INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-494/V1/10112026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de vadadustat (Vafseo®) para el tratamiento de la anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica (ERC) en adultos en diálisis de mantenimiento crónica

Fecha de publicación: 10 de noviembre de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 3
3.- Discusión 3
4.- Conclusión 12
5.- Grupo de expertos 13
6.- Referencias 14

1.- Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. De acuerdo con los criterios Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), la ERC se define por la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón durante al menos tres meses, con implicaciones para la salud, incluyendo una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 mL/min/1,73 m² o la presencia de marcadores de daño renal. En adultos, la ERC se clasifica en cinco categorías según el grado de deterioro de la función renal, desde G1 hasta G5, correspondiendo los estadios G3a-G5 a una TFGe inferior a 60 mL/min/1,73 m². Las causas más frecuentes de ERC en los países desarrollados son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, mientras que en otras regiones del mundo también contribuyen causas infecciosas, tóxicas o de etiología no filiada. Según las estimaciones del estudio Global Burden of Disease, la ERC afecta aproximadamente al 9,1% de la población mundial, lo que supone cerca de 700 millones de personas. En Europa, la prevalencia estimada de ERC se sitúa entre el 5% y el 11% de la población adulta (1–4).

La anemia es una de las complicaciones más frecuentes y clínicamente relevantes de la ERC. Su prevalencia aumenta progresivamente con el deterioro de la función renal y alcanza sus valores más elevados en los estadios avanzados de la enfermedad. En los pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis, la anemia está presente en la mayoría de los casos. Además de su impacto sobre la sintomatología y la calidad de vida, la anemia asociada a ERC se ha relacionado con un aumento del riesgo de hospitalización, acontecimientos cardiovasculares, necesidad de transfusiones y mortalidad. Suele cursar con síntomas como fatiga, debilidad, disnea de esfuerzo y disminución de la capacidad funcional, limitando la realización de actividades cotidianas y afectando a la

autonomía personal y la participación social. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que la prevalencia de anemia es aproximadamente dos veces superior en pacientes con ERC que en la población general (1,5,6).

La fisiopatología de la anemia asociada a ERC es multifactorial. Aunque la disminución de la producción renal de eritropoyetina constituye el principal mecanismo responsable, intervienen también otros factores como la inflamación crónica, la acumulación de toxinas urémicas, el aumento de los niveles de hepcidina con la consiguiente reducción de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, la disminución de la supervivencia eritrocitaria, las pérdidas hemáticas asociadas al procedimiento dialítico y la presencia de déficits nutricionales o vitamínicos. Como consecuencia de estos mecanismos, los pacientes con ERC desarrollan progresivamente una capacidad reducida para mantener una eritropoyesis adecuada (1,7,8).

El abordaje terapéutico de la anemia asociada a ERC incluye la corrección de causas reversibles de anemia, especialmente el déficit de hierro y los déficits de vitamina B12 o ácido fólico, así como el empleo de agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) y, cuando es necesario, transfusiones sanguíneas. El déficit de hierro es frecuente en los pacientes con ERC y puede contribuir tanto al desarrollo de anemia como a una respuesta insuficiente a los tratamientos estimuladores de la eritropoyesis, por lo que su identificación y corrección constituyen un elemento esencial del manejo terapéutico. Las guías KDIGO recomiendan individualizar el tratamiento en función de las características clínicas de cada paciente, con el objetivo de reducir los síntomas atribuibles a la anemia, evitar transfusiones y mantener niveles de hemoglobina (Hb) dentro de rangos considerados seguros. En pacientes sometidos a diálisis, las recomendaciones actuales sitúan habitualmente el inicio del tratamiento con AEE cuando los niveles de hemoglobina se aproximan a 9-10 g/dL, evitando mantener concentraciones superiores a 11,5 g/dL de forma sostenida (1,8).

Los AEE han constituido durante más de dos décadas el tratamiento de referencia para la anemia asociada a ERC. Entre las opciones disponibles se incluyen epoetina alfa y sus biosimilares, epoetina beta, darbepoetina alfa y metoxi-polietilenglicol epoetina beta. Estos tratamientos han demostrado eficacia en la corrección y mantenimiento de los niveles de hemoglobina y en la reducción de la necesidad de transfusiones. Sin embargo, requieren administración parenteral y su utilización se asocia a riesgos conocidos, especialmente acontecimientos cardiovasculares y tromboembólicos cuando se emplean dosis elevadas o se persiguen objetivos elevados de hemoglobina (1,8,9).

En los últimos años se han desarrollado los inhibidores de la prolil-hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF-PHI, por sus siglas en inglés), una nueva clase terapéutica que estimula la producción endógena de eritropoyetina y regula de forma coordinada diversos mecanismos implicados en la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. Estos fármacos inhiben de forma reversible las enzimas prolil-hidroxilasas (PHD), lo que evita la degradación de las subunidades HIF-α y favorece su acumulación intracelular. La activación de la vía HIF induce posteriormente la transcripción de genes implicados en la producción de eritropoyetina y en la regulación del metabolismo del hierro, reproduciendo parcialmente la respuesta fisiológica observada en condiciones de hipoxia. Roxadustat fue el primer representante de esta clase autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de la anemia asociada a ERC en pacientes adultos (1,3).

