

Załącznik 1.

Odpowiedź na wymagania minimalne dla produktu leczniczego Evrenzo (roxadustatum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18)”

Uwaga AOTMiT:

1. *W ramach opisu problemu zdrowotnego, o którym mowa jest w § 4 ust. 1 pkt. 1 Rozporządzenia nie wskazano wymaganego przeglądu literatury dla wskaźników epidemiologicznych zapadalności i chorobowości stanu klinicznego wskazanego we wniosku odnoszących się do populacji polskiej. Analiza wskaźników wykonana w analizie wpływu na budżet nie obejmuje właściwej do przeprowadzenia próby oszacowania rozpowszechnienia niedokrwistości w populacji pacjentów dorosłych, którzy nie zostali poddani procedurze dializy.*

Odpowiedź:

Wnioskodawca wykonał przegląd literatury dotyczący wskaźników epidemiologicznych, którego wyniki opisano w rozdziale 3.6 *Epidemiologia i obciążenie chorobą* Analizy Problemu Decyzyjnego. W wyniku przeglądu nie odnaleziono danych epidemiologicznych w postaci wskaźników zapadalności i chorobowości odnoszących się do populacji polskiej, dlatego też w Analizie Problemu Decyzyjnego przedstawiono dostępne dane dla Europy Zachodniej. Należy podkreślić, że Wnioskodawca dołożył wszelkich starań, żeby przedstawione oszacowania wielkości populacji docelowej były najbardziej optymalne dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego – [REDACTED]

stąd w opinii Wnioskodawcy oszacowania populacji docelowej w Analizie Wpływu na Budżet są właściwe (patrz też: odpowiedź na uwagę nr 6 Agencji w dalszej części pisma).

Uwaga AOTMiT:

2. *Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z epoetyną alfa – refundowaną technologią w danym wskazaniu (§ 4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia). W analizie*

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16C, 02-092 Warszawa
tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928, NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN

klinicznej przyjęto, że właściwe komparatory dla roksadustatu stanowią darbopoetyna alfa oraz epoetyna alfa, tymczasem nie przedstawiono wyników badań bezpośrednio porównujących roksadustat z epoetyną alfa, nie podjęto próby przeprowadzenia porównania pośredniego z ww. komparatorem, nie przedstawiono też żadnych dowodów wskazujących na równoważność darbopoetyny i epoetyny w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w ocenianym wskazaniu.

Odpowiedź:

W *Analizie Problemu Decyzyjnego w rozdz. 5 Komparatory* w uzasadnieniu wyboru komparatora przedstawiono dowody naukowe, w postaci randomizowanych badań klinicznych, rekomendacji klinicznych oraz przeglądów systematycznych w metaanalizę, wskazujące na terapeutyczną równoważność w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa darbopoetyny (DAR) i epoetyny (EPO) – stosowanych w różnych odstępach między dawkami, z różnymi drogami podania i w różnych grupach chorych, w ocenianym wskazaniu.

Zgodnie z dostępnymi danymi wszystkie produkty lecznicze zawierające czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) są skuteczne przy podaniu zgodnym z zaleceniami producentów (wytyczne kliniczne *Clinical Practice Guideline Anaemia of Chronic Kidney Disease*, RA 2020). Wytyczne kliniczne wskazują także na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leków z grupy ESAs (wytyczne *Chronic kidney disease: managing anaemia* - NICE 2015 oraz wytyczne *Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*, KDIGO 2012).

Również w randomizowanych badaniach klinicznych wykazano terapeutyczną równoważność darbopoetyny i epoetyny:

- w randomizowanym badaniu klinicznym bezpośrednio porównującym DAR i EPO wykazano, że przy zmniejszonej częstości dawkowania DAR utrzymuje ona stężenie hemoglobiny równie skutecznie jak EPO 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 częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie chorych

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16C, 02-092 Warszawa
tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928, NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN

niedializowanych [Akizawa 2011]. W badaniu Akizawa 2011 wykazano, że DAR charakteryzuje się prawie takim samym efektem farmakologicznym jak EPO;

- w randomizowanym badaniu Locatelli 2001 u 93% chorych stosujących DAR oraz 92% chorych leczonych EPO odnotowano odpowiedź na leczenie, określoną jako osiągnięcie docelowych wartości hemoglobiny. W obu grupach stężenie hemoglobiny utrzymywało się na prawidłowym poziomie (11-13 g/dl) przez 24-tygodniowy okres obserwacji [Locatelli 2001].

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].

