

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 78-2022/V1/24102022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Roxadustat (Evrenzo®) en anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2022

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal, con una etiopatogenia y expresión clínica variable (1). De acuerdo con los criterios KDIGO, aceptados internacionalmente, la ERC se define como una tasa de filtrado glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 m² o daño renal durante al menos tres meses (1,2). En adultos, en función de la tasa de filtración glomerular (TFG) se clasifican a los pacientes en 5 estadios, del 1 al 5 de mayor a menor TFG. El estadio 1 se relaciona con una TFG normal o aumentada y los estadios 3-5 se corresponden con una TFG inferior a 60 mL/min/1,73 m². Las causas principales de ERC en países desarrollados son la diabetes y la hipertensión, mientras que en países en vías de desarrollo son principalmente las causas de tipo infeccioso, tóxico o desconocido.

La anemia es una complicación frecuente de la ERC que se presenta con niveles bajos de hemoglobina (Hb) y prolongados en el tiempo, y se relaciona con una disminución en la calidad de vida de los pacientes, así como con un aumento de la morbimortalidad y de progresión de la ERC. Si bien la principal causa de anemia en la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja, en los últimos años se han identificado otros factores que contribuyen al desarrollo de anemia, como una respuesta eritropoyética disminuida de la médula ósea debido a las toxinas urémicas y al estado inflamatorio, la disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis y el aumento de los niveles de hepcidina, una vida media de los hematíes acortada o déficits vitamínicos (vitamina B12 o ácido fólico), entre otros.

Según la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, se estima que en España la prevalencia global de ERC en estadios 3-5 es aproximadamente del 6,8%; siendo del 3,3% para edades entre los 40-64 años y del 21,4% a partir de los 64 años (1). La anemia en la ERC puede aparecer desde estadios precoces (estadios 2 y 3 de las guías KDIGO), sin embargo, lo más habitual es que aparezca en el estadio 4 y que se agrave con la progresión de la enfermedad. En pacientes con ERC de estadio 3 y 4, se ha descrito que el 43,7% y el 58,1% de los pacientes, respectivamente, presenta anemia (3). En los estadios más avanzados de la ERC y en pacientes dependientes de diálisis, alrededor del 90% de los casos presenta anemia.

Para el manejo de la anemia asociada a ERC es importante distinguirla de la anemia ferropénica, que es la causa más

frecuente de anemia, o de otras anemias carenciales (vitamina B12 o ácido fólico). En ocasiones pueden coexistir ambos tipos de anemia (renal y ferropénica) (4).

El abordaje terapéutico de la anemia asociada a la ERC se basa en la terapia con hierro, la administración de agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) y la transfusión de glóbulos rojos (4). El déficit de hierro es frecuente en pacientes con ERC y puede causar anemia e hiporrespuesta a los AEE, por lo que debe corregirse a fin de asegurar una optimización de la eritropoyesis. Si tras descartar o corregir otras causas de anemia el paciente presenta unos parámetros férricos adecuados (ferritina sérica ≥ 30 ng/mL y/o IST $\geq 20\%$) y la Hb es ≤ 10 g/dL, el siguiente escalón terapéutico consiste en el tratamiento con AEE. La decisión de iniciar el tratamiento con AEE se realiza teniendo en cuenta los posibles beneficios de la reducción de transfusiones sanguíneas o de los síntomas de la anemia frente a los riesgos potenciales del tratamiento (HTA, ictus, trombosis del acceso vascular, progresión del cáncer, etc.). En la actualidad existen comercializados diferentes AEE, con una eficacia clínica similar (4,5). En la Tabla 1 (anexo) se encuentran las diferentes eritropoyetinas (AEE) autorizadas en España para el tratamiento de la anemia sintomática asociada a ERC.

ROXADUSTAT (EVRENZO®) (6)

Roxadustat (Evrenzo®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica (ERC).

Roxadustat está disponible en forma de comprimidos que contienen 20, 50, 70, 100 y 150 mg y debe administrarse por vía oral tres veces a la semana, nunca en días consecutivos. Los comprimidos deben administrarse separados al menos una hora después de la administración de quelantes del fosfato u otros medicamentos con cationes multivalentes (por ejemplo calcio, hierro, magnesio o aluminio).

Antes de iniciar el tratamiento, se debe asegurar que las reservas de hierro son suficientes. La dosis inicial recomendada se establecerá de manera individualizada en función de si el paciente está tratado o no con AEE. En pacientes no tratados la dosis inicial depende del peso corporal, y en pacientes previamente tratados con AEE, de la dosis media prescrita de AEE en las 4 semanas previas.

La dosis de mantenimiento debe establecerse individualmente para alcanzar y mantener niveles de Hb objetivo entre 10 y 12 g/dL. Durante el ajuste de dosis los niveles de Hb deben monitorizarse cada dos semanas,



posteriormente cada cuatro semanas, o siempre que esté clínicamente indicado.

La dosis de roxadustat no debe ser superior a 3 mg/kg de peso corporal tres veces a la semana, o 300 mg en pacientes no dependientes de diálisis o 400 mg en pacientes dependientes de diálisis, la que sea más baja. Además, el tratamiento con roxadustat no debe continuarse durante más de 24 semanas si no se consigue una respuesta adecuada.

Farmacología (6)

El mecanismo de acción de roxadustat se basa en la inhibición reversible de la enzima prolin-hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF-PH, por sus siglas en inglés), que regula los niveles intracelulares del HIF, un factor de transcripción implicado en la expresión de genes que intervienen en la eritropoyesis. La inhibición reversible de HIF-PH estimula una respuesta eritropoyética coordinada que incluye el aumento de los niveles de eritropoyetina endógena plasmática (EPO), la regulación de las proteínas transportadoras de hierro y la reducción de la hepcidina (principal proteína reguladora del hierro). La síntesis de hepcidina aumenta en situaciones de inflamación y provoca la degradación de ferroportina, impidiendo la absorción de hierro a nivel intestinal e induciendo su acumulación en macrófagos. Esto resulta en la mejora de la biodisponibilidad del hierro y en el aumento de la producción de Hb y de la masa eritrocitaria.

Eficacia (7)

La eficacia de roxadustat en pacientes adultos con ERC se basa en ocho ensayos clínicos de fase III multicéntricos, aleatorizados, de grupos paralelos y controlados frente a placebo o comparador activo (AEE, darbepoetina alfa o epoetina alfa) (tabla 2). Los ensayos frente a placebo fueron doble ciego y los estudios frente a comparador activo, abiertos. Cuatro de los estudios se realizaron en pacientes no dependientes de diálisis (NDD) (3 de ellos frente a placebo y 1 frente a comparador activo) y 4 de ellos en pacientes dependientes de diálisis (DD) (todos frente a comparador activo).

Los estudios se diseñaron con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de roxadustat en la corrección de la anemia en pacientes no tratados y/o mantenimiento del efecto de los AEE en pacientes ya tratados durante al menos 52 semanas.

En los estudios que evaluaron la corrección de la anemia, los pacientes incluidos debían tener un valor de Hb $\leq 10,5$ g/dL, mientras que en los de mantenimiento en pacientes ya tratados los valores de Hb debían estar entre 9- 12 g/dL. Para todos los pacientes debía descartarse una deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y hierro previamente a la aleatorización. Los pacientes NDD estaban clasificados dentro de los estadios 3-4-5 de ERC (TFG < 60 mL/min/1,73 m²).

Se establecieron como criterios de exclusión la administración previa de terapia con AEE 6-12 semanas antes de la aleatorización en los estudios de corrección de la anemia, quelantes de hierro 4 semanas antes de la aleatorización, transfusiones sanguíneas 8 semanas antes de la aleatorización, o si coexistían circunstancias que pudieran provocar pérdida de sangre, así como la administración previa de hierro intravenoso 6-12 semanas antes de la aleatorización en los estudios en pacientes NDD.

Los ensayos fueron diseñados para evaluar superioridad frente a placebo o no inferioridad frente a comparador activo.

En los estudios que evaluaron la corrección de la anemia, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento durante, al menos, dos visitas consecutivas (separadas mínimo 5 días) durante las 24 primeras semanas de tratamiento sin rescate. La respuesta al tratamiento se definió por un valor de Hb ≥ 11 g/dL, con un incremento ≥ 1 g/dL en pacientes con una Hb basal > 8 g/dL o ≥ 2 g/dL en pacientes con una Hb basal ≤ 8 g/dL), salvo en el estudio ROCKIES (D5740C00002) en el que se evaluó el cambio en la Hb respecto al valor basal medido entre las semanas 28-36 en pacientes sin tratamiento de rescate. El margen de no inferioridad para el porcentaje de respondedores se definió como una diferencia menor al 15%.

En los dos estudios que evaluaron el tratamiento de mantenimiento en pacientes previamente tratados con AEE (que se aleatorizaron a roxadustat o continuación con AEE), la variable principal de eficacia fue el cambio promedio con respecto al valor de Hb basal tras 28 a 36 semanas de tratamiento, en pacientes que no habían recibido terapia de rescate en las 6 semanas previas ni durante el período de evaluación (8 semanas). El margen de no inferioridad se definió como una diferencia del cambio de Hb inferior a 0,75 g/dL.

Como variables secundarias de eficacia se incluyeron el porcentaje de pacientes en rango óptimo de Hb, el cambio de Hb respecto al valor basal o porcentaje de respondedores (si no era esta la variable principal), el efecto en el colesterol LDL, la necesidad de terapia de rescate, el empeoramiento de la función renal y variables de calidad de vida reportadas por el paciente (cuestionario SF-36, sub-ítems de funcionalidad física y vitalidad), entre otras.