Posteriormente se autorizó vadadustat, también un HIF-PHI que aumenta la producción endógena de eritropoyetina y favorece la movilización y utilización del hierro para la eritropoyesis. Su programa de desarrollo clínico incluyó pacientes con anemia asociada a ERC tanto dependientes como no dependientes de diálisis. No obstante, tras la evaluación regulatoria de los datos clínicos disponibles, la indicación autorizada en la UE quedó restringida al tratamiento de la anemia sintomática asociada a ERC en pacientes adultos sometidos a diálisis crónica de mantenimiento (3,9).

La población objeto de este informe corresponde, por tanto, a pacientes adultos con ERC sometidos a diálisis crónica de mantenimiento, una población caracterizada por una elevada carga de comorbilidad cardiovascular y en la que la anemia constituye una de las complicaciones más prevalentes y relevantes desde el punto de vista clínico. En la práctica clínica habitual, las opciones terapéuticas disponibles en nuestro medio para el tratamiento de la anemia asociada a

ERC en pacientes en diálisis incluyen los distintos AEE autorizados (epoetina alfa y sus biosimilares, epoetina beta, darbepoetina alfa y metoxi-polietilenglicol epoetina beta), así como el HIF-PHI roxadustat (1,3).

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 24/04/2023 ha adoptado una Decisión para la autorización de vadadustat (Vafseo®) en el tratamiento de la anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica (ERC) en adultos en diálisis de mantenimiento crónica, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento vadadustat (Vafseo®), publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (3,10).

3.- Discusión

La eficacia y seguridad de vadadustat para el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica (ERC) se evaluaron en un programa de desarrollo clínico fase III compuesto por cuatro ensayos clínicos agrupados en dos programas principales: PRO2TECT, realizado en pacientes con ERC no dependientes de diálisis, e INNO2VATE, realizado en pacientes con ERC dependientes de diálisis (9,11).

El programa pivotal fase III INNO2VATE, estaba compuesto por dos estudios multicéntricos, aleatorizados (1:1), abiertos y controlados con darbepoetina alfa: el estudio CI-0016, en pacientes con inicio reciente de diálisis (≤16 semanas) que no habían recibido ningún agente estimulante de la eritropoyesis (AEE), tenían un uso previo limitado de AEE o se mantenían con AEE y el estudio CI-0017, en pacientes en diálisis de mantenimiento (≥12 semanas) convertidos desde un tratamiento previo con AEE. En conjunto, se aleatorizaron 3923 pacientes (369 en el estudio CI-0016 y 3.554 en el CI-0017), de los cuales 3902 recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio conformando la población de seguridad (1947 en el grupo de vadadustat y 1955 en el de darbepoetina alfa). La población incluida presentaba una elevada carga de comorbilidad cardiovascular y características generalmente representativas de los pacientes con ERC avanzada sometidos a diálisis. La mayoría de los pacientes se encontraban en hemodiálisis y presentaban una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, diabetes mellitus e hipertensión arterial. La dosis inicial de vadadustat fue de 300 mg una vez al día por vía oral, con ajustes en incrementos o reducciones de 150 mg dentro del rango de 150 a 600 mg/día para alcanzar y mantener la concentración diana de Hb (3,9).

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el cambio medio en los niveles de Hb desde el valor basal hasta el periodo de evaluación primaria (PEP, semanas 24 a 36). La variable secundaria clave fue el cambio medio de Hb desde el valor basal hasta el periodo de evaluación secundaria (SEP, semanas 40 a 52). Ambos ensayos se diseñaron para demostrar la no inferioridad de vadadustat frente a darbepoetina alfa, con un margen predefinido de -0,75 g/dl para el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% de la diferencia de medias de mínimos cuadrados. La variable principal de seguridad fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento adverso cardiovascular mayor (MACE, compuesto por mortalidad por cualquier causa, infarto agudo de miocardio no mortal o ictus no mortal) evaluado de forma agrupada en ambos estudios mediante un análisis de no inferioridad con un margen preespecificado de 1,3 para el HR [IC del 95 %] (3).

En cuanto a la eficacia hematológica, vadadustat cumplió el criterio preespecificado de no inferioridad frente a darbepoetina alfa en ambos estudios. En el estudio CI-0016, realizado en pacientes con inicio reciente de diálisis, el cambio medio ajustado de Hb desde el valor basal en las semanas 24 a 36 fue de 1,26 g/dl (IC 95%: 1,05 a 1,48) con