W związku z dostępnymi dowodami naukowymi w postaci wytycznych klinicznych, randomizowanych badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych z metaanalizą można wnioskować o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie DAR i EPO oraz zbliżonym efekcie farmakologicznym obu terapii.

Ponadto, wszystkie odnalezione wytyczne leczenia niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek potwierdzają, że wybór ESA dokonuje się na podstawie lokalnej dostępności, obecnego i docelowego poziomu Hb. W związku z tym należy traktować ESA jako klasę terapeutyczną, a więc zasadnym jest porównanie z całą klasą jako komparatorem zbiorczym, a nie z pojedynczymi substancjami.

Należy podkreślić, że wyboru komparatora dokonano w oparciu o *Wytyczne oceny technologii medycznych*¹ Agencji oraz *Rozporządzenie MZ ws. Wymagań minimalnych*.

Zgodnie z *Wytycznymi*: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.: – wykaz świadczeń

¹ https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf

gwarantowanych; – analiza rynku sprzedaży leków; – wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi; – rejestry”.

Wnioskodawca kierując się Wytycznymi dokonał analizy rynku refundacyjnego ESA (darbepoetyny alfa i epoetyny alfa), która wskazuje na bardzo znikomy udział zastosowania EPO wśród chorych leczonych w ramach programu lekowego B.37.

EPO jest stosowana jedynie u 13 chorych – czyli u jedynie 1,16% chorych wg danych NFZ dot. pierwszej połowy 2022 roku², którzy stosują ESA (w porównaniu z 1 106 chorych stosujących darbepoetynę), w dodatku bez rozróżnienia na wiek (EPO może być stosowana zarówno u dorosłych jak i u dzieci oraz nie jest pewne jaki odsetek spośród tych 13 chorych stanowią dzieci, natomiast roksadustat ma być stosowany jedynie u osób dorosłych). **Należy zatem podkreślić, że EPO nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w rozważanej populacji docelowej i przez to nie wypełnia definicji komparatora. Jest to wyjątkowa sytuacja na rynku, w której przy dostępności jedynie dwóch substancji czynnych, jedna z nich bezwzględnie dominuje na rynku i stanowi jego zdecydowaną większość (ok. 99% stanowi DAR).**

Warto nadmienić, iż AOTMIT - wielokrotnie w swoich ocenach przychyliła się do podejścia, w którym nie przedstawiano porównania z terapiami o marginalnym rozpowszechnieniu.

Dodatkowo, Rozporządzenie MZ ws. wymagań minimalnych nie stanowi o konieczności dokonania odpowiedniego porównania z każdą refundowaną technologią alternatywną: „§ 4 ust. 3. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera: 1) porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (...)”, dlatego też w tym przypadku, biorąc pod uwagę:

- **zbliżoną skuteczność DAR i EPO, popartą odnalezionymi doniesieniami naukowymi,**
- **faktu, że epoetyna nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej z uwagi na znikomy udział w rynku (nie wypełnia definicji technologii alternatywnej),**
- **faktu, iż nie ma badań bezpośrednio porównujących roksadustat z EPO, a porównanie pośrednie roksadustatu i epoetyny alfa przy braku badań *head-to-***

² <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>

head stanowiłoby istotne ograniczenie możliwości wnioskowania w rozpatrywanym problemie decyzyjnym,

uzasadnione jest przedstawienie porównania wnioskowanej technologii tylko z darbepoetyną alfa.

Uwaga AOTMiT:

3. Wnioskodawca prawidłowo wskazał, że komparatorami dla roksadustatu są darbepoetyna i epoetyna, jednak w analizie ekonomicznej porównał się ze zbiorczym komparatorem „czynniki stymulujące erytropoezę – epoetyna alfa i darbepoetyna alfa”. Wyniki analizy ekonomicznej należy przedstawić dla każdego komparatora oddzielnie, w szczególności wobec zachodzenia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 UoR i konieczności przedstawienia rankingu CUR. Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza nie spełnia warunków opisanych w § 5. ust. 2 pkt 1-3 Rozporządzenia.

Odpowiedź:

Mając na uwadze argumenty przytoczone w **odpowiedzi na uwagę AOTMiT nr 2**, uznano, iż zasadne jest traktowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA) jako klasę terapeutyczną, tym samym słuszne jest porównanie całej klasy jako komparator zbiorczy. Dodatkowo, jak wskazano również powyżej, bazując na danych refundacyjnych udział stosowania epoetyny alfa w populacji docelowej jest bardzo niski, przez co nie stanowi ona aktualnej praktyki klinicznej. Uwzględniając podejście do ESA jako klasy terapeutycznej, jedynym optymalnym podejściem jest więc prezentacja wyników analizy ekonomicznej dla komparatora zbiorczego, zarówno jeśli chodzi o wyniki CUA, jak i wyniki CUR.

