

# ROKSADUSTAT ZA LIJEČENJE ANEMIJE U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU KOJI NISU NA DIJALIZI: RANDOMIZIRANO, OTVORENO, AKTIVNIM LIJEKOM KONTROLIRANO ISPITIVANJE FAZE 3 (DOLOMITES)

JONATHAN BARRATT<sup>1</sup>, BRANISLAV ANDRIĆ<sup>2</sup>, AVTANDIL TATARADZE<sup>3</sup>, MICHAEL SCHÖMIG<sup>4</sup>, MICHAEL REUSCH<sup>5</sup>, UDAYA VALLURI<sup>6</sup> i CHRISTOPHE MARIAT<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Odjel za kardiovaskularne znanosti, Sveučilište u Leicesteru, Leicester, UK; <sup>2</sup>Opća bolnica Kruševac, Kruševac, Srbija; <sup>3</sup>Nacionalni urološki centar, Tbilisi, Gruzija; <sup>4</sup>Centar za dijalizu u Heilbronn, Heilbronn, Njemačka; <sup>5</sup>Astellas Pharma Europe B. V., Leiden, Nizozemska; <sup>6</sup>Astellas Pharma Global Development, Inc., Northbrook, IL, SAD; <sup>7</sup>Klinički bolnički centar St. Etienne, Odjel za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, St. Etienne, Francuska

**Cilj rada:** Ocjena oralnog inhibitora prolil-hidroksilaze hipoksijom induciranog faktora roksadustata za liječenje anemije povezane s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB). **Metode:** U ovom su se randomiziranom, otvorenom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju faze 3 uspoređivali roksadustat i darbepoetin alfa (DA) u bolesnika s anemijom i KBB-om neovisnih o dijalizi tijekom razdoblja od  $\leq 104$  tjedna. Doze lijeka titrirale su se da bi se razina hemoglobina (Hb) korigirala i održala u rasponu od 10,0 do 12,0 g/dl. Primarna mjera ishoda bio je odgovor Hb-a u cjelovitom skupu podataka za analizu, koji se definirao kao Hb  $\geq 11,0$  g/dl i promjena početne vrijednosti Hb-a za  $\geq 1,0$  g/dl u bolesnika kojima je početni Hb iznosio  $> 8,0$  g/dl odnosno promjena početne vrijednosti Hb-a za  $\geq 2,0$  g/dl u bolesnika kojima je početni Hb bio  $\leq 8,0$  g/dl tijekom prva 24 tjedna liječenja bez primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina (rescue) (granica neinferiornosti: 15 %). Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su promjenu vrijednosti lipoproteina male gustoće (LDL), vrijeme do prve intravenske (i.v.) primjene željeza, promjenu srednjeg arterijskog tlaka i vrijeme do pojave hipertenzije. U ispitivanju su se ocjenjivale i nuspojave. **Rezultati:** Od 616 randomiziranih bolesnika (roksadustat: 323; DA: 293) 424 dovršilo je liječenje (roksadustat: 215; DA: 209). Odgovor Hb-a zabilježen uz roksadustat bio je neinferioran onome opaženome uz DA [roksadustat: 256/286 (89,5 %) u odnosu na DA: 213/273 (78,0 %); razlika: 11,51 %; interval pouzdanosti od 95 %: 5,66 - 17,36 %]. Roksadustat je održao vrijednosti Hb-a tijekom razdoblja do 2 godine. Roksadustat je bio neinferioran u odnosu na DA s obzirom na promjenu srednjeg arterijskog tlaka i vrijeme do nastupa hipertenzije, a superioran s obzirom na promjenu vrijednosti LDL-a i vrijeme do prve i.v. primjene željeza. Obje su skupine imale usporedive sigurnosne profile. Rezultati pokazuju da nije bilo razlike između skupina s obzirom na kompozitne mjere ishoda, koje su uključivale velike kardiovaskularne štetne događaje (MACE) i MACE+ [MACE: 0,81 (0,52 - 1,25), P=0,339; MACE+: 0,90 (0,61 - 1,32), P=0,583]. **Zaključak:** Roksadustat je prihvatljiva opcija za liječenje anemije u bolesnika s KBB-om neovisnih o dijalizi, koja omogućuje održane razine Hb-a tijekom razdoblja do 104 tjedna.

**Ključne riječi:** anemija, kronična bubrežna bolest, eritropoetin, hemoglobin

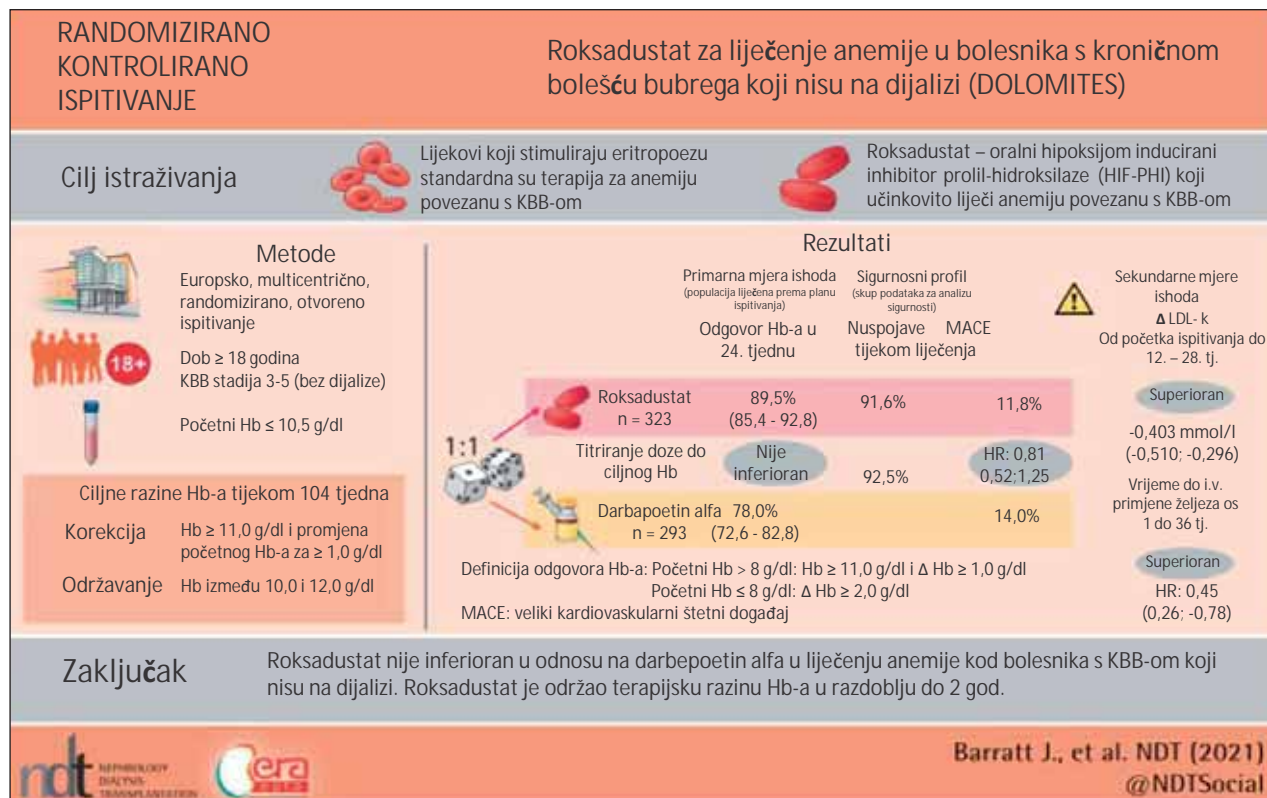
**Adresa za dopisivanje:** Jonathan Barrat  
E-pošta: jb81@le.ac.uk

© Autor(i), 2021. Objavio Oxford University Press u ime društva ERA-EDTA.

Pristup ovom članku je slobodan u skladu s uvjetima CC BY-NC licencije (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), koja dopušta nekomercijalno korištenje, distribuciju i reprodukciju autorskog djela u bilo kojem mediju, pod uvjetom da je originalni rad pravilno citiran. Za uporabu u komercijalne svrhe obratite nam se slanjem elektroničke pošte na adresu [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

Odgovor NDT-a:

Nakon objavljivanja u Nephrology Dialysis and Transplantation 2021;36:1616-28., autori mogu objaviti prevedenu verziju članka na drugom mjestu, pod uvjetom da je izvorna NDT verzija ispravno potvrđena i navedena.



## UVOD

Anemija povezana s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB) narušava sposobnost određivanja razine kisika u bubrežima, a može biti uzrokovana smanjenom eritropoezom, funkcionalnim nedostatkom željeza i upalom (1,2). Liječenje anemije povezano s KBB-om temelji se na peroralnoj ili intravenskoj (i.v.) primjeni željeza u kombinaciji s lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (LSE); međutim, samo 28 – 57 % bolesnika s KBB-om stadija 3-5 neovisnih o dijalizi kojima je razina hemoglobina (Hb) < 10 g/dl primi liječenje unutar 3 mjeseca nakon mjerenja razine Hb-a (3). Nadalje, visoke doze LSEa povezane su sa sigurnosnim problemima, uključujući povećan kardiovaskularni rizik u nekih bolesnika (4), što ukazuje na potrebu za drugim terapijskim opcijama.

Roksadustat je prvi u skupini oralnih inhibitora prolil-hidroksilaze (PH) hipoksijom induciranog faktora (HIF) odobren za liječenje anemije u bolesnika s KBB-om ovisnih i onih neovisnih o dijalizi u Kini i Japanu. Reverzibilnom inhibicijom HIFPHa roksadustat stimulira eritropoetski odgovor te povisuje razine endogenog eritropoetina u plazmi, regulira proteinske prijenosnike željeza i snižava razine hepcidina. Na taj način poboljšava bioraspoloživost željeza, pospješuje proizvodnju Hb-a i povećava masu eritrocita (7).

Sigurnost i djelotvornost roksadustata u postizanju i

održavanju ciljnih razina Hb-a dokazane su u nekoliko ispitivanja faze 3 provedenih u bolesnika s KBB-om ovisnih [8-12] i onih neovisnih o dijalizi (13-16) u Kini, Japanu i Europi. DOLOMITES je prvo veliko ispitivanje faze 3 u kojem su se uspoređivali djelotvornost, sigurnost i podnošljivost roksadustata i darbapoetina alfa (DA) u liječenju anemije kod bolesnika s KBB-om neovisnih o dijalizi.