vadadustat frente a 1,58 g/dl (IC 95%: 1,37 a 1,79) con darbepoetina alfa, arrojando una diferencia entre tratamientos de -0,31 g/dl (IC 95%: -0,53 a -0,10). En las semanas 40 a 52, el cambio medio ajustado fue de 1,42 g/dl (IC 95%: 1,17 a 1,68) frente a 1,50 g/dl (IC 95%: 1,23 a 1,76), respectivamente, con una diferencia entre tratamientos de -0,07 g/dl (IC 95%: -0,34 a 0,19). En el estudio CI-0017, en diálisis de mantenimiento, el cambio medio ajustado de Hb en las semanas 24 a 36 fue de 0,19 g/dl (IC 95%: 0,12 a 0,25) en el grupo de vadadustat frente a 0,36 g/dl (IC 95%: 0,29 a 0,42) con darbepoetina alfa, lo que supuso una diferencia entre tratamientos de -0,17 g/dl (IC 95%: -0,23 a -0,10). En las semanas 40 a 52, el cambio medio ajustado fue de 0,23 g/dl (IC 95%: 0,16 a 0,29) frente a 0,41 g/dl (IC 95%: 0,34 a 0,48), respectivamente, con una diferencia de -0,18 g/dl (IC 95%: -0,25 a -0,12). La proporción de pacientes con valores medios de Hb dentro del rango diana regional en las semanas 24 a 36 fue del 43,6% frente al 56,9% en el estudio CI-0016, y del 49,2% frente al 53,2% en el CI-0017 para vadadustat y darbepoetina alfa, respectivamente, manteniéndose en las semanas 40 a 52 en el 39,8% frente al 41,0% en CI-0016 y en el 44,3% frente al 50,9% en CI-0017. En los pacientes convertidos desde dosis basales elevadas de AEE (>90 U/kg/semana) en CI-0017 se apreció un descenso inicial transitorio de Hb que se recuperó hacia las semanas 16 a 20 tras el ajuste escalonado de dosis. Respecto a los parámetros férricos, vadadustat incrementó la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) y redujo los niveles de hepcidina y ferritina sérica de forma más pronunciada que darbepoetina alfa. Los resultados observados fueron generalmente consistentes en los distintos subgrupos analizados, incluyendo los definidos por modalidad de diálisis y características basales de los pacientes. No se identificaron hallazgos relevantes que sugirieran una pérdida de eficacia en subpoblaciones concretas. Asimismo, la proporción de pacientes que mantuvieron concentraciones de hemoglobina dentro de los rangos establecidos fue similar entre los grupos de tratamiento a lo largo del seguimiento (3).

Se dispone además de un análisis específico de los pacientes en diálisis peritoneal incluidos en el programa INNO2VATE. De los 3923 pacientes aleatorizados, 309 recibían diálisis peritoneal al inicio del estudio (152 tratados con vadadustat y 157 con darbepoetina alfa). En esta subpoblación, la diferencia entre grupos en el cambio medio de la concentración de hemoglobina durante el periodo de evaluación primaria fue de −0,10 g/dL (IC95%: −0,33 a 0,12), consistente con los resultados observados en la población global. Asimismo, el tiempo hasta el primer evento cardiovascular adverso mayor (MACE) fue similar entre ambos grupos (HR: 1,10; IC95%: 0,62 a 1,93). La incidencia de eventos adversos (EA) surgidos durante el tratamiento fue del 88,2% con vadadustat frente al 95,5% con darbepoetina alfa, mientras que la incidencia de eventos adversos graves (SAE, por sus siglas en inglés) fue del 52,6% y 73,2%, respectivamente (12).

En la evaluación a 52 semanas de la seguridad cardiovascular agrupada en la población de seguridad del programa INNO2VATE (N=3902), vadadustat demostró no inferioridad frente a darbepoetina alfa, con una incidencia de primer evento MACE del 18,2% (355/1947) en el grupo de vadadustat frente al 19,3% (377/1.955) en el de darbepoetina alfa (HR: 0,96; IC 95%: 0,83 a 1,11). La incidencia de los componentes individuales fue comparable: mortalidad por todas las causas en el 13,0% (253 pacientes) frente al 12,9% (253 pacientes), infarto de miocardio no mortal en el 3,9% (76 pacientes) frente al 4,5% (87 pacientes) e ictus no mortal en el 1,3% (26 pacientes) frente al 1,9% (37 pacientes), respectivamente. Para la variable de MACE ampliado (añadiendo hospitalización por insuficiencia cardiaca o evento tromboembólico), la HR fue de 0,96 (IC 95%: 0,84 a 1,10) (3).

En el análisis global de seguridad para la población de seguridad agrupada de pacientes en diálisis (N=3902), la incidencia de EA totales surgidos durante el tratamiento fue elevada y similar en ambos brazos, registrándose en el 87,9% (1712/1947) de los pacientes tratados con vadadustat frente al 88,9% (1739/1955) de los tratados con darbepoetina alfa. Los SAE ocurrieron en el 54,5% (1062/1947) de los pacientes en el grupo de vadadustat frente al 58,2% (1137/1955) en el de darbepoetina alfa. La incidencia de SAE con desenlace mortal afectó al 14,4% (281/1947) frente al 15,0% (294/1955) de los pacientes, respectivamente. Por su parte, la interrupción del tratamiento debida a cualquier EA en esta población

de seguridad tratada fue del 4,9% (96/1947) con vadadustat frente al 1,1% (22/1955) con darbepoetina alfa. Adicionalmente, en la población aleatorizada total (N=3923), las interrupciones permanentes de tratamiento categorizadas por toxicidad inaceptable, intolerancia o EA se notificaron en el 5,8% (114/1958) de los pacientes en el brazo de vadadustat frente al 3,1% (61/1965) en el de darbepoetina alfa a nivel agrupado, correspondiendo al 8,3% (15/181) frente al 3,2% (6/188) en el estudio CI-0016 y al 5,6% (99/1777) frente al 3,1% (55/1777) en el CI-0017 (3).

