



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Oral Ferric Maltol for the Treatment of Iron-Deficiency Anemia in Patients With CKD

Выполнили:

студенты 5 курса ИКМ им. Н.В. Склифосовского
Сеченовского университета
Муртузалиев Шахабутдин Муртузалиевич
Колыхалова Ксения Игоревна

Москва, 2021

Резюме статьи отражает:

1. Обоснование и цель
2. Дизайн исследования
3. Критерии и Участники
4. Вмешательство
5. Исход
6. Результаты
7. Ограничения
8. Выводы
9. Финансирование
10. Пробная Регистрация

Rationale & Objective: Iron-deficiency anemia is common in patients with chronic kidney disease (CKD) not requiring kidney replacement therapy (KRT). We evaluated effects of oral iron replacement therapy with ferric maltol in these patients.

Study Design: Phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (AEGIS-CKD) and open-label extension.

Setting & Participants: Adults with stage 3 or 4 CKD and iron-deficiency anemia at 30 US centers.

Intervention: Oral ferric maltol at 30 mg or placebo twice daily for 16 weeks (2:1 randomization) followed by ferric maltol at 30 mg twice daily for up to 36 weeks (all patients).

Outcome: Change from baseline in hemoglobin (primary end point at week 16), ferritin, transferrin saturation, and serum iron; safety.

Results: 167 patients were randomized (ferric maltol, $n = 111$; placebo, $n = 56$). At week 16, hemoglobin had increased significantly with ferric maltol versus placebo (least-squares mean difference: 0.5 ± 0.2 [SE] g/dL; 95% CI, 0.1-0.9; $P = 0.01$). Ferritin, transferrin saturation, and serum iron increased with ferric maltol but

declined with placebo (all $P < 0.05$). Hemoglobin levels were sustained up to week 52 in patients continuing ferric maltol and increased in patients switching from placebo to ferric maltol. The most frequent adverse events were gastrointestinal (randomized phase: 41% vs 30% [ferric maltol vs placebo]; open-label phase: 56% vs 46%, respectively). Adverse events led to treatment withdrawal in 7 patients (6%) receiving ferric maltol and 5 patients (9%) receiving placebo during double-blind treatment, and 11 patients (9%) during the open-label extension.

Limitations: Heterogeneity in baseline ferritin levels; high proportion of female participants; single-arm open-label extension.

Conclusions: Ferric maltol was associated with statistically significant (week 16) and sustained (up to week 52) increases in hemoglobin and iron indices in patients with CKD and iron deficiency, and was well tolerated during treatment for up to 52 weeks.

Funding: Funded by Shield Therapeutics (UK) Ltd.

Trial Registration: Registered at ClinicalTrials.gov with study number [NCT02968368](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02968368).

Проблема:

Анемия является общей чертой хронической болезни почек.

Анемия становится все более распространенным и тяжелым осложнением, снижающим функцию почек.

Пациенты с ХБП, не нуждающиеся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), часто имеют отрицательный баланс железа, о чем свидетельствует снижение сывороточного ферритина, низкие концентрации железа и снижение коэффициента насыщения трансферрином.

Выбор препарата в пользу мальтола железа.

Anemia is a common feature of chronic kidney disease (CKD), becoming more prevalent and severe with decreasing kidney function.¹⁻⁴ Patients with CKD not requiring kidney replacement therapy (KRT) are frequently in negative iron balance, indicated by a decrease in serum ferritin, low iron concentrations, and reduced transferrin saturation (TSAT).^{5,6}

In patients with iron-deficiency anemia, oral or intravenous (IV) iron-replacement therapies are used to replenish iron stores and correct anemia. IV iron is used when oral agents are ineffective or not tolerated or when the iron deficiency greatly exceeds what can be delivered with oral preparations.^{7,8} However, IV administration may be limited by venous access problems, injection site reactions, and, rarely, anaphylaxis.^{9,10} Oral ferrous (Fe^{2+}) compounds are readily available and widely used, but the iron in these preparations tends to be poorly and variably absorbed.¹¹ Absorption occurs in the gastrointestinal tract only after the ferrous ion molecules have dissociated from the salts to which they were ionically bound for delivery, but dissociated ferrous ions are strongly attracted to one another and bind together to form clumps, limiting

absorption.¹² Unabsorbed iron interacts with naturally occurring intestinal hydrogen peroxide to form reactive hydroxyl radicals, which may lead to mucosal irritation or damage.¹³⁻¹⁷ As a result, oral ferrous compounds are associated with gastrointestinal adverse events such as nausea, epigastric discomfort, and constipation, which can limit tolerance and reduce adherence.^{7,9,11,18} Ferric (Fe^{3+}) salts are also available, including ferric citrate, which is approved for the treatment of iron-deficiency anemia in patients with CKD without KRT, and ferric maltol, which is approved for the treatment of iron-deficiency anemia in adults.¹⁹