## MATERIJALI I METODE

### Dizajn ispitivanja

Ovo je bilo multicentrično, randomizirano, otvoreno, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze 3 provedeno na 200 ispitivačkih mjesta, u prvom redu u Europi, u razdoblju od ožujka 2014. do lipnja 2018. (EudraCT broj: 2013-000951-42; oznaka ispitivanja na stranici ClinicalTrials.gov: NCT02021318). Nakon razdoblja probira u trajanju od ≤ 6 tjedana bolesnici pogodni za sudjelovanje u ispitivanju randomizirani (1:1) su za primanje roksadustata ili DA tijekom razdoblja liječenja u trajanju do 104 tjedna. U objema je skupinama liječenje započelo razdobljem korekcije Hb-a da bi se postigla vrijednost Hb-a ≥ 11,0 g/dl i promjena početne vrijednosti Hb-a za ≥ 1,0 g/dl (pri dvama uzastopnim mjerenjima u razmaku od ≥ 5 dana). Nakon toga uslijedilo je razdoblje održavanja tijekom kojega je cilj bio održati razine Hb-a između 10,0 i 12,0 g/dl. Tijekom 4tjednog razdoblja praćenja liječenje anemije



Sl. 1. **Prikaz tijeka ispitivanja.** Nakon razdoblja probira u trajanju od  $\leq 6$  tjedana, bolesnici pogodni za sudjelovanje u ispitivanju randomizirani (1:1) su za primanje roksadustata ili DA tijekom razdoblja liječenja u trajanju do 104 tjedna. U objema je skupinama liječenje započelo razdobljem korekcije Hba radi postizanja vrijednosti Hba  $\geq 11,0$  g/dl i promjene početne vrijednosti Hb-a za  $\geq 1,0$  g/dl. Nakon toga uslijedilo je razdoblje održavanja tijekom kojega je cilj bio održati razine Hb-a između 10,0 i 12,0 g/dl. Početna doza DAC određivala se na temelju tjelesne težine. Tijekom 4-tjednog razdoblja praćenja liječenje anemije primjenjivalo se prema odluci ispitivača.

primjenjivalo se prema odluci ispitivača (sl. 1).

Provedene su dvije značajne izmjene plana ispitivanja. Prva izmjena (18. svibnja 2015.) uključivala je: (i) promjenu učestalosti primjene tijekom razdoblja održavanja s triput, dvaput ili jedanput/tjedan na samo triput/tjedan; (ii) promjenu početne doze roksadustata sa 70, 100 i 150 mg na 70 i 100 mg; (iii) promjenu maksimalne doze s 3,5 na 3,0 mg/kg i maksimalne apsolutne doze s 400 na 300 mg; te (iv) promjenu randomizacijskog omjera s 2:1 na 1:1. Druga izmjena (31. ožujka 2016.) uključivala je sljedeće: (i) promjenu broja mjerenja vrijednosti Hb-a tijekom razdoblja probira s 3 na 2 i promjenu granične srednje vrijednosti Hb-a za uključivanje u ispitivanje s  $\leq 10,0$  na  $\leq 10,5$  g/dl; (ii) brisanje svih ključnih kriterija povezanih s vrijednošću feritina  $\geq 100$  ng/mL i zasićenošću transferina (engl. *transferrin saturation*, TSAT)  $\geq 20$  % pri probiru; te (iii) isključivanje bolesnika koji su prema ocjeni ispitivača bili nadomak uvođenju bubrežne nadomjestne terapije, uključujući dijalizu i presađivanje bubrega.

Ovo je ispitivanje provedeno u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije, Smjernicama za dobru kliničku praksu i smjernicama Međunarodnog vijeća za usklađivanje tehničkih zahtjeva za lijekove za ljudsku uporabu te u skladu s primjenjivim zakonima i propisima. Plan ispitivanja odobrilo je Povjerenstvo za klinička ispitivanja na svakom ispitivačkom mjestu. Od svih je bolesnika pribavljen pisani informirani pristanak.

### Ispitivana populacija

U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici u dobi od  $\geq 18$  godina s KBB-om stadija 3-5 koji nisu bili na dijalizi i koji su imali procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*,

eGFR)  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> te kojima je pri probiru srednja vrijednost Hb-a u dva posljednja mjerenja (u razmaku od najmanje 4 dana) iznosila  $\leq 10,5$  g/dl, uz razliku od  $\leq 1,0$  g/dl između tih dvaju mjerenja. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su u anamnezi imali rak ili oni koji su primili LSE ili i.v. željezo za liječenje anemije unutar 12 odnosno 6 tjedana prije randomizacije.

### Primjena ispitivanog lijeka

Provedena je blok-randomizacija kojom su bolesnici raspoređeni u skupine koje su primale roksadustat ili DA na temelju stratifikacijskih faktora (geografska regija; Hb pri probiru; kardiovaskularna, cerebrovaskularna ili tromboembolijska bolest u anamnezi; eGFR pri probiru). Svakom je ispitivačkom mjestu dodijeljen sljedeći slobodan randomizacijski broj u nizu putem sustava utemeljenog na tehnologiji interaktivnog odgovora, koji se koristio i za randomizaciju i za dodjelu terapije.

Roksdustat su bolesnici primjenjivali samostalno, peroralnim putem triput/tjedan u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje, pri čemu se početna doza određivala na temelju tjelesne težine ( $\geq 45,0$  i  $\leq 70,0$  kg: 70 mg roksadustata;  $> 70,0$  i  $\leq 160,0$  kg: 100 mg roksadustata). Doza se mogla prilagođavati svaka 4 tjedna, počevši od 4. tjedna, kako bi se Hb održao između 10 i 12 g/dl, a prilagodbe doze provodile su se u skladu s unaprijed definiranim pravilima. Tijekom razdoblja liječenja doza se morala smanjiti ako je Hb porastao za više od 2 g/dl unutar 4 tjedna, a primjena lijeka prekinuti ako je Hb dosegnuo vrijednost  $\geq 13$  g/dl.

Početna doza DA određivala se na temelju tjelesne težine (u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka), a primjenjivala se jednom supkutanom ili i.v. injekcijom (0,45  $\mu$ g/kg/tjedan ili 0,75  $\mu$ g/kg svaki drugi tjedan).

Tijekom prvih 36 tjedana liječenja DA je primjenjivao ispitivač, a nakon toga su bolesnici ili njihovi njegovatelji mogli samostalno primjenjivati lijek. Prilagodbe doze provodile su se u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka. U slučaju porasta vrijednosti Hb-a većeg od 2,0 g/dl unutar 4 tjedna doza se smanjivala za ~25 %. Dani i vrijeme primjene roksadustata i DA ostali su postojani tijekom cijelog ispitivanja.

Bolesnicima liječenima roksadustatom bila je preporučena primjena oralne formulacije željeza za poticanje eritropoeze i kao prva linija liječenja u slučaju nedostatka željeza (ferritin < 100 ng/mL ili TSAT < 20 %). Intravenska formulacija željeza bila je dopuštena ako je bolesnik zadovoljavao sljedeće kriterije: nedostatan odgovor Hb-a nakon najmanje dva povećanja doze ili dosezanja maksimalne doze te nedostatak željeza ili nepodnošenje oralne formulacije željeza. U skupini koja je primala DA oralna ili i.v. formulacija željeza primjenjivale su se ako je bolesnik imao razinu ferritina < 100 ng/ml ili TSAT < 20 %. O putu primjene željeza odlučivao je ispitivač, a i.v. formulacija željeza primjenjivala se u skladu s lokalnim smjernicama.

### Primjena ispitivanog lijeka

Primarna mjera ishoda u ovom ispitivanju bio je

odgovor HB-a, koji se definirao kao Hb  $\geq$  11,0 g/dl i promjena početne vrijednosti Hb-a za  $\geq$  1,0 g/dl u bolesnika kojima je početni Hb iznosio > 8,0 g/dl odnosno promjena početne vrijednosti Hb-a za  $\geq$  2,0 g/dl u bolesnika kojima je početni Hb bio  $\leq$  8,0 g/dl (pri dvama uzastopnim mjerenjima u razmaku od  $\geq$  5 dana) tijekom prva 24 tjedna liječenja bez primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina [koja se definirala kao transfuzija eritrocita za sve bolesnike ili DA za bolesnike koji su primali roksadustat]. Ova primarna mjera ishoda analizirala se i u različitim podskupinama bolesnika, koje su bile unaprijed definirane na temelju ključnih početnih demografskih značajki i značajki bolesti (uključujući stratifikacijske faktore koji su se koristili pri randomizaciji). Isto tako, provedeno je i nekoliko analiza osjetljivosti.

Ključne sekundarne mjere ishoda, koje su se testirale hijerarhijskim redoslijedom, detaljno su opisane u tablici 1. Kratki upitnik o zdravlju od 36 pitanja (engl. *Short Form36*, SF36) koristi se za ocjenu kvalitete života vezane uz zdravlje, a sastoji se od 8 domena. Hijerarhijskim testiranjem bili su obuhvaćeni podrezultat za domenu tjelesne funkcije (10 pitanja) i podrezultat za domenu vitalnosti (4 pitanja).

Tablica 1. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost

	Mjera ishoda	Metoda analize (skup podataka za analizu)	Test
1.	Promjena Hb-a od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 28. – 36. tjedna bez primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina unutar 6 tjedana prije i tijekom 8tjednog razdoblja ocjenjivanja	MMRM (PPS)	Neinferiornost
2.	Promjena LDLa od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 12. – 28. tjedna	MMRM (FAS)	Superiornost
3.	Vrijeme do prve i.v. primjene željeza tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna	Stratificiran Coxov model proporcionalnih rizika (FAS)	Superiornost
4.	Promjena podrezultata za tjelesnu funkciju u upitniku SF36 od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 12. – 28. tjedna <sup>a</sup>	MMRM (PPS)	Neinferiornost
5.	Promjena podrezultata za vitalnost u upitniku SF36 od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 12. do 28. tjedna <sup>a</sup>	MMRM (PPS)	Neinferiornost
6.	Promjena srednjeg arterijskog tlaka (mmHg) od početka ispitivanja do razdoblja od 20. do 28. tjedna	MMRM (PPS)	Neinferiornost
7.	Vrijeme do prve pojave hipertenzije <sup>b</sup> tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna	Stratificiran Coxov model proporcionalnih hazarda (PPS)	Neinferiornost

U svim su se analizama uspoređivali roksadustat i DA.