Los EA más frecuentes (notificados en ≥10% de los pacientes en alguno de los grupos de tratamiento en el estudio principal en diálisis de mantenimiento CI-0017) fueron hipertensión (10,6% con vadadustat frente a 13,8% con darbepoetina alfa), diarrea (13,0% frente a 10,1%), neumonía (11,0% frente a 9,7%) e hiperpotasemia (9,0% frente a 10,8%). En el estudio CI-0016, en pacientes con inicio reciente de diálisis, los EA más habituales incluyeron hipertensión (16,2% frente a 12,9%) y diarrea (10,1% frente a 9,7%), respectivamente. Otros EA notificados con una frecuencia ≥5% en la población tratada incluyeron sobrecarga de fluidos (8,8% frente a 9,8%), cefalea (9,0% frente a 7,6%), náuseas (8,4% frente a 7,6%), hipotensión (8,3% frente a 8,0%), caídas (8,5% frente a 9,0%), vómitos (6,8% frente a 7,0%), complicaciones asociadas a la diálisis (5,6% frente a 6,9%), trombosis de la fístula arteriovenosa (6,0% frente a 4,4%) y disnea (5,2% frente a 6,7%), reflejando un patrón global consistente con la elevada carga de comorbilidad de la población con enfermedad renal crónica avanzada en diálisis (3).

El programa paralelo PRO2TECT (estudios CI-0014 y CI-0015), realizado en 3476 pacientes con ERC no dependientes de diálisis, demostró no inferioridad hematológica pero no alcanzó la no inferioridad cardiovascular, asociándose vadadustat a un incremento del riesgo de MACE en esa población (HR: 1,17; IC 95%: 1,01 a 1,36). Por este motivo, la indicación autorizada en la Unión Europea quedó restringida exclusivamente a pacientes adultos sometidos a diálisis crónica de mantenimiento, siendo los estudios del programa INNO2VATE la evidencia pivotal directamente aplicable (3).

Esta discrepancia pronóstica observada entre los programas PRO2TECT e INNO2VATE constituye uno de los elementos centrales en la valoración crítica de la evidencia de vadadustat, condicionando su posicionamiento terapéutico en el manejo de la anemia en la ERC. Inicialmente, el plan de desarrollo clínico pretendía abarcar todo el espectro de la patología; sin embargo, en los pacientes no dependientes de diálisis (programa PRO2TECT), vadadustat no demostró no inferioridad cardiovascular frente a darbepoetina alfa, registrándose un incremento estadísticamente significativo del riesgo de MACE. Dicho exceso de riesgo cardiovascular estuvo notablemente acentuado en las regiones fuera de Estados Unidos (Europa y resto del mundo), donde la HR para MACE alcanzó 1,30 (IC 95%: 1,05 a 1,62), lo que coincidió con objetivos diana de hemoglobina más elevados por protocolo (10 a 12 g/dl) y con una mayor incidencia de infartos agudos de miocardio no mortales y muertes por causas no cardiovasculares en el brazo experimental. Este fenómeno reproduce patrones de discordancia clínica previamente observados en el desarrollo de otros estimuladores de la eritropoyesis (como aconteció con peginesatide en los programas EMERALD y PEARL) y subraya la particular vulnerabilidad vascular del paciente urémico prediálisis. Por consiguiente, la decisión regulatoria europea de restringir la indicación exclusivamente a pacientes sometidos a diálisis crónica de mantenimiento queda plenamente justificada, delimitando su uso al único escenario donde se constató un perfil de seguridad cardiovascular no inferior al de los AEE tradicionales.

En el análisis metodológico de los ensayos del programa INNO2VATE deben tenerse en cuenta diversos aspectos que condicionan la solidez y la extrapolación de los resultados clínicos. Aunque la aleatorización y la adjudicación central y ciega de los eventos MACE por un comité independiente aportan rigor a la variable de seguridad cardiovascular, ambos estudios se diseñaron de forma abierta. Si bien esta aproximación metodológica se justificó por la complejidad operativa

de enmascarar pautas con vías de administración divergentes (oral diaria frente a inyecciones parenterales) y la necesidad de continuos ajustes de dosis guiados por valores de laboratorio, la ausencia de enmascaramiento introduce un riesgo intrínseco de sesgo en la notificación de EA subjetivos y en las decisiones médicas sobre terapias concomitantes. De manera especialmente relevante, el diseño abierto impidió llevar a cabo una evaluación rigurosa y no sesgada de las variables de resultados reportados por los pacientes (*Patient-Reported Outcomes*, PRO, por sus siglas en inglés), tales como la calidad de vida relacionada con la salud o la fatiga, lo que limita la capacidad de cuantificar el beneficio sintomático real percibido por el paciente frente a los tratamientos estándar.