Ferric maltol is a complex of ferric iron and maltol (3-hydroxy-2-methyl-4-pyrone), a naturally occurring sugar derivative found in many food products, which is stable at physiologic pH.²⁰ The complex remains strongly chelated in the intestinal lumen until the point of absorption, when the greater affinity of iron for the iron transport receptor on the surface of luminal enterocytes promotes dissociation from maltol.^{12,21} Thus, there is no free iron in the gut to generate hydroxyl radicals, minimizing the risk of gastrointestinal toxicity.²⁰⁻²³ Uptake of iron from ferric maltol is saturable and dependent on the expression of iron transport receptors.²¹

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 30 центрах в Соединенных Штатах Америки

- В исследовании участвовали пациенты не моложе 18 лет, которые имели ХБП со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) от 15 до <60 мл/мин/1,73 м².
- Пациенты с железодефицитной анемией, диагностированной в соответствии с рекомендациями руководства KDOQI:
 1. с концентрацией гемоглобина от 8,0 до <11,0 г/дл
 2. ферритином менее 250 нг/мл с коэффициентом насыщения трансферрина менее 25%,
 3. Ферритином менее 500 нг/мл с коэффициентом насыщения трансферрина менее 15%

Пациенты (критерии исключения/невключения)

Критерии исключения:

1. Пациенты с другими формами анемии
2. Пациенты недавно получавшие добавки железа, стимуляторы эритропоэза (ESA)
3. Пациенты после переливания крови
4. Пациенты после пересадки почки
5. Пациенты, которым вероятно потребуются диализ при скрининге или во время исследования.
6. Пациенты с нарушением функции печени
7. Пациенты с клинически значимым дефицитом витамина B12 или фолиевой кислоты
8. Пациенты с сопутствующим заболеванием, которое может повлиять на безопасность или эффективность исследуемого препарата (включая нарушения свертываемости крови или рецидивирующие желудочно-кишечные кровотечения)
9. Пациенты, которым требуется хирургическое вмешательство (связанное со...

- Исследование состояло из фазы двойного слепого лечения и открытой фазы.
- 167 взрослых были разделены на две группы
 - I. Пациенты первой группы получали препарат мальтол железа по 30 мг два раза в день.
 - II. Вторая группа получала плацебо
- Обе группы принимали капсулы два раза в день в течение 16 недель.
- Всем пациентам, завершившим 16 недельную фазу двойного слепого лечения, был предложен мальтол железа по 30 мг два раза в день в течение следующих 36 недель, для оценки долгосрочных эффектов лечения.