<sup>a</sup>Bodovni raspon: 0 – 100; viši rezultat ukazuje na bolje zdravstveno stanje. Za analizu su se koristile vrijednosti normalizirane za SAD, pri čemu je srednja vrijednost rezultata normaliziranih za SAD iznosila 50, a standardno odstupanje 10.

<sup>b</sup>Povećanje sistoličkog krvnog tlaka za  $\geq$ 20 mmHg i sistolički krvni tlak  $\geq$ 170 mmHg; ili povećanje dijastoličkog krvnog tlaka za  $\geq$ 15 mmHg i dijastolički krvni tlak  $\geq$ 110 mmHg.

FAS (engl. *full analysis set*), potpuni skup podataka za analizu; MMRM (engl. *mixed model of repeated measures*), miješani model s ponovljenim mjerenjima; PPS (engl. *per-protocol set*), skup podataka o populaciji liječenoj prema planu ispitivanja.

Dodatne sekundarne mjere ishoda uključivale su vrijeme do postizanja prvog odgovora Hb-a u skladu s

definicijom iz primarne mjere ishoda; stopu hospitalizacije; stopu transfuzija eritrocita i vrijeme do prve



transfuzije; pridržavanje liječenja (koje se definiralo kao izdana količina lijeka minus vraćena količina u odnosu na propisanu dozu  $\times 100$ ) te promjene vrijednosti feritina u serumu, TSATa, željeza, Hb- $a_{1c}$ , glukoze u krvi natašte, eGFRa i omjera albumina i kreatinina u mokraći u odnosu na početnu vrijednost.

### Sigurnost

Sigurnost se ocjenjivala praćenjem nuspojava koje su se javile tijekom liječenja i neovisno potvrđenih događaja, uključujući velike kardiovaskularne štetne događaje (MACE), MACE+ i pojedinačne kardiovaskularne događaje, kao i vitalnih znakova i nalaza kliničkih laboratorijskih pretraga. MACE se definirao kao kompozitna mjera ishoda koja je uključivala smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i/ili moždani udar, dok se MACE+ definirao kao kompozitna mjera ishoda koja je uključivala smrt, infarkt miokarda, moždani udar i/ili hospitalizaciju zbog nestabilne angine i/ili kongestivnog zatajivanja srca. Uspostavljeno je neovisno ocjenjivačko povjerenstvo za zaslijepljenu ocjenu kardiovaskularnih događaja. Podatke su pregledavala dva primarna ocjenitelja, a u slučaju neslaganja konačnu je odluku donosio predsjednik povjerenstva.

### Statističke metode

**Veličina uzorka.** Primarna mjera ishoda analizirala se u populaciji liječenoj prema planu ispitivanja (PPS). Pod pretpostavkom da je 80 % randomiziranih bolesnika uključeno u PPS populaciju, randomizacija 570 bolesnika dala bi približno 456 bolesnika za analizu. Time bi se dobila statistička snaga od  $\geq 98$  % za dokazivanje neinferiornosti, uz graničnu vrijednost od 15 % za razliku u udjelu bolesnika koji su postigli primarnu mjeru ishoda uz roksadustat u odnosu na DA, pod pretpostavkom da je najmanje 80 % bolesnika iz obiju skupina postiglo odgovor na liječenje.

**Analizirane populacije.** Potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključivao je podatke o svim randomiziranim bolesnicima koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka i kod kojih je provedena jedna ili više ocjena Hb-a nakon primjene lijeka. PPS populacija uključivala je sve bolesnike iz FAS populacije koji nisu zadovoljili nijedan kriterij za isključivanje iz PPS populacije. Populacija za analizu sigurnosti uključivala je sve randomizirane bolesnike koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka.

### Statistička analiza

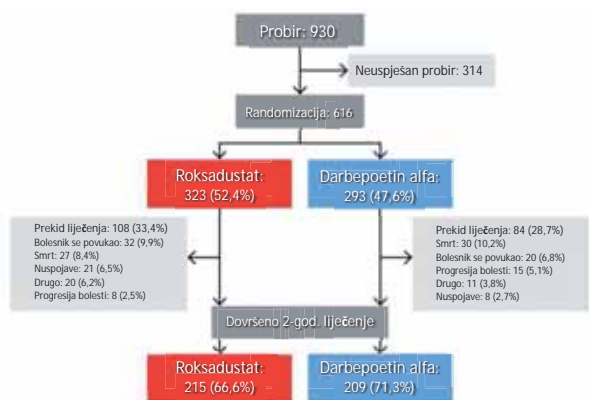
Za usporedbu udjela bolesnika s odgovorom u skupini liječenoj roksadustatom i onoj koja je primala DA koristila se Miettinenova i Nurminenova metoda prilagođena za kovarijate (geografska regija; početni

Hb; kardiovaskularna, cerebrovaskularna ili tromboembolijska bolest u anamnezi; početni eGFR). Neinferiornost se smatrala dokazanom ako je donja granica dvostranog intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) od 95 % za razliku u udjelu bolesnika s odgovorom između skupine liječene roksadustatom i one koja je primala DA iznosila više od 15 %. Sve ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost testirale su se fiksnim hijerarhijskim redoslijedom. Da bi se usporedili neovisno potvrđeni događaji u skupini liječenoj roksadustatom i onoj koja je primala DA, omjeri rizika (engl. *hazard ratio*, HR) i 95 % CI izračunavali su se Coxovim regresijskim modelom stratificiranim za regiju i kardiovaskularnu bolest u anamnezi te prilagođenim za dob, početni Hb i početni logaritamski transformirani eGFR kao kontinuirane kovarijate. Za sve obrade i analize podataka koristila se verzija 9.3 programa SAS<sup>®</sup>.

## REZULTATI

### Raspodjela bolesnika

Od 930 bolesnika koji su potpisali informirani pristanak randomizirano je 616 (roksadustat,  $n=323$ ; DA,  $n=293$ ). Ukupno su 424 bolesnika [skupina koja je primala roksadustat,  $n=215$  (66,6%); skupina koja je primala DA,  $n=209$  (71,3%)] dovršila dvogodišnje liječenje, dok je 33,4 % bolesnika u skupini liječenoj roksadustatom i 28,7 % u onoj koja je primala DA prekinulo liječenje. Glavni razlozi za prekid liječenja u skupini liječenoj roksadustatom i onoj koja je primala DA bili su smrt [ $n=27$  (8,4 %) naspram  $n=30$  (10,2 %)], bolesnikovo povlačenje iz ispitivanja [ $n=32$  (9,9 %) naspram  $n=20$  (6,8 %)], progresija bolesti [ $n=8$  (2,5 %) naspram  $n=15$  (5,1 %)] i nuspojave [ $n=21$  (6,5 %) naspram  $n=8$  (2,7 %)] (sl. 2). Stope prekida liječenja tijekom prva 24 tjedna bile su niže nego stope prekida liječenja tijekom cijelog ispitivanja i usporedive između skupine liječene roksadustatom i one koja je primala DA (9,9 % naspram 9,2 %). (tablica 2). U objema je skupinama mali broj bolesnika izgubljen iz praćenja (roksadustat:  $n=3$ , 0,9 %; DA:  $n=3$ , 1,0 %). Demografske i početne značajke bolesnika bile su usporedive između liječenih skupina. Većina bolesnika bila je randomizirana u srednjoj i istočnoj Europi. Početni eGFR općenito je bio nizak te je 30 % bolesnika u objema liječenim skupinama imalo KBB stadija 5. Bolesnici u skupini liječenoj roksadustatom češće su imali eGFR  $< 10$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (17,6 % naspram 12,6 %) (tablica 3). Stope ishemijskog moždanog udara, cerebrovaskularnog incidenta i moždanog krvarenja u anamnezi bile su usporedive među liječenim skupinama. Nije bilo primjetnih razlika između skupina s obzirom na prethodnu primjenu statina.



Sl. 2. **Raspodjela bolesnika.** Od 930 bolesnika koji su potpisali informirani pristanak randomizirano je 616 (roksadustat, n=323; DA, n=293). Ukupno su 424 bolesnika [skupina koja je primala roksadustat, n=215 (66,6 %); skupina koja je primala DA, n=209 (71,3%)] dovršila dvogodišnje liječenje, dok je 33,4 % bolesnika u skupini liječenoj roksadustatom i28,7 % u onoj koja je primala DA prekinulo liječenje.

Tablica 2. **Raspodjela ispitanika u 24. tjednu (skup podataka za analizu sigurnosti)**

Parametri	Roksadustat (n=323)	DA (n=293)	Ukupno (n=616)
Liječeni bolesnici, n (%)	323 (100,0)	293 (100,0)	616 (100,0)
Dovršili liječenje, n (%)	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Prijevremeno prekinuli liječenje, n (%)	32 (9,9)	27 (9,2)	59 (9,6)
Liječenje u tijeku, n (%)	291 (90,1)	265 (90,4)	556 (90,3)
Razlozi za prekid liječenja, n (%)			
Nuspojava	6 (1,9)	2 (0,7)	8 (1,3)
Smrt	6 (1,9)	8 (2,7)	14 (2,3)
Nepridržavanje plana ispitivanja	3 (0,9)	0	3 (0,5)
Odluka liječnika	4 (1,2)	1 (0,3)	5 (0,8)
Povlačenje na inicijativu ispitanika	13 (4,0)	15 (5,1)	28 (4,5)
Drugo	0	1 (0,3)	1 (0,2)

Pokrata: DA, darbepoetin alfa

Tablica 3. **Demografske i početne značajke (skup podataka za analizu sigurnosti)**