Las dosis de los tratamientos (roxadustat y AEE) se ajustaron según los valores de Hb. En los estudios fase III se consideró terapia de rescate el empleo de transfusiones sanguíneas o AEE. En los estudios frente a placebo en población NDD, además se consideró medicación de rescate el empleo de hierro intravenoso (IV). En los estudios en los pacientes DD, se permitió el empleo de suplementos de hierro oral y de hierro IV sin considerarse una terapia de rescate.



Tabla 2. Resumen de los estudios fase III

Estudio	Población incluida	Diseño del estudio	Grupos de tratamiento
ESTUDIOS EN POBLACIÓN NDD			
Tratamiento (corrección) de la anemia frente a placebo			
ALPS 1517-CL-0608	ERC estadio 3-4-5 No tratados con AEE Hb ≤ 10 g/dL	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego 52 – 104 semanas	Roxadustat (n= 391) Placebo (n= 203)
ANDES FGCL-4592-060	ERC estadio 3-4-5 No tratados con AEE Hb ≤ 10 g/dL	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego 52 semanas – 3 años	Roxadustat (n= 616) Placebo (n= 306)
OLYMPUS D5740C00001	ERC estadio 3-4-5 No tratados con AEE Hb < 10 g/dL	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego 4 años	Roxadustat (n= 1.393) Placebo (n= 1.388)
Tratamiento (corrección) de la anemia frente a comparador activo			
DOLOMITES 1517-CL-0610	ERC estadio 3-4-5 No tratados AEE Hb ≤ 10,5 g/dL	Multicéntrico, aleatorizado, abierto Máximo 104 semanas	Roxadustat (n= 323) Darbepoetina alfa (n= 293)
ESTUDIOS EN POBLACIÓN DD			
Tratamiento (corrección) de la anemia frente a comparador activo			
HIMALAYA FGCL-4592-063	Diálisis incidente (< 4 meses) Tratados con AEE ≤ 3 semanas Hb ≤ 10 g/dL	Multicéntrico, aleatorizado, abierto ≥ 52 semanas – 4 años	Roxadustat (n= 522) Epoetina alfa (n= 521)
ROCKIES D5740C00002 (8)	Diálisis incidente (< 4 meses) o estable (> 4 meses) Hb < 10 g/dL en pacientes no tratados con AEE, y Hb < 12 g/dL en pacientes en tratamiento con AEE	Multicéntrico, aleatorizado, abierto 52 semanas – 4 años	Roxadustat (n= 1.068) Epoetina alfa (n= 1.065)
Tratamiento de mantenimiento de la anemia frente a comparador activo			
PYRENEES 1517-CL-0613	Diálisis estable (> 4 meses) En tratamiento con AEE ≥ 8 semanas Hb ≥ 9,5 a ≤ 12 g/dL	Multicéntrico, aleatorizado, abierto 52 - 104 semanas	Roxadustat (n= 415) Epoetina alfa (n= 421)

SIERRA FGCL-4592-064	Diálisis incidente (< 4 meses) o estable (> 4 meses) En tratamiento con AEE ≥ 8 semanas Hb ≥ 8,5 g/dL en diálisis incidente y Hb ≥ 9 en diálisis estable (y < 12 g/dL)	Multicéntrico, aleatorizado, abierto 52 semanas	Roxadustat (n= 370) Epoetina alfa (n= 371)
-------------------------	--	--	---

En los estudios fase III, se incluyó un total de 9.637 pacientes, de los cuales 4.911 eran población NDD y 4.726 DD. Del total de pacientes incluidos, 5.079 pacientes recibieron roxadustat, 1.897 recibieron placebo y 2.661 comparador activo.

Resultados principales en población no dependiente de diálisis (NDD)

La media de edad de los sujetos incluidos en los estudios de población NDD se encontraba dentro del rango de 60,6-66,8 años, siendo entre el 39,3 y el 44,9% hombres y entre un 28,8 y 94,7% de raza blanca. En cuanto a la ERC, en torno al 18-25% tenían un estadio 3, el 37-48% estadio 4, y el 31-43% estadio 5. El valor promedio de Hb fue de 9,08 a 9,50 g/dL y en torno al 50-60% de los pacientes presentó una ferritina ≥ 100 ng/mL y un índice de saturación de transferrina (IST) ≥ 20%.

En los estudios de superioridad de corrección de la anemia frente a placebo en pacientes NDD, se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas a favor de roxadustat en el porcentaje de pacientes respondedores (con una diferencia media estimada entorno al 70% respecto a placebo). Los resultados del estudio frente a comparador activo demostraron la no inferioridad de roxadustat frente a AEE para la misma población (tabla 3).

Resultados principales en población dependiente de diálisis (DD)

La media de edad de los sujetos incluidos en los estudios en población en diálisis se encontraba dentro del rango de 53,5-61,8 años, siendo más de la mitad hombres (50,5-59,3%) y entre un 44,6 y 97,8% de raza blanca. El valor promedio de Hb se encontró en torno a 8,4 y 10,8 g/dL y una amplia mayoría de los pacientes presentó ferritina ≥ 100 ng/mL y IST ≥ 20%.

En los estudios de población DD, se demostró la no inferioridad de roxadustat respecto al tratamiento con AEE en el valor de Hb respecto el basal ni en el porcentaje de pacientes respondedores (ver resultados, tabla 3).



Tabla 3. Resumen de resultados principales de los estudios fase III

SUPERIORIDAD FRENTE A PLACEBO			
ESTUDIOS EN POBLACIÓN NO DEPENDIENTE DE DIÁLISIS, NDD (N= 4.275)			
Variable	Roxadustat	Placebo	Diferencia (IC 95%) p-valor
ALPS, 1517-CL-0608 (tratamiento de corrección)			
% pacientes respondedores (24 sem)	79,2	9,9	69,3 (63,6 - 75,1) p<0,001
ANDES, FGCL-4592-060 (tratamiento de corrección)			
% pacientes respondedores (24 sem)	86,0	6,6	77,6 (44,7 - 134,5) p<0,001
OLYMPUS, D5740C 00001 (tratamiento de corrección)			
% pacientes respondedores	77,0	8,5	RR 9,1 (7,6 - 10,9) p<0,001
NO INFERIORIDAD FRENTE A COMPARADOR ACTIVO			
ESTUDIOS EN POBLACIÓN NO DEPENDIENTE DE DIÁLISIS, NDD (N= 616)			
Variable	Roxadustat	Darbepoetina alfa	Diferencia (IC95%)
DOLOMITES, 1517-CL-0610 (tratamiento de corrección)			
% pacientes respondedores	89,5	78,0	11,5 (5,7 - 17,4) NI
ESTUDIOS EN POBLACIÓN DEPENDIENTE DE DIÁLISIS (N= 4.724)			
Variable	Roxadustat	Epoetina alfa	Diferencia (IC 95%) p-valor
HIMALAYAS, FGCL-4592-063 (tratamiento de corrección)			
% pacientes respondedores	88,2	84,4	3,5 (-0,7 - 7,7) NI
ROCKIES, D5740C00002 (tratamiento de corrección)			
Cambio respecto al valor basal Hb (media ajustada)	0,88	0,74	0,14 (0,03 - 0,25) p<0,001 NI
PYRENEES, 1517-CL-0613 (tratamiento de mantenimiento)			
Cambio respecto al valor basal Hb (media ajustada)	0,49	0,21	0,25 (0,14 - 0,35) p<0,001
SIERRAS, FGCL-4592-064 (tratamiento de mantenimiento)			
Cambio respecto al valor basal Hb (media ajustada)	0,63	0,09	0,55 (0,40 - 0,69) p<0,001 NI

NI: no inferioridad

Variables secundarias

En general, los resultados de las variables secundarias fueron consistentes con los resultados de la variable principal. Un mayor porcentaje de pacientes NDD que recibieron roxadustat alcanzó niveles de Hb elevados (>12 y >13 g/dL) frente a placebo y comparador activo.

Los resultados de las variables de calidad de vida (SF-36) fueron inconsistentes entre los estudios frente a placebo (dos de los tres estudios no mostraron superioridad frente a placebo), mientras que no hubo diferencias significativas respecto al tratamiento con AEE.

No se observó ningún efecto de roxadustat relacionado con un retraso en el empeoramiento de la función renal respecto placebo. Los resultados de los ensayos clínicos también mostraron una reducción estadísticamente significativa del colesterol LDL en los pacientes tratados con roxadustat respecto placebo y comparador activo, tanto en población NDD como en población DD.

Hierro intravenoso y terapia de rescate

Se presentaron los resultados sobre parámetros férricos, consumo de hierro intravenoso y la necesidad de terapia de rescate. Para las poblaciones NDD y DD se consideraron terapia de rescate el empleo de transfusiones sanguíneas o administración de AEE. El empleo de hierro intravenoso no se consideró terapia de rescate en los estudios comparados con AEE, y debía justificarse con los resultados analíticos (pacientes que no respondían o toleraban hierro oral, y tenían una Hb y parámetros férricos por debajo del umbral establecido).

En la población NDD un número menor de pacientes del grupo roxadustat requirió terapia de rescate frente a placebo (HR 0,19; IC95% 0,16-0,23). Frente a AEE, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

En el estudio en población NDD frente a AEE se comparó el tiempo hasta la primera administración de hierro IV. Para estos pacientes la tasa de incidencia por 100 pacientes-año a riesgo para recibir hierro IV durante las primeras 36 semanas fue menor en el grupo roxadustat, comparado con AEE [HR (IC95%): 0,46 (0,27-0,80); p=0,004] (9). El 6,2% de los pacientes con roxadustat frente al 12,7% con darbepoetina necesitaron hierro IV. La dosis promedio mensual administrada de hierro IV entre las semanas 1- 36 fue de 34,7 mg con roxadustat y de 69,6 mg con darbepoetina alfa, aunque estos resultados deben asumirse con cautela, ya que esta variable no se incluyó en la jerarquía de análisis y no hubo una comparación estadística de los requerimientos. No se observaron diferencias significativas en el uso de las transfusiones sanguíneas entre roxadustat y darbepoetina alfa.