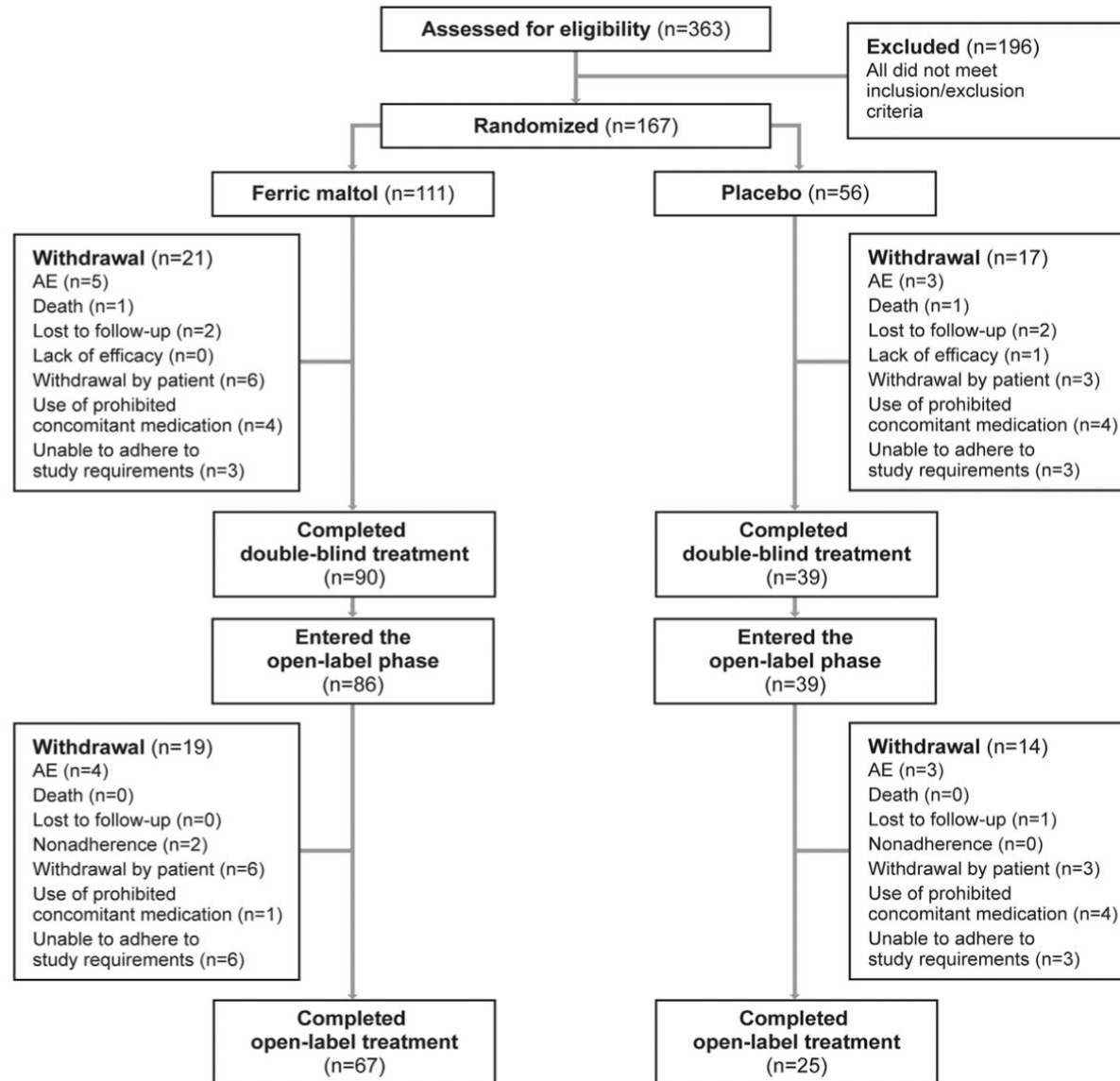
- Пациентам было предписано принимать капсулы с водой утром перед завтраком и вечером непосредственно перед сном натощак, чтобы максимизировать биодоступность
- Фармакологические исследования показали, что абсорбция мальтола железа выше в 5 раз при приеме натощак, чем после еды.
- Лечение может быть прервано при развитии нежелательных явлений, которые не связаны с приемом препарата и возобновлено после их разрешения.
- Пациенты, прекратившие терапию из-за нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, не могли возобновить прием препарата.
- В соответствии с протоколом пациентам не разрешалось переливание крови, прием стимуляторов эритропоэтина, внутривенное или пероральное железо для лечения анемии во время испытания, кроме мальтола железа.

Первичная и вторичные конечные точки



1. **Первичная конечная точка** - изменение уровня гемоглобина от исходного уровня в течение 16-ти недель в ИТТ-популяции
2. Вторичные конечные точки:
 - Число пациентов, у которых уровень гемоглобина увеличился не менее, чем на 1 г/дл и не менее 2 г/дл к 16-й неделе;
 - Число пациентов, которые достигли концентрации гемоглобина не менее 11,0 г/дл к 16 неделе;
 - изменение концентрации гемоглобина от исходного уровня до 4 и 8 недель
 - изменения показателей ферритина, с коэффициентом насыщения трансферрина
 - изменения показателей сывороточного железа на 4, 8 и 16 неделях
 - Роль хронического воспаления, влияющего на уровень железа и ферритина, оценивалась с помощью высокочувствительного анализа на С-реактивный белок.