Parametar	Roksadustat (n=323)	DA (n=293)	Ukupno (n=616)
Spol, muški, n (%)	145 (44,9)	129 (44,0)	274 (44,5)
Rasa, n (%)			
Bijelci	306 (94,7)	281 (95,9)	587 (95,3)
Crnci	8 (2,5)	2 (0,7)	10 (1,6)
Azijci	9 (2,8)	10 (3,4)	19 (3,1)
Dob, srednja vrijednost (SD), godine	66,8 (13,6)	65,7 (14,4)	66,3 (14,0)
Tjelesna težina, srednja vrijednost (SD), kg	76,90 (16,33)	78,39 (17,68)	77,61 (16,99)
ITM, kg/m <sup>2</sup>	27,95 (5,76)	28,74 (6,06)	28,33 (5,29)
Regija, n (%)			
Zapadna Europa i Izrael	99 (30,7)	85 (29,0)	184 (29,9)
Srednja i istočna Europa	224 (69,3)	208 (71,0)	432 (70,1)
Država, n (%)			
UK	37 (11,5)	24 (8,2)	61 (9,9)
Hrvatska	33 (10,2)	40 (13,7)	73 (11,9)
Srbija	25 (7,7)	23 (7,8)	48 (7,8)
Rusija	23 (7,1)	25 (8,5)	48 (7,8)
Češka	21 (6,5)	12 (4,1)	33 (5,4)
Njemačka	20 (6,2)	17 (5,8)	37 (6,0)
Drugo	164 (50,8)	152 (51,9)	316 (51,2)
Hb, srednja vrijednost (SD), g/dl	9,55 (0,75)	9,55 (0,69)	-
LDL <sup>a</sup> , srednja vrijednost (SD), mg/dl, n	100,6 (40,0), 322	102,8 (39,8), 292	-
Etiologija KBB-a, n (%)			
Dijabetička nefropatija	109 (33,7)	98 (33,4)	207 (33,6)
Hipertenzivna nefropatija	92 (28,5)	87 (29,7)	179 (29,1)
Pijelonefritis	33 (10,2)	36 (12,3)	69 (11,2)
Policistična bubrežna bolest	25 (7,7)	23 (7,8)	48 (7,8)
Stadij KBB-a <sup>b</sup> , n (%)			
3	72 (22,3)	62 (21,2)	134 (21,8)
4	155 (48,0)	143 (48,8)	298 (48,4)
5	96 (29,7)	88 (30,0)	184 (29,9)
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			
Srednja vrijednost (SD)	20,31 (11,49)	20,34 (10,73)	-
Medijan (minimalno, maksimalno)	17,50 (3,1; 67,1)	18,50 (3,3; 64,8)	-
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), n (%)			
< 10	57 (17,6)	37 (12,6)	94 (15,3)
≥ 10 i < 15	74 (22,9)	71 (24,2)	145 (23,5)
≥ 15 i < 30	133 (41,2)	136 (46,4)	269 (43,7)
≥ 30	59 (18,3)	49 (16,7)	108 (17,5)
hsCRP, mg/l			
Srednja vrijednost (SD)	7,12 (10,52)	9,90 (21,56)	-
Medijan (minimalno, maksimalno)	2,99 (0,1; 61,5)	3,39 (0,1; 241,1)	-
hsCRP, n (%)			
≤ GGN	209 (65,3)	177 (60,4)	386 (63,0)
> GGN	111 (34,7)	116 (39,6)	227 (37,0)
Nema podataka	3 (0,9)	0	-

Parametar	Roksadustat (n=323)	DA (n=293)	Ukupno (n=616)
Nadomjesci željeza na početku ispitivanja, n (%)			
Feritin $\geq$ 100 ng/ml i TSAT $\geq$ 20%	182 (56,3)	152 (51,9)	334 (54,2)
Parametri željeza na početku ispitivanja <sup>a</sup> , srednja vrijednost (SD)			
Feritin (pmol/l)	525,34 (519,53)	505,68 (466,90)	-
Medijan (minimalno, maksimalno)	375,25 (15,28; 4986,09)	395,47 (6,52; 3588,46)	-
TSAT (%)	24,0 (10,1)	23,2 (10,6)	-
Medijan (minimalno, maksimalno)	23,5 (5; 57)	22,0 (3; 64)	-
Željezo u serumu ( $\mu$ mol/l)	11,28 (4,67)	10,70 (4,33)	-
Medijan (minimalno, maksimalno)	10,80 (2,80; 43,50)	10,30 (1,40; 29,70)	-
Krvni tlak, srednja vrijednost (SD), mmHg			
Sistolički	137,17 (15,17)	137,53 (14,84)	-
Dijastolički	74,88 (9,96)	75,24 (10,44)	-
Kardiovaskularna, cerebrovaskularna ili tromboembolijska bolest u anamnezi, n (%)	152 (47,1)	142 (48,5)	294 (47,7)
Ishemijski moždani udar u anamnezi, n (%)	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Cerebrovaskularni incident u anamnezi, n (%)	15 (8,9)	12 (7,2)	27 (8,1)
Moždano krvarenje u anamnezi, n (%)	1 (0,6)	3 (1,8)	4 (1,2)
Specifična kardiovaskularna stanja u anamnezi ( $\geq$ 10% svih bolesnika) <sup>c</sup> , n (%)			
Akutni infarkt miokarda	28 (16,7)	22 (13,2)	50 (14,9)
Angina pectoris	34 (20,2)	28 (16,8)	62 (18,5)
Kronično zatajivanje srca	69 (41,1)	65 (38,9)	134 (40,0)
Ishemija miokarda	19 (11,3)	19 (11,4)	38 (11,3)
Prethodno liječenje anemije <sup>d</sup> , n (%)	210 (65,0)	207 (70,6)	417 (67,7)
LSE	22 (6,8)	17 (5,8)	39 (6,3)
Intravenska formulacija željeza	47 (14,6)	39 (13,3)	86 (14,0)
Oralna formulacija željeza	142 (44)	155 (52,9)	297 (48,2)
Vitamin B12	21 (6,5)	17 (5,8)	38 (6,2)
Folna kiselina	39 (12,1)	53 (18,1)	92 (14,9)
Transfuzija krvi	15 (4,6)	12 (4,1)	27 (4,4)
Drugo	12 (3,7)	9 (3,1)	21 (3,4)
Prethodno liječenje statinima, n (%)	158 (48,9)	148 (50,5)	306 (49,7)
Atorvastatin	116 (35,9)	96 (32,8)	212 (34,4)
Fluvastatin	3 (0,9)	1 (0,3)	4 (0,6)
Pitavastatin	0	1 (0,3)	1 (0,2)

Parametar	Roksadustat (n=323)	DA (n=293)	Ukupno (n=616)
Pravastatin	6 (1,9)	5 (1,7)	11 (1,8)
Rosuvastatin	17 (5,3)	22 (7,5)	39 (6,3)
Simvastatin	20 (6,2)	28 (9,6)	48 (7,8)

Prikazane su srednje vrijednosti (SD), osim ako nije drugačije navedeno.

<sup>a</sup>Podatci iz potpunog skupa podataka za analizu.

<sup>b</sup>Stadij KBB-a koji je prijavio ispitiivač.

<sup>c</sup>Bolesnici su mogli prijaviti više od jednog kardiovaskularnog događaja.

<sup>d</sup>Za istog je ispitanika moglo biti prijavljeno više prethodnih terapija za anemiju.

Pokrate: DA, darbepoetin alfa; GGN, gornja granica normale; hsCRP (engl. high-sensitivity Creactive protein), visokoosjetljivi Creaktivni protein; ITM, indeks tjelesne mase; SD (engl. standard deviation), standardno odstupanje.

### Izloženosť lijeku i pridržavanje liječenja

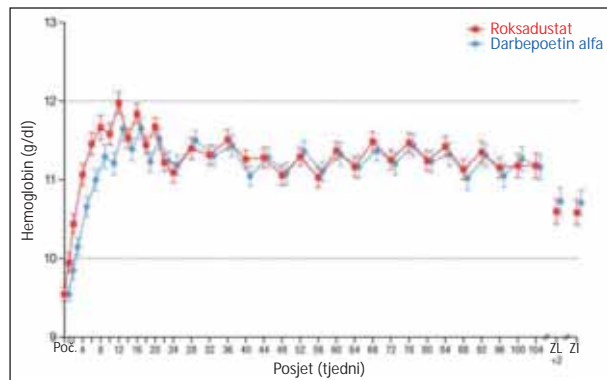
Medijan trajanja liječenja bio je usporediv između liječenih skupina (roksadustat: 103,7 tjedana; minimalno, maksimalno: 0,4; 106,1; DA: 100,1 tjedan; minimalno, maksimalno: 0,1; 105,3). Srednja (SD) primijenjena tjedna doza iznosila je 223,20 (127,43) mg u skupini liječenoj roksadustatom i 33,39 (22,80)  $\mu$ g u onoj koja je primala DA. Među bolesnicima kojima je tijekom razdoblja korekcije vrijednosti Hb-a doza jednom ili više puta promijenjena (roksadustat, n=236; DA, n=212) srednji (SD) broj promjena doze po bolesniku iznosio je 1,9 (1,4) u skupini liječenoj roksadustatom i 2,9 (2,6) u onoj koja je primala DA, dok je tijekom razdoblja održavanja (roksadustat, n=294; DA, n=260) taj broj iznosio 9,4 (4,2) odnosno 9,0 (5,3). Tijekom razdoblja korekcije doza je smanjena manjem broju bolesnika u skupini liječenoj roksadustatom (roksadustat: n=116; 35,9 %; DA: n=132; 45,1 %), dok su stope odgode doze bile slične u objema skupinama (roksadustat: n=41; 12,7 %; DA: n=31; 10,6 %). Srednja (SD) stopa pridržavanja liječenja bila je slična u objema skupinama [99,56 % (3,75) naspram 98,93 % (3,38)].

### Primarna mjera ishoda za djelotvornost

Među bolesnicima iz PPS populacije koji nisu primili dodatnu terapiju za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina roksadustat je bio neinferioran u odnosu na DA s obzirom na postizanje odgovora Hb-a tijekom prva 24 tjedna (89,5 % naspram 78,0 %; razlika u udjelu bolesnika: 11,51 %; 95 % CI: 5,66; 17,36) (tablica 4). Srednje vrijednosti Hb-a prikazane su na sl. 3. Rezultati analiza podskupina bili su u skladu s rezultatima primarne analize, koja je pokazala neinferiornost roksadustata u odnosu na DA (tablica 4). Isto tako, u analizi osjetljivosti primarne mjere ishoda nakon implementacije verzije 2.0 plana ispitivanja, među bolesnicima koji nisu primili dodatnu terapiju za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina roksa-

dustat je bio neinferioran u odnosu na DA s obzirom na postizanje odgovora Hb-a tijekom prva 24 tjedna

(88,5 % naspram 77,2 %; razlika u udjelu bolesnika: 11,19 %; 95 % CI: 4,67; 17,72).