En la población DD el empleo de terapia de rescate fue comparable, sin observarse diferencias estadísticamente significativas.



Se observó un menor uso del hierro IV con roxadustat respecto AEE en pacientes DD. La diferencia en la dosis mensual entre los dos tratamientos varió entre los estudios, de 4,4 a 31,9 mg. Los resultados en cuanto al uso de transfusiones fueron heterogéneos. Un estudio no observó diferencias entre roxadustat y AEE [HR (IC95%) = 1,26 (0,79 – 2,02)], mientras que otro indicó una reducción de la administración de transfusiones con roxadustat frente los AEE [HR (IC95%) = 0,67 (0,47 – 0,97)].

Estudios en poblaciones especiales

No se realizaron estudios específicos. En los estudios pivotaes en pacientes NDD, más del 25% de pacientes tenía entre 65-74 años de edad, y entre un 14,8-35%, 75 años o más, mientras que en los estudios en población en diálisis un 16,6-27,4% de pacientes tenía entre 65-74 años de edad, y entre un 6,8-18,8%, 75 años o más. Los diferentes grupos de edad no mostraron diferencias en la respuesta al tratamiento.

Análisis de datos agrupados

En general, los resultados de los análisis de datos agrupados estuvieron en línea con los obtenidos en los estudios individuales.

En el análisis agrupado de los resultados de los estudios frente a placebo de pacientes NDD, hubo un mayor porcentaje de respondedores (corrección Hb) en la semana 24 en el grupo de roxadustat (80,2%) frente a placebo (8,70%) (OR 40,5% (IC95% 33-50, p<0,0001).

Los resultados de los estudios en pacientes DD de no inferioridad frente a AEE mostraron unas diferencias en los valores de Hb de 0,30 g/dL IC95% (0,23; 0,37) entre grupos (dentro del margen predefinido de no inferioridad).

Los resultados de los estudios presentados muestran que el efecto inicial sobre la Hb se estabilizó alrededor de la semana 12. El efecto se mantuvo durante las 104 semanas de seguimiento para población NDD, y hasta 104-200 semanas para los pacientes DD con diálisis estable e incidente.

Seguridad (6,7)

Un total de 12.048 pacientes fueron incluidos en el programa de desarrollo clínico, 5.985 de los cuales eran pacientes NDD y 6.063 eran pacientes DD. De los pacientes NDD, 3.542 fueron tratados con roxadustat, 2.020 con placebo y 423 con AEE. De los pacientes DD, 3.353 pacientes fueron tratados con roxadustat, y 2.706 con AEE.

En población NDD, un 37,8% de los pacientes tratados con roxadustat y un 59,2% de los tratados con placebo abandonaron el estudio (duración media del tratamiento de 84,6 semanas con roxadustat frente a 64,3 semanas con placebo). Un mayor número de pacientes abandonaron el tratamiento o el estudio por eventos adversos (EA) en el grupo roxadustat (6,6% en el grupo roxadustat frente a 4,9% en el grupo placebo).

La duración media del tratamiento en población NDD en el estudio con comparador activo fue similar entre ambos grupos de tratamiento (50,3 semanas con roxadustat frente a 48,1 semanas con AEE).

En población DD, un 33,8–65,7% de los pacientes con roxadustat y un 24,4–50,7% de los pacientes con AEE abandonaron el estudio (duración media del tratamiento de 98,7 semanas con AEE, frente a 87,6 semanas con roxadustat). La duración media del tratamiento fue mayor para el grupo de AEE en las subpoblaciones de DD en diálisis estable y DD en diálisis incidente. En todos los estudios la tasa de abandonos por EA fue mayor para el grupo roxadustat que para AEE. Un mayor número de pacientes abandonaron el tratamiento o el estudio por EA en el grupo roxadustat (10,7% en el grupo roxadustat frente a 7,4% en el grupo placebo).

Hubo una mayor notificación de EA relacionados con el tratamiento en el grupo roxadustat frente a placebo y AEE, para ambas poblaciones (NDD y DD). Además, roxadustat se asoció con un mayor porcentaje de EA graves frente a los comparadores.

Los EA más frecuentes ($\geq 10\%$) asociados a roxadustat fueron hipertensión (13,9%), trombosis del acceso vascular (12,8%), diarrea (11,8%), edema periférico (11,7%), hipercalemia (10,9%) y náuseas (10,2%)

Eventos adversos graves

En el conjunto de los estudios fase III, los EA graves no fatales notificados con mayor frecuencia fueron sepsis, trombosis de fístula arteriovenosa, hipercalemia, hipertensión y trombosis venosa profunda.

Se identificó una mayor proporción de pacientes con EA graves con roxadustat respecto a placebo y AEE. En la población NDD, el 54,8% de los pacientes tratados con roxadustat sufrieron un EA grave frente al 44,9% del grupo placebo, de los que un 2,3% y 1,0% se relacionaron con el tratamiento, respectivamente. En el estudio de tratamiento activo, se observó que el 52,9% de los tratados con roxadustat y el 47,8% de los tratados con darbepoetina alfa sufrieron un EA grave, de los cuales un 5,3% y 2,0% se relacionaron con el tratamiento. Por otro lado, en el análisis agrupado de la población en DD el número de pacientes que notificaron EA graves fue similar, el 54,7% con roxadustat y el 53,4% con AEE, de los cuales un 3,0% y 1,6% se relacionaron con el tratamiento, respectivamente.

Eventos adversos de especial interés

Los EA de especial interés predefinidos fueron la aparición de pancreatitis aguda, alteraciones hepáticas, aparición de tumores, alteraciones de la retina y rabdomiolisis/miopatía.

Dado que se identificaron desequilibrios entre el perfil de EA descritos para población NDD y DD, se realizó un análisis post hoc de seguridad que incluyó también la evaluación de los EA conocidos de los AEE. Tanto en la población NDD como en la población DD, se observó un



aumento de EA entre los cuales destacaron la trombosis venosa profunda (TVP), la trombosis del acceso venoso (TAV), las infecciones, la sepsis, la hipertensión y las crisis convulsivas. Además, se evaluó el riesgo cardiovascular (CV) y de mortalidad.

Acontecimientos vasculares trombóticos

Roxadustat se ha asociado a un aumento de eventos tromboembólicos (embolia pulmonar (EP) y TVP, y TAV), frente a placebo y AEE.

Se presentó un análisis post hoc de seguridad para la evaluación de los eventos adversos.

Entre los pacientes de los estudios clínicos realizados, la TVP se notificó como acontecimiento frecuente y la EP como acontecimiento poco frecuente. La mayoría de los casos de TVP y EP fueron graves.

En el análisis agrupado de pacientes NDD, la tasa de incidencia (medida como el número de pacientes por 100 pacientes-año) de TVP o EP fue de 0,8 en el grupo de roxadustat y de 0,2 en el grupo de placebo (incidencia de 0,6 y 0,2 para TVP, y de 0,2 y 0,1, para EP en los grupos de roxadustat y placebo, respectivamente).

En el análisis agrupado de pacientes DD, la tasa de incidencia de TVP o EP fue de 1,0 con roxadustat y de 0,4 con AEE pacientes por cada 100 pacientes-año, respectivamente. Esta incidencia fue de 0,8 y 0,1 para TVP en los grupos de roxadustat y placebo, y de 0,3 y 0,3 de EP, para los mismos grupos, respectivamente.

La tasa de incidencia (número de pacientes por 100 pacientes-año) de TAV fue de 1,5 con roxadustat y de 0,3 frente a placebo en población NDD, y de 7,6 y 5,4 con roxadustat y AEE, respectivamente, en población DD.

La TAV se notificó como acontecimiento muy frecuente entre los pacientes que recibieron diálisis en los estudios clínicos realizados. Las tasas de TAV en pacientes DD y tratados con roxadustat alcanzaron el nivel más alto en las primeras 12 semanas después del inicio del tratamiento, cuando los valores de Hb eran superiores a 12 g/dL y en caso de aumento de los niveles de Hb superior a 2 g/dL durante un periodo de 4 semanas.

Infecciones y sepsis

La incidencia de infecciones fue de 52,6% con roxadustat y de 42,4% con placebo en población NDD, y de 49,2% con roxadustat frente a 49,4% con AEE en población DD.

La incidencia de sepsis fue de 5,3% con roxadustat y de 2,1% con placebo en pacientes NDD. En pacientes DD la incidencia de sepsis fue de 8,7% con roxadustat y de 8,1% con AEE.

Hipertensión

La incidencia de hipertensión fue de 17,9% con roxadustat y de 12,5% con placebo en los pacientes NDD, mientras en los

pacientes DD el porcentaje fue del 19,5% con roxadustat frente al 19,4% con AEE.

Crisis convulsivas

La incidencia de las crisis convulsivas fue de 1,1% con roxadustat y de 0,2% con placebo en el análisis agrupado de pacientes NDD. La incidencia de este evento fue del 2% con roxadustat y del 1,6% con AEE en el análisis agrupado de pacientes DD.

Seguridad cardiovascular y mortalidad

Teniendo en cuenta el perfil de riesgo CV conocido para AEE la evaluación del riesgo CV se consideró de especial importancia. Esta evaluación (riesgo CV y mortalidad) se realizó a partir de un análisis agrupado de los estudios fase III (8.984 pacientes). Se valoraron los EA CV graves [MACE, por sus siglas en inglés; variable compuesta de mortalidad por cualquier causa (ACM, por sus siglas en inglés), infarto de miocardio e ictus] y MACE+ (variable compuesta de ACM, infarto de miocardio, ictus y hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardiaca congestiva), adjudicados por un comité independiente. La variable MACE+ se consideró de soporte.

