczas kierowania pojazdami lub obsługiwanie maszyn.

#### **3.19.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Evrenzo® oceniono u 3542 chorych niedializowanych oraz 3353 chorych dializowanych z niedokrwistością i PChN, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę roksadustatu.

---

Najczęstszymi ( $\geq 10\%$ ) działaniami niepożądanymi związanymi z roksadustatem były: nadciśnienie tętnicze (13,9%), zakrzepica dostępu naczyniowego (12,8%), biegunka (11,8%), obrzęk obwodowy (11,7%), hiperkaliemia (10,9%) i nudności (10,2%).

Najczęstszymi ( $\geq 1\%$ ) ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z roksadustatem były: posocznica (3,4%), hiperkaliemia (2,5%), nadciśnienie tętnicze (1,4%) i zakrzepica żył głębokich (1,2%).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Evrenzo®.

**Tabela 43.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Evrenzo®**

	Roksadustat	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	posocznica	częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia	bardzo częste
Zaburzenia psychiczne	bezsensowność	częste
Zaburzenia układu nerwowego	napady drgawkowe, ból głowy	częste
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie, zakrzepica dostępu naczyniowego (VAT) <sup>17</sup>	bardzo częste
	zakrzepica żył głębokich (DVT)	częste
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zatorowość płucna	niezbyt częste
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, biegunka	bardzo częste
	zaparcia, wymioty	częste
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	hiperbilirubinemia	nieznane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk obwodowy	częste

<sup>17</sup> związane z chorymi z PChN, którzy byli dializowani podczas otrzymywania roksadustatu

### 3.19.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zakrzepowe zdarzenia naczyniowe

U niedializowanych chorych z PChN zakrzepowe zdarzenia naczyniowe były niezbyt częste i występowały w 1,0%:0,2% przypadków (0,6:0,2 chorego ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupach ROX: PLC). U dializowanych chorych z PChN zdarzenia te wystąpiły w stosunku 1,3%:0,3% przypadków (0,8:0,1 chorego ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupach ROX: ESA).

U niedializowanych chorych z PChN zatorowość płucną obserwowano w 0,4%:0,2% przypadków (0,2:0,1 chorego ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupach ROX: PLC). U dializowanych chorych z PChN zatorowość płucną obserwowano w 0,6%:0,5% przypadków (0,3:0,3 chorego ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupach ROX:ESA).

U dializowanych chorych z PChN zakrzepicę dostępu naczyniowego obserwowano w 12,8%:10,2% przypadków (7,6:5,4 chorych ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji w grupach ROX: ESA).

#### Napady drgawkowe

U niedializowanych chorych z PChN napady drgawkowe wystąpiły u 1,1% (0,6 chorego ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji) w grupie ROX i u 0,2% (0,2 chorego ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji) w grupie PLC.

U dializowanych chorych z PChN napady drgawkowe wystąpiły u 2,0% (1,2 chorego ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji) w grupie ROX i u 1,6% (0,8 chorego ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji) w grupie ESA.

#### Posocznica

U niedializowanych chorych z PChN posocznicę obserwowano u 2,1% (1,3 chorego ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji) w grupie ROX, w porównaniu z 0,4% (0,3 chorego ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji) w grupie PLC.

U chorych dializowanych posocznicę obserwowano u 3,4% (2,0 chorych ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji) w grupie ROX w porównaniu z 3,4% (1,8 chorego ze zdarzeniami na 100 pacjento-lat ekspozycji) w grupie ESA.

---

### **3.19.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie EMA**

W dokumencie EMA wydanym w 2021 roku jako korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Evrenzo® wskazano zdolność do korygowania stężenia hemoglobiny i zmniejszania potrzeby leczenia ratunkowego zarówno u chorych niedializowanych, jak i dializowanych. Wpływ produktu leczniczego Evrenzo® na stężenie hemoglobiny i konieczność leczenia ratunkowego są porównywalne z obserwowanymi w przypadku środków stymulujących erytropoezę.

Najczęstsze działania niepożądane to nadciśnienie, zakrzepica dostępu naczyniowego, biegunka, obrzęki obwodowe, hiperkaliemia i nudności.

Produkt leczniczy Evrenzo® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek.

Produkt leczniczy Evrenzo® powinien być przepisywany przez lekarzy doświadczonych w leczeniu niedokrwistości.

### **3.19.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA**

W dokumentach wydanych przez FDA w 2021 roku wskazano na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.

Uznano, że doustna postać dawkowania leku może stanowić zarówno korzyść, jak i ryzyko. Stwierdzono, że chociaż chorzy nie będą już wymagać wstrzykiwania erytropoetyny, spowoduje to gorszą zgodność monitorowania stężenia hemoglobiny chorych. Istotnym problemem jest również istniejące ryzyko zakrzepicy i śmiertelności na skutek stosowania roksadustatu. Pozytywny wpływ leku na stan Hb i redukcję dożylnego stosowania żelaza, nie przekłada się, jednakże na poprawę jakości życia chorych [FDA 2021].

Przedstawiono istotne dowody skuteczności, wykazujące, że roksadustat zwiększa stężenie hemoglobiny zarówno u chorych dializowanych, jak i niedializowanych. Dane pokazują, że skuteczność roksadustatu jest porównywalna do ESA, jednakże w wielu przypadkach schemat dawkowania stosowany w badaniach prowadził do przekroczenia docelowego stężenia hemoglobiny, w oparciu o średnie odpowiedzi dotyczące hemoglobiny. Jako propozycje

---

zmniejszenia ryzyka wskazano zmiany w algorytmie leczenia w odniesieniu do docelowej wartości Hb i dawki początkowej roksadustatu [FDA 2021a].

Podstawowe analizy głównych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych dały wynik neutralny, jednak analizy wrażliwości nie wskazywały na korzyść roksadustatu. Analizy zdarzeń niepożądanych w populacji chorych dializowanych wykazały wyższe ryzyko dla roksadustatu (względem ESA) w odniesieniu do zdarzeń zakrzepowych, w tym zakrzepicy dostępu naczyniowego. Wystąpiło również wyższe ryzyko napadów drgawkowych po roksadustacie w porównaniu z ESA [FDA 2021a].

Większość członków komisji FDA głosowała przeciwko zatwierdzeniu roksadustatu w leczeniu niedokrwistości spowodowanej PChN u dorosłych chorych niepoddawanych dializie. Jako uzasadnienie podano: powody związane z zagrożeniem bezpieczeństwa, nieprzetestowaną proponowaną strategię dawkowania o nieznanym skuteczności, występowanie cięższych chorych osób z większą potrzebą wykazania bezpieczeństwa oraz trudności z uzyskaniem ostatecznych danych po wprowadzeniu do obrotu [FDA 2021].

### 3.19.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Evrenzo®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

**Tabela 44.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych roksadustatem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Zaburzenia serca	1
Zaburzenia naczyniowe	1
Zaburzenia żołądka i jelit	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1
Ogółem	12

Najczęściej występowały zaburzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (3 przypadki) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (2 przypadki).

## 4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ ze względu na fakt, iż bezpośrednie porównania cechują się najwyższą wiarygodnością metodologiczną podstawę analizy klinicznej stanowi randomizowane badanie kliniczne *DOLOMITES*, bezpośrednio porównujące stosowanie roksadustatu i darbepoetyny alfa. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono natomiast randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących ROX z epoetyną alfa. Dostępne dowody naukowe, opisane szerzej w Analizie Problemu Decyzyjnego, wskazują jednak na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leków z grupy ESAs [NICE 2015, KDIGO 2012]. W związku z tym ze względu na dostępność badania bezpośrednio porównującego ROX i DAR oraz porównywalny profil leków z grupy ESAs, zdecydowano się odstąpić od wykonywania porównania pośredniego z epoetyną alfa, gdyż byłoby ono obarczone dużym ryzykiem błędu;
- ⊕ badanie *DOLOMITES* prowadzone było w sposób otwarty, co może zwiększać ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Ponadto badanie to nie osiągnęło wystarczającej mocy do przedstawienia ostatecznych wniosków dotyczących wszystkich danych dotyczących bezpieczeństwa. Dodatkowo, pomimo tego iż wyniki analizy wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności potwierdzały wyniki analizy pierwotnej, zmiany protokołu w trakcie badania pozostają możliwym ograniczeniem;
- ⊕ w kryteriach włączenia do programu lekowego i kryteriach włączenia do badania *DOLOMITES* występują niewielkie różnice. Kryteria włączenia do badania *DOLOMITES* obejmowały wyjściowe stężenie Hb  $\leq 10,5$  g/dl. Natomiast kryterium włączenia do programu lekowego jest stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl. Należy jednak podkreślić, że średnie wyjściowe stężenie Hb w badaniu zarówno w grupie ROX, jak i DAR wynosiło 9,55 g/dl. Ponadto kryterium włączenia do badania obejmowało eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, natomiast kryteria zastosowane w programie lekowym to eGFR: poniżej 30 ml/min. – u świadczeniobiorców bez cukrzycy albo poniżej 45 ml/min. – u świadczeniobiorców z cukrzycą. Należy jednak zauważyć, że w badaniu *DOLOMITES* jedynie u 18,3% chorych z grupy leczonej ROX i 16,7% chorych stosujących eGFR wynosiło  $\geq 30$  ml/min. W związku z tym populację chorych uczestniczących w badaniu *DOLOMITES* oraz wnioskowaną populację można uznać za zbieżne;



- ⊗ uwzględnione w dodatkowej analizie badanie *Akizawa 2021* prowadzone było w sposób otwarty, co mogło wpływać na otrzymywane wyniki. Co więcej, chorzy nie przyjmowali DAR przez 52 tygodnie badania, dlatego też nie można przedstawić długoterminowego porównania ROX względem DAR;
- ⊗ w przeglądzie *Tang 2021* wyniki analizy niektórych punktów końcowych wykazują wysoką heterogeniczność, nawet po przeprowadzeniu analizy podgrup. Heterogeniczność ta może być spowodowana różnicami w dawkowaniu, wyjściowym stężeniu Hb, czasie trwania leczenia i suplementacji żelaza;
- ⊗ w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryterium interwencji i populacji. Najprawdopodobniej wynika to z faktu, iż produkt leczniczy Evrenzo® został dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej 24 sierpnia 2021 roku.

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia roksadustatem względem darbepoetyny alfa u dorosłych chorych niedializowanych w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek.

### Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności terapii roksadustatu względem darbepoetyny alfa u dorosłych niedializowanych chorych z niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *DOLOMITES*.

W populacji zgodnej z protokołem wśród chorych, którzy nie otrzymali terapii ratunkowej, wykazano nie mniejszą skuteczność roksadustatu względem darbepoetyny alfa pod względem odpowiedzi Hb w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Odpowiedź Hb obserwowano u około 90% chorych z grupy ROX i 78% chorych z grupy DAR. Podobne wyniki uzyskano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy w podgrupach dla pierwszorzędownego punktu końcowego. Średnie stężenie hemoglobiny utrzymywało się w zakresie 10-12 g/dl do 104 tygodnia zarówno w grupie chorych leczonych ROX, jak i chorych stosujących DAR.

Wykazano nie mniejszą skuteczność roksadustatu w porównaniu do darbepoetyny alfa w przypadku zmiany wyników subdomeny funkcjonowania fizycznego i witalności kwestionariusza SF-36 od wyniku początkowego do uzyskanego w tygodniach 12-28, a także

---

zmiany wartości średniego ciśnienia tętniczego od wyniku początkowego do uzyskanego w tygodniach 20-28.

Wyższą skuteczność ROX w porównaniu z DAR odnotowano w zakresie: redukcji stężenia LDL w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej oraz czasu do wystąpienia konieczności podania dożylnego żelaza w tygodniach 1-36.

W grupie chorych leczonych ROX do 104 tygodnia badania utrzymywało się stężenie LDL poniżej górnej granicy normy oraz stężenie cholesterolu LDL niższe niż grupie stosującej DAR.

W populacji FAS w tygodniach 1-36 dożylnie podanie preparatów żelaza dotyczyło niższego odsetka chorych z grupy ROX (6,2%) niż DAR (12,7%). Średnia miesięczna dawka żelaza wyniosła w tych grupach odpowiednio 34,74 (29,96) mg i 69,59 (67,34) mg. W przypadku preparatów żelaza przyjmowanych doustnie obserwowano analogiczną zależność.

W populacji FAS w tygodniu 24. odpowiedź Hb odnotowano u około 88% chorych z grupy leczonej roksadustatem oraz u ponad 77% chorych stosujących darbepoetynę alfa. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej.

Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie: częstości przetoczeń czerwonych krwinek, częstości stosowania terapii ratunkowej do 24 tyg., zmiany stężenia ferrytyny w osoczu, zmiany wartości TSAT oraz zmiany stężenia żelaza.

Stosowanie się do zaleceń dotyczących leczenia było zbliżone w obu grupach i wynosiło 99,56% oraz 98,93% odpowiednio w grupie ROX i grupie DAR. Nie obserwowano także znaczących różnic w czasie do rozpoczęcia przewlekłych dializ bądź przeszczepienia nerki (HR=1,00, p=0,990).

### **Uzupełniająca analiza skuteczności**

#### *Ocena skuteczności ROX względem DAR u chorych leczonych wcześniej ESA*

W analizie zaprezentowano również wyniki badania *Akizawa 2021* porównującego stosowanie roksadustatu i darbepoetyny alfa u chorych leczonych wcześniej rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Populacja badana różni się od populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego ze względu na ustabilizowane stężenie hemoglobiny (10-12 g/dl). Kryterium włączenia do programu lekowego jest niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl. Badanie to zdecydowano się jednak przedstawić, ponieważ stanowi cenne

---

---

uzupełnienie analizy głównej, świadczące o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie zmiany leczenia z rekombinowanej ludzkiej etrytropoetyny na roksadustat.

W przypadku populacji zgodnej z protokołem badania średnia wartość średniego stężenia hemoglobiny wynosiła w grupie ROX 11,14 g/dl a 95% CI wynosił od 11,01 do 11,27 g/dl, czyli mieścił się w docelowym zakresie od 10,0 do 12,0 g/dl. W badaniu potwierdzono hipotezę *non-inferiority* dla pierwszorzędnego punktu końcowego, a wyniki analizy dla populacji FAS i analiz wrażliwości potwierdzają wiarygodność wyników analizy pierwotnej.

W tygodniach 18-24. średnia zmiana średniego stężenia hemoglobiny względem wartości początkowej w populacji zgodnej z protokołem leczenia wynosiła 0,15 g/dl w grupie badanej oraz 0,22 g/dl w grupie kontrolnej.

W czasie 24 tygodni okresu obserwacji docelowe stężenie hemoglobiny, definiowane jako stężenie 10,0 -12,0 g/dl, raportowano u około 70% chorych w grupie badanej oraz około 76% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

#### Ocena skuteczności ROX względem PLC u niedializowanych chorych

Dodatkowo przedstawiono wyniki skuteczności roksadustatu względem placebo na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą *Tang 2021*. Wyniki te stanowią cenne dodatkowe źródło informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Wyniki metaanalizy wykazały, że wzrost stężenia hemoglobiny jest istotnie statystycznie większy w grupie chorych leczonych roksadustatem w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Wartość WMD wyniosła 1,55 (95% CI: 1,29; 1,82).