Sl. 3. **Srednje vrijednosti (95 % CI) Hba (PPS).** Prikazane su srednje vrijednosti Hba u odnosu na ciljne vrijednosti Hba između 10,0 i 12,0 g/dl, koje su označene isprekidanim linijama. ZI, završetak ispitivanja ZL, završetak liječenja; Poč., početak.

Tablica 4. *Odgovor Hb-a tijekom prva 24 tjedna liječenja (PPS)a*

	Roksadustat (n=286)	DA (n=273)	Razlika između skupina s obzirom na udio bolesnika koji su postigli definirani odgovor (%) (95% CI)
Bolesnici koji su postigli definirani odgovor <sup>b</sup>	256 (89,5)	213 (78,0)	11,51 (5,66; 17,36)
95% CI	85,4; 92,8	72,6; 82,8	
Analize podskupina – bolesnici koji su postigli definirani odgovor <sup>b</sup>			
Spol, n (%)			
Muškarci	116 (92,1)	99 (81,8)	10,25 (1,91; 18,58)
Žene	140 (87,5)	114 (75,0)	12,50 (3,92; 21,08)
Dob, godine, n (%)			
< 65	95 (86,4)	81 (77,9)	8,48 (1,76; 18,71)
65 - 74	66 (89,2)	61 (77,2)	11,97 (0,33; 23,62)
≥ 75	95 (93,1)	71 (78,9)	12,83 (2,75; 22,92)
Početni eGFR, mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)			
< 15	105 (89,0)	78 (75,7)	14,50 (4,63; 24,37)
≥ 15	151 (89,9)	135 (79,4)	10,02 (2,66; 17,37)
Status željeza, n (%)			
Feritin ≥ 100 ng/mL i TSAT ≥ 20%	159 (96,4)	118 (84,3)	12,08 (5,41; 18,75)
Feritin < 100 ng/mL ili TSAT < 20%	97 (80,2)	95 (71,4)	8,14 (1,97; 18,26)
Početni hsCRP, n (%)			
≤ GGN	173 (91,5)	132 (78,1)	13,43 (6,04; 20,82)
> GGN	82 (85,4)	81 (77,9)	7,53 (3,12; 18,18)

<sup>a</sup>Za procjenu razlike u udjelu bolesnika i 95% CI koristio se generaliziran linearni model kao aproksimacija Miettinenove i Nurminenove metode, prilagođen za (stvarne) stratifikacijske faktore.

<sup>b</sup>Odgovor se definirao kao Hb ≥ 11,0 g/dl i promjena početne vrijednosti Hb-a za ≥ 1,0 g/dl ako je početni Hb iznosio > 8,0 g/dl odnosno promjena početne vrijednosti Hb-a za ≥ 2,0 g/dl ako je početni Hb bio ≤ 8,0 g/dl pri dvama uzastopnim mjerenjima u razmaku od ≥ 5 dana bez primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina.

Dodatna terapija za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina definirala se kao transfuzija eritrocita u svih bolesnika ili DA u bolesnika koji su primali roksadustat.

Pokrate: DA, darbepoetin alfa; GGN, gornja granica normale; hsCRP, visokoosjetljivi Creaktivni protein.

### Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost

Neinferiornost roksadustata u odnosu na DA utvrđena je i s obzirom na promjenu vrijednosti Hb-a od početka ispitivanja do 28. – 36. tjedna, promjenu podre-

zultata za tjelesnu funkciju i vitalnost u upitniku SF36 od početka ispitivanja do 12. – 28. tjedna, promjenu srednjeg arterijskog tlaka od početka ispitivanja do 20. – 28. tjedna te vrijeme do prvog nastupa hipertenzije tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna. Roksadustat



se pokazao superiornim u odnosu na DA s obzirom na smanjenje vrijednosti lipoproteina male gustoće (LDL) od početka ispitivanja do 12. – 28. tjedna i niže

stope incidencije prve i.v. primjene željeza tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna (tablica 5).

Tablica 5. Rezultati za ključne sekundarne mjere ishoda

Mjera ishoda	Metoda analize (skup podataka za analizu)	Položen test	Statistika (jedinice)	Rezultati (95% CI)	P-vrijednost <sup>a</sup>	Granica neinferiornosti
Promjena Hb-a od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 28. do 36. tjedna <sup>b</sup>	MMRM (PPS)	Neinferiornost	Razlika srednjih (LS) vrijednosti (g/dl)	0,015 (0,131; 0,162)	NP	0,75
Promjena LDL-a od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 12. do 28. tjedna	MMRM (FAS)	Superiornost	Razlika srednjih (LS) vrijednosti (mmol/l)	0,403 (0,510; 0,296)	<0,001	NP
Vrijeme do prve i.v. primjene željeza tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna	Stratificiran Coxov model proporcionalnih hazarda (FAS)	Superiornost	HR za stope incidencije	0,45 (0,26; 0,78)	0,004	NP
Promjena SF36 podrezultata za tjelesnu funkciju od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 12. – 28. tjedna <sup>c</sup>	MMRM (PPS)	Neinferiornost	Razlika srednjih (LS) vrijednosti	1,284 (2,423; 0,145)	NP	3
Promjena SF36 podrezultata za vitalnost od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 12. do 28. tjedna <sup>c</sup>	MMRM (PPS)	Neinferiornost	Razlika srednjih (LS) vrijednosti	0,457 (1,656; 0,742)	NP	3
Promjena srednjeg arterijskog tlaka (mmHg) od početka ispitivanja do razdoblja od 20. do 28. tjedna <sup>d</sup>	MMRM (PPS)	Neinferiornost	Razlika srednjih (LS) vrijednosti (mmHg)	0,372 (0,1587; 0,842)	NP	1
Vrijeme do prve pojave hipertenzije <sup>e</sup> tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna	Stratificiran Coxov model proporcionalnih hazarda (PPS)	Neinferiornost	HR za stope incidencije	0,83 (0,56; 1,22)	0,336	1,3

U svim su se analizama uspoređivali roksadustat i DA.

<sup>a</sup>P-vrijednosti prikazane su samo za testove superiornosti; u testovima superiornosti nulta hipoteza odbačena je, ako je gornja granica 95 % CI za razliku srednjih (LS) vrijednosti bila manja od 0.

<sup>b</sup>Neinferiornost je utvrđena ako je donja granica 95 % CI za razliku srednjih (LS) vrijednosti iznosila više od 0,75.

<sup>c</sup>Neinferiornost je utvrđena ako je donja granica 95 % CI za razliku srednjih (LS) vrijednosti iznosila više od 3.

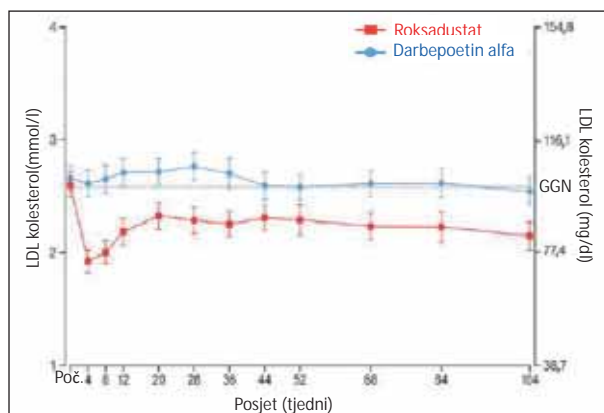
<sup>d</sup>Neinferiornost je utvrđena ako je gornja granica 95 % CI za razliku srednjih (LS) vrijednosti iznosila < 1 mmHg.

<sup>e</sup>Neinferiornost je utvrđena ako je gornja granica 95 % CI iznosila < 1,3.

Pokrate: DA, darbepoetin alfa; MMRM, miješani model s ponovljenim mjerenjima; NP, nije primjenjivo.

Mali broj bolesnika u FAS populaciji primio je i.v. željezo tijekom razdoblja od jedan do 6 tjedana (roksadustat:  $n=20$ ; 6,2 %; DA:  $n=37$ ; 12,7 %). Među tim je bolesnicima srednja (SD) mjesečna doza i.v. željeza od 1. do 36. tjedna iznosila 34,74 (29,96) mg u skupini koja je primala roksadustat te 69,59 (67,34) mg u onoj koja je primala DA. Stopa istodobne primjene oralnih

pripravaka dvovalentnog (roksadustat: 43,7 %; DA: 49,8 %) i trovalentnog (roksadustat: 35,3 %; DA: 44,7 %) željeza bila je niža u bolesnika liječenih roksadustatom. Razine LDLa bile su usporedive među liječenim skupinama na početku ispitivanja, no tijekom cijelog su razdoblja liječenja bile niže u skupini koja je primala roksadustat (sl. 4).



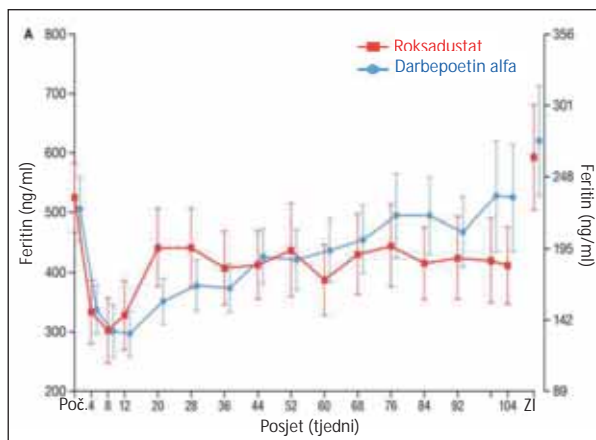
Sl. 4. Srednje (95 % CI) vrijednosti LDLa prema posjetu (FAS). Početne razine LDLa bile su usporedive između liječenih skupina, no bolesnici liječeni roksadustatom imali su razine LDLa koje su bile ispod gornje granice normale (GGN) i niže od onih opaženih u skupini koja je primala DA tijekom cijelog razdoblja liječenja.

Među bolesnicima liječenima roksadustatom opažena je blaga smanjena vrijednost kolesterola iz lipoproteina velike gustoće (engl. *highdensity lipoprotein*, HDL) [srednja (SD) promjena od početka ispitivanja do 36. tjedna: roksadustat: 0,13 (0,32) mmol/L; DA: 0,01 (0,25) mmol/L], a zatim i smanjenja omjera LDL i HDL kolesterola [srednja (SD) promjena od početka ispitivanja do 36. tjedna: roksadustat: 0,03 (0,95); DA: 0,04 (0,93)].