Con respecto a la evaluación del riesgo CV, para la población NDD y controlada con placebo con corrección de Hb, en el análisis agrupado de MACE y ACM se incluyeron todos los datos desde el inicio del tratamiento hasta 28 días después de la última dosis recibida (OT-28). El margen de no inferioridad establecido fue de 1,3. Los HR mostraron un riesgo CV de 1,26 (IC95% 1,02; 1,55), y 1,16 (IC95% 0,90; 1,50) para MACE y ACM, respectivamente, de roxadustat frente a placebo (análisis primario IPCW- Modelo Cox). Un segundo análisis por ITT obtuvo un HR para el MACE de 1,10 (IC95% 0,96; 1,27) y de 1,08 (IC95% 0,93; 1,26) para ACM.

En el análisis agrupado de la población NDD o en diálisis incidente en tratamiento con roxadustat o AEE para la corrección de la anemia, el análisis incluyó los eventos ocurridos durante el tratamiento y hasta 7 días después de la última dosis recibida (OT-7). Para esta evaluación se estableció un margen de no inferioridad de 1,8. Los resultados fueron 0,79 (IC95% 0,61, 1,02) y 0,78 (0,57, 1,05) para MACE y ACM, respectivamente.

En el análisis agrupado de los pacientes en diálisis estable que pasaron de un AEE a roxadustat, los resultados de MACE y ACM hasta 7 días después de la última dosis recibida (OT-7) revelaron un HR de 1,18 (IC95% 1,00; 1,38) y de 1,23 (IC95% 1,02; 1,49) respectivamente. El análisis a 28 días después de la última dosis recibida (OT-28) mostró un HR de 1,21 (IC95% 1,04; 1,41) para MACE y de 1,24 (IC95% 1,05; 1,48) para ACM.

El análisis de determinados factores asociados con el riesgo CV sugiere un aumento del riesgo CV y de la mortalidad en pacientes no respondedores al tratamiento con roxadustat (niveles de Hb < 10 g/dL durante el tiempo) y en pacientes



de difícil tratamiento tratados con dosis altas de AEE (> 7.000 UI/semana) antes de pasar a roxadustat. No se identificaron otros posibles factores asociados con un mayor riesgo CV.

Con respecto a la evaluación de la mortalidad, las causas de muerte más frecuentes se debieron principalmente a trastornos cardíacos, infecciones e infestaciones, y alteraciones renales y urinarias, tanto en la población NDD como en DD.

Incrementos en los niveles de Hb

La proporción del tiempo que los pacientes NDD sufrieron un aumento demasiado acusado de Hb (> 12 o > 13 g/dL) fue mayor entre los tratados con roxadustat (18,8% y 2,6 % para incrementos >12 g/dL o >13 g/dL, respectivamente, frente a placebo (1,49% y 0,1%, respectivamente) (estudio 1517-CL-0608).

En comparación con los AEE, estos resultados fueron del 23,9% y del 3,7% para niveles de Hb > 12 g/dL y Hb > 13 g/dL con roxadustat, y del 20,3% y 2,7% con darbepoetina alfa (estudio 1517-CI-0610).

Los resultados en población DD también muestran que los pacientes mantuvieron niveles elevados de Hb con un mayor porcentaje del tiempo en el brazo de roxadustat: Hb >12 g/dL, 17,1% del porcentaje del tiempo en pacientes con roxadustat frente al 10,0% en pacientes AEE; para valores de Hb >13 g/dL, 1,9% frente a 0,78 %, del porcentaje del tiempo, respectivamente para ambos grupos (estudio 1517-CL-0613). En línea con estas observaciones, un número mayor de pacientes tuvo que suspender una dosis de tratamiento como consecuencia de niveles de Hb >13 g/dL en el grupo tratado con roxadustat frente a AEE (23,8% frente a 12,8% para pacientes con diálisis incidente, y 11,8% frente a 3,4% para pacientes con diálisis estable, respectivamente).

Seguridad en poblaciones especiales

No se observó un empeoramiento del perfil de seguridad con la edad.

Seguridad a largo plazo

Los datos de seguridad a largo plazo son limitados. Tan solo el 7,2% (301) y el 12,8% (172) de los pacientes tratados con roxadustat NDD y DD, respectivamente, alcanzaron las 156 semanas de tratamiento.

Valoración del beneficio clínico

Roxadustat ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica (ERC), para la corrección de la anemia en pacientes NDD demostrando superioridad frente a placebo y no inferioridad respecto al tratamiento habitual (AEE). En pacientes DD, este fármaco ha demostrado también ser eficaz en la corrección de la anemia y tras la conversión del tratamiento de AEE a roxadustat, demostrando no inferioridad frente al tratamiento habitual.

Los márgenes de no inferioridad establecidos se consideran aceptables, y en línea con los previamente establecidos en la evaluación de otros AEE.

En general, los resultados de las variables secundarias apoyan los objetivos de la variable principal. Con respecto a la evaluación de la calidad de vida, aunque la escala utilizada no es específica de la población estudiada, la mejora en la normalización del nivel de Hb frente a placebo en población NDD no se tradujo en una mejora de la calidad de vida (diseño ciego). Frente a comparador activo tampoco se mostraron diferencias en la calidad de vida frente a AEE aunque, en este caso los resultados son difíciles de interpretar dado el diseño abierto de los estudios.

Por otro lado, los resultados de variables secundarias sugieren que los pacientes que reciben roxadustat presentarían unos menores requerimientos de hierro frente a AEE, y se justifica con el mecanismo de acción del fármaco, aunque no se ha evaluado formalmente la diferencia en los requerimientos. No se han observado diferencias en la necesidad de transfusiones respecto al tratamiento habitual (AEE).

Se considera que la población NDD seleccionada fue representativa de la población con ERC, y los criterios de inicio del tratamiento concuerdan con las recomendaciones KDIGO, aceptadas internacionalmente. No se dispone de datos en pacientes NDD que reciben tratamiento estable con AEE y realizan la conversión a roxadustat.

En cuanto a la representatividad de los pacientes DD, los incluidos en los ensayos clínicos fueron más jóvenes en comparación con la práctica clínica, con una edad promedio de unos 54 años en pacientes en diálisis incidente y de 60 años en diálisis estable. No se dispone de datos en la población DD en pacientes que presentan inflamación o refractarios a los AEE. Para el resto de sus características, se considera que la muestra de los estudios fue representativa.

Respecto a la seguridad, se relacionaron los siguientes EA con el tratamiento con roxadustat: trombosis venosa profunda, crisis convulsivas, trombosis del acceso vascular, diarrea, náuseas, vómitos, hipercalemia, hiperbilirrubinemia, dolor de cabeza, tos, edema periférico e insomnio.

Se notificaron más EA y más EA graves en los pacientes tratados con roxadustat que frente a placebo o AEE. Si bien la duración del tratamiento fue mayor en los pacientes tratados con roxadustat frente a placebo, lo que podría sesgar la interpretación del perfil de seguridad frente a placebo, la mayor notificación de EA en el grupo roxadustat no se puede explicar únicamente con un mayor abandono en el grupo placebo. Si bien el diseño abierto de los estudios frente a comparador activo podría sesgar algunos de los resultados, se debe tener en cuenta que la asignación de los EA CV se realizó por un comité independiente. Según el análisis post hoc de seguridad, el riesgo de trombosis parece mayor con roxadustat respecto a los AEE, tanto en población NDD



como en población DD. Hubo un mayor número de pacientes en tratamiento con roxadustat con valores de Hb por encima del rango objetivo (>12 g/dL).

Los resultados sobre seguridad CV y mortalidad de roxadustat provienen del análisis de datos agrupados de los diferentes estudios fase III. No se ha podido descartar un aumento del riesgo CV y de mortalidad de roxadustat frente a placebo. Los resultados en población NDD muestran un aumento del riesgo de MACE y una tasa de mortalidad comparable a los AEE (9,3% roxadustat y 10,6% AEE). El análisis combinado de pacientes NDD y en DD incidente, llevado a cabo para solventar el mayor abandono en el grupo placebo en población NDD, muestra un riesgo comparable de roxadustat frente a AEE, en términos de seguridad CV y mortalidad frente a AEE. En población DD estable, los resultados sugieren un aumento del riesgo de eventos CV y de mortalidad con roxadustat frente a AEE. El análisis de determinados factores asociados con el riesgo CV sugiere un aumento del riesgo CV y de la mortalidad en pacientes no respondedores al tratamiento con roxadustat y en pacientes de difícil tratamiento, tratados con dosis altas de AEE antes de pasar a roxadustat. Los datos de seguridad a largo plazo son limitados.

Otros organismos han evaluado roxadustat. El comité evaluador del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicó, el 13 de julio del 2022, el posicionamiento final considerando roxadustat una alternativa a AEE para el tratamiento de la anemia sintomática asociada a la ERC, en adultos con ERC estadio 3-4-5, sin déficit de hierro y que no se encuentran en diálisis en el inicio del tratamiento (10). La Food and Drug Administration (FDA) no aprobó roxadustat con indicación del tratamiento de la anemia en ERC dado el perfil de seguridad, la ausencia de beneficio demostrado en calidad de vida, la ausencia de datos a largo plazo y la falta de evidencias en pacientes resistentes a los AEE.

Evaluación económica

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de evaluaciones económicas en Medline, en EMBASE y en CINAHL, encontrándose solamente una evaluación económica publicada cuyos principales resultados se muestran en la tabla 4. Esta evaluación económica tiene ciertas limitaciones, como son el solo utilizar como fuente de los costes, aquellos de un gran hospital chino, solo utilizar estudios que incluyan población china, cálculos de AVACs derivados de otros estudios y la utilización de asunciones que sobrestiman la calidad de vida relacionada con la salud.