Otra incertidumbre metodológica y asistencial radica en la cinética inicial de la hemoglobina observada durante la fase de conversión en el estudio CI-0017. El protocolo clínico estableció una dosis de inicio uniforme de 300 mg/día de vadadustat y restringió las modificaciones de dosis durante las primeras cuatro semanas. Esta pauta rígida derivó en un descenso transitorio de la concentración de hemoglobina en aquellos pacientes que procedían de dosis basales elevadas de AEE (>90 U/kg/semana), quienes experimentaron caídas más pronunciadas y prolongadas, requiriendo entre 16 y 20 semanas para estabilizarse dentro del rango diana tras los ajustes escalonados de dosis. Esta cinética desfavorable en la transición motivó una mayor necesidad de terapia de rescate con AEE y de transfusiones de concentrados de hematíes en el brazo de vadadustat durante los primeros meses, evidenciando que el esquema de conversión utilizado en INNO2VATE, basado en una dosis inicial fija y restricciones iniciales para el ajuste posológico, podría resultar insuficiente para compensar la retirada de dosis altas de eritropoyetina exógena y señalando la necesidad de un seguimiento analítico estrecho en la práctica clínica para prevenir caídas bruscas de hemoglobina. Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia de realizar un seguimiento clínico y analítico adecuado durante la transición desde AEE a vadadustat, especialmente en pacientes previamente expuestos a dosis elevadas de AEE, así como de proporcionar información adecuada al paciente sobre la posible evolución inicial de los niveles de hemoglobina a lo largo de este periodo.

Por otra parte, la validez externa de los resultados se encuentra condicionada por las características de la cohorte evaluada. En el programa INNO2VATE, más del 90% de los pacientes se encontraban en hemodiálisis hospitalaria, existiendo una representación muy minoritaria de diálisis peritoneal (alrededor del 8%) y una ausencia de datos en hemodiálisis domiciliaria. Esta marcada asimetría limita la robustez de la evidencia disponible en diálisis peritoneal y hemodiálisis domiciliaria respecto a la disponible en hemodiálisis hospitalaria, un entorno donde los AEE parenterales se administran habitualmente por el personal de enfermería a través del circuito del dializador sin exigir un esfuerzo activo al paciente. En este contexto, la conveniencia teórica de la vía oral queda relativizada, mientras que en las modalidades domiciliarias —donde evitar inyecciones podría representar una ventaja asistencial— los datos siguen siendo escasos. El estudio CI-0016 excluyó a pacientes con resistencia documentada a los AEE; sin embargo, este criterio de exclusión no estuvo presente en el estudio CI-0017, que representó más del 90% de la población incluida en el programa INNO2VATE. Por tanto, la evidencia disponible no permite establecer una eficacia diferencial de vadadustat en pacientes con verdadera hiporrespuesta o resistencia a los AEE. Si bien los inhibidores de HIF-PH presentan un atractivo biológico potencial por su efecto sobre el metabolismo del hierro y la hepcidina, algunos análisis exploratorios han evaluado la posible influencia de la inflamación sobre la respuesta al tratamiento. No obstante, estos hallazgos requieren confirmación prospectiva y la falta de datos directos en pacientes con verdadera refractariedad clínica impide asumir una superioridad terapéutica de vadadustat en este subgrupo complejo de pacientes.

Asimismo, deben considerarse la duración del seguimiento y las interacciones posológicas. La mediana de exposición en los ensayos pivotales (entre 1,2 y 1,7 años) resulta acotada para una patología irreversible que precisa tratamiento crónico de por vida. Dado que vadadustat modula un factor de transcripción nuclear pleiotrópico con repercusión en

vías de angiogénesis, permeabilidad vascular y crecimiento celular, persisten interrogantes teóricos a largo plazo sobre su impacto acumulativo en retinopatías proliferativas, remodelado cardiovascular y riesgo de procesos neoplásicos, requiriéndose una farmacovigilancia continuada en condiciones reales de uso. Finalmente, la formulación oral diaria presenta requerimientos específicos de administración: debe separarse al menos una hora antes de la toma de suplementos de hierro oral o quelantes de fosfato con hierro, y al menos una hora antes o dos horas después de quelantes que contienen cationes multivalentes como calcio, magnesio o aluminio. Estas restricciones suponen una complejidad posológica añadida en una población polimedicada y con elevada carga de comprimidos, lo que podría comprometer la adherencia terapéutica a largo plazo en comparación con los esquemas parenterales convencionales.

Respecto a los comparadores de vadadustat en el presente informe, los AEE han constituido durante más de dos décadas el tratamiento de referencia para la anemia asociada a ERC. Su utilización está respaldada por múltiples ensayos clínicos y por más de dos décadas de experiencia clínica. Estudios históricos como Normal Hematocrit Study, CHOIR y TREAT demostraron que la corrección de la anemia mediante AEE permite incrementar y mantener los niveles de hemoglobina y reducir las necesidades transfusionales, pero también que la normalización completa de los niveles de hemoglobina se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular, particularmente en términos de ictus, trombosis y otros eventos vasculares. Estos hallazgos condicionaron el establecimiento de objetivos terapéuticos más conservadores que continúan vigentes en las recomendaciones actuales de KDIGO (1,2,5,13–15).