Należy podkreślić, że w sytuacji zachodzenia okoliczności o których mowa w *art. 13 ust. 3 UoR*, przedstawienie rankingu CUR jest możliwe wtedy, kiedy istnieje kilka technologii alternatywnych stanowiących aktualną praktykę medyczną. W sytuacji, kiedy jest tylko jedna technologia alternatywna stanowiąca aktualną praktykę (np. sytuacja mająca miejsce na rynku ESA) nie ma możliwości przedstawienia rankingu.

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16C, 02-092 Warszawa
tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928, NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN

Uwaga AOTMiT:

4. Podstawienie cen progowych oszacowanych przez wnioskodawcę prowadzi do ICUR powyżej z perspektywy wspólnej z RSS i z perspektywy NFZ bez RSS. W tym sensie wnioskodawca nie oszacował cen progowych z uwzględnieniem RSS (§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

[Redacted text]

Jakkolwiek Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych w *Aneksie* oraz w zaktualizowanym o nowy próg użyteczności kosztów (175 926 zł/QALY) modelu ekonomicznym przekazuje zaktualizowane wartości progowe cen zbytu netto roksadustatu.

Uwaga AOTMiT:

5. Wnioskodawca słusznie stwierdza, że zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR, jednak wynikające stąd urzędowe ceny zbytu oszacował jako zrównanie CUR. Zgodnie z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ceny wynikające z art. 13 ust. 3 UoR mają być jednak skalkulowane w taki sposób, aby koszt stosowania technologii wnioskowanej był nie wyższy niż koszt stosowania komparatora o najniższym CUR. Rozporządzenie w aktualnym brzemieniu nie zezwala na zrównanie CUR. Należy uznać, że wnioskodawca nie przedstawił cen wynikających z art. 13 ust. 3 UoR.

Odpowiedź:

W zaktualizowanej wersji modelu ekonomicznego uwzględniono oszacowania cen wnioskowanych prezentacji wynikających z art. 13 ust. 3 UoR zgodnie z powyższą interpretacją, tj. urzędowych cen zbytu (UCZ) dla zrównania kosztów analizowanych

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16C, 02-092 Warszawa
tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928, NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN

technologii. Wyniki przedstawiono w załączonym *Aneksie* do analiz oraz w modelu ekonomicznym.

Uwaga AOTMiT:

6. Szacunki populacji docelowej, wskazanej we wniosku zostały wykonane w sposób nieprawidłowy, z uwagi na fakt uwzględnienia liczebności wyłącznie populacji pacjentów nowokwalifikowanych do leczenia w ramach programu B.37. Oszacowanie przeprowadzone w sposób przyjęty przez wnioskodawcę w żaden sposób nie odpowiada na pytanie dotyczące rzeczywistej rocznej liczebności populacji docelowej, ponieważ nie wzięto pod uwagę możliwości zamiany leczenia, nie przedstawiono również wiarygodnych danych wskazujących na liczbę pacjentów stosujących leczenie poza programem lekowym, nawet w sytuacji kiedy nie miałyby to wyniku na wynik inkrementalny analiz - populacja nieróżniąca (§ 6 ust. 1 pkt. 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Nie oznacza, to jednak, że terapia będzie zmieniana na roksadustat u chorych już stosujących ESA w ramach programu lekowego, ponieważ **u chorych niedializowanych nie badano zamiany terapii z ESA na Roksadustat, dlatego nie zakładano i nie analizowano podejścia terapeutycznego w ramach analiz HTA, na które nie ma żadnych danych klinicznych.**

W ChPL Evrenzo znajduje się odpowiedni zapis, podkreślający, że: „*Nie badano zmiany leczenia u pacjentów niedializowanych, którzy są stabilni przyjmując ESA. Decyzja o leczeniu*

*tych pacjentów roksadustatem powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.*³

Zatem ChPL Evrenzo dopuszcza taką zamianę, ale **jednak tylko i wyłącznie** w przypadku, jeśli zaistnieją ku temu niezwykle istotne przesłanki kliniczne po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Zapis w ChPL to tylko umożliwienie klinicyście podjęcia takiej decyzji w razie koniecznej/ważnej sytuacji. Dlatego też, w programie lekowym nie funkcjonują zapisy umożliwiające zmianę terapii z ESAs na roksadustat (tak samo jak nie jest opisana i ujęta zamiana pomiędzy darbepoetyną i epoetyną). Tym samym w przypadku refundacji roksadustatu, klinicysta kwalifikując nowego chorego do programu lekowego będzie miał do wyboru dodatkową opcję terapeutyczną.