Odpowiedź na leczenie odnotowano u 2 151 (80,2%) spośród 2 683 chorych leczonych ROX oraz u 169 (8,5%) spośród 1 993 chorych otrzymujących PLC. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. Analiza wykazała, że odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych roksadustatem w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że roksadustat istotnie statystycznie zwiększył stężenie Hb w porównaniu z placebo u chorych z NDD PChN, u których zaobserwowano podwyższone stężenie CRP. Wartość WMD wynosiła 1,47 (p<0,0001).

#### **Ocena bezpieczeństwa**

---

---

W badaniu *DOLOMITES* zgony raportowano u 9,3% chorych z grupy interwencji badanej i 10,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wystąpienie działań niepożądanych odnotowano u 21,7% chorych z grupy interwencji oraz 19,8% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u niespełna 65% chorych stosującej ROX i 62% chorych leczonych DAR. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: schyłkowe stadium PChN, redukcja wartości eGFR, zapalenie płuc i niewydolność serca. W grupie chorych stosujących DAR istotnie statystycznie częściej występowała zastoinowa niewydolność serca i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek. Natomiast w grupie chorych leczonych ROX istotnie statystycznie częściej raportowano występowanie duszności.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupami ROX (91,6%) i DAR (92,5%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych raportowano schyłkową niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, spadek wartości eGFR, obrzęki obwodowe, hiperkaliemię i nudności. Obrzęki obwodowe, hiperfosfatemia i duszność występowały częściej w grupie chorych leczonych ROX, a schyłkowa niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, hiperkaliemia i zakażenie dróg moczowych występowały częściej w grupie chorych stosujących DAR.

W badaniu *DOLOMITES* HR dla złożonych punktów końcowych MACE i MACE+ w analizie okresu bezpieczeństwa wyniósł odpowiednio 0,81 (95% CI: 0,52-1,25) i 0,90 (95% CI: 0,61-1,32). Wyniki te wskazują na trend korzystny dla roksadustatu. Analizy te nie miały jednak wystarczającej mocy, aby wykazać spełnienie założenia *non-inferiority* lub *superiority*.

### **Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa**

#### *Ocena bezpieczeństwa ROX względem DAR u chorych leczonych wcześniej ESA*

W badaniu *Akizawa 2021* ciężkie TEAE ogółem raportowano u 17,6% chorych w grupie badanej oraz u 13,0% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

W czasie 24 tygodni TEAE ogółem odnotowano u około 79% chorych w grupie badanej oraz 70% chorych w grupie kontrolnej, natomiast TEAE prowadzące do przerwania leczenia

---

zaobserwowano u 11,5% chorych w grupie ROX oraz 5,3% chorych w grupie kontrolnej. W obu przypadkach różnic między grupami były nieistotne statystycznie.

Istotne statystycznie różnice między grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowano jedynie w przypadku zaburzeń żołądka i jelit ogółem, które to wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej. W przypadku wszystkich pozostałych zgłaszanych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

### Ocena bezpieczeństwa ROX względem PLC u niedializowanych chorych

Dane przedstawione w publikacji *Tang 2021* wskazują, że w przypadku populacji niedializowanych chorych na PChN, zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u 2 634 (86,7%) chorych spośród 3 039 leczonych roksadustatem oraz u 2 012 (86,9%) chorych spośród 2 314 otrzymujących ESA lub placebo. Na podstawie wykonanej przez autorów badania metaanalizy, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między roksadustatem a ESA lub placebo pod względem częstości występowania TEAE (OR=1,12; p=0,18). Należy podkreślić, że nie stwierdzono także heterogeniczności wyników przeprowadzonej metaanalizy (wartość  $I^2=0$ ), w żadnym z włączonych badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ramionami.

### **Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa**

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla roksadustatu wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Evrenzo®*, dokumentów *CHMP 2021* i *FDA 2021* oraz bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków WHO UMC.

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Evrenzo®* wskazano, że najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Evrenzo® obejmowały nadciśnienie tętnicze (13,9%), zakrzepicę dostępu naczyniowego (12,8%), biegunkę (11,8%), obrzęk obwodowy (11,7%), hiperkaliemię (10,9%) i nudności (10,2%).

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazie WHO UMC wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy Evrenzo® należały zdarzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (3 przypadki) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (2 przypadki).

### **Wnioski**

---

Analiza skuteczności ROX względem DAR wykazała, że interwencja badana jest nie gorsza od komparatora pod względem wywołania odpowiedzi Hb oraz cechuje się wyższą skutecznością w zakresie: redukcji stężenia LDL oraz czasu do wystąpienia konieczności podania dożylnego żelaza.

Analiza profilu bezpieczeństwa roksadustatu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania roksadustatu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Evrenzo® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek u niedializowanych dorosłych chorych. Pomimo dostępności dwóch różnych substancji możliwych do zastosowania w ramach programu lekowego B.37, uwzględniając korzyści i ryzyka związane z ich stosowaniem, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w analizowanej populacji chorych. Finansowanie roksadustatu ze środków publicznych będzie stanowiło cenną alternatywę dla możliwych do wykorzystania w ramach praktyki klinicznej opcji terapeutycznych. Roksadustat stymuluje skoordynowaną odpowiedź erytropoetyczną, która obejmuje zwiększenie stężenia endogennej erytropoetyny w osoczu, regulację białek transportujących żelazo oraz zmniejszenie stężenia hepcydyny (białka regulującego poziom żelaza, którego stężenie rośnie w przebiegu stanu zapalnego w PChN). Efektem tego jest zwiększona dostępność biologiczna żelaza oraz produkcja Hb. Ponadto doustny sposób podania roksadustatu oraz brak konieczności przechowywania produktu leczniczego w warunkach chłodniczych zapewnia korzyść i wygodę w porównaniu z terapią ESA podawaną dożylnie lub podskórnie, zwłaszcza u chorych niedializowanych.

## 6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy w zależności od ocenianych parametrów wskazują na porównywalną lub wyższą skuteczność roksadustatu względem darbepoetyny alfa. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa ROX jest akceptowalny. Dodatkowo korzyści klinicznie przewyższają ryzyko wynikające z jej stosowania. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczniczą występującą wśród niedializowanych dorosłych chorych z niedokrwistością związaną z PChN.

---

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania odnaleziono dwa badania kliniczne w fazie rekrutacji chorych, jedno w fazie przed rekrutacją oraz jedno zakończone, nieopublikowane badanie kliniczne mające na celu określenie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności roksadustatu w utrzymaniu stężenia hemoglobiny u dializowanych i niedializowanych chorych na PChN. Dodatkowych danych dotyczących skuteczności bezpieczeństwa roksadustatu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej dostarczyć może badanie *NCT04502537*, którego zakończenie planowane jest na 30 września 2023 r. Oceniono, że ryzyko wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*) lub błędu publikacji (ang. *publication bias*) jest niskie.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań jako wysoką. Jej wyniki oparte zostały na poprawnie zaprojektowanym badaniu randomizowanym obejmującym populację niedializowanych chorych z niedokrwistością związaną z PChN. Badanie *DOLOMITES* zawierało bezpośrednie porównanie ROX z DAR, w związku z tym cechuje się wysoką wiarygodnością metodologiczną. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono natomiast randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących ROX z epoetyną alfa. Dostępne dowody naukowe, opisane szerzej w Analizie Problemu Decyzyjnego, wskazują jednak na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leków z grupy ESAs [NICE 2015, KDIGO 2012]. W randomizowanym badaniu klinicznym bezpośrednio porównującym darbepoetynę alfa z epoetyną wykazano, że przy zmniejszonej częstotliwości dawkowania utrzymuje ona stężenie hemoglobiny równie skutecznie jak epoetyna u dializowanych chorych z niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek, a profil bezpieczeństwa obu leków jest zbliżony [Nissenson 2002]. Podobne wyniki w odniesieniu do utrzymywania się stężenia hemoglobiny oraz częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie chorych niedializowanych [Akizawa 2011]. Wyniki te znalazły potwierdzenie w przeglądach systematycznych z metaanalizą, w których wykazano brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu między chorymi stosującymi DAR i EPO [Palmer 2014, Wilhelm-Leen 2015]. Według wytycznych PTN z 2021 roku u chorych z PChN w okresie niewymagającym leczenia nerkozastępczego można

stosować zarówno erytropoetyny krótkodziałające (alfa i beta), jak i długodziałające (darbepoetyna alfa i glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta). Rodzaj ESA stosowany podczas leczenia, należy wybrać biorąc pod uwagę stan chorych (dializowani lub niedializowani), drogę podania, preferencje chorych i lokalnie dostępne ESA, przy czym ze względów praktycznych najczęściej stosuje się długodziałające ESAs [PTN 2021]. W związku z tym ze względu na dostępność badania bezpośrednio porównującego ROX i DAR oraz porównywalny profil leków z grupy ESAs, zdecydowano się odstąpić od wykonywania porównania pośredniego z epoetyną alfa, gdyż byłoby ono obarczone dużym ryzykiem błędu.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono eksperymentalne badania kliniczne przeprowadzone na dużej i różnorodnej populacji chorych. Badanie *DOLOMITES* obejmuje głównie chorych z populacji białej, pochodzących z Europy Środkowej lub Wschodniej, w tym chorych z Polski. Ponadto stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach eksperymentalnych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w przeglądzie systematycznym *Tang 2021*, w który dokonano metaanalizy 7 RCT porównujących ROX względem PLC. Ponadto w wyniku przeglądu systematycznego wykonanego przez analityków zidentyfikowano wszystkie badania, które włączono także do metaanalizy *Tang 2021*, co stanowi dodatkowe potwierdzenie wiarygodności jej wyników. Pozwala to wnioskować o wysokiej wiarygodności przedstawionych danych. W raporcie uwzględniono wszystkie dostępne dane kliniczne dla interwencji badanej w populacji docelowej, dlatego też badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 8 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji. Najwyższą wiarygodnością cechował się przegląd systematyczny z metaanalizą *Tang 2021*, którego wyniki zaimplementowano do niniejszego raportu. Ponadto uwzględnione w nim zostały wszystkie aktualnie dostępne badania porównujące ROX z PLC w analizowanej populacji chorych.

**Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.**

Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek zarówno u chorych poddawanych dializie, jak i niedializowanych opiera się o suplementację żelaza (podawanego doustnie lub dożylnie), stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (w podaniu dożylnym lub podskórnym) bądź transfuzje czerwonych krwinek.



Suplementacja żelaza zazwyczaj nie jest wystarczającym rozwiązaniem u chorych z PChN – pozwala ona co prawda na podniesienie stężenia hemoglobiny do stężenia niwelującego anemię, jednakże wraz z postępem przewlekłej choroby nerek konieczne jest wdrożenie dodatkowych rozwiązań umożliwiających wyrównanie stężenia Hb. Żelazo podawane doustnie daje często działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, z kolei podanie dożylnie obarczone jest ryzykiem wywołania niedociśnienia i duszności, a w nielicznych przypadkach zgonu na skutek reakcji anafilaktycznej następującej po podaniu [EMA EPAR 2021]. W schyłkowej niewydolności nerek, zwłaszcza u chorych z przewlekłą chorobą nerek wymagającą leczenia dializami, działanie tradycyjnego żelaza podawanego doustnie jest znacznie osłabione, ponieważ wchłanianie żelaza w jelitach jest ograniczone. Dożylna suplementacja żelaza stała się zatem głównym sposobem osiągnięcia przez chorych docelowego stężenia hemoglobiny i zmniejszenia dawek ESA. Jednak ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i zakażeń u chorych otrzymujących dożylną suplementację żelaza jest znacznie wyższe niż u chorych stosujących żelazo doustnie [Tang 2021].

Czynniki stymulujące erytropoezę zmniejszają nasilenie niedokrwistości, jednak podczas leczenia podtrzymującego ESA istnieje trudność w dostosowaniu dawki w celu ustabilizowania stężenia hemoglobiny, ponieważ znaczna część chorych wykazuje słabą odpowiedź nawet po otrzymaniu dużych dawek ESA. Ponadto ESA stosowana w wysokich dawkach może zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność [Tang 2021].

Korekta i utrzymanie odpowiedniego stężenia hemoglobiny wiążą się z poprawą jakości życia poprzez złagodzenie objawów takich jak: zmęczenie, duszność, bezsenność, letarg, bóle i zawroty głowy, brak koncentracji lub utrudnione funkcjonowanie poznawcze. Ponadto poprawa stężenia hemoglobiny redukuje chorobowość i śmiertelność oraz częstość hospitalizacji wśród chorych z niedokrwistością i PChN, a także może zapobiec stosowaniu przetoczeń czerwonych krwinek [EMA EPAR 2021].

Roksadustat wykazał porównywalne działanie w zakresie poprawy i utrzymania stężenia hemoglobiny w porównaniu z terapią ESA. Wiązało się to z podobnym wpływem na wskaźniki jakości życia. Ponadto, w przypadku stosowania roksadustatu pojawia się pewien efekt mobilizacji żelaza, co stanowi potencjalną przewagę nad terapią ESA, ponieważ u chorych leczonych roksadustatem potrzeba dożylnego podawania żelaza była mniejsza niż u chorych otrzymujących ESA. To z kolei może prowadzić do obniżenia ryzyka działań niepożądanych związanych z dożylnym stosowaniem żelaza [EMA EPAR 2021]. W badaniu *DOLOMITES* w

---

przypadku preparatów żelaza przyjmowanych doustnie obserwowano analogiczną zależność [Barratt 2021].

Należy zaznaczyć, że poprawa parametrów laboratoryjnych i poprawa stanu klinicznego, którym towarzyszy lepsza mobilizacja żelaza po zastosowaniu roksadustatu u chorych z przewlekłą chorobą nerek z niedokrwistością, przeważa nad możliwym ryzykiem dla bezpieczeństwa w przypadku tych osób, dla których ryzyko sercowo-naczyniowe i ryzyko śmiertelności jest wystarczająco poznane. Tę grupę stanowią chorzy, którzy zgodnie ze standardowym schematem kwalifikowaliby się do terapii ESA, ponieważ ryzyko można oszacować z wystarczającą pewnością, a korzyść z terapii ESA przeważa nad potencjalnym ryzykiem. Uwzględniając, że wnioskowane wskazanie dotyczy populacji zbieżnej z tą, w której stosowane są aktualnie ESA w ramach programu lekowego B.37, należy uznać, że z całą pewnością wniosek dotyczy populacji, w której korzyści ze stosowania roksadustatu przewyższają ryzyko.