БЛОК СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ



Результаты

Patient Disposition and Baseline Characteristics

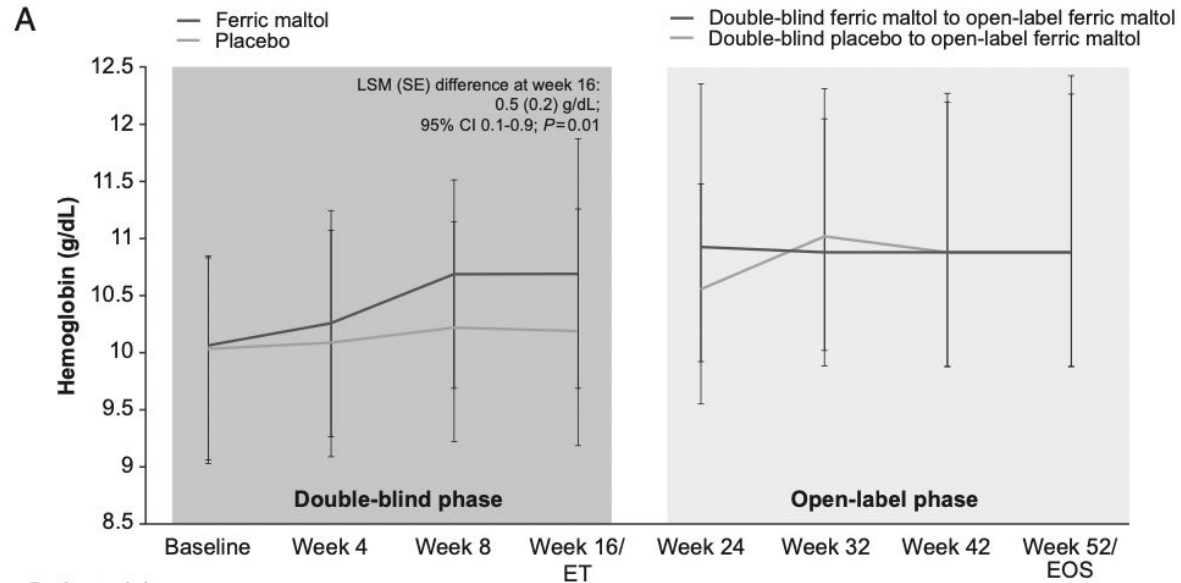
Between December 2016 and October 2018, 363 patients were screened, 167 were randomized (ITT population), 125 started open-label ferric maltol, and 92 (74%) completed the open-label treatment period. Reasons for early treatment termination are shown in Figure 1. Demographic and baseline characteristics were similar between the 2 groups at double-blind baseline (Table 1).

Table 1. Patient Demographics and Baseline Characteristics

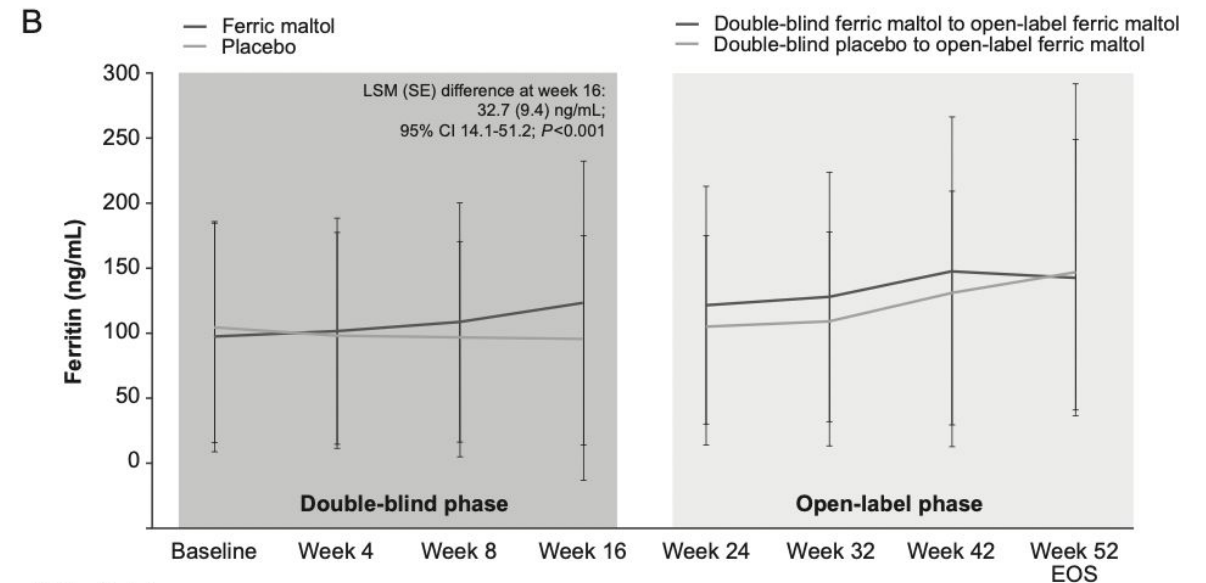
	Ferric Maltol (n = 111)	Placebo (n = 56)
Age, y	68.5 ± 12.4	65.2 ± 12.8
Female sex	78 (70%)	39 (70%)
Race		
Asian	2 (2%)	0 (0)
American Indian or Alaska Native	1 (1%)	0 (0)
Black or African American	23 (21%)	12 (21%)
White	81 (73%)	42 (75%)
Other	4 (4%)	2 (4%)
Hemoglobin, g/dL	10.1 ± 0.8	10.0 ± 0.8
Ferritin, ng/mL	97.0 ± 88.5	104.2 ± 80.0
Transferrin saturation, %	15.7 ± 6.4	15.6 ± 5.9
Serum iron, μmol/L	8.9 ± 3.5	8.9 ± 3.8
eGFR, mL/min/1.73 m ²	31.9 ± 11.5	29.7 ± 10.6

Values for continuous variables given as mean ± SD; for categorical variables, as count (percentage). Conversion factor for serum iron in μmol/L to mg/dL, ×5.587. Abbreviation: eGFR, estimated glomerular filtration rate.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (1)