Para realizar la evaluación económica de roxadustat, se ha tenido en cuenta que este ha demostrado no inferioridad frente a otros AEE comercializados en pacientes con y sin diálisis y un mayor riesgo de EA que sus comparadores. De la misma manera, no se han detectado diferencias en la evaluación de calidad de vida, aunque los ensayos tenían un diseño abierto. Por ello, para evaluar roxadustat frente al tratamiento habitual con AEE, asumiendo la ausencia de

valor terapéutico añadido de este respecto a la alternativa, se ha decidido realizar una evaluación utilizando un análisis de minimización de costes (AMC), para posicionar de forma preferente el medicamento que genere un menor coste.

Estudio de minimización de costes

Metodología utilizada

El análisis se ha realizado desde la perspectiva del sistema sanitario español con un horizonte temporal para el caso base de 52 semanas. De la misma manera, también se presentan datos a 24 semanas, ya que, como consta en la ficha técnica, el tratamiento con roxadustat no debe continuarse más de 24 semanas si no se consigue un aumento clínicamente significativo en los niveles de Hb, además de ser la duración tenida en cuenta para la variable principal en los estudios cuyo objetivo es evaluar la corrección de la anemia. También se muestran resultados a las 36 semanas, de acuerdo a la variable principal de los estudios que evaluaron el tratamiento de mantenimiento en pacientes previamente tratados con EAA (1517-CL-0613 y FGCL-4592-064) y por último a 76 semanas. No se aplica tasa de descuento sobre los costes.

Uso de recursos y costes: Se han incluido los costes del medicamento roxadustat, así como los de las alternativas terapéuticas tenidas en cuenta en la tabla 1 en un paciente incidente de anemia sintomática en ERC a 24, 36, 52 y 76 semanas. Se utilizaron dosis medias en pacientes NDD y DD para roxadustat. Para los AEEs, se utilizaron las DDD y en ausencia de datos se tuvo en cuenta los datos de vida real del estudio MICENAS I (11). Para roxadustat, el precio es el notificado por la compañía. Los precios de los medicamentos son los que constan en la orden de precios de referencia para epoetina alfa, epoetina beta y epoetina dseta (epoetina zeta). En el caso de darbepoetin alfa y metoxipropilenglicol epoetina beta hemos tenido en cuenta los precios de los mismos en España. En los cálculos se ha tenido en cuenta los precios netos, es decir, aplicando la deducción del RDL 8/2010 cuando proceda. No se asumen diferencias en efectos adversos (aunque estas son desfavorables a roxadustat vs AEE). No se han tenido en cuenta los costes asociados a eventos CV al no disponer de datos en pacientes dializados pretratados vs AEEs. No se ha incluido ningún coste adicional de seguimiento ya que la monitorización de la hemoglobina y las visitas médicas son las mismas para ambas alternativas, asimismo se han obviado los costes de dispensación y de administración de medicamentos

Por otro lado, se ha realizado un análisis de sensibilidad para el coste de roxadustat aplicándole un descuento del -15% y un -30% respecto al coste del caso base. También se ha realizado un análisis de sensibilidad modificando el precio de adquisición de las alternativas de roxadustat, asumiendo un descuento del-60% vs. el coste considerado en el caso base, según datos de las CCAA. Por último, se ha realizado un análisis de sensibilidad modificando las dosis (máximas y mínimas) de roxadustat. Todos los análisis de sensibilidad



se han realizado para un horizonte temporal de 24, 36 y 76 semanas.

Los resultados de este análisis de minimización de costes se encuentran en la Tabla 5. Tal y como se ve en la última fila de esta tabla, la diferencia de costes anuales es más elevada en el caso de epoetina beta y epoetina dseta y alfa dado su menor coste actual. En el caso de metoxipropilenglicol epoetina beta y darbepoetina alfa la diferencia de costes es menor debido al alto precio de estos últimos.

Los análisis de sensibilidad (Tabla 6 y 7), se presentan como la diferencia entre los costes medios y rango de variación de las alternativas y el coste de roxadustat. Estas diferencias variarán en la medida en la que la distribución del consumo de los comparadores no sea homogénea.

Estimación de impacto presupuestario

Nuestra población diana son los pacientes con anemia renal en pacientes no dializados (ya que no se ha investigado en los pacientes que no reciben diálisis y que están estables en tratamiento con un AEE un cambio a roxadustat), y los que no están siendo tratados con AEE. En aquellos en situación de diálisis se incorpora el número de pacientes prevalentes.

Para el cálculo de la población candidata, se partiría de la proyección de población mayor de 18 años residente en España en 2.021 estimada por el Instituto Nacional de Estadística a partir de la cual se aplican una serie de parámetros epidemiológicos. Se estima que la prevalencia de la ERC en estadio 3 -5 (pacientes no dializados) es de un 6,8% y en pacientes que reciben diálisis del 0,06% (12). La prevalencia de anemia renal en pacientes con ERC fue del 33,8% en pacientes no dializados (un 72,5% de ellos no tratados con AEE) y el 91,5% en los dializados. Según el estudio RIKAS (13), de los pacientes con ERC no dializados que presenten anemia, el 8,1% inicia tratamiento con AEEs. La tabla 8 muestra los cálculos realizados hasta llegar a la población diana del caso base. Se ha diseñado un caso alternativo en el que se asumen que las tasas de pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional es de 10%, 20% y 30%, los resultados de este análisis alternativo se presenta continuación de los resultados del caso base.

Tal y como consta en la ficha técnica de roxadustat, los pacientes que están recibiendo tratamiento con un AEE pueden cambiar al tratamiento con roxadustat. Sin embargo, la conversión de los pacientes en diálisis que están estables y reciben tratamiento con un AEE, debe considerarse solo cuando exista una razón clínica válida. La conversión de los pacientes que no reciben diálisis y que están estables en tratamiento con un AEE no se ha investigado. La decisión de tratar a estos pacientes con roxadustat debe estar fundamentada en la valoración beneficio/riesgo para cada paciente de manera individual. Por estos motivos, estos dos subgrupos de pacientes no se consideran en el análisis.

La distribución de los medicamentos en el escenario actual y en el escenario potencial se han tomado de las previsiones

de ventas facilitadas por el laboratorio y que aparecen en las tablas 9 y 10.

La tabla 11 contiene los principales resultados del análisis para el caso base, donde se puede ver un impacto anual de aproximadamente 6,8 millones de € para el primer año, 11,3 para el segundo y 19,2 para el tercero. La tabla 12 muestra como, según aumenta la tasa de no respondedores/intolerantes, aumenta el impacto partiendo de aproximadamente 3,73 millones de € en tres años con una tasa del 10% hasta aproximadamente 11,18 millones de € en tres años cuando la tasa sube al 30%. Los estudios examinados en este IPT con comparador activo en población no dializada, muestran que la tasa de no respondedores es del 12%, pero no se dispone de más información.

Asimismo, para evaluar la incertidumbre acerca de diversos parámetros que pueden alterar los resultados del caso base, como las dosis de roxadustat utilizadas en cada paciente, el precio de adquisición de las alternativas y el precio de roxadustat, se han realizado tres análisis de sensibilidad más en el impacto presupuestario:

- Análisis de sensibilidad 1: se ha utilizado la dosis máxima de roxadustat: 400 mg 3 veces por semana para DD y 300 mg 3 veces por semana para NDD y se ha reducido el precio de las alternativas a roxadustat un 60% asumiendo que este coste es más cercano al coste de adquisición real.
- Análisis de sensibilidad 2: Se ha utilizado la dosis mínima en FT de roxadustat: 20 mg tres veces por semana para DD y NDD y se ha mantenido el precio del caso base para las alternativas.
- Análisis de sensibilidad 3: Se ha reducido el precio de roxadustat un 15%, un 30% y un 45% del utilizado en el precio base.

El resultado de estos análisis de sensibilidad se puede ver en las tablas 13, 14 y 15 respectivamente.

Asunciones

El análisis de minimización de costes se ha elegido porque se ha obviado que existen diferencias de calidad de vida relativas a la administración oral vs. Parenteral, ya que la segunda se realiza a menudo en las sesiones de diálisis y utilizando las mismas vías de entrada, por lo que se puede asumir que no hay apenas afectación en la calidad de vida debido a la administración oral de roxadustat en comparación con la parenteral de las alternativas. Sin diferencias en la calidad de vida, se considera adecuado el uso un análisis de minimización de costes, una aproximación más simplificada de la evaluación económica en comparación con un análisis de coste-utilidad, que requiere cierta modelización y un mayor número de asunciones consideradas que hubieran aportado elevada incertidumbre en el análisis. De la misma manera, se han obviado los costes diferenciales por la conservación en nevera y los de administración para AEE por ser marginales.



Con respecto al análisis de impacto presupuestario, no se han tenido en cuenta los pacientes prevalentes en tratamiento previo con AEE en situación de prediálisis porque no existen datos de eficacia cuando reciben roxadustat tras AEE. Los costes de roxadustat tenidos en cuenta son las dosis del ensayo clínico, aunque estos podrían cambiar acorde a la dosis previa de AEEs en los pacientes dializados.

Por último, este estudio no tiene en cuenta ajustes de dosis, al igual que no se han contemplado discontinuaciones en el tratamiento.

DISCUSIÓN

Roxadustat es un fármaco oral indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica. La anemia es una complicación frecuente de la ERC que se asocia con una disminución en la calidad de vida de los pacientes, así como con un aumento de la morbimortalidad y de progresión de la ERC.