U 24. tjednu u FAS populaciji 88,2 % bolesnika liječenih roksadustatom i 77,4 % onih koji su primali DA postiglo je odgovor Hb-a. Vrijeme do postizanja prvog odgovora Hb-a bilo je kraće u skupini liječenoj roksadustatom, u kojoj je opažen i povoljan HR za stopu incidencije prvog odgovora Hb-a. Nije bilo razlike između liječenih skupina s obzirom na vrijeme do prve transfuzije eritrocita [ispitanici koji su primili transfuziju eritrocita (FAS): roksadustat,  $n=38$  (11,8 %); DA,  $n=28$  (9,6 %); HR za roksadustat = 1,30; 95 % CI: 0,79; 2,11;  $P=0,300$ ].

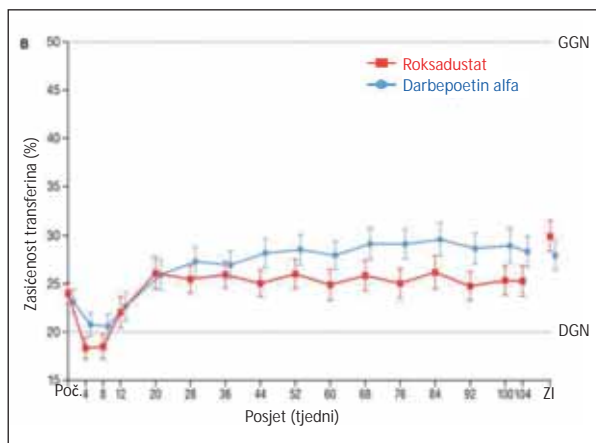
Slično tome, nije bilo razlika između liječenih skupina s obzirom na vrijeme do prve primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina, koja se definirala kao transfuzija eritrocita za sve bolesnike ili DA za bolesnike liječene roksadustatom [ispitanici koji su primili dodatnu terapiju za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina (FAS): roksadustat,  $n=46$  (14,3 %), od kojih je njih 8 (2,5 %) primilo LSE; DA,  $n=28$  (9,5 %); HR za roksadustat = 1,59; 95 % CI: 0,99; 2,54;  $P=0,055$ ]. Razine feritina u serumu, TSATa i željeza bile su usporedive između liječenih skupina tijekom cijelog ispitivanja (sl. 5, tablica 6).

U FAS populaciji procijenjene analizirane vrijednosti eGFR-a tijekom vremena bile su usporedive između liječenih skupina [razlika srednjih vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS): 0,05 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; 95% CI: 0,93; 0,82;  $P=0,902$ ]. Isto tako, vrijeme do početka kronične dijalize ili presađivanja bubrega bilo je slično u objema skupinama (HR=1,00; 95 % CI: 0,76; 1,31;  $P=0,990$ ).



Sl. 5A. Srednje (95 % CI) vrijednosti feritina u serumu prema posjetu (FAS). Serumске vrijednosti feritina bile su usporedive među liječenim skupinama od samog početka pa sve do završetka ispitivanja.

U časopisu *Nefrologija Dijaliza i Transplantacija* od 10. travnja 2022.; 37(4): 805. (doi: 10.1093/ndt/gfab349 PMID: PMC8951194 PMID: 35146511) objavljen je ispravak pogreške u članku "Roxadustat za liječenje anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću koji nisu na dijalizi: faza 3, randomizirana, otvorena, aktivno kontrolirana studija (DOLOMITES)" autora Jonathan Barratt, Branislav Andrić, Avtandil Tataradze, Michael Schömig, Michael Reusch, Udaya Valluri i Christophe Mariat u svesku 36 na stranici 1616. U izvorno objavljenoj verziji ovog članka, došlo je do pogreške u označavanju slike 5A. Na o-s-y treba stajati "Feritin (ng/mL)" umjesto "Feritin (ng/L)" što je uzeto u obzir prilikom pripreme ovog članka za tisak.



Sl. 5B. Srednje (95 % CI) vrijednosti TSATa u serumu prema posjetu (FAS). Postotni TSAT također je bio usporediv među liječenim skupinama od samog početka pa sve do završetka ispitivanja te je između 8. i 12. tjedna porastao iznad donje granice normale (DGN) i nikad nije dosegnuo gornju granicu normale (GGN).

Tablica 6. Razine feritina u serumu, TSAT i razine željeza u serumu – promjena od početne vrijednosti (FAS)

Parametri željeza, srednji (SD)	Roksadustat	DA
Početna razina feritina (pmol/L)	525,34 (519,53)	505,68 (466,90)
Promjena od početka ispitivanja do 36. tj.	131,80 (355,46)	120,42 (362,08)
Promjena od početka ispitivanja do 52. tj.	93,07 (521,43)	72,38 (459,34)
Promjena od početka ispitivanja do 104. tj.	89,28 (476,17)	26,45 (730,13)
Promjena od početka do kraja ispitivanja	78,58 (680,52)	119,16 (697,39)
Početni TSAT (%)	24,0 (10,1)	23,2 (10,6)
Promjena od početka ispitivanja do 36. tj.	1,6 (12,0)	3,9 (11,5)
Promjena od početka ispitivanja do 52. tj.	1,3 (11,8)	5,2 (13,2)
Promjena od početka ispitivanja do 104. tj.	0,5 (11,9)	5,0 (13,3)
Promjena od početka do kraja ispitivanja	5,3 (12,3)	4,7 (13,9)
Početna razina željeza u serumu (μmol/l)	11,28 (4,67)	10,70 (4,33)
Promjena od početka ispitivanja do 36. tj.	1,93 (6,96)	1,71 (5,09)
Promjena od početka ispitivanja do 52. tj.	1,12 (5,86)	2,18 (6,23)
Promjena od početka ispitivanja do 104. tj.	0,61 (6,19)	1,44 (5,72)
Promjena od početka do kraja ispitivanja	2,03 (6,70)	1,37 (5,98)

Pokrate: DA, darbepoetin alfa; NCI CTC, Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave Nacionalnog instituta za rak; FAS, potpuni skup podataka za analizu; TSAT, saturacija transferina.

## Sigurnost

Stopa nuspojava koje su se javile tijekom liječenja bila je usporediva između skupine liječene roksadustatom (91,6 %) i one koja je primala DA (92,5 %), dok su nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile češće

u skupini liječenoj roksadustatom (7,7 % naspram 3,8 %). U 10,5 % bolesnika liječenih roksadustatom i 11,6 % onih koji su primali DA zabilježene su nuspojave koje su se javile tijekom razdoblja za ocjenu sigurnosti i dovele do smrti u bilo kojem trenutku (tablica 7.).

Tablica 7. Pregled nuspojava koje su se javile tijekom liječenja (skup podataka za analizu sigurnosti)

Događaj	Roksadustat (n=323)	DA (n=293)
Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja	296 (91,6)	271 (92,5)
Ozbiljne nuspojave	209 (64,7)	181 (61,8)
Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja	25 (7,7)	11 (3,8)
Nuspojave koje su dovele do smrti <sup>b</sup>	34 (10,5)	34 (11,6)
Nuspojave 3. ili višeg stupnja prema NCI CTC klasifikaciji	181 (56,0)	164 (56,0)
Smrt tijekom razdoblja za ocjenu sigurnosti	30 (9,3)	31 (10,6)

Podatci su navedeni kao n (%).

<sup>a</sup>Nuspojave tijekom razdoblja za ocjenu sigurnosti [razdoblje od datuma prve primjene lijeka do minimalno (datuma primjene zadnje doze + 28 dana + x), posjeta na kraju ispitivanja ili datuma smrti, pri čemu x odgovara dodatnim danima na temelju učestalosti primjene].

<sup>b</sup>Nuspojave koje su se javile tijekom razdoblja za ocjenu sigurnosti i dovele do smrti u bilo kojem trenutku.

Pokrate: DA, darbepoetin alfa; NCI CTC, Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave Nacionalnog instituta za rak.

Česte nuspojave koje su se javile tijekom liječenja u objema skupinama uključivale su završni stadij bubrežne bolesti, hipertenziju, smanjen eGFR, periferni edem, hiperkalijemiju i mučninu. Periferni edem, hiperfosfatemija i dispneja bili su češći u skupini ispitanika liječenoj roksadustatom, dok su završni

stadij bubrežne bolesti, hipertenzija, hiperkalijemija i infekcija mokraćnih putova bili češći u skupini koja je primala DA. Za sve je nuspojave koje su se javile tijekom liječenja razlika u incidenciji između liječenih skupina iznosila < 5 %. Ozbiljne nuspojave koje su se javile tijekom ispitivanja navedene su u tablici 8.