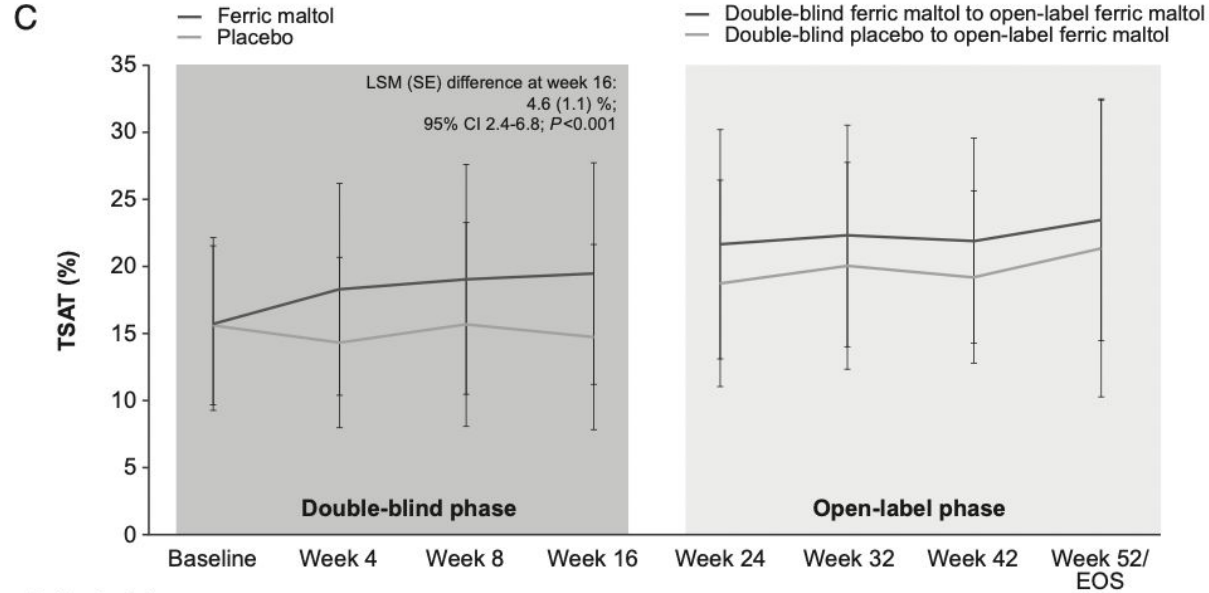


Patients (n)	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16/ET	Week 24	Week 32	Week 42	Week 52/EOS
Ferric maltol to ferric maltol	111	103	94	88	77	68	60	67
Placebo to ferric maltol	56	52	46	40	32	29	26	30

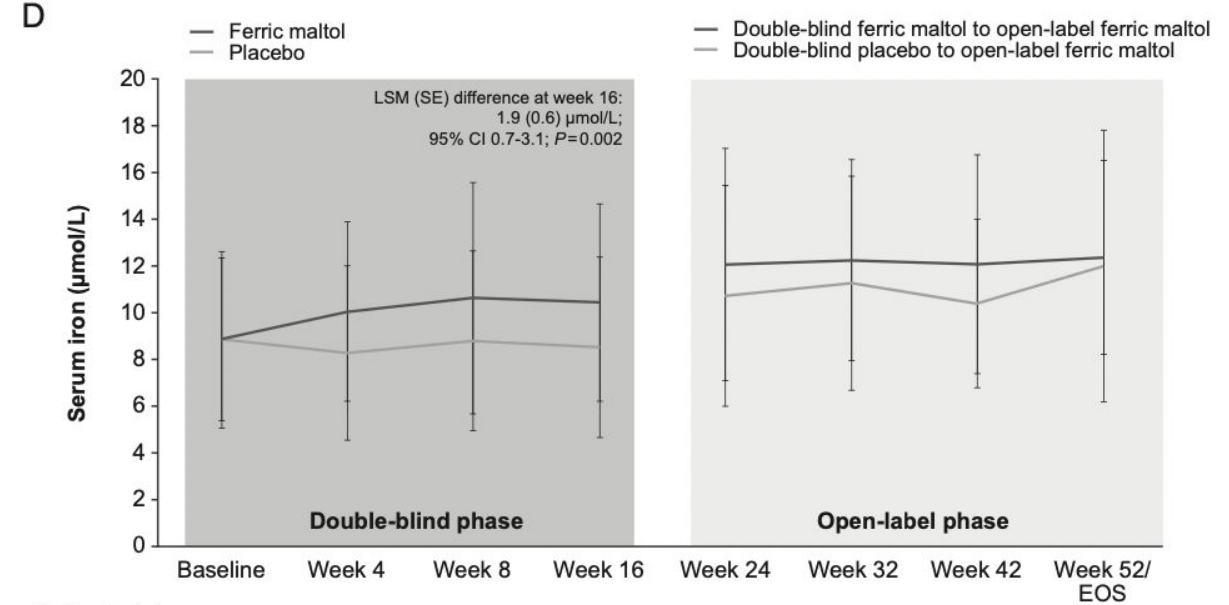


Patients (n)	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24	Week 32	Week 42	Week 52/EOS
Ferric maltol to ferric maltol	111	111	111	111	78	71	63	68
Placebo to ferric maltol	56	56	56	56	32	29	27	30