**Pomimo dostępności dwóch różnych substancji możliwych do zastosowania w ramach programu lekowego B.37, uwzględniając korzyści i ryzyka związane z ich stosowaniem, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w analizowanej populacji chorych. Finansowanie roksadustatu ze środków publicznych będzie stanowiło ceną alternatywą dla możliwych do wykorzystania w ramach praktyki klinicznej opcji terapeutycznych ze względu na odmienny sposób działania oraz dodatkowe korzyści takie jak zwiększenie dostępności biologicznej żelaza oraz wpływ na stężenie LDL.**

---

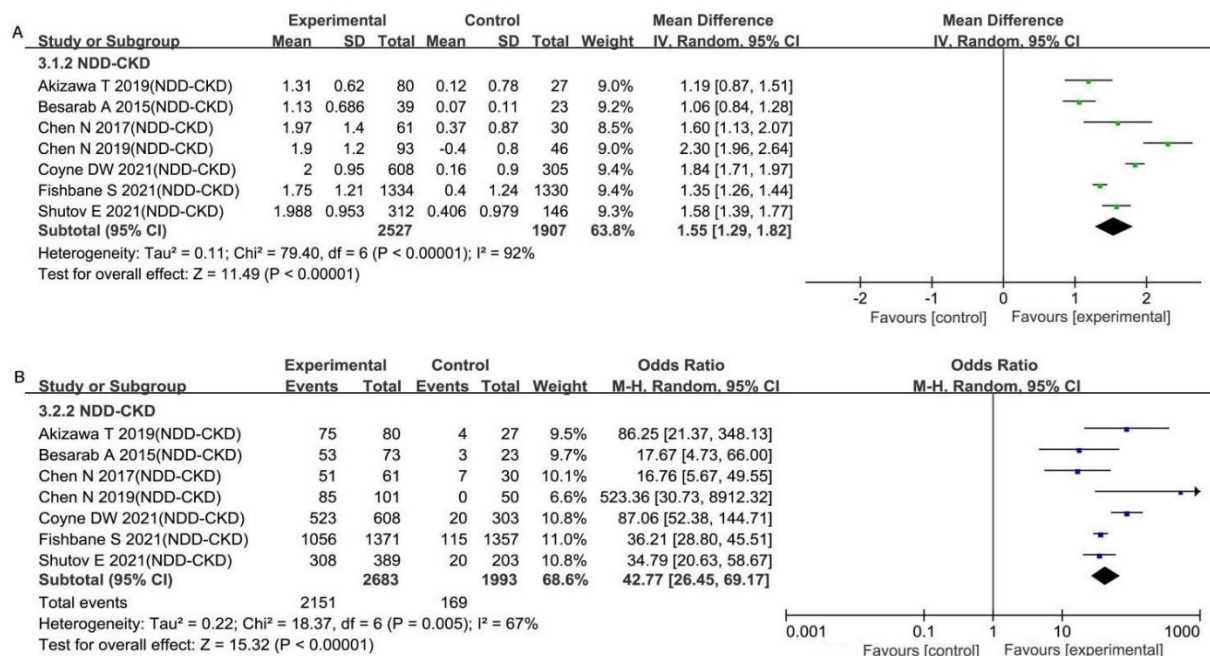
## 7. Załączniki

### 7.1. Dodatkowe wyniki meaanalizy

#### 7.1.1. Ocena skuteczności roksadustatu względem ESA lub placebo na podstawie metaanalizy badań

Rysunek 19.

Analiza wrażliwości dotycząca stężenia Hb (A) i odpowiedzi Hb na leczenie (B) u niedializowanych chorych z PChN leczonych roksadustatem w porównaniu z placebo – metaanaliza badań (z wyłączeniem badania *NCT 02021318*)

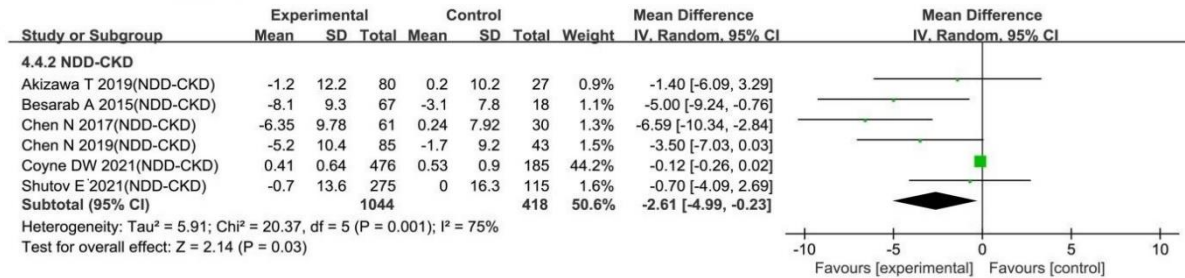


Źródło: Tang 2021<sup>18</sup>

<sup>18</sup> Podczas ekstrakcji danych z publikacji Tang 2021 zidentyfikowano błąd w opisie osi wykresów A i B – na osi odciętych wynik na korzyść interwencji eksperymentalnej i kontrolnej (ang. *favours experimental/favours control*) został przypisany odwrotnie, tj. interwencję ustawiono dla negatywnego punktu końcowego – w niniejszym raporcie przedstawiono wykresy z naniesionymi poprawkami (zwiększenie stężenia Hb i odpowiedź na leczenie stanowią pozytywny punkt końcowy)

**Rysunek 20.**

**Analiza wrażliwości dotycząca zmiany TSAT u niedializowanych chorych z PChN leczonych roksadustatem w porównaniu z placebo – metaanaliza badań (z wyłączeniem badania *NCT 02021318*)**

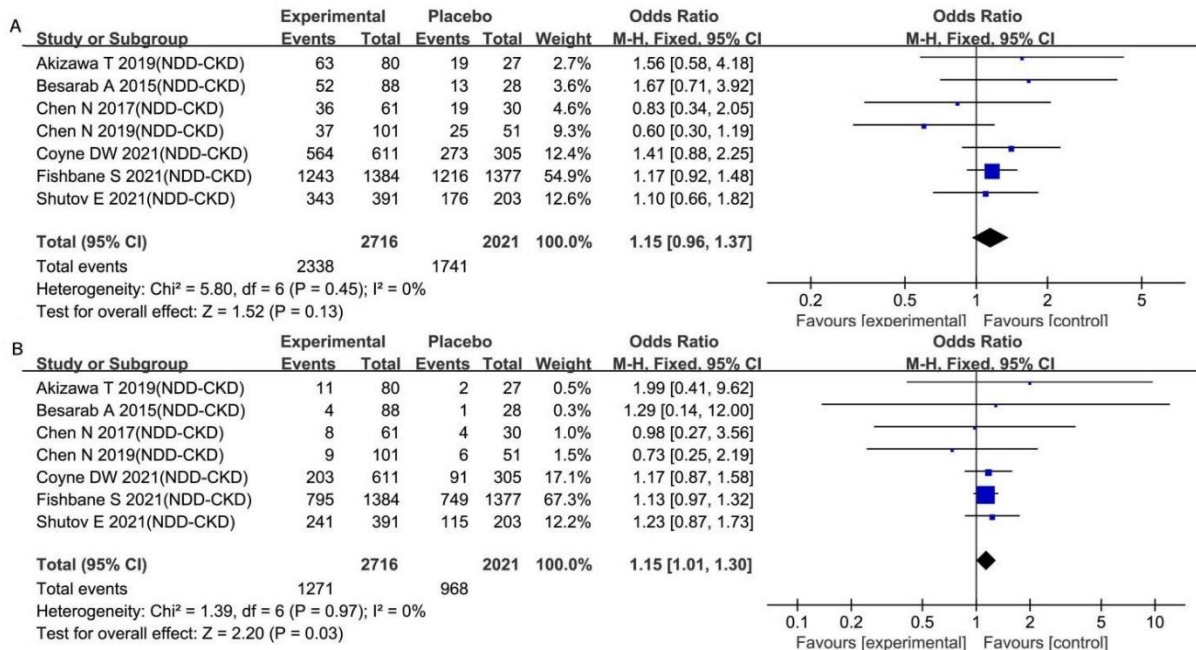


Źródło: *Tang 2021*

## 7.1.2. Ocena bezpieczeństwa roksadustatu względem placebo na podstawie metaanalizy badań

### Rysunek 21.

Analiza wrażliwości dotycząca częstości występowania TEAE (A) i ciężkich TEAE (B) u niedializowanych chorych z PChN leczonych roksadustatem w porównaniu z placebo – metaanaliza badań (z wyłączeniem badania NCT 02021318)



Źródło: Tang 2021

## 7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 45.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla roksadustatu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Prospective Cohort Study of Roxadustat for Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease</i>	NCT04502537	rekrutujące	Shenzhen Second People's Hospital	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa roksadustatu w niedokrwistości u chorych na PchN, w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.	1 lutego 2021 r.	30 września 2023 r.
<i>ALTAI: An Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Parallel Design, Multicenter Phase IV Study to Investigate the Effect of Roxadustat Versus Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) on Oral Iron Absorption in Chinese Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease (CKD)</i>	NCT04655027	rekrutujące	AstraZeneca	RCT, otwarte, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, prospektywne, fazy IV	Ocena wpływu roksadustatu w vs. rHuEPO na wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego u chorych z niedokrwistością w stadium 4 i 5 PchN.	22 lutego 2021 r.	1 listopada 2021 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Open-Label Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of FG-4592 for the Long-Term Maintenance Treatment of Anemia in Dialysis and Non-Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease</i>	NCT01630889	zakończone	FibroGen	Otwarte, fazy przedłużonej, jednoramienne, fazy II/III	Ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa roksadustatu w utrzymaniu stężenia hemoglobiny u chorych dializowanych i niedializowanych na PChN, którzy zakończyli fazę leczenia roksadustatem w badaniu dotyczącym anemii.	maj 2012 r.	grudzień 2019 r.
<i>Phase Ib Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of HEC53856 Capsules in Patients with Non-dialysis Renal Anemia</i>	NCT04925661	jeszcze nie rekrutujące	Sunshine Lake Pharma Co., Ltd.	RCT, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, fazy Ib	Ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki, tolerancji i wstępnej skuteczności roksadustatu u chorych z niedokrwistością w PChN, niepoddawanych dializie.	29 września 2021 r.	10 maja 2023 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 27.08.2021 r.

### 7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 46.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	("Chronic Renal Insufficiency" OR "Renal Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic" OR "Chronic Kidney Disorder" OR "Chronic Kidney Disorders" OR "Kidney Disorder, Chronic" OR "Kidney Disorders, Chronic" OR "Chronic Nephropathy" OR "Nephropathy, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Kidney Chronic Failure" OR "Kidney Failure, Chronic" OR "Kidney Function, Chronic Disease" OR anemia OR anemias OR anaemia OR anaemias)	35 386	367 335
#2	(evrenzo OR roxadustat OR ASP1517 OR AZD9941 OR "FG 4592")	139	364 <sup>^</sup>
#3	#1 AND #2	130	261
#6	[embase]/lim	n/d	127

#publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (129), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 1 (Cochrane Protocols)

<sup>^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 30.08.2021 r.



**Tabela 47.**  
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań cd.**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"Chronic Renal Insufficiency" [All Fields] OR "Renal Insufficiency, Chronic" [All Fields] OR "Chronic Renal Insufficiencies" [All Fields] OR "Renal Insufficiencies, Chronic" [All Fields] OR "Kidney Insufficiency, Chronic" [All Fields] OR "Chronic Kidney Insufficiency" [All Fields] OR "Chronic Kidney Insufficiencies" [All Fields] OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" [All Fields] OR "Chronic Kidney Diseases" [All Fields] OR "Chronic Kidney Disease" [All Fields] OR "Disease, Chronic Kidney" [All Fields] OR "Diseases, Chronic Kidney" [All Fields] OR "Kidney Disease, Chronic" [All Fields] OR "Kidney Diseases, Chronic" [All Fields] OR "Chronic Renal Diseases" [All Fields] OR "Chronic Renal Disease" [All Fields] OR "Disease, Chronic Renal" [All Fields] OR "Diseases, Chronic Renal" [All Fields] OR "Renal Disease, Chronic" [All Fields] OR "Renal Diseases, Chronic" [All Fields] OR "Chronic Kidney Disorder" [All Fields] OR "Chronic Kidney Disorders" [All Fields] OR "Kidney Disorder, Chronic" [All Fields] OR "Kidney Disorders, Chronic" [All Fields] OR "Chronic Nephropathy" [All Fields] OR "Nephropathy, Chronic" [All Fields] OR "Chronic Renal Failure" [All Fields] OR "Renal Failure, Chronic" [All Fields] OR "Kidney Chronic Failure" [All Fields] OR "Kidney Failure, Chronic" [All Fields] OR "Kidney Function, Chronic Disease" [All Fields] OR anemia [All Fields] OR anemias [All Fields] OR anaemia [All Fields] OR anaemias [All Fields]	391 625
#2	evrenzo [All Fields] OR Roxadustat [All Fields] OR ASP1517 [All Fields] OR AZD9941 [All Fields] OR "FG 4592" [All Fields]	194
#3	#1 AND #2	134

Data wyszukiwania: 30.08.2021 r.

## 7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 48.**  
**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	roxadustat	81
	Evrenzo	6
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	(roxadustat OR Evrenzo)	0

Baza	Strategia	Wynik
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	(roxadustat OR Evrenzo)	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	roxadustat	16
	Evrenzo	1
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(roxadustat OR Evrenzo)	48
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(roxadustat OR Evrenzo)	8
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	roksadustat	0
	Evrenzo	0

\*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data wyszukiwania: 24.08.2021 r.

## 7.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 49.**  
**Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy**

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Hu 2020</i>	Cook:4/5 (brak szczegółowej strategii wyszukiwania badań); Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości	Medline, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, China National Knowledge Infrastructure i Chinese Biomedical Literature Database. Przeszukano bibliografie włączonych publikacji. Publikacje w języku angielskim i chińskim. Data przeszukania baz:do 30.09.2019 r.	Ocena skuteczności, tolerancji i efektywności kosztowej leczenia niedokrwistości roksadustatem u chorych z PChN nie poddawanych dializoterapii.	Uwzględniono 3 badania RCT dotyczące ROX w populacji chorych z PChN NDD: <i>Chen 2019, Chen 2017, Ren 2013</i> . Wyniki metaanalizy wykazały, że stosowanie doustnego ROX (50 mg-125 mg, trzy razy w tygodniu) wiązało się z istotnie wyższym odsetkiem odpowiedzi klinicznej (osiągnięte stężenie Hb na poziomie 10-12 g/dl) w porównaniu z PLC (RR=5,41; 95% CI: 2,35; 12,49). Stężenie Hb wynoszące 10-12 g/dl osiągnięto u 74,4% chorych (n=128/172) w grupie ROX i 12,8% chorych (n=11/86) w grupie kontrolnej. Ponadto, wykazano, że nie było istotnej różnicy w częstości występowania AE pomiędzy ROX a PLC (RR=0,80; 95% CI: 0,64; 1,01). Również różnica w częstości występowania SAE pomiędzy grupami nie była istotna. Wyniki metaanalizy wykazały, że ROX był znacznie bardziej skuteczny niż PLC w korygowaniu niedokrwistości u niedializowanych chorych z PChN, i nie powodował nasilenia AE.
<i>Jia 2019</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd niskiej jakości	PubMed, EMBASE, Web of Science. Przeszukano bibliografie włączonych publikacji. Publikacje w języku angielskim. Brak ograniczeń związanych z pochodzeniem, krajem lub typem publikacji.	Ocena skuteczności terapeutycznej roksadustatu w regulowaniu stężenia Hb, metabolizmu żelaza i bezpieczeństwa stosowania.	Uwzględniono 3 badania RCT dotyczących ROX w populacji chorych z PChN NDD: <i>Akizawa 2019, Besarab 2015, Chen 2017</i> . Stwierdzono, że zmiana stężenia Hb w grupie chorych leczonych ROX była istotnie większa względem zmiany stężenia Hb w grupie chorych stosujących PLC (WMD=1,22; 95% CI: 0,95; 1,49, I <sup>2</sup> =52%, p<0,00001). U 294 niedializowanych chorych z PChN ROX