Las diferencias de eficacia entre epoetina alfa, epoetina beta, darbepoetina alfa y metoxi-polietilenglicol epoetina beta se consideran reducidas cuando se utilizan dosis equipotentes y con objetivos de hemoglobina comparables. Las principales diferencias entre estos tratamientos radican en sus características farmacocinéticas y en la frecuencia de administración. Mientras que epoetina alfa y epoetina beta requieren administraciones más frecuentes, darbepoetina alfa y metoxi-polietilenglicol epoetina beta permiten pautas más espaciadas. En la práctica clínica actual constituyen las principales opciones terapéuticas utilizadas en pacientes con anemia asociada a ERC sometidos a diálisis y representan el principal estándar terapéutico frente al que deben interpretarse los resultados de vadadustat (1,2).

Roxadustat fue el primer HIF-PHI autorizado en la UE para el tratamiento de la anemia asociada a ERC. Su desarrollo clínico fase III incluyó ocho ensayos clínicos pivotales realizados en pacientes dependientes y no dependientes de diálisis. En pacientes sometidos a diálisis, la evidencia principal procede de los estudios HIMALAYAS, ROCKIES, SIERRAS y PYRENEES, que incluyeron conjuntamente aproximadamente 4700 pacientes. En estos estudios, roxadustat demostró no inferioridad frente epoetina alfa y, en el caso del estudio PYRENEES, frente a epoetina alfa o darbepoetina alfa tanto en la corrección de la anemia como en el mantenimiento de los niveles de hemoglobina. En el estudio ROCKIES, la diferencia ajustada en el cambio de hemoglobina respecto al valor basal fue de 0,14 g/dL (IC95%: 0,03 a 0,25) a favor de roxadustat, mientras que en SIERRAS y PYRENEES también se alcanzaron los criterios preespecificados de no inferioridad (4,16–18).

Desde el punto de vista de la seguridad, el desarrollo clínico de roxadustat mostró un perfil global comparable al de los AEE en pacientes sometidos a diálisis. Sin embargo, durante la evaluación regulatoria se identificaron incertidumbres relacionadas con determinados eventos cardiovasculares y tromboembólicos. Destacó un aumento de trombosis venosa profunda, trombosis del acceso vascular, crisis convulsivas y sepsis respecto a algunos comparadores, así como incertidumbre sobre el impacto cardiovascular en determinados subgrupos. Además, los datos disponibles no permitieron demostrar ventajas clínicamente relevantes frente a los AEE tradicionales en variables como calidad de vida, necesidad de transfusiones o supervivencia. A diferencia de vadadustat, roxadustat dispone de autorización europea tanto en pacientes dependientes como no dependientes de diálisis (4,16).

La evidencia comparativa directa disponible para vadadustat procede principalmente del programa fase III INNO2VATE, en el que se comparó frente a darbepoetina alfa en pacientes con anemia asociada a ERC sometidos a diálisis. En los estudios CI-0016 y CI-0017, vadadustat demostró no inferioridad frente a darbepoetina alfa tanto para las variables

hematológicas como para la variable principal de seguridad cardiovascular (MACE). Adicionalmente, se dispone de evidencia procedente del estudio fase 3b FO2CUS, en el que vadadustat administrado tres veces por semana demostró no inferioridad frente a metoxi-polietilenglicol epoetina beta (CERA) para el mantenimiento de los niveles de hemoglobina en pacientes con ERC dependiente de diálisis.

El estudio FO2CUS fue un ensayo fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, abierto y de no inferioridad que incluyó 456 pacientes con ERC dependiente de diálisis previamente tratados con metoxi-polietilenglicol epoetina beta (CERA). Los pacientes fueron asignados a vadadustat administrado tres veces por semana (dosis inicial de 600 mg o 900 mg en función de la dosis basal de CERA) o a continuar el tratamiento con el comparador activo. Vadadustat demostró no inferioridad para el cambio en la concentración de Hb tanto durante el periodo de evaluación primario como secundario, con diferencias ajustadas entre tratamientos de −0,33 g/dL (IC95%: −0,53 a −0,13) y −0,33 g/dL (IC95%: −0,56 a −0,09), respectivamente. Las concentraciones medias de Hb se mantuvieron estables durante el seguimiento, observándose únicamente un descenso inicial discreto en el grupo que recibió la dosis de inicio más baja de vadadustat, que se estabilizó hacia la semana 12. Asimismo, la necesidad de tratamiento de rescate con AEE fue menor en los grupos tratados con vadadustat que en el grupo tratado con CERA durante los periodos de evaluación primario y secundario (14,2% y 7,3% frente a 27,7% y 16,2%, respectivamente), mientras que las tasas de transfusión fueron bajas y similares entre grupos (2,7% frente a 4,0%). Desde el punto de vista de la seguridad, la incidencia de EA y SAE fue comparable entre los grupos de tratamiento, sin identificarse nuevas señales relevantes de seguridad (19).