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (2)



Patients (n)	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24	Week 32	Week 42	Week 52/EOS
Ferric maltol to ferric maltol	111	111	111	111	78	71	63	68
Placebo to ferric maltol	56	56	56	56	32	29	27	30



Patients (n)	Baseline	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24	Week 32	Week 42	Week 52/EOS
Ferric maltol to ferric maltol	111	111	111	111	78	71	63	68
Placebo to ferric maltol	56	56	56	56	32	29	27	30

Table 2. Changes in Hemoglobin and Iron Measures During Double-Blind Treatment

Efficacy Measure and Time Point	Ferric Maltol		Placebo		Difference Between Groups	P ^a
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)		
Hemoglobin, g/dL						
Wk 4	103	0.2 (0.1)	52	0.0 (0.1)	0.1 (0.1)	0.3
Wk 8	94	0.5 (0.1)	46	0.0 (0.1)	0.5 (0.2)	0.005
Wk 16 ^b	88	0.5 (0.1)	40	-0.0 (0.2)	0.5 (0.2)	0.01
Ferritin, ng/mL, wk 16	111	25.4 (5.4)	56	-7.2 (7.7)	32.7 (9.4)	<0.001
Transferrin saturation, %, wk 16	111	3.8 (0.6)	56	-0.9 (0.9)	4.6 (1.1)	<0.001
Serum iron, μmol/L, wk 16	111	1.6 (0.3)	56	-0.3 (0.5)	1.9 (0.6)	0.002

Intent-to-treat population with last observation carried forward, except for hemoglobin, where a multiple imputation method was used for data points that were excluded after patients experienced a serious adverse event of hemorrhage or received blood transfusion, iron, or erythropoiesis-stimulating agents during double-blind treatment. The change from baseline was analyzed using analysis of covariance, with treatment as a factor and continuous covariates of baseline hemoglobin and eGFR. Conversion factor for serum iron in μmol/L to mg/dL, ×5.587. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; LSM, least-squares mean.

^aP value for LSM difference.

^bPrimary end point.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЬ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНЫХ ЗНАЧЕНИЙ СКФ И ФЕРРИТИНА

Table 3. Changes in Hemoglobin at the End of Double-Blind Treatment by Baseline eGFR and Ferritin Levels

Subgroup and Time Point	Ferric Maltol		Placebo	
	n	Hb, g/dL	n	Hb, g/dL
<u>eGFR ≤30 mL/min/ 1.73 m²</u>	59		30	
Baseline		10.0 ± 0.8		9.9 ± 0.8
Wk 16		10.2 ± 1.3		9.8 ± 1.1
Change from baseline		0.2 ± 1.1		-0.1 ± 0.9
<u>eGFR >30 mL/min/ 1.73 m²</u>	52		26	
Baseline		10.1 ± 0.8		10.2 ± 0.8
Wk 16		10.7 ± 1.3		10.1 ± 1.3
Change from baseline		0.6 ± 1.4		-0.1 ± 1.0
<u>Ferritin ≤250 ng/mL</u>	104		52	
Baseline		10.1 ± 0.7		10.0 ± 0.8
Wk 16		10.6 ± 1.3		9.9 ± 1.3
Change from baseline		0.4 ± 1.3		-0.1 ± 0.9
<u>Ferritin >250 to <500 ng/mL</u>	7		4	
Baseline		9.4 ± 1.1		10.0 ± 0.8
Wk 16		9.1 ± 1.6		10.4 ± 1.0
Change from baseline		-0.3 ± 0.9		0.4 ± 1.1

Table 4. Hemoglobin and Iron Measures at the End of Open-Label Treatment

Efficacy Measure	Ferric Maltol (DB) to Ferric Maltol (OLE) (n = 68)	Placebo (DB) to Ferric Maltol (OLE) (n = 30)
Hemoglobin, g/dL		
Wk 52	10.9 ± 1.5	10.9 ± 1.4
Change from BL	0.7 ± 1.7	0.5 ± 1.4
Ferritin, ng/mL		
Wk 52	142.5 ± 106.0	146.3 ± 145.1
Change from BL	59.3 ± 65.9	43.3 ± 120.6
TSAT, %		
Wk 52	23.5 ± 9.0	21.4 ± 11.1
Change from BL	7.1 ± 8.9	5.1 ± 11.1
Serum iron, μmol/L		
Wk 52	12.4 ± 4.1	12.0 ± 5.8
Change from BL	2.9 ± 4.7	2.5 ± 6.4