El abordaje terapéutico de la anemia asociada a la ERC se basa en la terapia con hierro con o sin la administración de diferentes agentes estimuladores de la eritropoyesis, que han demostrado tener una eficacia similar a dosis equiparables (4,5). Durante el tratamiento, el objetivo de Hb se individualiza para cada paciente en función de su edad, grado de actividad y comorbilidades asociadas (4).

La eficacia de roxadustat se ha evaluado en ocho ensayos clínicos de fase III aleatorizados, 4 de ellos en pacientes con ERC no dependientes de diálisis (3 de superioridad frente a placebo y un estudio abierto de no inferioridad frente a AEE). Los otros cuatro estudios pivotaes se realizaron en pacientes dependientes de diálisis, siendo todos los estudios abiertos y de no inferioridad frente a AEE.

Los estudios se diseñaron con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de roxadustat en la corrección de la anemia en pacientes no tratados y/o mantenimiento del efecto de los AEE en pacientes ya tratados, con una duración de al menos 52 semanas.

En los estudios frente a comparador activo, el diseño abierto se consideró aceptable, debido a la diferente vía de administración de roxadustat y los AEE y de que la variable primaria se basaba en un resultado objetivo (medición de Hb). Sin embargo este diseño no permite interpretar de manera adecuada los resultados de variables subjetivas secundarias (por ejemplo calidad de vida). Además el diseño abierto se consideró aceptable dados los mayores requerimientos de hierro de los pacientes con AEE frente a roxadustat, que podrían haber desvelado el ciego. La elección del comparador activo, AEE (darbepoetina y epoetina alfa), se consideró relevante y consistente con el manejo actual de estos pacientes.

En todos los estudios de superioridad de roxadustat frente a placebo, en población NDD, se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes respondedores, en los que se corrigió la anemia sin utilizar

un tratamiento de rescate. Los resultados de los estudios frente a comparador activo, en población NDD y DD, demostraron la no inferioridad de roxadustat frente a AEE para la variable principal,

En general, los resultados de las variables secundarias apoyaron los resultados de la variable principal.

Se demostró una reducción del colesterol LDL en los pacientes tratados con roxadustat (frente a placebo y AEE), aunque se desconoce la relevancia clínica de este efecto, teniendo en cuenta además los resultados que muestran un aumento del riesgo CV respecto a placebo.

Los resultados sugieren una disminución de los requerimientos de hierro en los pacientes tratados con roxadustat frente a AEE, lo que se explicaría por el mecanismo de acción del fármaco. Sin embargo, no es posible establecer conclusiones definitivas ni evaluar la relevancia clínica de este resultado dado que se trata de resultados de variables secundarias o resultados descriptivos, no incluidos en el análisis estadístico.

Si bien no se emplearon escalas específicas para la evaluación de la calidad de vida, cabe resaltar que no se observaron diferencias relevantes respecto a placebo en la evaluación de la calidad de vida en la población NDD frente a placebo, lo que dificulta la interpretación de los resultados del estudio, ya que la mejor respuesta para roxadustat no se tradujo en una mejor calidad de vida, y los resultados fueron inconsistentes entre los estudios. Por otro lado, no es posible interpretar adecuadamente los resultados de calidad de vida en población DD, frente a AEE, al tratarse de diseños abiertos.

Con respecto a la seguridad del medicamento, y según los datos clínicos disponibles, los EA totales y graves, así como las interrupciones del tratamiento como consecuencia de los EA, fueron más frecuentes con roxadustat que con placebo o AEE.

Para la interpretación de los resultados debe tenerse en cuenta que la duración de tratamiento en los estudios doble ciego (frente a placebo) fue mayor para roxadustat, y por tanto podría haber sesgado los resultados frente a placebo, aunque una mayor exposición no explica por sí sola la mayor notificación de EA respecto a placebo. También debe tenerse en cuenta el diseño abierto de los estudios comparados con AEE, que puede afectar a la notificación de algunos EA. No obstante, se debe considerar que la asignación de los EA CV se realizó por un comité independiente.

Se identificaron como EA relacionados con roxadustat: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, crisis convulsivas, trombosis del acceso vascular, diarrea, náuseas, vómitos, hipercalemia, hiperbilirrubinemia, dolor de cabeza, tos, edema periférico e insomnio. Los resultados además sugieren que el riesgo de trombosis asociado al uso de roxadustat parece mayor al de AEE.



Merece especial atención la evaluación del riesgo CV en estos pacientes. La ERC presenta importantes relaciones con otras enfermedades y particularmente con la enfermedad CV, existiendo una relación lineal entre el grado de insuficiencia renal y la mortalidad vascular (2). En particular, se sabe a partir de la terapia con AEE que los niveles demasiado altos de Hb están asociados con un aumento del riesgo CV y de la mortalidad. Así, resulta de interés conocer el perfil de seguridad CV de roxadustat en estos pacientes.

La práctica clínica actual en el manejo de la anemia en ERC supedita la decisión de iniciar el tratamiento con AEE al balance de los posibles beneficios de la reducción de transfusiones sanguíneas o de los síntomas de la anemia frente a los riesgos potenciales (HTA, ictus, trombosis del acceso vascular, progresión del cáncer, etc) (2). Entre estos riesgos se incluye un aumento del riesgo CV con el empleo de AEE. La evaluación del riesgo CV y de mortalidad de roxadustat se realizó mediante un análisis de los resultados agrupados de seguridad de los estudios pivotaes.

Frente a placebo, el análisis primario de los resultados mostró un mayor riesgo CV y de mortalidad en población NDD, con un $HR > 1$ y el margen superior del intervalo de confianza por encima del margen de no inferioridad establecido. Un segundo análisis por ITT, preestablecido, para evaluar el posible efecto de un mayor abandono del tratamiento en el brazo placebo, describió roxadustat como no inferior a placebo en población NDD, en términos de riesgo CV. No obstante, desde el punto de vista regulatorio el análisis por ITT no se prefiere, debido a su menor sensibilidad. Por ello, durante la evaluación se concluyó que no es posible descartar un mayor riesgo CV del tratamiento con roxadustat respecto a placebo.

Los resultados en el análisis agrupado de seguridad CV y mortalidad en población NDD muestran un mayor riesgo CV frente a placebo. Para pacientes en diálisis incidente, se dispone del análisis combinado con pacientes NDD, que sugiere un riesgo CV y de mortalidad comparable al de los AEE.

En los pacientes en diálisis estable, se sugiere un aumento del riesgo CV y de mortalidad ($HR > 1$) frente a AEE. Este mayor riesgo podría explicarse por alterarse los niveles estables de Hb durante el cambio de tratamiento, y ajuste de dosis.

De manera general, la falta de respuesta al tratamiento o unos requerimientos altos de AEE podrían asociarse con un aumento del riesgo CV.

La conveniencia de la vía oral con roxadustat se considera un aspecto relevante a considerar, aunque no debe ser la base de la selección del tratamiento entre este fármaco y sus alternativas. Debe tenerse también en cuenta que la posología del medicamento, a días alternos, puede plantear problemas de adherencia al tratamiento.

En relación a la evaluación económica, el análisis de minimización de costes muestra roxadustat presenta un coste anual superior al de las alternativas, existiendo una diferencia relevante que se mueve entre los 268,63 € y los 2.287,5 € cuando se compara con de metoxipropilenglicol epoetina beta y Epoetina Beta, respectivamente. El impacto presupuestario con la distribución del mercado utilizada es de aproximadamente 37,3 millones de euros en 3 años. En el caso de incluir una tasa de respuesta inadecuada/intolerancia a los comparadores, el impacto presupuestario sería menor, encontrándose entre 3,7 millones de € y 11,2 millones de € en tres años. El análisis de sensibilidad 1 muestra un impacto muy elevado ya que se asume una dosis de roxadustat máxima y un precio de las alternativas muy bajo, que podría considerarse como un análisis de escenario máximo. El análisis de sensibilidad 2 está en el otro extremo, una dosis muy baja de roxadustat hace que el impacto sea negativo. Por último, el análisis de sensibilidad 3 del precio de roxadustat muestra que con una reducción del precio de roxadustat el impacto se reduce considerablemente.

CONCLUSIÓN

La eficacia de roxadustat se ha establecido frente a comparadores activos o placebo mediante la evaluación de pacientes respondedores (corrección de la anemia) o el cambio en la Hb respecto al valor basal (conversión de AEE a roxadustat). Roxadustat ha demostrado no inferioridad frente a AEE en pacientes dependientes y no dependientes de diálisis.

Con respecto a la seguridad del medicamento, y según los datos clínicos disponibles, los EA totales y graves, así como las interrupciones del tratamiento como consecuencia de los EA, fueron más frecuentes con roxadustat que con placebo o AEE. Los resultados muestran una mayor incidencia de EA graves como TVP, TAV, crisis convulsivas y sepsis mayor frente a placebo y AEE. Pese a que su perfil de eficacia sería similar a los AEE, roxadustat se asoció con más frecuencia a EA, y un mayor porcentaje de pacientes tratados con roxadustat alcanzaron una Hb por encima del rango objetivo (> 12 g/dL y > 13 g/dL).

Con respecto a la evaluación de la seguridad CV, los resultados disponibles no permiten descartar un mayor riesgo CV respecto placebo en pacientes NDD. Los resultados obtenidos en población NDD y en diálisis incidente muestran un riesgo CV comparable a AEE. Aunque los resultados obtenidos en pacientes en diálisis estable y pretratados con AEE, a los cuales se les cambió el tratamiento a roxadustat, el riesgo CV se situó dentro del margen de no inferioridad especificado, existe una tendencia a un mayor riesgo CV y de mortalidad con roxadustat. Pese a que estos aumentos podrían explicarse por alterarse los niveles estables de Hb, en base a los datos disponibles, el perfil de seguridad de roxadustat presenta incertidumbres. Por último, es importante señalar que los datos de seguridad a largo plazo son limitados.