No se identificaron comparaciones directas entre vadadustat y roxadustat, la evidencia comparativa disponible procede fundamentalmente de comparaciones indirectas ajustadas mediante redes de metaanálisis (network meta-analysis, NMA). Entre ellas destaca un NMA que incluyó los programas fase III de los tres HIF-PHI con mayor desarrollo clínico internacional (vadadustat, roxadustat y daprodustat), evaluando de forma independiente pacientes dependientes y no dependientes de diálisis. Los desenlaces analizados incluyeron el cambio de hemoglobina respecto al valor basal, la aparición de eventos cardiovasculares mayores (MACE) y variables de calidad de vida medidas mediante el cuestionario SF-36 Vitality (20).

En la población no dependiente de diálisis, la comparación indirecta no identificó diferencias clínicamente relevantes entre vadadustat, roxadustat y daprodustat respecto al cambio de hemoglobina ni al riesgo de MACE. En la comparación específica entre roxadustat y vadadustat, la diferencia estimada en hemoglobina fue de 0,00 g/dL (ICr95%: -0,22 a 0,22), mientras que para MACE la HR estimada fue de 0,76 (ICr95%: 0,50 a 1,16), sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos (20).

En la población dependiente de diálisis, la misma comparación indirecta sugirió que daprodustat y roxadustat podrían asociarse a incrementos de hemoglobina numéricamente superiores a los observados con vadadustat. Sin embargo, no se observaron diferencias consistentes ni clínicamente concluyentes en términos de seguridad cardiovascular. Los autores concluyeron que las diferencias observadas entre los distintos HIF-PHI eran de magnitud reducida y que la evidencia disponible no permitía establecer superioridad clínica de ninguno de ellos sobre los demás (20).

De forma complementaria, una red de metaanálisis más reciente que incluyó seis HIF-PHI (roxadustat, vadadustat, daprodustat, molidustat, enarodustat y desidustat) y más de 32000 pacientes procedentes de 45 ensayos clínicos aleatorizados confirmó la ausencia de diferencias robustas y consistentes entre los distintos HIF-PHI en los principales desenlaces cardiovasculares. Aunque algunos análisis posicionaron a roxadustat y daprodustat ligeramente por delante de vadadustat en determinadas variables hematológicas, los autores concluyeron que la incertidumbre estadística y la heterogeneidad entre estudios limitaban la interpretación de estos hallazgos (21).

La interpretación de estas comparaciones indirectas debe realizarse con cautela debido a varias limitaciones metodológicas. En primer lugar, los distintos programas de desarrollo utilizaron comparadores activos diferentes, incluyendo darbepoetina alfa y epoetina alfa, lo que dificulta la homogeneidad de la red comparativa. En segundo lugar, existieron diferencias relevantes entre las poblaciones incluidas en los distintos estudios, especialmente en la

proporción de pacientes con diálisis incidente o prevalente, el uso previo de AEE y los niveles basales de hemoglobina. Asimismo, las definiciones de algunas variables de eficacia y los periodos de evaluación no fueron completamente homogéneos entre los programas clínicos de los distintos HIF-PHI. Estas diferencias reducen la robustez de las comparaciones indirectas y aumentan la incertidumbre asociada a los resultados obtenidos (20,21).

Las recomendaciones más recientes de KDIGO consideran que tanto los AEE como los HIF-PHI son opciones eficaces para el tratamiento de la anemia asociada a ERC. No obstante, KDIGO continúa recomendando los AEE como tratamiento de primera línea debido a la mayor experiencia clínica acumulada y a las incertidumbres todavía existentes respecto a algunos aspectos de seguridad cardiovascular y metodológicos de los estudios con HIF-PHI, recomendación sustentada en un nivel de evidencia bajo (2D) (1,2).

Las guías reconocen que roxadustat, daprodustat (sin indicación autorizada en la UE) y vadadustat han demostrado una eficacia hematológica comparable a la de los AEE en los ensayos clínicos disponibles, aunque la evidencia actual no permite establecer una superioridad clínica clara de los HIF-PHI frente a los AEE. En el contexto europeo, ERBP considera que tanto los AEE como los HIF-PHI autorizados por la EMA pueden considerarse opciones terapéuticas para el tratamiento de la anemia asociada a ERC, manteniendo los AEE su papel como tratamiento de referencia y quedando los HIF-PHI como una alternativa cuando se considere clínicamente apropiado (1,2,22).