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Data przeszukania baz: do 12.04.2019 r.		<p>znacząco poprawił częstość występowania odpowiedzi Hb<sup>19</sup> na leczenie (OR=27,74; 95% CI: 10,18; 75,62, I<sup>2</sup>=47%, p&lt;0,00001).</p> <p>Stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia hepacydyny po leczeniu ROX (SMD= -4,46; 95% CI: -5,02; -3,89, I<sup>2</sup>=0%, p&lt;0,00001).</p> <p>Stężenie ferrytyny było istotnie obniżone w grupie ROX w porównaniu z grupą PLC (WMD= -61,05, 95% CI: -85,70; -36,40, I<sup>2</sup>=44%, p&lt;0,00001).</p> <p>Wzrost TIBC wtórny do leczenia ROX był znamieny (SMD=1,59; 95% CI: 1,17; 2,01, I<sup>2</sup>=52%, p&lt;0,00001). Analizowano również zmiany poziomu TAST w grupie leczonej ROX i w grupie PLC, zmniejszenie poziomu TAST było znamienne u chorych leczonych ROX (WMD= -6,55; 95% CI: -8,82; -4,29, I<sup>2</sup>=0%, p&lt;0,00001).</p> <p>Dla wszystkich włączonych badań nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania biegunki (OR=1,54; 95% CI: 0,49; 4,79, I<sup>2</sup>=0%, p=0,46), AE (OR=1,31; 95% CI: 0,76; 2,27, I<sup>2</sup>=0%, p=0,34) i SAE (OR=1,25; 95% CI: 0,29; 5,35, I<sup>2</sup>=0%, p=0,76) w grupie ROX względem grupy PLC. Podsumowując, roksadustat jest bezpieczny w regularnym doustnym stosowaniu.</p>
<i>Liu 2020</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości	PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase. Przeszukano bibliografie włączonych publikacji i wcześniejszych przeglądów. Brak ograniczeń czasowych i językowych.	Ocena skuteczności roksadustatu w leczeniu niedokrwistości u dializowanych i niedializowanych chorych z PChN.	<p>Uwzględniono 6 badań RCT dotyczących ROX (4 badania w populacji chorych z PChN NDD: <i>Akizawa 2019, Besarab 2015, Chen 2019, Chen 2017</i>).</p> <p>U chorych na PChN NDD wykazano zwiększenie stężenia hemoglobiny w grupie ROX w porównaniu z grupą PLC (WMD=1,99 g/dl; 95% CI: 1,95; 2,03).</p> <p>Wykazano zmniejszenie stężenia hepacydyny u chorych z PChN NDD w grupie ROX vs PLC (WMD= -38,49 ng/ml; 95% CI: -40,39; -36,59).</p>

<sup>19</sup> Odpowiedź Hb na leczenie zdefiniowano jako wzrost stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej o  $\geq 1$  g/dl. Chorzy, którzy osiągnęli stężenie Hb  $\geq 1$  g/dl w badaniu *Chen 2017* oraz  $\geq 10$  g/dl w badaniu *Akizawa 2019* również zostali zdefiniowani jako osoby z odpowiedzią Hb na leczenie

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		Data przeszukania baz: do 11.2019 r.		<p>Stężenie transferyny wzrósł u chorych z PChN NDD w grupie stosującej ROX względem grupy PLC (WMD=0,64 g/l; 95% CI: 0,58; 0,69).</p> <p>Zdolność wiązania żelaza (TIBC) u chorych z PChN NDD wzrosła w grupie ROX względem grupy PLC (WMD=14,10 μmol/l; 95% CI: 12,76; 15,44).</p> <p>U chorych z PChN NDD, łączne wyniki wskazały na zmniejszenie wysycenia transferyny w grupie ROX w porównaniu z PLC (WMD= -5,98%; 95% CI: -7,76; -4,20).</p> <p>ROX wpływał na zmniejszenie stężenia ferrytyny w porównaniu z PLC u chorych z PChN NDD (WMD= -52,21 μmol/l; 95% CI: -60,34; -44,08).</p> <p>Nie stwierdzono istotnie zwiększonego ryzyka dla wystąpienia jakiegokolwiek TEAE u chorych z PChN NDD leczonych ROX względem PLC (RR=0,98; 95% CI: 0,75; 1,29, I<sup>2</sup>= 32%). Nie wykazano zwiększonego ryzyka hiperkalemii u chorych z PChN NDD (RR=1,90; 95% CI: 0,83; 4,35, I<sup>2</sup>=0%). Względny współczynnik ryzyka zawrotów głowy był niższy w grupie ROX w porównaniu z PLC u niedializowanych chorych (RR=0,31; 95% CI: 0,11; 0,89, I<sup>2</sup>=0%). Ryzyko infekcji (np. infekcji górnych dróg oddechowych, dróg moczowych itp.) nie było istotnie zwiększone w grupie NDD (RR=0,65; 95% CI: 0,28; 1,51, I<sup>2</sup>=45%). Nie stwierdzono również zwiększonego ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego wśród chorych z PChN NDD (RR=1,94; 95% CI: 0,49; 7,68, I<sup>2</sup>=0%). Podobnie nie stwierdzono zwiększonego ryzyka w przypadku nudności, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, biegunki, bólu głowy, bólu pleców, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, niewydolności nerek, zapalenia jamy nosowo-gardłowej.</p>
Zhang 2021	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przeгляд bardzo niskiej jakości	EMBASE, PubMed, MEDLINE, Cochrane Database i Google Scholar, Clinicaltrials.gov.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania roksadustatu w leczeniu niedokrwistości spowodowanej PChN.	<p>Uwzględniono 9 badań RCT dotyczących ROX (5 badań w populacji chorych z PChN NDDL <i>Akizawa 2019, Besarab 2015, Chen 2019, Chen 2017, Fishbane 2019</i>).</p> <p>W grupie chorych z PChN NDD stosującej duże dawki ROX zmiana stężenia Hb była istotnie większa niż w grupie PLC (p&lt;0,0001,</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>Przeszukano bibliografie włączonych publikacji i wcześniejszych przeglądów.</p> <p>Brak ograniczeń językowych.</p> <p>Data przeszukania baz: do 31.10.2019 r.</p>		<p>MD=1,87 (95% CI: 1,70; 2,05), nie stwierdzono istotnej heterogeniczności. W grupie chorych z PChN NDD stosującej małe dawki ROX zmiana stężenia Hb była istotnie większa w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC (MD=1,29; 95% CI: 0,50; 2,09, p=0,001), stwierdzono istotną heterogeniczność (I<sup>2</sup>=98%).</p> <p>U chorych PChN-NDD odsetek odpowiedzi na leczenie<sup>20</sup> był istotnie wyższy w grupie ROX niż w grupie PLC (MD=6,92; 95% CI: 4,03; 11,89, p&lt;0,00001), stwierdzono znaczną heterogeniczność (I<sup>2</sup>=64%).</p> <p>U chorych PChN-NDD zaobserwowano istotne zmniejszenie stężenia hepcydyny w surowicy w grupie ROX w porównaniu z grupą PLC (MD=-39,94; 95% CI: -72,44; -7,44, p=0,02), stwierdzono istotną heterogeniczność (I<sup>2</sup>=89%).</p> <p>Wykazano istotne zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy w grupach ROX vs PLC (MD= -44,64; 95% CI: -72,66; -16,62, p=0,002), zaobserwowano znaczącą heterogeniczność (I<sup>2</sup>=76%).</p> <p>Odnotowano istotnie większe zmniejszenie wysycenia transferyny żelazem w grupie ROX niż w grupie PLC/ESA (MD=-4,32; 95% CI: -6,27; -2,36, p&lt;0,0001), nie stwierdzono znaczącej heterogeniczności.</p> <p>Odnotowano istotnie większy wzrost całkowitej zdolności wiązania żelaza w grupie ROX względem grupy PLC/ESA (MD=36,43; 95% CI: 19,10; 53,76, p&lt;0,0001). Analiza wykazała istotną heterogeniczność I<sup>2</sup>=98%.</p> <p>Najczęstszymi AE były: specyficzne AE ze strony serca, nadciśnienie tętnicze, uszkodzenie wątroby, pogorszenie</p>

<sup>20</sup> Odpowiedź zdefiniowana jako odsetek chorych, u których stężenie Hb:

- wzrosło w stosunku do wartości wyjściowej było nie mniejsze niż 1 g/dl, lub
- utrzymywało się na poziomie nie mniejszym niż 0,5 g/dl, lub
- utrzymywało się na poziomie nie mniejszym niż 10,0 g/dl

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>przewlekłej niewydolności nerek (tylko w podgrupie NDD), zakażenia dróg moczowych, biegunka i hiperkaliemia.</p> <p>W porównaniu z grupami PLC/ESA nie zaobserwowano znaczącej różnicy w śmiertelności w grupie ROX. Nie zaobserwowano również istotnej różnicy między ROX a grupą PLC/ESA w częstości występowania TEAE i SAE.</p>
Zheng 2021	<p>Cook: 4/5 (brak szczegółowej strategii wyszukiwania badań); Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości</p>	<p>PubMed, Cochrane Library, Embase i ClinicalTrials.gov. Publikacje w języku angielskim. Data przeszukania baz: do 02.2021 r.</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania roksadustatu w leczeniu niedokrwistości u chorych z PChN.</p>	<p>Uwzględniono 9 badań RCT dotyczących ROX (5 badań w populacji chorych PChN-NDD: <i>Akizawa 2019, Besarab 2015, Chen 2019, Chen 2017, NCT01887600</i>).</p> <p>Zmiana stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej była wyższa w grupie ROX vs PLC u chorych PChN-NDD (MD=1,41 g/dl; 95% CI: 0,85; 1,96, p&lt;0,05).</p> <p>Stężenie hepcydyny w stosunku do wartości początkowej u chorych PChN-NDD w grupie ROX był niższy w porównaniu z grupą PLC (MD= -29,50 ng/ml; 95% CI: -44,46; -14,54, p&lt;0,05).</p> <p>W grupie chorych PChN-NDD, zbiorcze analizy wykazały, że zmiana stężenia ferrytyny była niższa w grupie ROX vs PLC (MD= -55,32 ng/ml; 95% CI: -88,83; -21,81, p&lt;0,05).</p> <p>U chorych PChN-NDD wzrost stężenia transferrytyny względem wartości początkowej w grupie ROX był istotnie większy w porównaniu z wartością dla grupy PLC (MD=0,60 mg/dl; 95% CI: 0,25; 0,95, p&lt;0,05).</p> <p>Zmniejszenie wyniku TSAT względem wartości początkowej w grupie ROX było istotnie większe niż w grupie PLC (MD=3,81%; 95% CI: -5,43; -2,19, p&lt;0,05).</p> <p>Wzrost wartości parametru TIBC względem wartości początkowej u chorych PChN-NDD był istotnie większy w grupie ROX względem PLC (MD=65,66 µg/dl; 95% CI: 35,47; 95,84, p&lt;0,05).</p> <p>Nie stwierdzono istotnej różnicy w zmianie poziomu żelaza pomiędzy grupą ROX i PLC (MD= -4,40 µg/dl, 95% CI: -10,33; 1,53, p=0,15).</p> <p>Częstość występowania AE nie różniła się istotnie pomiędzy grupą otrzymującą ROX a grupą PLC/ESA (OR=1,12; 95% CI: 0,95; 1,32,</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>p=0,17). Nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania SAE pomiędzy chorymi PChN-NDD leczonymi ROX i PLC (OR=1,19; 95% CI: 0,88; 1,62, p=0,26).</p> <p>SAE obejmowały głównie zakażenia, zgon oraz zaburzenia nerek, serca, naczyń, krwi i układu limfatycznego.</p> <p>Często zgłaszane AE obejmowały nadciśnienie, hiperkaliemię, hiperglikemię, dyskomfort w jamie brzusznej, zmniejszenie apetytu, zakażenie górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, ból głowy, skurcze mięśni, obrzęk powiek, zmęczenie, podwyższony poziom transaminaz i świąd.</p>
Zheng 2020	<p>Cook: 4/5 (brak przedstawionej strategii wyszukiwania); Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd bardzo niskiej jakości</p>	<p>PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, SinoMed, China National Knowledge Infrastructure, WanFang, Chongqing VIP Information.</p> <p>Przeszukano bibliografie włączonych publikacji i wcześniejszych przeglądów.</p> <p>Data przeszukania baz: do 09.2019 r.</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania roksadustatu w leczeniu niedokrwistości u chorych z PChN.</p>	<p>Uwzględniono 6 badań RCT dotyczących ROX (4 badania w populacji chorych PChN-NDD: <i>Akizawa 20219</i>, <i>Besarab 2015</i>, <i>Chen 2019</i>, <i>Chen 2017</i>).</p> <p>Zmiany stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej były istotnie większe dla grupy ROX niż PLC (SMD=1,57; 95% CI: 1,17; 1,98, p&lt;0,00001).</p> <p>Stężenie transferyny było znacząco wyższe w grupie ROX niż w grupie PLC (SMD=1,81; 95% CI: 1,53; 2,08, p&lt;0,00001).</p> <p>Zaobserwowano istotnie niższe stężenie hepacydyny w przypadku stosowania ROX względem PLC (SMD= -1,72; 95% CI: -3,03; -0,41, p=0,001).</p> <p>Stężenie ferrytyny było znacząco niższe w grupie stosującej ROX względem grupy PLC u chorych PChN-NDD (SMD= -0,82; 95% CI: -1,31; -0,33, p=0,001).</p> <p>U chorych PChN-NDD poziom TSAT był znacząco niższy w grupie ROX względem PLC (SMD= -0,54; 95% CI: -0,76; -0,32, p&lt;0,00001).</p> <p>Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania AEs pomiędzy ROX a PLC (RR=0,99; 95% CI: 0,83; 1,18), p=0,89). Częstość występowania SAE nie była istotnie statystycznie różna dla ROX i PLC (RR=1,08; 95% CI: 0,51; 2,28, p=0,83).</p>



Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Zheng 2020a	Cook: 4/5 (brak przedstawionej strategii wyszukiwania); Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd niskiej jakości	PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Clinicaltrials.gov. Przeszukano bibliografie włączonych publikacji i wcześniejszych przeglądów. Data przeszukania baz: do 01.10.2019 r.	Bezpośrednie i pośrednie porównanie działania i bezpieczeństwa różnych rodzajów HIF-PHI, powszechnie stosowanych ESA (EA i DA) oraz PLC w leczeniu chorych na PChN z niedokrwistością, którzy nie byli poddawani dializie.	<p>Uwzględniono 19 badań RCT w tym 14 badań dotyczących HIF-PHI (ROX, daprodustat, molidustat, enarodustat, desidustat i vadadadustat) w populacji chorych PChN-NDD. Dla ROX włączono 4 badania: <i>Akizawa 2019, Besarab 2015, Chen 2019, Chen 2017</i>.</p> <p>Wzrost stężenia Hb w grupie ROX był istotnie większy w porównaniu z PLC, różnica średnich MD wyniosła 1,61 (95% CI: 0,99; 2,22).</p> <p>Nie stwierdzono istotnego statystycznie związku pomiędzy ROX a śmiertelnością z dowolnej przyczyny (RR=0,40; 95% CI: 0,06; 2,84).</p> <p>Nie stwierdzono istotnej różnicy między sześcioma HIF-PHI (ROX, daprodustat, molidustat, desidustat, enarodustat i vadadadustat) a dwoma ESA (epoetyna i darbepoetyna), zarówno w odniesieniu do wzrostu stężenia Hb, jak i zgonu z dowolnej przyczyny.</p>

## 7.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 50.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz.1

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Hu 2020	Jia 2019	Liu 2020	Tang 2021
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	TAK	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	TAK	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Hu 2020	Jia 2019	Liu 2020	Tang 2021
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	NIE	TAK	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	NIE	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	TAK	TAK	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Niska	Bardzo niska	Wysoka