En algunos pacientes se ha observado una falta de respuesta a roxadustat, definido por un nivel de Hb < 10 g/dL, los cuales además presentaron un mayor riesgo CV y de mortalidad. Además, roxadustat se asoció con mayor frecuencia a un incremento de niveles de Hb por encima del rango objetivo (>12 g/dL). Por este motivo, es importante monitorizar los niveles de Hb y discontinuar el tratamiento a las 24 semanas desde su inicio si no se alcanza el objetivo de Hb de 10 – 12 g/dL.

No se dispone de datos como tratamiento de conversión y mantenimiento en pacientes que no reciben diálisis y que están estables con el tratamiento de AEE. Hasta la fecha no se dispone de evidencias del efecto de roxadustat en pacientes resistentes al tratamiento con AEE.

Si bien roxadustat presenta la ventaja de administración oral frente a sus comparadores, se considera que la conveniencia de la vía de administración no debe ser la base de la selección entre este fármaco y las alternativas. Debe tenerse en cuenta, además, que la posología, a días alternos, puede plantear problemas de adherencia.

En pacientes no respondedores (NDD o DD) y ante la ausencia de datos no se considera una alternativa, teniendo en cuenta además que los pacientes con requerimientos elevados de AEE podrían tener un mayor riesgo CV.

Además, teniendo en cuenta los resultados disponibles para roxadustat, se considera que:

- En población NDD, roxadustat puede ser una alternativa para aquellos pacientes en los que los AEE no se consideran adecuados, cuando los AEE estén contraindicados, exista imposibilidad para la vía SC.

Se recuerda además que la decisión de iniciar el tratamiento debe basarse y razonarse en una valoración exhaustiva del balance beneficio/riesgo de iniciar tratamiento para cada paciente concreto, teniendo en cuenta especialmente los posibles riesgos CV del tratamiento. Una vez iniciada la terapia, debe realizarse el seguimiento recomendado, y suspenderse el tratamiento en 24 semanas si no se consigue una respuesta adecuada.

No se considera una alternativa en pacientes NDD que estén bien controlados con AEE ya que no se dispone de datos en este contexto.

- En población DD dado que roxadustat no muestra ventajas respecto a los AEE en cuanto a variables clínicamente relevantes, y existe incerteza respecto a su seguridad, no se considera una alternativa a los AEE.

La diferencia de costes entre roxadustat y sus comparadores se considera relevante. Además, dependiendo de la distribución de utilización de los comparadores el impacto para el sistema sanitario podría ser de unos 37,3 millones de euros en tres años, si se cumplen las asunciones consideradas en relación a la penetración, y podría ser mayor dependiendo de la respuesta del paciente y las dosis necesarias. Por lo que

se concluye que con el precio considerado y al presentar una eficacia similar, roxadustat sería la opción menos eficiente para el tratamiento de la anemia al presentar un mayor coste pero una eficacia similar a las otras alternativas

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Se deberá tratar de posicionar el medicamento de la forma más precisa posible, tras decisión de precio y financiación.

REFERENCIAS

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2016. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
3. Martínez-Castelao et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2011 Oct 5;12:53.
4. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, Portolés JM. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrología.* 2018; 38 (1): 8-12.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335.
6. Ficha Técnica de Evrenzo®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_en.pdf Última consulta Agosto 2022.
7. EPAR de Evrenzo®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report_en.pdf. Última consulta Agosto 2022.
8. Fisbanhe et al. Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol.* 2022; 33: 850-66.
9. Barrat et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36(9): 1616-1628.
10. NICE. Roxadustat for treating anaemia in chronic kidney disease. Technology appraisal guidance [TA807].



Published: 13 July 2022. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA807>. Última consulta Agosto 2022.

11. Cases-Amenos A., et al. Prevalence of anaemia and its clinical management in patients with stages 3-5 chronic kidney disease not on dialysis in Catalonia: MICENAS I study. *Nefrología*, 2014. 34(2): p.189-98.

12. Informe anual del Registro Español de Enfermos Renales (REER) de 2021 (https://www.senefro.org/contents/webstructure/MEMORIA_REER_2020_PRELIMINAR.pdf).

13. Cases Amenós A, González de Antonia Sánchez E, Cadeddu G, Marta Lorenzo M. Epidemiología de la anemia renal en España y su tratamiento: estudio RIKAS. Congreso SEN 2021.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Nodos de la red REvalMed: Patología cardiovascular y factores de riesgo cardiovascular, hematología no oncológica y respiratorio. Subnodo de Hematología no oncológica.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Asociación de Economía de la Salud, la Sociedad Española de Nefrología, la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.



ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares					
Nombre	Medicamento 1	Medicamento 2	Medicamento 3	Medicamento 4	Medicamento 5
Principio activo	Epoetina alfa	DarbepoetinaDarbepoe tina alfa	Epoetina dseta (epoetina zeta)	Metoxipropilenglico l epoetina beta	Epoetina beta
Presentación	Epex / Binocrit 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, 7.000, 8.000, 9.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000 UI solución inyectable en jeringas precargadas	Aranesp 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 microgramos solución inyectable Viales, plumas y jeringas precargadas	Retacrit / Eporatio 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, 8.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000 UI solución inyectable en jeringas precargadas	Mircera 30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200, 250, 360 microgramos solución inyectable en jeringa precargada	NeoRecormon 500, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, 10.000, 20.000, 30.000 UI solución inyectable en jeringa precargada
Posología	Dosis inicial según peso (50 UI/kg tres veces por semana); ajuste de dosis según respuesta individual	Dosis inicial según peso (0,45 µg/kg de peso corporal semanal IV; en pacientes no sometidos a diálisis 0,75 µg/kg una vez cada 2 semanas o 1,5 µg/kg una vez al mes); ajuste de dosis según respuesta individual	Dosis inicial según peso (50 UI/kg tres veces por semana); ajuste de dosis según respuesta individual	Dosis inicial según peso (1,2 microgramos/kg mensual; 0,6 microgramos/kg cada dos semanas); ajuste de dosis según respuesta individual	Dosis inicial según peso (20 UI/kg tres veces por semana); ajuste de dosis según respuesta individual
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Efectos adversos	Diarrea, náuseas, vómitos, pirexia y cefalea. Hipertensión, ictus, eventos tromboembólicos, convulsiones, reacciones alérgicas, erupción / urticaria, porfiria aguda. Reacción pseudogripal y reacciones en el lugar de inyección.	Hipertensión, ictus, eventos tromboembólicos, convulsiones, reacciones alérgicas, erupción / eritema y aplasia pura de células rojas (APCR). Reacciones en el lugar de inyección.	Diarrea, náuseas, vómitos, pirexia y cefalea. Hipertensión, ictus, eventos tromboembólicos, convulsiones, reacciones alérgicas, erupción / urticaria, porfiria aguda. Reacción pseudogripal y reacciones en el lugar de inyección.	Hipertensión, trombocitopenia, aplasia eritrocitaria pura, hipersensibilidad, reacción anafiláctica, cefalea, encefalopatía hipertensiva, hipertensión, sofocos, trombosis, embolismo pulmonar, erupción maculopapular, síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica	Hipertensión, trombosis, aplasia de células rojas, dolor de cabeza, trombocitosis.
Utilización de recursos					
Conveniencia	Administración intravenosa o subcutánea (tres veces/semana)	Administración intravenosa o subcutánea (semanal, bisemanal, mensual).	Administración intravenosa o subcutánea (tres veces/semana)	Administración intravenosa o subcutánea (cada dos semanas o mensual)	Administración intravenosa o subcutánea (tres veces/semana)
Otras características diferenciales	Conservar en nevera	Conservar en nevera	Conservar en nevera	Conservar en nevera	Conservar en nevera



Tabla 4. Síntesis del estudio farmacoeconómico de roxadustat.

Extracción de datos de una evaluación económica publicada		
<p>Referencia: Zhanhong Hu, Hong Tao, Aiming Shi, Jie Pan. The efficacy and economic evaluation of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 20:4, 411-418, DOI: 10.1080/14737167.2020.1747436</p>		
<p>- Tipo de estudio: Estudio coste-utilidad</p> <p>- Fuente de datos: Los datos de efectividad provienen de un meta-análisis de tres ensayos clínicos en pacientes chinos con anemia asociada a enfermedad renal crónica que no se dializan. El meta-análisis fue realizado por los propios autores.</p> <p>- Modelización: Modelo de Markov con tres estados: Hb<10g/dL, Hb (10-20) g/dL y, muerte. La duración del ciclo fue de 3 meses.</p> <p>- Perspectiva: Pagador del sistema sanitario de China</p> <p>- Población del escenario base: Pacientes chinos con anemia asociada a enfermedad renal crónica que no se dialicen</p> <p>- Variables principales de resultado: coste por AVAC ganado.</p> <p>- Horizonte temporal: 5 años</p> <p>- Costes incluidos en el estudio: solo se incluyeron costes sanitarios directos incluyendo el coste de los medicamentos, los análisis de sangre, el manejo de los eventos adversos y las transfusiones de sangre.</p> <p>- Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud, ...): Los costes se tomaron de la contabilidad de un gran hospital de la provincia de Jiangsu, China.</p> <p>- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: 5%.</p> <p>- Valores de utilidad considerados: Se obtuvieron datos de utilidad de un artículo que utilizó la herramienta SF-36.</p> <p>- Análisis de sensibilidad: Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico modificando la eficacia del tratamiento, los costes y las utilidades. También se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico con el que se obtuvo las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad. Por último, se realizó un análisis de escenario reduciendo el precio de roxadustat un 50%</p> <p>- Conflicto de intereses: No se declaró ningún conflicto de interés en relación a este trabajo.</p>		
	Coste en (€)	Coste incremental (€)
Placebo	1.569	
Roxadustat	12.758	11.189
EFFECTOS	Utilidad	Utilidad incremental
Placebo	2,87	
Roxadustat	3,36	0,49
RATIO DE COSTE UTILIDAD INCREMENTAL		RCUI*
Roxadustat vs. placebo		22.836 €/AVAC
<p>Los datos se presentan en euros. Para ello, se ha empleado el cambio de 0,893 euros/dólar del día 31 de enero de 2022. https://www.xe.com/es/currencyconverter/</p>		



Tabla 5. Análisis de costes de roxadustat y sus alternativas terapéuticas.