Mając na uwadze powyższe, przyjęto, iż zasadne jest sprowadzenie populacji docelowej do chorych nieleczonych dotąd terapią leczenia niedokrwistości z wykorzystaniem preparatów stymulujących erytropoezę w Programie B.37. Tym samym chorzy otrzymujący już leczenie w ramach Programu B.37 nie są kandydatami do stosowania roksadustatu.

Co istotne podkreślenia – Wnioskodawca nie dysponuje żadnymi danymi, żeby chociażby teoretycznie oszacować liczebność chorych, u których miałyby dojść do zamiany leczenia z ESA na roksadustat (taka strategia terapeutyczna nie była przedmiotem badań).

Biorąc pod uwagę zapisy proponowanego Programu lekowego, w którym nie dokonano różnicowania kryteriów włączenia do terapii roksadustatem i preparatów stymulujących erytropoezę (z wyjątkiem ograniczenia wiekowego dla roksadustatu do populacji dorosłych chorych), **zasadne jest uznanie, iż populacja docelowa wskazana we wniosku obejmuje populację nowokwalifikowaną do programu lekowego.**

Odnosząc się do uwagi Agencji dotyczącej oszacowania *liczby pacjentów stosujących leczenie poza programem lekowym*, to w Analizie Wpływu na Budżet przyjmując wskazane założenia uwzględniono, że wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia w programie lekowym B.37 są w nim leczeni. Teoretycznie może istnieć niewielka grupa chorych dotychczas niezdiagnozowanych i nieleczonych ESA lub takich, którzy z przyczyn np.

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_pl.pdf

logistycznych nie są w stanie przyjeżdżać na terapię w ośrodkach, w których realizowany jest program lekowy z ESA. Przy niezmienionych kryteriach włączenia do programu, w sytuacji włączenia nowej substancji do już realizowanego programu lekowego (te same ośrodki będą stosowały roksadustat i ESA, kryteria włączenia dla ESA i roksadustatu są analogiczne, z wyjątkiem wieku):

- nie poprawi się skokowo diagnostyka, tak aby włączać więcej chorych;
- chorzy, którzy do tej pory nie zdecydowali się na leczenie ze względów logistycznych, nie zmienią zdania uwzględniając dostępność nowej substancji (te same ośrodki będą stosowały roksadustat i ESA w ramach programu lekowego – te same trudności logistyczne).

Dokładne oszacowanie grupy chorych, która ewentualnie leczona jest ESAs poza programem, a mogłaby się do niego kwalifikować, wiązałoby się z dużą niepewnością wynikającą z braku danych.

Należy podkreślić bowiem, że w przypadku zakupu ESA (głównie darbepoetyny alfa jako terapii dominującej na rynku) dane sprzedażowe nie pozwalają na rozróżnienie wskazania, w którym jest ona stosowana - wg ChPL Aranesp⁴ darbepoetyna alfa jest stosowana w:

- *leczeniu objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci [chorzy zarówno dializowani jak i niedializowani – przyp. Wnioskodawca]*
- oraz
- *leczeniu objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).*

Dodatkowo w opinii Wnioskodawcy chorzy wymagający leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę ze względu na etiologię przewlekłej choroby nerek (i często wielochorobowość) znajdują się pod opieką kilku/wielu specjalistów i jeśli ich stan tego wymaga – są leczeni

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aranesp-epar-product-information_pl.pdf



bezpłatnie w ramach programu lekowego, a nie kupują ESA na własny koszt z pełną odpłatnością.

Ponadto, jak słusznie wskazali analitycy *Agencji*, populacja ta byłaby nieróżniąca i jej uwzględnienie nie miałoby wpływu na wyniki analizy.

Uwaga AOTMiT:

[Redacted text block]

Odpowiedź:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16C, 02-092 Warszawa
tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928, NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN

Uwaga AOTMiT:

8. Z uwagi na brak przedstawienia przez wnioskodawcę danych umożliwiających na powtórzenie pozwalające na odtworzenie założeń dotyczących udziałów dla wnioskowanej technologii w horyzoncie analizy, co w sposób istotny rzutuje na wnioskowanie dotyczące możliwości objęcia refundacją ocenianej technologii, należy uznać za niespełnione wymaganie określone przez § 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia.