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 51.**  
**Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz.2**

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Zhang 2021	Zheng 2021	Zheng 2020	Zheng 2020a
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	b/d	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	TAK	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Zhang 2021	Zheng 2021	Zheng 2020	Zheng 2020a
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

## 7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 7.7.1. Badanie Akizawa 2021

Akizawa 2021 [Akizawa 2021]
METODYKA
<p><b>Badanie częściowo randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, fazy III</b></p> <p>W badaniu chorych przydzielono do jednej z 3 grup. Chorzy, którzy przed konwersją stosowali ludzką rekombinowaną erytropoetynę (rHuEPO, ang. <i>recombinant human erythropoietin</i>) lub darbepoetynę alfa (DAR) zostali zrandomizowani do ramienia leczenia roksadustatem (ROKS) lub ramienia leczenia DAR (ramiona porównawcze), natomiast chorzy, którzy przed konwersją stosowali epoetynę beta pegol (EBP, ang. <i>epoetin beta pegol</i>) zostali przydzieleni do dodatkowego ramienia leczenia roksadustatem (ramię referencyjne). W ramach analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla ramion porównawczych, nie analizowano danych z ramienia referencyjnego oraz danych dla roksadustatu z ramienia porównawczego i referencyjnego przedstawionych łącznie (analiza <i>pooled</i>).</p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, chorych zrandomizowano do 2 grup (ramiona porównawcze) ROX i DAR, do których przydzielono chorych uprzednio stosujących rHuEPO lub DAR. Randomizację chorych, którzy stosowali rHuEPO lub DAR przed konwersją, przeprowadzono metodą minimalizacji z wykorzystaniem dynamicznego przydziału typu <i>biased-coin</i> stosując następujące czynniki alokacji: miejsce badania, średnia z 2 ostatnich pomiarów stężenia hemoglobiny przed włączeniem do badania (&lt;11,0 g/dl vs ≥11 g/dl), dawka ESA stosowana przed włączeniem do badania (rHuEPO: &lt;4500 IU/tydzień vs ≥4500 IU/tydzień lub DAR: &lt;20 µg/tydzień vs ≥20 µg/tydzień), przebyte lub współistniejące zaburzenia naczyniowe siatkówki (obecne lub nieobecne) oraz cukrzyca (obecna lub nieobecna);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie (badanie otwarte);</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> n/d;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> spośród 334 chorych zrandomizowanych do badania utracono łącznie 95 (28,4%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ do 24. tygodnia obserwacji utracono łącznie 38 (11,4%) spośród 334<sup>21</sup> chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie DAR utracono 10 (7,6%) spośród 131 chorych w tym 6 (4,6%) z powodu progresji choroby i 1 (0,8%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;</li> <li>⊗ w grupie ROX (por.) utracono 23 (17,4%) spośród 132 chorych, w tym 7 (5,3%) z powodu progresji choroby i 7 (5,3%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;</li> <li>⊗ w grupie ROX (ref.) utracono 5 (7,0%) spośród 71 w tym 1 (1,4%) z powodu progresji choroby i 1 (0,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;</li> </ul> </li> <li>⊗ do 52. tygodnia obserwacji utracono łącznie 57 (28,1%), w tym 27 (13,3%) z powodu progresji choroby i 11 (5,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych spośród 203<sup>22</sup> chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie ROX (por.) utracono 37 (28,0%) spośród 132 chorych;</li> <li>⊗ w grupie ROX (ref.) utracono 20 (28,2%) spośród 71 chorych;</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5 (badanie bez zaślepienia);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> w badaniu przedstawiono wyniki w następujących populacjach chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ populacja w ramach pełnego zestawu analiz (FAS, ang. <i>full analysis set</i>) zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku i dla których dostępne są dane ≥1 zmiennej dotyczącej skuteczności otrzymane po rozpoczęciu leczenia w ramach badania;</li> </ul>

<sup>21</sup> w okresie do 24. tygodnia obserwacji 1 (0,8%) chory w ramieniu ROX (por.) i 1 (1,4%) chory w ramieniu ROX (ref.) nie otrzymał badanego leku; chorzy zostali włączeni do analizy

<sup>22</sup> w okresie do 52. tygodnia obserwacji 1 (0,8%) chory w ramieniu ROX (por.) i 1 (1,4%) chory w ramieniu ROX (ref.) nie otrzymał badanego leku; chorzy zostali włączeni do analizy

### Akizawa 2021 [AKizawa 2021]

- populacja zgodna z protokołem (PPS, ang. *per protocol set*) zdefiniowana jako podgrupa chorych z populacji FAS, którzy otrzymali leczenie przez  $\geq 18$  tygodni, otrzymali  $\geq 70\%$  przypisanego leczenia oraz mieli pomiar stężenia hemoglobiny na początku badania oraz w  $\geq 2$  punktach czasowych od 18 do 24 tygodnia;
- populacja w ramach analizy bezpieczeństwa (SAF, ang. *safety analysis set*) zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Astellas Pharma, Inc.;

**Liczba ośrodków:** w publikacji podano informację, że w fazie II badania uczestniczyło 71 ośrodków z Japonii, nie podano ile ośrodków uczestniczyło w fazie III<sup>23</sup>;

**Okres obserwacji:** 24 tygodnie (dla porównania ROX vs DAR) oraz 52 tygodnie<sup>24</sup> dla ROX (z ramienia porównawczego i referencyjnego);

**Analiza statystyczna:** określono, że próba o wielkości 103 dla każdej grupy zapewniłaby 90% mocy do wykazania nie mniejszej skuteczności roksadustatu w stosunku do DAR. Potwierdzając hipotezę *non-inferiority* roksadustatu względem DAR pod względem zmiany średniego stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej w okresie oceny (tygodnie 18-24) jako pierwszorzędnego punktu końcowego, moc dla dolnej granicy 95% przedziału ufności (CI) w różnicy między roksadustatem a DAR przekraczającą margines hipotezy *noninferiority* -0,75 g/dl obliczono przy założeniu różnicy -0,25 g/dl między grupami i odchyleniu standardowym 1,1 g/dl;

**Podejście do testowania hipotezy:** *non-inferiority*.

### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

- wiek  $\geq 20$  r.ż.;
- rozpoznana przewlekła choroba nerek (PChN) u chorych niedializowanych (NDD, ang. *non-dialysis-dependent*), z oszacowanym w badaniu przesiewowym szacunkowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej eGFR<sup>25</sup> (ang. *estimated glomerular filtration rate*) o wartości  $\leq 89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, obliczonego wg poniższych wzorów:
  - mężczyźni:  $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 194 \times CR - 1,094 \times \text{wiek} - 0,287$ ;
  - kobiety:  $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 194 \times CR - 1,094 \times \text{wiek} - 0,287 \times 0,739$ ;
 oraz w przypadku której terapię nerkozastępczą (tj. dializa, przeszczep nerki) uznano za zbędną w okresie badania;
- rozpoznana niedokrwistość w przebiegu choroby nerek u chorych, którzy otrzymywali podskórnym ESA w dawkach zatwierdzonych w Japonii przez co najmniej 8 tygodni przed oceną wstępną, i w przypadku których uznano, że mają stabilne stężenie hemoglobiny;
- średnia wartość stężenia hemoglobiny z dwóch ostatnich pomiarów przed włączeniem do badania, w okresie badań przesiewowych musiała wynosić od 10,0 do 12,0 g/dl (dwa pomiary stężenia hemoglobiny musiała być mierzone w odstępie co najmniej tygodnia);
- stopień wysycenia transferyny żelazem (TSAT, ang. *transferrin saturated with iron*)  $\geq 20\%$  lub stężenie ferrytyny w surowicy  $\geq 100$  ng/ml w okresie badania przesiewowego;
- spełnienie jednego z poniższych warunków w przypadku chorych kobiet:
  - niezdolność do zajścia w ciążę, obejmująca okres pomenopauzalny (określony jako co najmniej 1 rok bez miesiączki) przed oceną przed badaniem przesiewowym lub udokumentowany zabieg chirurgicznej sterylizacji;
  - w przypadku kobiet w wieku rozrodczym:
    - wstrzymanie się od zajścia w ciążę podczas badania po uzyskaniu świadomej zgody i przez 28 dni po ostatnim podaniu badanego leku;
    - negatywny wynik testu ciążowego w okresie oceny wstępnej;

<sup>23</sup> Na stronie clinicaltrials.gov podano informację, że w fazie III badania uczestniczyło 66 ośrodków

<sup>24</sup> Podczas gdy pierwszorzędnym punktem końcowym tego badania była zmiana średniego stężenia hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej w okresie oceny (tygodnie 18–24), w grupie leczonej roksadustatem zastosowano 52-tygodniowy okres leczenia, aby uzyskać wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności po długotrwałym podawaniu roksadustatu u niedializowanych chorych z przewlekłą chorobą nerek.

<sup>25</sup> eGFR obliczono za pomocą wzoru do określenia szacowanej wartości na podstawie stężenia kreatyniny i wieku (w czasie badania przesiewowego)

### Akizawa 2021 [Akizawa 2021]

- ⊗ zgoda na konsekwentne stosowanie dwóch form wysoce skutecznej antykoncepcji (z których co najmniej jedna musiała być metodą barierową) począwszy od badania przesiewowego i przez cały okres badania oraz przez 28 dni po ostatnim podaniu badanego leku;
- ⊗ zgoda na niekarmienie piersią podczas badania przesiewowego i przez cały okres badania oraz przez 28 dni po ostatnim podaniu badanego leku;
- ⊗ zgoda na nieoddawanie komórek jajowych począwszy od badania przesiewowego i przez cały okres badania oraz przez 28 dni po ostatnim podaniu badanego leku;
- ⊗ zgoda na stosowanie dwóch form wysoce skutecznej antykoncepcji (z których co najmniej jedna musiała być metodą barierową) począwszy od badania przesiewowego i przez cały okres badania, oraz przez 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku przez chorych mężczyzn i ich małżonki/partnerki w wieku rozrodczym;
- ⊗ zgoda na nieoddawanie nasienia począwszy od badania przesiewowego i przez cały okres badania oraz przez 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku.

#### Kryteria wykluczenia:

- ⊗ równocześnie nieleczone zmiany neowaskularne siatkówki (np. proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, wysiękowe zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, niedrożność żył siatkówki) i nieleczone obrzęk plamki żółtej oraz stosowanie rHuEPO lub darbepoetyny alfa jako ESA przed konwersją u chorych z jakimkolwiek stanem, który znacząco pogarszał zdolność do wizualizacji siatkówki na podstawie oceny podczas odczytu centralnego we wstępnym badaniu przesiewowym;
- ⊗ współistniejąca choroba autoimmunologiczna z zapaleniem, które może mieć wpływ na erytropoezę (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, celiakia);
- ⊗ resekcja żołądka/jelit w wywiadzie, którą uznano za mającą wpływ na wchłanianie leków w przewodzie pokarmowym (z wyłączeniem resekcji polipów żołądka lub okrężnicy) lub współistniejąca gastropareza;
- ⊗ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ponad jedna trzecia możliwych do zidentyfikowania wartości rozkurczowego ciśnienia krwi powyżej 100 mm Hg w ciągu 12 tygodni przed oceną wstępną włącznie);
- ⊗ współistniejąca zastoinowa niewydolność serca (klasa III lub wyższa według NYHA<sup>26</sup>);
- ⊗ hospitalizacja z powodu udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego lub zatorowości płucnej w ciągu 12 tygodni przed oceną wstępną;
- ⊗ pozytywny wynik na obecność antygenów powierzchniowych wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C w czasie wstępnej oceny podczas badań przesiewowych lub pozytywny wynik na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności w poprzednim teście;
- ⊗ współistniejąca niedokrwistość inna niż niedokrwistość w przebiegu choroby nerek (np. niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia, niedokrwistość krwotoczna);
- ⊗ czysta aplazja czerwonych krwinek w wywiadzie;
- ⊗ uprzednie leczenie proteinowym hormonem anabolicznym, enantatem testosteronu lub mepitiostanem w ciągu 6 tygodni przed wstępną oceną w badaniu przesiewowym;
- ⊗ stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) wyższe niż 2 × GGN lub bilirubiny całkowitej wyższe niż 1,5 × GGN, lub przebyta lub współistniejąca inna poważna choroba wątroby (ostre lub czynne przewlekłe zapalenie wątroby, marskość itp.) w czasie wstępnej oceny w badaniu przesiewowym;
- ⊗ przebyty lub obecny nowotwór złośliwy (w przypadku braku nawrotu przez co najmniej 5 lat chory kwalifikował się do badania);
- ⊗ transfuzja krwinek czerwonych lub zabieg chirurgiczny i operacja okulistyczną uznane za sprzyjające anemii w ciągu 4 tygodni przed oceną wstępną w wywiadzie;
- ⊗ przeszczepienie nerki w wywiadzie;
- ⊗ ciężka alergia na leki, w tym wstrząs anafilaktyczny w wywiadzie;
- ⊗ uprzednie stosowanie roksadustatu lub udział w obecnym badaniu klinicznym w wywiadzie;
- ⊗ udział w innym badaniu klinicznym lub badaniu klinicznym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (w tym badania wyrobu medycznego) w ciągu 12 tygodni przed uzyskaniem świadomej zgody;
- ⊗ związek chorego z badaniem klinicznym, w tym osoby zatrudnione przez sponsora lub przez organizacje badawcze związane kontraktem, organizacje zarządzające ośrodkami lub ośrodki badawcze biorące udział w badaniu;
- ⊗ inne kryteria niekwalifikujące chorego do badania według uznania badaczy.