Tablica 8. Incidencija čestih ( $\geq 1\%$  u bilo kojoj liječenoj skupini) ozbiljnih nuspojava koje su se javile tijekom liječenja (skup podataka za analizu sigurnosti)

Preferirani pojam (MedDRA, verzija 20.0)	Roksadustat (n=323)	DA (n=293)
Ukupno	209 (64,7)	181 (61,8)
Anemija	5 (1,5)	6 (2,0)
Akutni infarkt miokarda	5 (1,5)	8 (2,7)
Bradikardija	4 (1,2)	1 (0,3)
Srčani zastoj	3 (0,9)	3 (1,0)
Zatajivane srca	12 (3,7)	10 (3,4)
Akutno zatajivanje srca	3 (0,9)	6 (2,0)
Kongestivno zatajivanje srca	2 (0,6)	10 (3,4)
Bolest koronarnih arterija	1 (0,3)	3 (1,0)
Smrt <sup>a</sup>	5 (1,5)	4 (1,4)
Pogoršanje općeg zdravstvenog stanja	1 (0,3)	4 (1,4)
Akutni kolecistitis	0	3 (1,0)
Kolititis koji uzrokuje <i>Clostridium difficile</i>	1 (0,3)	3 (1,0)
Infekcija povezana s medicinskim uređajem	3 (0,9)	4 (1,4)
Gangrena	4 (1,2)	0
Gastroenteritis	3 (0,9)	3 (1,0)
Gripa	2 (0,6)	4 (1,4)
Osteomijelitis	1 (0,3)	3 (1,0)
Peritonitis	1 (0,3)	3 (1,0)
Pneumonija	21 (6,5)	14 (4,8)
Akutni pijelonefritis	1 (0,3)	7 (2,4)
Sepsa	7 (2,2)	9 (3,1)
Stafilokokna sepsa	4 (1,2)	0
Infekcija mokraćnih putova	7 (2,2)	3 (1,0)
Bakterijska infekcija mokraćnih putova	5 (1,5)	1 (0,3)
Urosepsa	2 (0,6)	3 (1,0)
Tromboza arteriovenske fistule	9 (2,8)	5 (1,7)
Sniženi eGFR	26 (8,0)	25 (8,5)
Dehidracija	3 (0,9)	7 (2,4)
Preopterećenje tekućinom	4 (1,2)	1 (0,3)
Hiperkalijemija	7 (2,2)	6 (2,0)
Bazocelularni karcinom	4 (1,2)	0
Ishemijski moždani udar	0	3 (1,0)
Sinkopa	6 (1,9)	3 (1,0)
Tranzitorna ishemijska ataka	4 (1,2)	3 (1,0)
Akutno oštećenje bubrega	7 (2,2)	7 (2,4)
Azotemija	1 (0,3)	3 (1,0)
Završni stadij bubrežne bolesti	108 (33,4)	106 (36,2)
Dispneja	6 (1,9)	0
Pleuralni izljev	2 (0,6)	4 (1,4)
Plućna hipertenzija	1 (0,3)	3 (1,0)
Plućni edem	4 (1,2)	2 (0,7)
Duboka venska tromboza	4 (1,2)	1 (0,3)
Hipertenzija	8 (2,5)	5 (1,7)
Hipertenzivna kriza	5 (1,5)	5 (1,7)
Hipotenzija	4 (1,2)	2 (0,7)
Okluzivna bolest perifernih arterija	3 (0,9)	4 (1,4)
Periferna ishemija	4 (1,2)	2 (0,7)

Podatci su navedeni kao n (%).

<sup>a</sup>Uzrok nije specificiran.

HR (95 % CI) za kompozitne mjere ishoda MACE i MACE+ pokazao je povoljan trend uz roksadustat i u analizi podataka iz razdoblja za ocjenu sigurnosti (MACE: 0,81 (0,52 – 1,25); P=0,339; MACE+: 0,90 (0,61 – 1,32); P=0,583) i u analizi podataka prikupljenih tijekom ispitivanja [MACE: 0,89 (0,60 – 1,33); P=0,574; MACE+: 0,93 (0,65 – 1,32); P=0,682 (tablica 9)]. Međutim, ove analize nisu imale dovoljnu statističku snagu za dokazivanje neinferiornosti ili superiornosti.

Tablica 9. Statistička analiza neovisno potvrđenih događaja tijekom razdoblja za ocjenu sigurnosti (skup podataka za ocjenu sigurnosti)

Događaj	Roksadustat (n=323), n (%)	DA (n=293), n (%)	HR: roksadustat u odnosu na DA (95% CI)	P-vrijednost
MACE <sup>b</sup>	38 (11,8)	41 (14,0)	0,81 (0,52; 1,25)	0,339
MACE+ <sup>c</sup>	54 (16,7)	53 (18,1)	0,90 (0,61; 1,32)	0,583
Smrt <sup>d</sup>	29 (9,0)	31 (10,6)	0,83 (0,50; 1,38)	0,467
Infarkt miokarda	11 (3,4)	10 (3,4)	0,96 (0,41; 2,27)	NZ
Moždani udar	4 (1,2)	7 (2,4)	0,48 (0,14; 1,67)	NZ
Nestabilna angina koja je zahtijevala hospitalizaciju	0 (0,0)	1 (0,3)	-	-
Kongestivno zatajivanje srca koje je zahtijevalo hospitalizaciju	25 (7,7)	21 (7,2)	1,08 (0,60; 1,95)	NZ
Duboka venska tromboza/plućna embolija	8 (2,5)	2 (0,7)	3,63 (0,76; 17,20)	NZ
Hipertenzija koja je zahtijevala hitnu pomoć	5 (1,5)	5 (1,7)	0,86 (0,24; 3,00)	NZ

Podatci su navedeni kao n (%).

<sup>a</sup>Uključivalo je razdoblje liječenja i sljedećih 28 dana.

<sup>b</sup>Definirao se kao smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i/ili moždani udar.

<sup>c</sup>Definirao se kao smrt, infarkt miokarda, moždani udar i hospitalizacija zbog nestabilne angine i/ili kongestivnog zatajivanja srca.

<sup>d</sup>Za jednog je bolesnika liječenog roksadustatom u bazi podataka o neovisno potvrđenim događajima koji su se koristili za izradu ove tablice prijavljen datum smrti nakon završetka razdoblja za ocjenu sigurnosti; taj datum smrti nije odgovarao datumu smrti navedenom u primarnoj bazi podataka, u kojoj je on bio unutar razdoblja za ocjenu sigurnosti. Stoga taj ispitanik nije uključen u podatke o smrti i/ili potvrđenim događajima povezanim sa smrtnim prikazanim u tablici 9.

Pokrata: NZ, nije značajno.



## RASPRAVA

Roksadustat je bio jednako djelotvoran kao DA u povišenju razina Hb-a bez primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina nakon 24 tjedana, što je u skladu s prethodnim nalazima (14,17,18). U ovom su ispitivanju razine Hb-a bile više u skupini liječenoj roksadustatom nego u onoj koja je primala DA tijekom ~20 tjedana, nakon čega su postale slične u objema liječenim skupinama i održale se unutar raspona od 10,0 do 12,0 g/dl tijekom razdoblja do 2 godine. U prethodnom je ispitivanju u bolesnika japanskog podrijetla koji su imali KBB koji nije zahtijevao dijalizu i koji nisu primali LSE stopa odgovora Hb-a od početka ispitivanja do 24. tjedna iznosila 94,9 % među bolesnicima liječenima roksadustatom (13).

Kad se roksadustat uspoređivao s placebom u bolesnika kineskog (14) i europskog podrijetla (15,16) koji su imali anemiju i KBB koji nije zahtijevao dijalizu, odgovor Hb-a opažen je u više bolesnika liječenih roksadustatom (75,0 - 86,0 %) nego u onih koji su primali placebo (0,0 - 8,5 %). Nadalje, roksadustat se pokazao neinferiornim s obzirom na stopu održavanja Hb-a u odnosu na DA u bolesnika japanskog podrijetla na hemodijalizi (11) te u odnosu na epoetin alfa u globalnim ispitivanjima provedenima u bolesnika ovisnih o dijalizi (8).

Roksadustat je bio superioran u odnosu na DA s obzirom na smanjenje vrijednosti LDLa od početka ispitivanja do 12. - 28. tjedna, što potvrđuje prethodne podatke o bolesnicima s KBB-om neovisnima (14,15) i onima ovisnima o dijalizi (8,12). Razine LDLa ostale su niže uz roksadustat tijekom cijelog ispitivanja. Kliničko značenje tog učinka treba dodatno istražiti. U objema su skupinama opažena blaga sniženja razina HDL kolesterola. Opažene su i promjene omjera LDL i HDL kolesterola, koji se blago smanjio u bolesnika liječenih roksadustatom i blago povećao u onih koji su primali DA. Kliničko značenje tog učinka također treba dodatno istražiti.

Roksadustat je bio neinferiornan u odnosu na DA s obzirom na promjenu mjerila kvalitete života vezane uz zdravlje koja su prijavljivali bolesnici. Međutim, na temelju tih podataka mogu se samo postavljati hipoteze, jer analiza povećanja rezultata za kvalitetu života tijekom liječenja nije provedena.

Roksadustat je bio superioran u odnosu na DA s obzirom na vrijeme do prve i.v. primjene željeza tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna. U skupini liječenoj roksadustatom manji udio bolesnika trebao je i.v. željezo i primijenjena je manja mjesečna doza. Slično tome, istodobna primjena oralnih pripravaka dvovalentnog i trovalentnog željeza bila je manja u bolesnika liječenih roksadustatom nego u onih koji su primali DA. Rok-

sadustat poboljšava apsorpciju željeza i njegovu mobilizaciju iz zaliha željeza te tako pospješuje eritropoezu i održava razine Hb-a, smanjujući potrebu za i.v. nadomještanjem željeza (9,10,13,14). Potencijalnu korist smanjene potrebe za dodatnom intravenskom ili peroralnom primjenom željeza koja je opažena kod primjene roksadustata treba dodatno potvrditi. U ovom su se ispitivanju razine feritina snizile tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja, odražavajući potrošnju željeza potrebnu za eritropoezu. Početno sniženje razina feritina bilo je najizraženije oko 8. tjedna; nakon toga razine feritina naizgled su se (i) stabilizirale u bolesnika liječenih roksadustatom i (ii) postupno povećavale u bolesnika koji su primali DA. No, razine feritina ipak su ostale usporedive između liječenih skupina.

Sigurnosni profili roksadustata i DA, koji su se primjenjivali u dozama potrebnima za postizanje vrijednosti Hb-a od 10 do 12 g/dl, bili su usporedivi s onima opaženima u prethodnim ispitivanjima (14,18,19). Česte nuspojave koje su se javile tijekom liječenja u objema skupinama uključivale su završni stadij bubrežne bolesti, hipertenziju, snižen eGFR, periferni edem, hiperkalijemiju i mučninu. Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u ovom ispitivanju češće su opažene uz roksadustat nego uz DA. Otvorena usporedba novog lijeka roksadustata i dobro poznate terapije za anemiju mogla je dovesti do pristranosti u prijavljivanju nuspojava ili prekidima liječenja. Prema eksploracijskoj analizi kardiovaskularne sigurnosti nije bilo razlika između liječenih skupina s obzirom na stopu neovisno potvrđenih događaja, uključujući MACE, MACE+ i smrt. Međutim, te nalaze treba tumačiti uz oprez jer ispitivanje nije imalo dovoljnu statističku snagu za utvrđivanje superiornosti ili neinferiornosti između liječenih skupina. Postavljene su određene hipoteze o potencijalnim rizicima od angiogeneze i karcinogeneze povezanima sa stabilizacijom HIFa; međutim, ti rizici nisu potvrđeni u ispitivanoj populaciji te je za donošenje čvrstih zaključaka potrebno dodatno ispitivanje s duljim praćenjem. U ovom su ispitivanju duboka venska tromboza/ plućna embolija bili jedini neovisno potvrđeni događaji s razlikom u incidenciji od  $\geq 1$  % između skupine liječene roksadustatom i one koja je primala DA. Budući da su stope incidencije bile niske, obrasci pojavljivanja nuspojava mogli bi se utvrditi na temelju podataka prikupljenih praćenjem ili objedinjenih podataka iz više ispitivanja.