Odpowiedź:

Wraz z odpowiedziami na wymagania minimalne załączono dokumenty poufne, umożliwiające weryfikację uwzględnionych założeń. [REDACTED]

Uwaga AOTMiT:

9. W ramach innych źródeł informacji zawartych w analizach w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii wraz z wnioskiem nie przekazano [REDACTED] (§ 8 pkt. 2 Rozporządzenia), na którego wyniki wnioskodawca powoływał się w swoich analizach

Odpowiedź:

Wraz z odpowiedziami na wymagania minimalne załączono dokumenty poufne, umożliwiające weryfikację uwzględnionych założeń.

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16C, 02-092 Warszawa
tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928, NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN

Dodatkowy komentarz Wnioskodawcy odnoszący się do rejestracji Roxadustatu w EMA i FDA

W ramach odpowiedzi na pismo, Wnioskodawca pragnie odnieść się do dodatkowej kwestii, która nie została wskazana uprzednio w Analizie Problemu Decyzyjnego, jednak wymaga komentarza (Wnioskodawca przekazał wraz z uzupełnieniami raport FDA - *FDA Briefing Document Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting July 15, 2021 Roxadustat*).

Roxadustat jest terapią, zarejestrowaną w Unii Europejskiej, jednak nie posiada takiej rejestracji w USA. Brak rejestracji leku w USA nie był jednak powiązany bezpośrednio z brakiem skuteczności terapii, czy też jej bezpieczeństwem, a bardziej z czynnikami formalnymi związanymi z konstrukcją badań klinicznych.

Czynniki stymulujące erytropoezę stosowane są od ponad 30 lat, a ich znanym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem są istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, ang. *major adverse cardiovascular events* – kompozytowy punkt końcowy w postaci wystąpienia udaru mózgu, zawału serca i śmiertelność z wszystkich przyczyn, który jest wrażliwy na długość czasu obserwacji w trakcie i po leczeniu). W związku z tym również dla ROX w trakcie badań klinicznych był to punkt końcowy szczególnego zainteresowania.

W populacji niedializowanych chorych w badaniach kontrolowanych placebo uczestniczyli chorzy ze znaczną niedokrwistością, a ponieważ prawdopodobieństwo poprawy niedokrwistości było niższe u chorych z ramienia placebo (słaby „efekt placebo” u chorych z nasiloną anemią), to częściej przerywali oni leczenie. W przypadku trzech badań kontrolowanych placebo łączny odsetek chorych, którzy ukończyli badanie wynosił 62% i 41% odpowiednio dla ROX i PLC. W związku z tym różnica w liczbie chorych, którzy ukończyli badanie spowodowała brak odpowiednio długiego okresu obserwacji do oceny częstości występowania MACE w grupie placebo. Skutkiem tego ograniczenia jest zakłócona analiza bezpieczeństwa ze względu na dłuższe okresy obserwacji u chorych leczonych ROX i znacznie krótsze u chorych leczonych PLC.

Należy jednak podkreślić, że program rozwojowy *ALPINE* dla ROX obejmował 8 badań u dializowanych i niedializowanych chorych (ponad 9,6 tysięcy chorych) – w których porównano skuteczność ROX nie tylko z PLC, ale także z aktywnym komparatorem

Astellas Pharma Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16C, 02-092 Warszawa
tel.: (22) 545 11 11, fax. (22) 545 11 10

Wpisana do Krajowego Rejestru Sądowego Sądu Rejonowego dla m. st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy pod numerem KRS 27 928, NIP 113-18-28-467 Kapitał zakładowy 50000 PLN



(darbepoetyną) i nie wykazano różnic w bezpieczeństwie. Wątpliwość FDA wynikała zatem jedynie z trudności w interpretacji analizy bezpieczeństwa z powodu krótkiego czasu obserwacji chorych leczonych placebo.

W badaniu *DOLOMITES* ocena zdarzeń sercowo naczyniowych nie była pierwszorzędowym punktem końcowym, ponieważ wtedy istniałaby konieczność przeprowadzenia badania na większej próbie chorych oraz jego zaślepienia. W dokumencie *EPAR*⁵ wydanym przez EMA ocenę MACE w badaniu *DOLOMITES* przeprowadzono na podstawie analizy *post hoc*. EMA nie wyraziła wątpliwości w tym zakresie, które uniemożliwiłaby rejestrację a roksadustat został zarejestrowany w Unii Europejskiej.

Oprócz Europy roksadustat zarejestrowany jest także w Chinach, Japonii, Australii, Nowej Zelandii. Szeroki plan badań rozwojowych roksadustatu *ALPINE* wykazał nie gorszy profil bezpieczeństwa niż ESA.

⁵ [h-4871-PAR_en \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/medias/40142/ac/1/40142ac1.pdf)