<sup>26</sup> Skala NYHA, ang. *New York Heart Association* – skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne



<b>Akizawa 2021 [Akizawa 2021]</b>				
<b>Dane demograficzne (populacja FAS)</b>				
<b>Parametr</b>		<b>Roksadustat (por.)</b>	<b>Darbepoetyna alfa (por.)</b>	<b>Roksadustat (ref.)</b>
<b>Liczba chorych</b>		131	131	70
<b>Mężczyźni, n (%)</b>		83 (63,4)	75 (57,3)	35 (50,0)
<b>Wiek*, średnia (SD) [lata]</b>		68,9 (11,6)	70,9 (10,2)	70,0 (10,5)
<b>Grupa wiekowa*, n (%)</b>	< 65 r.ż.	36 (27,5)	35 (26,7)	17 (24,3)
	≥ 65 r.ż.	95 (72,5)	96 (73,3)	53 (75,7)
<b>BMI**, średnia (SD) [kg/m<sup>2</sup>]</b>		23,58 (4,59)	23,95 (3,57)	23,73 (3,66)
<b>Wartość eGFR**, [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]</b>	<b>Średnia (SD)</b>	17,9 (8,2)	18,2 (8,8)	17,2 (7,3)
	<b>Mediana</b>	16,0	15,0	16,5
<b>Wartość eGFR**, [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], n (%)</b>	< 15	46 (35,1)	56 (42,7)	31 (44,3)
	≥ 15	85 (64,9)	75 (57,3)	39 (55,7)
<b>Czas trwania niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek, średnia (SD) [miesiące]</b>		28,39 (31,42)	33,95 (45,94)	31,15 (27,56)
<b>Stężenie hemoglobiny na początku badania, średnia (SD) [g/dl]</b>		10,98 (0,57)	10,96 (0,52)	11,14 (0,54)
<b>Stężenie hemoglobiny na początku badania, n (%)</b>	< 11	64 (48,9)	64 (48,9)	29 (41,4)
	≥ 11	67 (51,1)	67 (51,1)	41 (58,6)
<b>Stężenie transferyny, średnia (SD) [g/l]</b>		2,007 (0,384)	1,947 (0,346)	1,999 (0,323)
<b>Stężenie żelaza, średnia (SD) [μmol/l]</b>		16,0 (5,3)	15,0 (5,0)	16,1 (6,0)
<b>Uzupełnienie niedoboru żelaza, n (%)</b>	<b>Ferrytyna ≥100 ng/ml i TSAT ≥20%</b>	69 (52,7)	66 (50,4)	37 (52,9)
	<b>Ferrytyna &lt;100 ng/ml i TSAT ≥20%</b>	51 (38,9)	52 (39,7)	26 (37,1)
	<b>Ferrytyna ≥100 ng/ml i TSAT &lt;20%</b>	6 (4,6)	9 (6,9)	2 (2,9)
	<b>Ferrytyna &lt;100 ng/ml i TSAT &lt;20%</b>	5 (3,8)	4 (3,1)	5 (7,1)
	<b>Ferrytyna &lt;100 ng/ml lub TSAT &lt;20%</b>	62 (47,3)	65 (49,6)	33 (47,1)
<b>Całkowita zdolność wiązania żelaza, średnia (SD) [μmol/l]</b>		47,7 (7,8)	46,5 (7,4)	47,4 (6,8)
<b>Stężenie rozpuszczalnego receptora transferyny, średnia (SD) [nmol/l]</b>		22,80 (9,28)	23,33 (8,37)	24,75 (11,38)
<b>Nasylenie transferyny, średnia (SD) [%]</b>		34,00 (11,67)	32,72 (11,67)	34,26 (12,49)
<b>Stężenie białka hs-CRP, średnia (SD) [nmol/l]</b>		16,402 (26,940)	25,869 (63,396)	16,311 (39,877)
<b>Stężenie białka hs-CRP, n (%)</b>	< 28,57	108 (82,4)	106 (80,9)	60 (85,7)
	≥ 28,57	23 (17,6)	25 (19,1)	10 (14,3)
<b>Przebyte lub współistniejące</b>	<b>Brak</b>	66 (50,4)	68 (51,9)	b/d
	<b>Obecne</b>	64 (48,9)	63 (48,1)	b/d

Akizawa 2021 [Akizawa 2021]				
zaburzenia naczyniowe siatkówki <sup>^</sup> , n (%)	Brak danych	1 (0,7)	0 (0,0)	b/d
Cukrzyca, n (%)	Brak	63 (48,1)	63 (48,1)	33 (47,1)
	Obecna	68 (51,9)	68 (51,9)	37 (52,9)
INTERWENCJA				
<p><b>Interwencja badana:</b> roksadustat (ramię porównawcze<sup>27</sup>) stosowany 3 razy w tygodniu od dnia wypisania recepty lub w dniu następnym. Chorzy przyjmowali roksadustat w odstępach 2 lub 3 dniowych (np. pon – śr – pt, wt – czw – sb) przez cały okres podawania. W przypadku chorych, którzy otrzymywali roksadustat, leczenie kontynuowano do tygodnia 52.</p> <p>Od 4. tygodnia dawki roksadustatu można było dostosować tak, aby stężenie hemoglobiny u chorych utrzymywało się w docelowym zakresie (określanym jako 10,0–12,0 g/dl, o ile nie zaznaczono inaczej). Dawkowanie roksadustatu można było dostosowywać co 4 tygodnie. Decyzja o konieczności dostosowania dawki była podejmowana na każdej zaplanowanej wizycie (co 2 tygodnie) od 4. tygodnia, jeżeli zarówno stężenie hemoglobiny w odpowiednim tygodniu (tj. różnica między stężeniami hemoglobiny w odpowiednim tygodniu i 4 tygodnie wcześniej), jak i zmiana stężenia hemoglobiny od 4. tygodni przed odpowiednim tygodniem spełniały uprzednio określone kryteria.</p> <p>W przypadku jednoczesnego podawania ze środkami wiążącymi fosforany (biksalomerem, strącanym węglanem wapnia, uwodnionym węglanem lantanu, uwodnionym cytrynianem żelaza itp.) chorzy musieli przyjmować roksadustat co najmniej 1 godzinę przed lub 1 godzinę po przyjęciu środka wiążącego fosforany.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> darbepoetyna alfa (ramię porównawcze) stosowana podskórnie 1 raz co 2 tygodnie od dnia wypisania recepty, przez okres do 24 tygodni, gdzie ostatnią dawkę podawano na wizycie w 22 tygodniu.</p> <p>Od 4. tygodnia dawki DAR można było dostosować tak, aby stężenie hemoglobiny u chorych utrzymywało się w docelowym zakresie (określanym jako 10,0-12,0 g/dl, o ile nie zaznaczono inaczej).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> środki wiążące fosforany.</p> <p>Terapia ratunkowa, taka jak transfuzja krwinek czerwonych, była zabroniona do końca 52. tygodnia (lub do 24. tygodnia w przypadku ramienia DAR) lub do czasu odstawienia leku.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stężenie hemoglobiny (zmiana średniego stężenia Hb, docelowe wartości Hb, utrzymywanie się docelowych wartości Hb);</li> <li>⊗ wskaźniki gospodarki żelazowej;</li> <li>⊗ przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa (zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dane wymagające odczytania z wykresu z uwagi na ryzyko niepewności;</li> <li>⊗ odsetek punktów czasowych, w których osiągnięto docelowe wartości stężenia hemoglobiny.</li> </ul>				

\*dane na podstawie formularza świadomej zgody

\*\*dane na podstawie badań przesiewowych

<sup>^</sup>nie odnotowano w ramieniu referencyjnym

<sup>27</sup> Interwencja w przypadku roksadustatu w ramieniu referencyjnym była taka sama jak dla ramienia porównawczego

## 7.7.2. Badanie DOLOMITES (Barratt 2021)

Badanie DOLOMITES (Barratt 2021)
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> chorych poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grup otrzymujących roksadustat (ROX) lub darbepoetynę alfa (DAR). Zastosowano randomizację blokową z czynnikami stratyfikacyjnymi (region, stężenie Hb we krwi podczas badania przesiewowego, historia chorób sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych lub zakrzepowo-zatorowych oraz wartości eGFR podczas badania przesiewowego).</p> <p>Każdemu ośrodkowi nadano kolejny dostępny numer randomizacji w kolejności sekwencyjnej za pośrednictwem interaktywnego systemu technologii odpowiedzi, który również zakończył generowanie randomizacji i przydziału leczenia;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak (badanie otwarte);</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> n/d;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, z badania utracono łącznie 192 (31,2%) spośród 616 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie ROX 108 (33,4%) z 323 chorych: 32 (9,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 27 (8,4%) z powodu zgonu, 21 (6,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 20 (6,2%) z innych powodów oraz 8 (2,5%) z powodu progresji choroby;</li> <li>⊗ w grupie DAR 84 (28,7%) ze 293 chorych: 30 (10,2%) chorych z powodu zgonu, 20 (6,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 15 (5,1%) z powodu progresji choroby, 11 (3,8%) z innych powodów oraz 8 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5 (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> w badaniu przedstawiono wyniki w następujących populacjach chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ populacja w ramach pełnego zestawu analiz (FAS, ang. <i>full analysis set</i>) zdefiniowana jako zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku i u których dokonano ≥1 oceny stężenia Hb po podaniu leczenia;</li> <li>⊗ populacja zgodna z protokołem (PPS, ang. <i>per protocol set</i>) zdefiniowana jako podgrupa chorych z populacji FAS, którzy otrzymali leczenie przez ≥2 tygodnie, otrzymali ≥75% przypisanego leczenia w ciągu 24 tygodni badania, mieli pomiar stężenia hemoglobiny na początku i na końcu badania oraz nie naruszyli protokołu badania;</li> <li>⊗ populacja w ramach analizy bezpieczeństwa (SAF, ang. <i>safety analysis set</i>) zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali ≥1 dawkę badanego leku;</li> </ul> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Astellas Pharma, Inc;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 200 (m.in. Austria, Białoruś, Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Finlandia, Francja, Gruzja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Izrael, Łotwa, Czarnogóra, Holandia, Macedonia, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Serbia, Słowacja, Hiszpania, Ukraina, Wielka Brytania);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 104 tyg.<sup>28</sup> (w publikacji przedstawiono wyniki dla okresu leczenia);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> do porównania odsetka chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupach ROX i DAR zastosowano metodę Miettinen i Nurminen, z uwzględnieniem zmiennych towarzyszących (region; stężenie Hb; historia chorób sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych lub zakrzepowo-zatorowych; oraz wartości eGFR). Nie mniejszą skuteczność (<i>non-inferiority</i>) wykazano, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności (CI) dla różnicy w odsetkach chorych z odpowiedzią na leczenie między grupami ROX i DAR</p>

<sup>28</sup> Badanie składało się z ≤6-tygodniowego okresu przesiewowego, okresu leczenia do 104 tygodni oraz 4-tygodniowego okresu obserwacji

### Badanie DOLOMITES (Barratt 2021)

wynosiła ponad 15%. Wszystkie kluczowe drugorzędowe punkty końcowe skuteczności testowano w sposób hierarchiczny. Aby porównać grupę ROX z DAR dla ustalonych zdarzeń, obliczono współczynniki ryzyka (HR) i 95% CI na podstawie modelu regresji Coxa ze stratyfikacją względem regionu i historii choroby sercowo-naczyniowej i skorygowano względem wieku, z początkowymi wartościami stężenia Hb i początkowymi wartościami eGFR przekształconymi logarytmicznie jako ciągle współzmiennie;

**Podejście do testowania hipotezy:** *non-inferiority* (margines *non-inferiority* został wybrany na podstawie dwóch czynników: zgodności z wytycznymi, które podkreślają, że badany lek nie jest istotnie gorszy od związku będącego kontrolą oraz warunków precedensowych dla leków o wysokim wskaźniku chorych odpowiadających na leczenie. Ponieważ nie istnieją wytyczne regulacyjne dla tego ostatniego we wskazaniu terapeutycznym, wybrano precedens w dziedzinie zakażeń dróg moczowych, ponieważ również wykazuje on wysokie wskaźniki chorych odpowiadających na leczenie).

### POPULACJA<sup>29</sup>

#### Kryteria włączenia:

- ⊗ wiek  $\geq 18$  r. ż.;
- ⊗ rozpoznanie przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 3-5;
- ⊗ chorzy niedializowani;
- ⊗ z szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- ⊗ średnia dwóch ostatnich wartości Hb u chorego w okresie przesiewowym, (uzyskanych w odstępie co najmniej 4 dni)  $\leq 10,5$  g/dl, z różnicą między dwoma pomiarami  $\leq 1,0$  g/dl (pomiar nie później niż 10 dni przed randomizacją);
- ⊗ kwalifikacja przez badacza do leczenia środkami stymulującymi erytropoezę (ESA) według kryteriów określonych w wytycznych *KDIGO 2012*, uwzględniając tempo spadku stężenia Hb, wcześniejszą odpowiedź na terapię żelazem, ryzyko konieczności przetaczania krwi, ryzyko związane z terapią ESA oraz występowanie objawów związanych z niedokrwistością;
- ⊗ poziom kwasu foliowego i witaminy B12 w surowicy  $\geq$  dolnej granicy normy podczas badania przesiewowego;
- ⊗ aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginianowa  $\leq 3$  x górnej granicy normy, a bilirubina całkowita  $\leq 1,5$  x górnej granicy normy;
- ⊗ masa ciała chorego w zakresie 45-160 kg;
- ⊗ spełnienie jednego z poniższych warunków w przypadku chorych kobiet:
  - ⊗ niezdolność do zajścia w ciążę, obejmująca okres pomenopauzalny (określony jako co najmniej 1 rok bez miesiączki) przed oceną przed badaniem przesiewowym lub udokumentowany zabieg chirurgicznej sterylizacji;
  - ⊗ w przypadku kobiet w wieku rozrodczym:
    - ⊗ wstrzymanie się od zajścia w ciążę podczas badania po uzyskaniu świadomej zgody i przez 28 dni po ostatnim podaniu badanego leku;
    - ⊗ negatywny wynik testu ciążowego w okresie oceny wstępnej;
    - ⊗ zgoda na konsekwentne stosowanie dwóch form wysoce skutecznej antykoncepcji (z których co najmniej jedna musiała być metodą barierową) począwszy od badania przesiewowego i przez cały okres badania oraz przez 28 dni po ostatnim podaniu badanego leku;
- ⊗ zgoda na niekarmienie piersią podczas badania przesiewowego i przez cały okres badania oraz przez 28 dni po ostatnim podaniu badanego leku;
- ⊗ zgoda na nieoddawanie komórek jajowych począwszy od badania przesiewowego i przez cały okres badania oraz przez 28 dni po ostatnim podaniu badanego leku;
- ⊗ zgoda na stosowanie dwóch form wysoce skutecznej antykoncepcji (z których co najmniej jedna musiała być metodą barierową) począwszy od badania przesiewowego i przez cały okres badania, oraz

<sup>29</sup> Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w suplemencie do publikacji *Barratt 2021*

### Badanie DOLOMITES (Barratt 2021)

przez 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku przez chorych mężczyzn i ich małżonki/partnerki w wieku rozrodczym;

- ⊗ zgoda na nieoddawanie nasienia począwszy od badania przesiewowego i przez cały okres badania oraz przez 12 tygodni po ostatnim podaniu badanego leku.
- ⊗ rezygnacja z udziału w kolejnym badaniu interwencyjnym od momentu podpisania świadomej zgody do zakończenia badania;