Ovo ispitivanje ima određena ograničenja. Primjena otvorenog dizajna mogla je povećati rizik od pristranosti. Nadalje, ispitivanu populaciju gotovo su u potpunosti činili bijelci iz srednje ili istočne Europe, pa bi primjenjivost rezultata na širu populaciju mogla biti ograničena. Osim toga, ovo ispitivanje nije imalo dovoljnu statističku snagu za donošenje konačnih zaključaka o svim mjerilima sigurnosti. U ovom je ispitivanju

samo mali udio (< 8 %) bolesnika imao KBB uzrokovan policističnom bubrežnom bolešću i nije provedena detaljna analiza bubrežnih cista; međutim, neklinički podatci pokazuju da je rast cista povezan s aktivacijom signalizacije putem HIFa zbog hipoksije (20,21). I u konačnici, premda su analize osjetljivosti primarne mjere ishoda za djelotvornost provedene nakon izmjena plana ispitivanja potvrdile rezultate primarne analize, izmjene plana ispitivanja za njegova trajanja ipak znače moguće ograničenje ovog ispitivanja.

## ZAKLJUČAK

Ovo ispitivanje pokazuje da roksadustat nije bio inferioran u odnosu na DA s obzirom na postizanje odgovora Hb-a tijekom prva 24 tjedna bez primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina te da je bio povezan s manjom potrebom za i.v. nadomještanjem željeza zbog poboljšane apsorpcije i mobilizacije željeza. Sigurnosni profili roksadustata i DA u pravilu su bili usporedivi za cijelog trajanja ispitivanja te nisu opaženi nikakvi novi sigurnosni signali. Stoga je roksadustat prihvatljiva opcija za liječenje anemije u bolesnika s KBB-om neovisnih o dijalizi, koja omogućuje održane razine Hb-a tijekom razdoblja do 104 tjedna. Nadalje, peroralni put primjene roksadustata i manji broj potrebnih injekcijskih terapija mogu biti prednost za bolesnike s KBB-om neovisne o dijalizi u odnosu na druge LSE-ove, kao što je DA.

## L I T E R A T U R A

1. Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018; 71: 423–35.
2. Locatelli F, Fishbane S, Block GA *et al.* Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 2017; 45: 187–99.
3. Wong MMY, Tu C, Li Y *et al.*; The CKDopps Investigators. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease stages 3-5ND patients in the chronic kidney disease outcomes and practice patterns study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J* 2020; 13: 613–24.
4. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY *et al.* A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–32.
5. Seliger SL, Zhang AD, Weir MR *et al.* Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80: 288–94.
6. Del Vecchio L, Locatelli F. An overview on safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1021–30.
7. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 815–26.
8. Chen N, Hao C, Liu BC *et al.* Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1011–22.
9. Akizawa T, Otsuka T, Reusch M *et al.* Intermittent oral dosing of roxadustat in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with anemia: a randomized, phase 3, multicenter, open-label study. *Ther Apher Dial* 2020; 24: 115–25.
10. Akizawa T, Ueno M, Shiga T *et al.* Oral roxadustat three times weekly in ESA-naive and ESA-converted patients with anemia of chronic kidney disease on hemodialysis: results from two phase 3 studies. *Ther Apher Dial* 2020; 24: 628–41.
11. Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y *et al.* Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (darbepoetin alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 1628–39.
12. Provenzano R, Shutov E, Eremeeva L *et al.* Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 1717–30.
13. Akizawa T, Yamaguchi Y, Otsuka T *et al.* 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-naive chronic kidney disease patients not on dialysis. *Nephron* 2020; 144: 372–82.
14. Chen N, Hao C, Peng X *et al.* Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1001–10.
15. Coyne DW, Roger SD, Shin SK *et al.* Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 624–35.
16. Fishbane S, El-Shahawy MA, Pecoits-Filho R *et al.* Roxadustat for treating anemia in patients with CKD not on dialysis: results from a randomized phase 3 study. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 737–55.
17. Provenzano R, Besarab A, Sun CH *et al.* Oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 982–91.
18. Chen N, Qian J, Chen J *et al.* Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1373–86.
19. Provenzano R, Besarab A, Wright S *et al.* Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 912–24.
20. Buchholz B, Eckardt KU. Role of oxygen and the HIF-pathway in polycystic kidney disease. *Cell Signal* 2020; 69: 109524.
21. Kraus A, Peters DJM, Klanke B *et al.* HIF-1alpha promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2018; 94: 887–99.

#### DODATNI PODATCI

Dodatni podaci dostupni su na mrežnoj stranici časopisa *Nephrology Dialysis Transplantation*.

#### ZAHVALE

Roksadustat razvijaju FibroGen, AstraZeneca i Astellas. Pomoć u pisanju stručnog medicinskog teksta i uredničku potporu pružili su dr. sc. Patrick Tucker, dr. sc. Rosalba Satta, dr. sc. Drayton Hammond, mag. pharm. i dr. sc. Elizabeth Hermans iz tvrtki Peloton Advantage, LLC i OPEN Health Company, Parsippany, NJ, a novčanu potporu osigurao je naručitelj ispitivanja.

#### NOVČANA POTPORA

Ovo je ispitivanje financirala tvrtka Astellas Pharma, Inc.

#### DOPRINOSI AUTORA

Koncept i dizajn izradio je M. R.; podatke su prikupili J. B., M. S. i U. V.; analizu i tumačenje podataka proveli su J. B., M. R. i U. V., a nacrt i kritičku reviziju važnog intelektualnog sadržaja napravili su J. B., B. A., A. T., M. S., M. R., U. V. i C. M.

#### IZJAVA O SUKOBIMA INTERESA

C. M. navodi primitak osobnih naknada od tvrtki Astellas Pharma, Inc., Novartis i Amgen te nenovčane potpore od tvrtki Astellas Pharma, Inc., Novartis, Chiesi, Amgen i Fresenius. M. R., A. T. i U. V. navode da su zaposlenici tvrtke Astellas Pharma, Inc. B. A., J. B. i M. S. nemaju ništa za prijaviti.

(Pogledajte povezani članak čiji su autori Locatelli i Vecchio. A new paradigm in treating patients with chronic kidney disease and anaemia after a journey lasting more than 35 years. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 1559-1563)

#### IZJAVA O DOSTUPNOSTI PODATAKA

Istraživači mogu zatražiti pristup anonimiziranim podacima o pojedinačnim sudionicima, ispitivanjima i planovima kliničkih ispitivanja čiji je naručitelj Astellas na stranici [www.clinicalstudydatarequest.com](http://www.clinicalstudydatarequest.com). Za informacije o kriterijima prema kojima Astellas dijeli te podatke pogledajte stranicu: <https://clinicalstudydatarequest.com/Study-Sponsor/Study-Sponsors-Astellas.aspx>.

## SUMMARY

### ROXADUSTAT FOR THE TREATMENT OF ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS NOT ON DIALYSIS: A PHASE 3 RANDOMIZED OPEN-LABEL ACTIVE-CONTROLLED STUDY (DOLOMITES)

J. BARRATT<sup>1</sup>, B. ANDRIC<sup>2</sup>, A. TATARADZE<sup>3</sup>, M. SCHÖMIG<sup>4</sup>, M. REUSCH<sup>5</sup>, U. VALLURI<sup>6</sup>, CH. MARIAT<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, Leicester, UK; <sup>2</sup>Health Center Krusevac, Krusevac, Serbia; <sup>3</sup>National Center of Urology, Tbilisi, Georgia; <sup>4</sup>Dialysis Center Heilbronn, Heilbronn, Germany; <sup>5</sup>Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands; <sup>6</sup>Astellas Pharma Global Development, Inc., Northbrook, IL, USA; <sup>7</sup>CHU St Etienne, Service Nephrologie Dialyse Transplantation, St Etienne, France

**Background:** Roxadustat, an orally administered hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, is being evaluated for the treatment of anemia of chronic kidney disease (CKD). **Methods:** This randomized, open-label, active-controlled Phase 3 study compared roxadustat versus darbepoetin alfa (DA) in non-dialysis-dependent (NDD) CKD patients with anemia for  $\leq 104$  weeks. Doses were titrated to correct and maintain hemoglobin (Hb) within 10.0-12.0 g/dL. The primary endpoint was Hb response in the full analysis set, defined as Hb  $\geq 11.0$  g/dL and Hb change from baseline (BL; CFB)  $\geq 1.0$  g/dL in patients with BL Hb  $> 8.0$  g/dL or CFB  $\geq 2.0$  g/dL in patients with BL Hb  $\leq 8.0$  g/dL during the first 24 weeks of treatment without rescue therapy (non-inferiority margin, -15%). The key secondary endpoints included change in low-density lipoprotein (LDL), time to first intravenous (IV) iron use, change in mean arterial pressure (MAP), and time to hypertension occurrence. Adverse events were assessed. **Results:** Of 616 randomized patients (roxadustat, 323; DA, 293), 424 completed treatment (roxadustat, 215; DA, 209). Hb response with roxadustat was non-inferior to DA (roxadustat: 256/286, 89.5% versus DA: 213/273, 78.0%, difference 11.51%, 95% confidence interval 5.66-17.36%). Roxadustat maintained Hb for up to 2 years. Roxadustat was non-inferior to DA for change in MAP and time to occurrence of hypertension, and superior for change in LDL and time to first IV iron use. Safety profiles were comparable between the groups. Findings suggest that there was no difference between groups regarding the composite endpoints major adverse cardiovascular events (MACEs) and MACE+ [MACE: 0.81 (0.52-1.25),  $p=0.339$ ; MACE+: 0.90 (0.61-1.32),  $p=0.583$ ]. **Conclusions:** Roxadustat is a viable option to treat anemia in NDD CKD patients maintaining Hb levels for up to 104 weeks.

**Key words:** anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, hemoglobin