Table 5. Adverse Events (Safety Population)

	Randomized to Ferric Maltol	Randomized to Placebo
Double-Blind Treatment Phase		
No. of patients	111	56
Any TEAE	75 (68%)	42 (75%)
SAE	23 (21%)	12 (21%)
TEAE related to study drug	21 (19%)	6 (11%)
Most frequent TEAEs (affecting ≥5% of patients)		
Blood and lymphatic system disorders	5 (5%)	9 (16%)
Anemia (worsening)	4 (4%)	6 (11%)
Gastrointestinal disorders	45 (41%)	17 (30%)
Diarrhea	10 (9%)	5 (9%)
Nausea	9 (8%)	5 (9%)
Constipation	9 (8%)	2 (4%)
Feces discolored	8 (7%)	1 (2%)
Infections and infestations	17 (15%)	13 (23%)
Urinary tract infection	7 (6%)	5 (9%)
Metabolism and nutrition disorders	21 (19%)	13 (23%)
Hyperkalemia	4 (4%)	7 (13%)
Renal and urinary disorders	10 (9%)	6 (11%)
Acute kidney injury	5 (5%)	4 (7%)

Open-Label Extension Phase		
No. of patients	86	39
Any TEAE	76 (88%)	35 (90%)
SAE	27 (31%)	9 (23%)
TEAE related to study drug	17 (20%)	7 (18%)
Most frequent TEAEs (affecting ≥5% of patients)		
Gastrointestinal disorders	48 (56%)	18 (46%)
Constipation	14 (16%)	5 (13%)
Diarrhea	7 (8%)	5 (13%)
Feces discolored	7 (8%)	1 (3%)
Nausea	10 (12%)	5 (13%)
Vomiting	7 (8%)	0
General disorders and administration site conditions	16 (19%)	5 (13%)
Fatigue	6 (7%)	1 (3%)
Edema peripheral	7 (8%)	2 (5%)
Infections and infestations	39 (45%)	19 (49%)
Bronchitis	5 (6%)	4 (10%)
Nasopharyngitis	9 (11%)	3 (8%)
Pneumonia	7 (8%)	2 (5%)
Upper respiratory tract infection	8 (9%)	4 (10%)
Urinary tract infection	7 (8%)	4 (10%)
Injury, poisoning, and procedural complications	17 (20%)	4 (10%)
Fall	7 (8%)	1 (3%)
Metabolism and nutrition disorders	25 (29%)	13 (33%)
Hyperkalemia	5 (6%)	6 (15%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	19 (22%)	7 (18%)
Dyspnea	5 (6%)	2 (5%)
Vascular disorders	16 (19%)	5 (13%)
Hypertension	5 (6%)	3 (8%)

Values for patients with adverse event given as number and percentage. All reported terms for adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 18.1. A TEAE was defined as any adverse event that began or worsened on the day of or after the first dose of study medication. An adverse event was considered treatment emergent if all or part of the date of onset of the adverse event was missing and it was unable to be determined whether the adverse event met the definition for treatment emergent. Abbreviations: SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

ВЫБЫВАНИЕ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ И СЕРЬЕЗНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ; DOUBLE-BLIND PHASE

to the study drug occurred in 21 patients (19%) in the ferric maltol group and 6 patients (11%) in the placebo group; the most common drug-related adverse events in the ferric maltol group were discolored feces (7 patients [6%]) and diarrhea (6 patients [5%]). Twenty-three patients (21%) in the ferric maltol group and 12 patients (21%) in the placebo group experienced serious adverse events, none deemed to be related to the study drug. **Two patients died: 1 patient in the ferric maltol group**

experienced sudden death 37 days after starting study drug; 1 patient in the placebo group had a fatal myocardial infarction. Neither death was considered to be related to the study drug. Ferric maltol was withdrawn in 7 patients (6%) because of adverse events; in 2 cases, the events were deemed to be drug related (1 patient with nausea and vomiting; 1 patient with diarrhea, nausea, and vomiting). Placebo was withdrawn because of adverse events in 5 patients (9%); in 1 patient, the events were deemed to be drug related (dizziness and asthenia).

Погибли 2 пациента: 1 – в группе ferric maltol пережил внезапную сердечную смерть через 37 дней после начала исследования; еще 1 – из группы плацебо погиб от инфаркта миокарда. Ни одна из смертей не считалась связанной с исследованием препарата.