#### Kryteria wykluczenia:

- ⊗ leczenie ESA w ciągu 12 tygodni przed randomizacją;
- ⊗ leczenie żelazem, podawanym dożylnie w ciągu 6 tygodni przed randomizacją.
- ⊗ przetaczanie krwinek czerwonych w ciągu 8 tygodni przed randomizacją;
- ⊗ wykryty w wywiadzie zespół mielodysplastyczny lub szpiczak mnogi;
- ⊗ dziedziczne choroby hematologiczne, takie jak talasemia lub niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, czysta aplazja czerwonych krwinek lub inne znane przyczyny niedokrwistości inne niż PChN;
- ⊗ hemosyderoza, hemochromatoza, zaburzenia krzepnięcia lub stan nadkrzepliwości;
- ⊗ przewlekłe choroby zapalne, która mogą wpływać na erytropoezę (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, celiakia), nawet jeśli są w stanie remisji;
- ⊗ prawdopodobna operacja, która może prowadzić do znacznej utraty krwi w okresie badania lub planowana rewaskularyzacja wieńcowa;
- ⊗ aktywne lub przewlekłe krwawienie z przewodu pokarmowego;
- ⊗ wcześniejsze leczenie ROX lub inhibitorem hydroksylazy prolilowej czynnika indukowanego hipoksją;
- ⊗ leczenie środkami chelatującymi żelazo w ciągu 4 tygodni przed randomizacją;
- ⊗ przewlekła choroba wątroby w wywiadzie (np. marskość lub zwłóknienie wątroby);
- ⊗ zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA<sup>30</sup>;
- ⊗ przebyty zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, udar, drgawki lub zdarzenie zakrzepowozatorowe (np. zakrzepicę żył głębokich lub zator tętnicy płucnej) w ciągu 12 tygodni przed randomizacją;
- ⊗ jedno lub więcej przeciwwskazań do leczenia DA:
  - ⊗ niekontrolowane nadciśnienie w opinii badacza lub dwie lub więcej wartości ciśnienia skurczowego  $\geq 160$  mmHg lub rozkurczowego  $\geq 95$  mmHg (w ciągu 2 tygodni przed randomizacją);
  - ⊗ znana nadwrażliwość na DA, rekombinowaną ludzką erytropoetynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ⊗ rozpoznanie lub podejrzenie raka nerkowokomórkowego, w ciągu 12 tygodni przed randomizacją;
- ⊗ choroby nowotworowej w historii, z wyjątkiem następujących:
  - ⊗ nowotwory uznane za wyleczone lub w remisji przez  $\geq 5$  lat;
  - ⊗ raki podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe wycięte leczniczo;
  - ⊗ rak szyjki macicy in situ;
  - ⊗ wycięte polipy okrężnicy;
- ⊗ pozytywny wynik testu na: ludzki wirus niedoboru odporności, antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B, przeciwciała przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C;
- ⊗ aktywne zakażenie, które objawia się liczbą białych krwinek  $>$  górnej granicy normy i/lub gorączka, w połączeniu z objawami zakażenia w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją;
- ⊗ nieleczona proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, cukrzycowy obrzęk płamki, zwyrodnienie płamki lub niedrożność żył siatkówki;
- ⊗ przeszczepienie narządu (który nie został usunięty), zaplanowany przeszczep narządu lub terapia nerkozastępcza, w tym dializa, w ciągu pierwszego roku badania;
- ⊗ leczenie eksperymentalne w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania lub limitu określonego przez prawo krajowe, w zależności od tego, który okres był dłuższy, przed rozpoczęciem badań przesiewowych;

<sup>30</sup> Skala NYHA, ang. *New York Heart Association* – skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

<b>Badanie DOLOMITES (Barratt 2021)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stosowanie dapsonu w dowolnej dawce lub przewlekłe stosowanie paracetamolu &gt;2,0 g/dobę podczas leczenia lub okresu obserwacji po badaniu;</li> <li>⊗ nadużywanie alkoholu lub narkotyków w historii leczenia w ciągu 2 lat przed randomizacją;</li> <li>⊗ jakikolwiek stan chorobowy, który w opinii badacza może stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa chorego biorącego udział w badaniu.</li> </ul>			
Dane demograficzne			
Parametr		ROX	DAR
Liczba chorych		323	293
Mężczyźni, n (%)		145 (44,9)	129 (44,0)
Rasa, n (%)	biała	306 (94,7)	281 (95,9)
	czarna	8 (2,5)	2 (0,7)
	azjatycka	9 (2,8)	10 (3,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]		66,8 (13,6)	65,7 (14,4)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		76,90 (16,33)	78,39 (17,68)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		27,95 (5,76)	28,74 (6,06)
Region, n (%)	Europa Zachodnia i Izrael	99 (30,7)	85 (29,0)
	Europa Centralna i Wschodnia	224 (69,3)	208 (71,0)
Kraj, n (%)	Wielka Brytania	37 (11,5)	24 (8,2)
	Chorwacja	33 (10,2)	40 (13,7)
	Serbia	25 (7,7)	23 (7,8)
	Rosja	23 (7,1)	25 (8,5)
	Czechy	21 (6,5)	12 (4,1)
	Niemcy	20 (6,2)	17 (5,8)
	inne	164 (50,8)	152 (51,9)
Stężenie Hb, średnia (SD) [g/dl]		9,55 (0,75)	9,55 (0,69)
LDL*, średnia (SD) [mg/dl]		100,6 (40,0)/N=322	102,8 (39,8)/N=292
Etiologia PChN, n (%)	nefropatia cukrzycowa	109 (33,7)	98 (33,4)
	nefropatia nadciśnieniowa	92 (28,5)	87 (29,7)
	odmiedniczkowe zapalenie nerek	33 (10,2)	36 (12,3)
	wielotorbielowość nerek	25 (7,7)	23 (7,8)
3		72 (22,3)	62 (21,2)

Badanie DOLOMITES (Barratt 2021)				
Stadium PChN**, n (%)	4		155 (48,0)	143 (48,8)
	5		96 (29,7)	88 (30,0)
eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	średnia (SD)		20,31 (11,49)	20,34 (10,73)
	mediana (zakres)		17,50 (3,1; 67,1)	18,50 (3,3; 64,8)
eGFR, n (%) [ml/min/1,73 <sup>2</sup> ]	<10		57 (17,6)	37 (12,6)
	≥10 do <15		74 (22,9)	71 (24,2)
	≥15 do <30		133 (41,2)	136 (46,4)
	≥30		59 (18,3)	49 (16,7)
Hs-CRP [mg/l]	średnia (SD)		7,12 (10,52)	9,90 (21,56)
	mediana (zakres)		2,99 (0,1; 61,5)	3,39 (0,1; 241,1)
Hs-CRP, n (%)	≤GGN		209 (64,7)***	177 (60,4)
	>GGN		111 (34,7)	116 (39,6)
	brakujące		3 (0,9)	0 (0,0)
Wysycenie żelazem (ferrytyna ≥100ng/ml oraz TSAT ≥20%), n (%)			182 (56,3)	152 (51,9)
Parametry żelaza*	ferrytyna [pmol/l]	średnia (SD)	525,34 (519,53)	505,68 (466,90)
		mediana (zakres)	375,25 (15,28; 4 986,09)	395,47 (6,52; 3 588,46)
	TSAT [%]	średnia (SD)	24,0 (10,1)	23,2 (10,6)
		mediana (zakres)	23,5 (5; 57)	22,0 (3; 64)
	żelazo w surowicy [µmol/l]	średnia (SD)	11,28 (4,67)	10,70 (4,33)
		mediana (zakres)	10,80 (2,80; 43,50)	10,30 (1,40; 29,70)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mmHg]	skurczowe		137,17 (15,17)	137,53 (14,84)
	rozkurczowe		74,88 (9,96)	75,24 (10,44)
Historia chorób sercowo-naczyniowych, mózgowo-naczyniowych lub zakrzepowozatorowych, n (%)			152 (47,1)	142 (48,5)
Historia udaru niedokrwienego, n (%)			0 (0,0)	1 (0,3)^
Przebyty incydent naczyniowo-mózgowy, n (%)			15 (4,6)^^	12 (4,1)^^^
Przebyty krwotok mózgowy, n (%)			1 (0,3)^	3 (1,0)#
Historia określonych schorzeń	ostry zawał mięśnia sercowego%		28 (8,7)	22 (7,5)
	dławica piersiowa%%		34 (10,5)	28 (9,6)

Badanie DOLOMITES (Barratt 2021)			
sercowo-naczyniowych (≥10% chorych) <sup>##</sup> , n (%)	przewlekła niewydolność serca <sup>%%%</sup>	69 (21,4)	65 (22,2)
	niedokrwienie mięśnia sercowego <sup>&amp;</sup>	19 (6,9)	19 (6,5)
Historia leczenia anemii <sup>###</sup> , n (%)	ogółem	210 (65,0)	207 (70,6)
	ESA	22 (6,8)	17 (5,8)
	żelazo iv	47 (14,6)	39 (13,3)
	żelazo p.o.	142 (44,0)	155 (52,9)
	witamina B12	21 (6,5)	17 (5,8)
	foliany	39 (12,1)	53 (18,1)
	przetoczenie krwi	15 (4,6)	12 (4,1)
Wcześniejsze leczenie statynami, n (%)	ogółem	158 (48,9)	148 (50,5)
	atorwastatyna	116 (35,9)	96 (32,8)
	fluwastatyna	3 (0,9)	1 (0,3)
	pitawastatyna	0 (0,0)	1 (0,3)
	prawastatyna	6 (1,9)	5 (1,7)
	rosuwastatyna	17 (5,3)	22 (7,5)
	simwastatyna	20 (6,2)	28 (9,6)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p>Dni i godziny podawania ROX i DAR pozostawały niezmiennie przez cały czas trwania badania.</p> <p><b>Interwencja badana:</b> ROX podawano samodzielnie przez chorych doustnie 3 razy w tygodniu (o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub bez) oraz z początkową dawką opartą na masie ciała (masa ciała ≥45,0 do ≤70,0 kg, ROX 70 mg; masa ciała &gt;70,0 do ≤160,0 kg, ROX 100 mg). Dostosowanie dawki było dozwolone co 4 tygodnie, począwszy od tygodnia 4., w celu utrzymania Hb między 10 a 12 g/dl i było przeprowadzane zgodnie z wcześniej określonymi zasadami. W okresie leczenia konieczne było zmniejszenie dawki, jeśli tempo wzrostu Hb przekroczyło 2 g/dl w ciągu 4 tygodni, podawanie było przerwane, jeśli Hb wynosiło ≥13 g/dl;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> żelazo podawane doustnie było zalecane w grupie ROX jako wspomaganie erytropoezy oraz jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku niedoboru żelaza (stężenie ferrytyny &lt;100 ng/mL lub TSAT &lt;20%). Żelazo podawane dożylnie było dozwolone, jeśli spełnione były kryteria: niewystarczająca odpowiedź Hb po co najmniej dwukrotnym zwiększeniu dawki lub osiągnięciu maksymalnej dawki granicznej oraz niedobór żelaza lub nietolerancja doustnego żelaza. W grupie DAR żelazo doustnie lub dożylnie było wymagane u chorych ze stężeniem ferrytyny &lt;100 ng/ml lub TSAT&lt;20%. Droga podania żelaza została pozostawiona w gestii badacza, przy czym żelazo dożylnie podawano zgodnie z wytycznymi lokalnej praktyki.</p> <p>Zastosowania terapii ratunkowej definiowano jako przetoczenie czerwonych krwinek u wszystkich chorych, bądź podanie darbepoetyny alfa u chorych z grupy ROX.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> dawki początkowe DAR były oparte na masie ciała (zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i>) i podawane jako pojedyncze wstrzyknięcie podskórne lub dożylnie (0,45 µg/kg tygodniowo lub 0,75 µg/kg co drugi tydzień). Wszystkie podania DAR były przeprowadzane przez badacza podczas pierwszych 36 tygodni leczenia, po czym były podawane przez chorych lub ich opiekunów. Jeśli wzrost Hb przekraczał 2,0 g/dl w ciągu 4 tygodni, dawkę zmniejszano o ok. 25%.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			



**Badanie DOLOMITES (Barratt 2021)**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ stężenie Hb (zmiana średniego stężenia Hb, docelowe wartość Hb);
- ⊗ wskaźniki gospodarki żelazowej,
- ⊗ przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia;
- ⊗ jakość życia wg kwestionariusza SF-36;
- ⊗ zmiana parametrów laboratoryjnych innych niż wskaźniki gospodarki żelaza (zmiana stężenia LDL, zmiana wyniku MAP, czas do pierwszego wystąpienia nadciśnienia, stężenie glukozy we krwi na czczo, eGFR, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu);
- ⊗ konieczność wykonania transfuzji krwinek czerwonych.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ brak.

\*dane dla populacji FAS

\*\*stopień zaawansowania podany przez badacza

\*\*\*w publikacji podano 65,3%, przyczyna rozbieżności nie znana

^w publikacji podano 0,6%, przyczyna rozbieżności nie znana

^^w publikacji podano 8,9%, przyczyna rozbieżności nie znana

^^^w publikacji podano 7,2%, przyczyna rozbieżności nie znana

#w publikacji podano 1,8%, przyczyna rozbieżności nie znana

##chorzy mogli zgłosić więcej niż jedno zdarzenie sercowo-naczyniowe

###chorzy mogli zgłosić >1 sposób leczenia

%w publikacji podano 16,7% dla grupy ROX i 13,2% dla grupy DAR, przyczyna rozbieżności nie znana

%%w publikacji podano 20,2% dla grupy ROX i 16,8% dla grupy DAR, przyczyna rozbieżności nie znana

%%%w publikacji podano 41,1% dla grupy ROX i 38,9% dla grupy DAR, przyczyna rozbieżności nie znana

&w publikacji podano 11,3% dla grupy ROX i 11,4% dla grupy DAR, przyczyna rozbieżności nie znana

## 7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 52.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Akizawa 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT porównujące ROX vs PLC. Wyniki badania uwzględnione we włączonym do niniejszej analizy przeglądzie systematycznym Tang 2021.	Akizawa T., Iwasaki M., Otsuka T., i in., <i>Roxadustat Treatment of Chronic Kidney Disease Associated Anemia in Japanese Patients Not on Dialysis: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</i> , Adv Ther 2019, 36(6): 1438–1454
Akizawa 2020	Niewłaściwa metodyka	Badanie bez komparatora, porównujące ze sobą dwie dawki ROX.	Akizawa T., Yamaguchi Y., Otsuka T., i in., <i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Two-Arm, Open-Label Study of Intermittent Oral Dosing of Roxadustat for the Treatment of Anemia in Japanese Erythropoiesis-Stimulating Agent-Naïve Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis</i> , Nephron. 2020, 144(8): 372-382
Besarab 2015	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT porównujące ROX vs PLC. Wyniki badania uwzględnione we włączonym do niniejszej analizy przeglądzie systematycznym Tang 2021.	Besarab A., Provenzano R., Hertel J., i in., <i>Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients</i> , Nephrol Dial Transplant. 2015, 30(10): 1665–1673
Chen 2017	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT porównujące ROX vs PLC. Wyniki badania uwzględnione we włączonym do niniejszej analizy przeglądzie systematycznym Tang 2021.	Chen N., Qian J., Chen J., <i>Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China</i> , Nephrol Dial Transplant 2017, 32(8): 1373–1386
Chen 2019	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT porównujące ROX vs PLC. Wyniki badania uwzględnione we włączonym do niniejszej analizy przeglądzie systematycznym Tang 2021.	Chen N., Hao C., Peng X., <i>Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis</i> , N Engl J Med. 2019, 381(11): 1001-1010
Chen 2021	Niewłaściwa metodyka	Badanie wtórne, w publikacji przedstawiono łącznie wyniki dla wielu inhibitorów HIF-PHD.	Chen H., Cheng Q., Wang J., i in., <i>Long-term efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in anaemia of chronic kidney disease: A meta-analysis including 13,146 patients</i> , J Clin Pharm Ther. 2021, 46(4): 999-1009
Coyne 2021	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT porównujące ROX vs PLC. Wyniki badania	Coyne D.W., Roger S.D., Shin S.K., i in., <i>Roxadustat for CKD-related</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		uwzględnione we włączonym do niniejszej analizy przeglądzie systematycznym Tang 2021.	<i>Anemia in Non-dialysis Patients</i> , <i>Kidney International Reports</i> 2021, 6(3): 624-635
<i>Fishbane 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT porównujące ROX vs PLC. Wyniki badania uwzględnione we włączonym do niniejszej analizy przeglądzie systematycznym Tang 2021.	Fishbane S., El-Shahawy M.A, Pecoits-Filho R., i in., <i>Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis: Results from a Randomized Phase 3 Study</i> , <i>J Am. Soc. Nephrol.</i> 2021, 32(3):737-755
<i>Provenzano 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie bez komparatora.	Provenzano R., Besarab A., Sun C.H., i in., <i>Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD</i> , <i>Clin. J. Am. Soc Nephrol.</i> 2016, 11(6): 982-991
<i>Provenzano 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przedstawione łącznie wyniki z badań ALPS, ANDES, OLYMUS, uwzględnione w niniejszym raporcie.	Provenzano R., Szczech L., Leong R., i in., <i>Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non-Dialysis Dependent CKD Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials</i> , <i>J Clin Am Soc Nephrol.</i> 2021, 11(6): 982-91
<i>Qie 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie wtórne, którego wyniki zostały przedstawione łącznie dla chorych DD oraz NDD.	Qie S., Jiao N., Duan K., i in., <i>The efficacy and safety of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease: a meta-analysis and systematic review</i> , <i>Int. Urol Nephrol.</i> 2021, 53(5): 985-997
<i>Shutov 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RCT porównujące ROX vs PLC. Wyniki badania uwzględnione we włączonym do niniejszej analizy przeglądzie systematycznym Tang 2021.	Shutov E., Sułowicz W., Esposito C., i in., <i>Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS)</i> , <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2021, 36:1629-1639
<i>Wang 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla populacji chorych dializowanych.	Wang H., Huang K, Wang Ch., i in., <i>Effectiveness and safety of roxadustat in the treatment of anemia of kidney disease: a systematic review and meta-analysis</i> , <i>Ann Palliat Med.</i> 2021, 10(4): 4736-4746

## 7.9. Skale oceny jakości badań

**Tabela 53.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 54.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 55.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
---------	----------------------	------------------

Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 56.**  
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 57.**  
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE</b>		
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
<b>Dobór próby</b>		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*
	b) chorzy ze szpitala	
	c) brak opisu	
	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*
		..... (max. ****)

4) Definicja grupy kontrolnej	b) brak opisu		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Ekspozycja</b>			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	..... (max. ***)
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	..... (max. ***)
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

**Tabela 58.**

**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	..... (max. ****)
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	..... (max. ****)
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>		<b>Suma</b>
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	..... (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		



**Tabela 59.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niejasne</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niejasne</li> </ul>

**Tabela 60.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;



## 7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 63.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>⊗ metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdział 3 (3.6.2).
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 3.10-3.17.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3 (3.6.2).
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak rozdział 3.4, 7.3 i 7.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3.6 i 7.8.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 7.7.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 7.7.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 7.7.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 7.7.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 7.7.

**Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 7.7.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 7.7.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 7.7.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdział 3.10-3.17.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.19.

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	23
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	30
Tabela 3. Skrócona charakterystyka badań z udziałem niedializowanych chorych na PChN, włączonych do metaanalizy przeprowadzonej we wtórnym badaniu <i>Tang 2021</i> .....	34
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....	38
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Akizawa 2021</i> oraz <i>DOLOMITES</i> wg zaleceń Cochrane .....	50
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	54
Tabela 7. Odpowiedź Hb .....	58
Tabela 8. Analiza wrażliwości dla odpowiedzi Hb .....	60
Tabela 9. Odpowiedź Hb – analiza w podgrupach.....	62
Tabela 10. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe – wyniki porównania pomiędzy ROX a DAR.....	64
Tabela 11. Stosowanie preparatów żelaza .....	66
Tabela 12. Średnia miesięczna dawka dożylnych preparatów żelaza.....	66
Tabela 13. Zmiana stężenia LDL i LDL/HDL względem wartości początkowych.....	67
Tabela 14. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe – populacja FAS .....	68
Tabela 15. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe – populacja FAS .....	69
Tabela 16. Czas utrzymywania się poszczególnych wartości stężeń hemoglobiny .....	72

---

Tabela 17. Stosowanie się do zaleceń dotyczących leczenia .....	73
Tabela 18. Zmiana średniego stężenia hemoglobiny w 18.-14 tyg. względem wartości początkowej.....	75
Tabela 19. Częstość występowania docelowego stężenia hemoglobiny.....	77
Tabela 20. Częstość utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny.....	77
Tabela 21. Średnie wartości parametrów laboratoryjnych.....	80
Tabela 22. Wartość średniego stężenia hemoglobiny.....	81
Tabela 23. Zmiana wartości średniego stężenia hemoglobiny .....	81
Tabela 24. Częstość utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny.....	82
Tabela 25. Wartości parametrów laboratoryjnych .....	82
Tabela 26. Podsumowanie wyników skuteczności roksadustatu w leczeniu niedokrwistości u niedializowanych chorych z PChN na podstawie metaanalizy badań.....	83
Tabela 27. Częstość występowania zgonów .....	92
Tabela 28. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych .....	93
Tabela 29. Częstość występowania działań niepożądanych.....	94
Tabela 30. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	96
Tabela 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	102
Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych potwierdzonych przez niezależny komitet oceniający .....	115
Tabela 33. Częstość występowania zgonu .....	117
Tabela 34. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia.....	117

---

---

Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia .....	122
Tabela 36. Częstość występowania nowego lub pogarszającego się krwotoku siatkówkowego .....	127
Tabela 37. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia .....	128
Tabela 38. Częstość występowania zgonu .....	129
Tabela 39. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia .....	129
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia .....	132
Tabela 41. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia .....	134
Tabela 42. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa roksadustatu u niedializowanych chorych z niedokrwistością związaną z PChN na podstawie metaanalizy badań .....	135
Tabela 43. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Evrenzo® .....	147
Tabela 44. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych roksadustatem .....	150
Tabela 45. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla roksadustatu w populacji docelowej .....	166
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	168
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań cd. ....	169
Tabela 48. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	169

---



---

Tabela 49. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy .....	171
Tabela 50. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz.1.....	178
Tabela 51. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 cz.2.....	180
Tabela 52. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	194
Tabela 53. Kryteria Cook.....	196
Tabela 54. Skala AMSTAR 2.....	196
Tabela 55. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	197
Tabela 56. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	198
Tabela 57. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	198
Tabela 58. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	199
Tabela 59. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	201
Tabela 60. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	202
Tabela 61. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	203
Tabela 62. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	203
Tabela 63. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	204

---

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	26
Rysunek 2 Średnie (95% CI) stężenie hemoglobiny w populacji PPS.....	63
Rysunek 3 Średnie (95% CI) stężenie cholesterolu LDL w populacji FAS .....	67
Rysunek 4 Średnie (95% CI) stężenie ferrytyny w populacji FAS .....	70
Rysunek 5 Średnia (95% CI) wartość TSAT w populacji FAS.....	71
Rysunek 6 Średnie (95% CI) stężenie żelaza w populacji FAS.....	72
Rysunek 7. Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na zmianę stężenia Hb u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań* .....	84
Rysunek 8. Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na zmianę stężenia hemoglobiny u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań* .....	85
Rysunek 9. Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na częstość występowania odpowiedzi na leczenie związanej z Hb u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań* .....	86
Rysunek 10. Analiza wrażliwości dotycząca zmiany stężenia Hb u chorych z podwyższonym stężeniem CRP u niedializowanych chorych z PChN leczonych roksadustatem w porównaniu z ESA lub placebo– metaanaliza badań* .....	87
Rysunek 11. Wpływ roksadustatu w porównaniu z placebo na zmianę stężenia hepcydyny u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań .....	88
Rysunek 12. Wpływ roksadustatu w porównaniu z placebo na zmianę stężenia transferrytyny u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań* .....	89
Rysunek 13. Wpływ roksadustatu w porównaniu z placebo na zmianę TIBC u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań* .....	89

---

Rysunek 14. Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na zmianę TSAT u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań .....	90
Rysunek 15. Wpływ roksadustatu w porównaniu z placebo na zmianę stężenia ferrytyny u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań .....	91
Rysunek 16. Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na częstość występowania TEAE u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań .....	136
Rysunek 17. Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na częstość występowania ciężkich TEAE u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań .....	137
Rysunek 18. Wpływ roksadustatu w porównaniu z ESA lub placebo na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u niedializowanych chorych z PChN – metaanaliza badań .....	139
Rysunek 19. Analiza wrażliwości dotycząca stężenia Hb (A) i odpowiedzi Hb na leczenie (B) u niedializowanych chorych z PChN leczonych roksadustatem w porównaniu z placebo – metaanaliza badań (z wyłączeniem badania <i>NCT 02021318</i> ) .....	163
Rysunek 20. Analiza wrażliwości dotycząca zmiany TSAT u niedializowanych chorych z PChN leczonych roksadustatem w porównaniu z placebo – metaanaliza badań (z wyłączeniem badania <i>NCT 02021318</i> ).....	164
Rysunek 21. Analiza wrażliwości dotycząca częstości występowania TEAE (A) i ciężkich TEAE (B) u u niedializowanych chorych z PChN leczonych roksadustatem w porównaniu z placebo – metaanaliza badań (z wyłączeniem badania <i>NCT 02021318</i> ) .....	165

---

## 10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Akizawa 2011	Akizawa T., Gejyo F., Nishi S., i in., <i>Positive Outcomes of High Hemoglobin Target in Patients With Chronic Kidney Disease Not on Dialysis: A Randomized Controlled Study</i> , <i>Therapeutic Apheresis and Dialysis</i> 15(5):431–440, 2011
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>QALY jako miara jakości życia</i> , 2019
APD	Analiza problemu decyzyjnego, Evrenzo® (roksadustat) stosowany w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021
Chironda 2016	Chironda G, Bhengu B., <i>Contributing Factors to Non-Adherence among Chronic Kidney Disease (CKD) patients: A Systematic Review of Literature</i> , <i>Med Clin Rev.</i> 2016, 2: 4
ChPL Evrenzo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrenzo®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.09.2021 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Finkelstein 2018	Finkelstein F.O., van Nooten F., Wiklund I., i in., <i>Measurement properties of the Short Form-36 (SF-36) and the Functional Assessment of Cancer Therapy - Anemia (FACT-An) in patients with anemia associated with chronic kidney disease</i> , <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> , 16:111, 2018
Han 2015	Han J.S., Lee M.J., Park K.S. i in., <i>Albuminuria as a Risk Factor for Anemia in Chronic Kidney Disease: Result from the Korean Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD)</i> , <i>PLoS ONE</i> 2015, 10(10): e0139747
Higgins 2021	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)</i> . Cochrane, 2021. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 06.09.2021 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
KDIGO 2012	Eknoyan G., Lameire N., Eckardt K-U., i in., <i>KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease</i> , <i>Official Journal of the International Society of Nephrology</i> , Volume 2, Issue 4, 2012
KDIGO 2021	KDIGO, <i>Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease</i> , <i>Kidney International</i> 2021, 99, 1-87
Krawczyk 2017	Krawczyk K. <i>Rozpuszczalny receptor transferyny</i> , <i>medycyna praktyczna</i> , <a href="https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/173708,rozpuszczalny-receptor-transferyny">https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/173708,rozpuszczalny-receptor-transferyny</a> (data dostępu: 17.09.2021)
Mayne 2021	Mayne T.J., Nordyke R.J., Schold J.D. i in., <i>Defining a minimal clinically meaningful difference in 12-month estimated glomerular filtration rate for clinical trials in deceased donor kidney transplantation</i> , <i>Clin Transplant.</i> 2021, 35 (7): e14326

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Mikolasevic 2017	Mikolasevic I., Žutelija M., Mavrinac V., Orlic L., <i>Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management</i> , Int J Nephrol Renovasc Dis. 2017, 10: 35-45
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, PLoS Med 2009, 6 (7), <a href="http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable">http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable</a> (data dostępu: 15.09.2021)
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence (2015) <i>Chronic kidney disease: managing anaemia</i> (NICE Guideline)
Nissenson 2002	Nissenson A.R., Swan S.K., Lindberg J.S., i in., <i>Randomized, Controlled Trial of Darbepoetin Alfa for the Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients</i> , American Journal of Kidney Diseases, Vol 40, No 1: pp 110-118, 2002
Leaf 2009	Leaf D.E., Goldfarb D.S., <i>Interpretation and review of health-related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia</i> , Kidney Int. 2009, 75(1): 15-24
Palmer 2014	Palmer S.C., Saglimbene V., Mavridis D., i in., <i>Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 12. Art. No.: CD010590, 2014
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269
PTN 2021	Więcek A., Nowicki M., Dębska-Ślizień A., <i>Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</i> , Nefrol Dial. Pol. 25: 33-55, 2021
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , BMJ 2017;358:j4008
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 06.09.2021)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , 2000 <a href="http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf">http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf</a> (data dostępu: 06.09.2021)
Wilhelm-Leen 2015	Wilhelm-Leen E.R., Winkelmayer W.C., <i>Mortality Risk of Darbepoetin Alfa versus Epoetin Alfa in Patients with Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Meta-Analysis</i> , Am J Kidney Dis., 66(1): 69–74, 2015
Yang 2015	Yang H., Guo X., Zhang X. i in., <i>The relationship between mean arterial pressure and decreased glomerular filtration rate in rural areas of Northeast China</i> , BMC Nephrol. 2015, 1(16): 137
<b>Badania włączone do analizy</b>	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Akizawa 2021	Akizawa T., Iwasaki M., Otsuka T., i in., <i>Phase 3 Study of Roxadustat to Treat Anemia in Non-Dialysis-Dependant CKD</i> , <i>Kidney Int Rep.</i> 2021, 6(7): 1810 – 1828
Barrat 2021	Barrat J., Andric B., Tataradze A., i in., <i>Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES)</i> , <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2021: 191
Hu 2020	Hu Z, Tao H., Shi A., i in., <i>The efficacy and economic evaluation of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis</i> , <i>Ex. Rev. Pharma. Out. Res.</i> 2020, 20(4): 411-418
Jia 2019	Jia L., Dong X., Yang J., i in., <i>Effectiveness of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat on renal anemia in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis</i> , <i>Annals of Translational Medicine</i> 2019, 7(23):720-720
Liu 2020	Liu J., Zhang A., Hayden J.C., i in., <i>Roxadustat (FG-4592) treatment for anemia in dialysis-dependent (DD) and not dialysis-dependent (NDD) chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis</i> , <i>Pharmacol. Research</i> 2020, 155: 104747
Tang 2021	Tang M., Zhu Ch., Yan T., i in., <i>Safe and Effective Treatment for Anemic Patients With Chronic Kidney Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis on Roxadustat</i> , <i>Front. Pharmacol.</i> 2021, 12
Zhang 2021	Zhang L., Hou J., Li J., i in., <i>Roxadustat for the treatment of anemia in patients with chronic kidney diseases: a meta-analysis</i> , <i>Aging (Albany NY)</i> 2021, 13(13):17914-17929
Zheng 2020	Zheng Q., Yang H., Fu X., i in., <i>The efficacy and safety of roxadustat for anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis</i> , <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2020, 36(9):1603-1615
Zheng 2020a	Zheng Q., Yang H., Sun L., i in., <i>Efficacy and safety of HIF prolyl-hydroxylase inhibitor vs epoetin and darbepoetin for anemia in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a network meta-analysis</i> , <i>Pharmacological Research</i> , 159, 2020
Zheng 2021	Zheng L., Tian J., Liu D., i in., <i>Efficacy and safety of roxadustat for anaemia in dialysis-dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis</i> , <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2021
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
ChPL Evrenzo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrenzo®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.09.2021 r.)
CHMP 2021	Committee for Medicinal Products for Human Use, Summary of opinion, 2021
EMA EPAR 2021	European Medicines Agency, <i>Evrenzo® Assessment report</i> , 2021
FDA 2021	Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Final Summary Minutes of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting July 15, 2021
FDA 2021a	Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) Meeting July 15, 2021