COSTES* ALTERNATIVAS UTILIZADAS EN LA ANEMIA SINTOMÁTICA EN ERC						
Principio activo	Epoetina alfa	Darbepoetin alfa	Epoetina dseta (epoetin zeta)	Metoxipropilenglicol epoetina beta	Epoetina beta	Roxadustat
Posología	Dosis inicial según peso (50 UI/kg tres veces por semana); ajuste de dosis según respuesta individual	Dosis inicial según peso (0,45 µg/kg de peso corporal semanal IV; en pacientes no sometidos a diálisis 0,75 µg/kg una vez cada 2 semanas o 1,5 µg/kg una vez al mes); ajuste de dosis según respuesta individual	Dosis inicial según peso (50 UI/kg tres veces por semana); ajuste de dosis según respuesta individual	Dosis inicial según peso (1,2 microgramos/kg mensual; 0,6 microgramos/kg cada dos semanas); ajuste de dosis según respuesta individual	Dosis inicial según peso (20 UI/kg tres veces por semana); ajuste de dosis según respuesta individual	La dosis inicial recomendada de roxadustat es 70 mg tres veces a la semana en pacientes menores de 100kg en pacientes incidentes
Dosis estimada	1.000 UI/día ^a	4,5 mcg/día ^b	1.000 UI/día ^a	4 mcg/día ^c	5.000 UI/semanal ^d	250 mg semanales (2comp de 100 mg y 1 comp 50mg) ^e
Coste (€) medio UI/microgramos/miligramo	0,0020	1,35	0,0020	1,82	0,0020	0,250
Coste tratamiento semanal (€) **	14	42,53	14	50,96	10	62,5
Coste tratamiento 24 semanas (€)	336	1.020,6	336	1.223,04	240	1.500
Coste tratamiento 36 semanas (€)	504	1.530,9	504	1.834,56	360	2.250
Coste tratamiento año (€)***	728	2.211,3	728	2.649,92	520	3.250
Coste diferencial vs. roxadustat/año (€)	-2.522	-1.038,7	-2.522	-600,08	-2.730	
<p>*paciente de 70kg **coste derivado del precio notificado + deducción oficial si es aplicable. ***1 año= 52 semanas A DDD Epoetina alfa</p>						



B DDD Darbepoetina alfa
C DDD Metoxipropilenglicol epoetina beta
D MICENAS I
E Se utilizó la media de las dosis del estudio Dolomites (NDD) y Pyrenees (DD)



Tabla 6. Análisis de sensibilidad determinístico por el precio de adquisición de roxadustat con un horizonte de 24, 36, semanas 52 y 76 semanas.

	-30%	-15%	Caso Base
Coste diferencial medio con AEE a 52 semanas *	-907,56€ (-1.175€ a +374,92€)	-1.395,06€ (-2.242,5€ a -112,58€)	-1.882,56€ (-2.730€ a -600,8€)
Coste diferencial medio con AEE a 24 semanas*	- 418,87(-810- (+173,04))	- 643,87(- 1.035(- 51,96)	- 868,87 (-1.260(- 276,96))
Coste diferencial medio con AEE a 36 semanas*	-628,31(-1.215- 259,56)	- 965,81(- 1.552,5(- 77,94))	-1.303,31(-1.890(- 415,44)
Coste diferencial medio con AEE a 76 semanas**	-1.326,35(- 2.565- (+547,96))	- 2.038,85(- 3.277,5(- 164,54)	- 2.751,35(-3.990(- 877,04)

*Es el resultado de la diferencia del coste medio (rango) de los AEE menos el coste de Roxadustat

Tabla 7. Análisis de sensibilidad determinístico por el coste real de adquisición de los AEE, así como variando el caso base utilizando las dosis máximas y mínimas de roxadustat.

	Coste real adquisición AEEs	Dosis máximas de roxadustat **	Dosis mínimas de roxadustat ***
Coste diferencial medio con AEE a 52 semanas *	-2.703,02(-3.042(- 2.190,03)	-14.232,56(-15.080(- 12.950,08)	+587(-260(+ 1.869,92)

*Es el resultado de la diferencia del coste medio (rango) de los AEE menos el coste de Roxadustat

**400mg x 3/ semana en DD y 300mg x 3/ semana en DD

Tabla 8. Población diana del caso base.

	Caso base			Fuente bibliográfica
	Año 1	Año2	Año 3	
Número de pacientes con ERC dializados	23.493	23.507	23.521	Informe anual (REER) 2021
Número de pacientes con ERC no dializados	2.662.533	2.664.130	2.665.729	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
Prevalencia Anemia Dializados	91,5%	91,5%	91,5%	Cases-Amenós et al. 2021 (RIKAS)
Dializados Inician tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%	Asunción interna
Prevalencia de anemia en No dializados	33,8%	33,8%	33,8%	Cases-Amenós et al. 2021 (RIKAS)
No dializados que inician tratamiento	8,1%	8,1%	8,1%	Cases-Amenós et al. 2021 (RIKAS)
Candidatos a tratamiento dializados	21.496	21.509	21.522	Calculado a partir de anteriores
Candidatos a tratamiento no dializados	72.895	72.939	72.982	Calculado a partir de anteriores

**Tabla 9.** Distribución de los medicamentos en el mercado en pacientes no dializados.

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual			
Epoetina alfa, beta, zeta	56%	56%	56%
Darbepoetina	40%	40%	40%
MPEG epoetina beta	4%	4%	4%
Roxadustat	0%	0%	0%
Escenario potencial			
Epoetina alfa, beta, zeta	55,40%	55%	54,30%
Darbepoetina	35,20%	32%	26,40%
MPEG epoetina beta	3,40%	3,00%	2,30%
Roxadustat	6%	10%	17%

Tabla 10. Distribución de los medicamentos en el mercado en pacientes dializados.

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual			
Epoetina alfa, beta, zeta	75,2%	75,2%	75,2%
Darbepoetina	24,8%	24,8%	24,8%
Roxadustat	0%	0%	0%
Escenario potencial			
Epoetina alfa, beta, zeta	74%	73,20%	71,80%
Darbepoetina	20%	16,80%	11,20%
Roxadustat	6%	10%	17%

Tabla 11. Resultados del caso base del impacto presupuestario.

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual			
	121.526.876,56 €	121.599.792,68 €	121.672.752,56 €
Escenario potencial			
	128.297.243,75 €	132.890.508,37 €	140.878.485,76 €
Impacto presupuestario	6.770.367,19 €	11.290.715,69 €	19.205.733,20 €

Tabla 12. Resultados del escenario alternativo del impacto presupuestario: 10%, 20% y 30% de intolerantes a falta de respuesta a AEEs.

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual: 10% de intolerantes/falta respuesta AEEs			
	12.152.687,66 €	12.159.979,27 €	12.167.275,26 €
Escenario potencial: 10% de intolerantes/falta respuesta AEEs			
	12.829.724,37 €	13.289.050,84 €	14.087.848,58 €
Impacto presupuestario	677.036,72 €	1.129.071,57 €	1.920.573,32 €
Escenario actual: 20% de intolerantes/falta respuesta AEEs			
	24.305.375,31 €	24.319.958,54 €	24.334.550,51 €
Escenario potencial: 20% de intolerantes/falta respuesta AEEs			



	25.659.448,75 €	26.578.101,67 €	28.175.697,15 €
Impacto presupuestario	1.354.073,44 €	2.258.143,14 €	3.841.146,64 €
Escenario actual: 30% de intolerantes/falta respuesta AEEs			
	36.458.062,97 €	36.479.937,80 €	36.501.825,77 €
Escenario potencial: 30% de intolerantes/falta respuesta AEEs			
	38.489.173,12 €	39.867.152,51 €	42.263.545,73 €
Impacto presupuestario	2.031.110,16 €	3.387.214,71 €	5.761.719,96 €

Tabla 13. Resultados del análisis de sensibilidad 1 del impacto presupuestario.

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual			
	48.610.750,62 €	48.639.917,07 €	48.669.101,02 €
Escenario potencial			
	115.248.863,23 €	159.770.076,19 €	237.703.724,29 €
Impacto presupuestario	66.638.112,61 €	111.130.159,12 €	189.034.623,27 €

Tabla 14. Resultados del análisis de sensibilidad 2 del impacto presupuestario.

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario actual			
	121.526.876,56 €	121.599.792,68 €	121.672.752,56 €
Escenario potencial			
	114.308.519,07 €	109.561.978,52 €	101.196.189,91 €
Impacto presupuestario	-7.218.357,48 €	-12.037.814,16 €	-20.476.562,65 €

Tabla 15. Análisis de sensibilidad por el precio de roxadustat.

	Año 1	Año 2	Año 3
Caso base	6.770.367,19 €	11.290.715,69 €	19.205.733,20 €
Reducción 15%	4.009.434,69 €	6.686.400,58 €	11.373.701,12 €
Reducción 30%	1.248.502,19 €	2.082.085,48 €	3.541.669,05 €
Reducción 45%	-1.512.430,31 €	-2.522.229,62 €	-4.290.363,03 €