ВЫБЫВАНИЕ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ И СЕРЬЕЗНЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ; OPEN-LABEL PHASE

previously received placebo (18 patients [46%]). Adverse events deemed to be related to ferric maltol during the open-label phase were recorded in 24 patients (19%), the most common of which were gastrointestinal (14 patients [16%] originally randomized to ferric maltol; 7 patients [18%] originally randomized to placebo). Serious adverse events occurred in 36 patients, 27 (31%) of whom originally received ferric maltol and 9 (23%) of whom originally received placebo; none was considered related to study drug. No treatment-related deaths occurred during the open-label extension. The study drug was withdrawn because of adverse events in 11 patients (9%) during

open-label treatment (7 patients [8%] originally randomized to ferric maltol and 4 [10%] originally randomized to placebo); 5 of these patients, all originally randomized to ferric maltol, had a drug-related event leading to discontinuation (diarrhea, n = 1; nausea, n = 1; abdominal distention and constipation, n = 1; increased creatinine, n = 1; constipation, n = 1).

There were no clinically meaningful changes in vital signs, and changes in laboratory parameters were generally consistent with disease progression, with none considered to be related to treatment.

Во время open-label phase не было смертельных случаев. Исследуемый препарат БЫЛ ОТОЗВАН ИЗ-ЗА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ У 11 ПАЦИЕНТОВ (9%) во время лечения с открытой этикеткой:

- 7 пациентов* [8%] первоначально рандомизированы до ferric maltol
- 4 [10%] первоначально рандомизированы до плацебо

*у 5 из этих пациентов (ferric maltol group) произошло событие, связанное с наркотиками, и это привело к прекращению их участия в исследовании

«В этом рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ХБП 3 или 4 стадии и железодефицитной анемией пероральный *ferric maltol* достиг статистически значимого увеличения гемоглобина и всех индекс железа с базового уровня до 16 недели по сравнению с плацебо».

- Номинальное (хотя и не статистически значимое) **увеличение гемоглобина** в группе ferric maltol, наблюдаемое еще на 4-й неделе
- Этот же показатель **стал статистически значимым** по сравнению с плацебо к 8-й неделе

ВАЖНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ К ИССЛЕДОВАНИЮ:

- Лучший эффект у пациентов с ХБП 3-й стадии в сравнении с ХБП 4-й стадии
- Пациенты с более низким уровнем ферритина изначально, по-видимому, с большей вероятностью достигнут значимых показателей, нежели пациенты с более высоким изначально уровнем ферритина.

Однако низкое число пациентов с уровнем ферритина выше 250 нг/мл затрудняет интерпретацию этого вывода.

Долгосрочное лечение во время дальнейшей open-label phase показало, что продолжение перорального ferric maltol поддерживало достигнутые концентрации гемоглобина в течение 52 недель.

Пациенты, **перешедшие с плацебо на ferric maltol**, продемонстрировали **повышение уровня гемоглобина**, что отражало изменение, наблюдаемое с ferric maltol во время double-blind phase.

Limitations: Heterogeneity in baseline ferritin levels; high proportion of female participants; single-arm open-label extension.

Furthermore, although consistent with the KDOQI and KDIGO guidelines for iron deficiency treatment,^{7,26} the population enrolled included patients with ferritin up to 500 ng/mL, but only 7 patients had baseline levels above 250 ng/mL.^{7,26} Baseline values of iron indices suggest that the patients included were more likely to have iron deficiency than the iron maldistribution usually associated with higher ferritin levels. In addition, there were more

1. Гетерогенность базовых уровней ферритина

- хотя и в соответствии с руководящими принципами KDOQI и KDIGO по лечению дефицита железа, в число зачисленных в исследование входили пациенты с ферритином до 500 нг/мл, но только 7 пациентов имели базовые уровни выше 250 нг/мл. Базовые значения индексов железа предположительно говорят о том, что **включенные пациенты с большей вероятностью имели дефицит железа, чем неравномерное его распространение**, обычно связанное с более высоким уровнем ферритина.

2. Высокая доля участников женского пола

- диспропорция

3. Расширение open-label phase без сравнения

- конечную исследуемую группу нельзя сравнить с контрольной, поскольку все пациенты с 16-й недели принимают ferric maltol, поэтому **конечные данные остаются описательными, а не сравнительными**.

Conclusions: Ferric maltol was associated with statistically significant (week 16) and sustained (up to week 52) increases in hemoglobin and iron indices in patients with CKD and iron deficiency, and was well tolerated during treatment for up to 52 weeks.

Ferric maltol был связан со статистически значимым (16-я неделя) и устойчивым (до 52 недели) увеличением показателей гемоглобина и железа у пациентов с ХБП и дефицитом железа и хорошо переносится во время лечения в течение 52 недель.