1 **Tabla 1.** Comparadores clínicamente relevantes

Nombre	Vadadustat (Vafseo®) (10)	Roxadustat (Evrenzo®) (23)	Darbepoetina alfa (Aranesp ®) (24)	Epoetina alfa y biosimilares (Binocrit ®) (25)	Metoxipropilenglicol epoetina beta (Mircera®) (26)	Epoetina beta (NeoRecormon®) (27)
Presentación	Vadadustat 150, 300, 450 mg comprimidos recubiertos con película	Roxadustat 20, 50, 70, 100, 150 mg comprimidos recubiertos con película	Darbepoetina alfa 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300, 500 microgramos solución inyectable en viales, plumas y jeringas precargadas	Epoetina alfa y biosimilares 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	Metoxipropilenglicol epoetina beta 30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200, 250, 360 microgramos solución inyectable en jeringa precargada	Epoetina beta 500, 2.000, 3.000, 4.000, 5.000, 6.000, 10.000, 20.000, 30.000 UI solución inyectable en jeringa precargada
Posología y vía de administración	La dosis inicial recomendada es de 300 mg una vez al día. No se debe aumentar la dosis con una frecuencia superior a una vez cada 4 semanas. Las reducciones de dosis se pueden realizar con mayor frecuencia.	La dosis inicial recomendada de roxadustat es 70 mg tres veces a la semana en pacientes menores de 100kg y de 100 mg tres veces a la semana, en el caso de los pacientes que pesan 100 kg o más.	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	Vadadustat está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica (ERC) en adultos en diálisis de mantenimiento crónica.	Roxadustat está indicado en: para el tratamiento de pacientes adultos con anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica (ERC).	Darbepoetina alfa está indicado en: Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en adultos y pacientes pediátricos Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con tumores no	Epoetina alfa está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica (IRC): en adultos y niños de 1 a 18 años en hemodiálisis y en pacientes adultos en diálisis peritoneal en adultos con insuficiencia renal que aún no se	Metoxipropilenglicol epoetina beta está indicado en: Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes adultos. Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes	Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica en pacientes adultos y pediátricos

			mieloides tratados con quimioterapia	someten a diálisis para el tratamiento de la anemia grave de origen renal acompañada de síntomas clínicos en los pacientes	pediátricos desde 3 meses a menores de 18 años de edad que se están cambiando desde otro agente estimulante de la eritropoyesis (AEE) después de que su nivel de hemoglobina se haya estabilizado con el AEE anterior	
Características diferenciales	-	-	Conservar en nevera	Conservar en nevera	Conservar en nevera	Conservar en nevera

2

4.- Conclusión

Vadadustat está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática asociada a ERC en adultos sometidos a diálisis crónica de mantenimiento. La eficacia y seguridad se evaluaron principalmente en el programa fase III INNO2VATE, compuesto por los estudios CI-0016 y CI-0017, que compararon vadadustat frente a darbepoetina alfa en pacientes con anemia asociada a ERC en diálisis. En ambos estudios, vadadustat demostró no inferioridad frente a darbepoetina alfa para la corrección y mantenimiento de los niveles de hemoglobina. En el estudio CI-0016, la diferencia ajustada en el cambio de hemoglobina durante el periodo de evaluación primaria fue de -0,31 g/dL (IC95%: -0,53 a -0,10), mientras que en el estudio CI-0017 fue de -0,17 g/dL (IC95%: -0,23 a -0,10), manteniéndose dentro del margen de no inferioridad preespecificado en ambos ensayos. Asimismo, los resultados observados fueron consistentes durante el periodo de evaluación secundaria y en los principales subgrupos analizados.

Respecto a la seguridad cardiovascular, variable considerada especialmente relevante en esta población, vadadustat demostró no inferioridad frente a darbepoetina alfa para la variable principal de seguridad cardiovascular (MACE). En el análisis agrupado de seguridad del programa INNO2VATE, la incidencia de MACE fue del 18,2% con vadadustat frente al 19,3% con darbepoetina alfa (HR 0,96; IC95%: 0,83 a 1,11). La incidencia de mortalidad por todas las causas, infarto agudo de miocardio no mortal e ictus no mortal fue comparable entre ambos grupos. La incidencia global de EA y SAE fue similar entre tratamientos, aunque se observó una mayor frecuencia de interrupciones permanentes del tratamiento con vadadustat en comparación con darbepoetina alfa.

La evidencia disponible presenta algunas limitaciones relevantes, entre ellas destacan el diseño abierto de los estudios pivotales, la limitada representación de pacientes en diálisis peritoneal o hemodiálisis domiciliaria y la incertidumbre derivada de la divergencia observada entre los programas INNO2VATE y PRO2TECT, este último asociado a un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes no dependientes de diálisis. No obstante, el programa INNO2VATE en pacientes con anemia asociada a ERC en diálisis proporciona evidencia comparativa directa frente a un AEE ampliamente utilizado en la práctica clínica como es la darbepoetina alfa.

Los AEE (epoetina alfa y sus biosimilares, epoetina beta, darbepoetina alfa y metoxi-polietilenglicol epoetina beta) continúan constituyendo el tratamiento de referencia para la anemia asociada a ERC. La evidencia comparativa directa disponible para vadadustat procede fundamentalmente del programa INNO2VATE frente a darbepoetina alfa, existiendo además evidencia adicional procedente del estudio fase 3b FO2CUS frente a metoxi-polietilenglicol epoetina beta. No se dispone de comparaciones directas frente a roxadustat, y las comparaciones indirectas disponibles no identifican diferencias clínicamente relevantes ni consistentes entre ambos tratamientos para las principales variables de eficacia y seguridad, aunque dichas comparaciones tienen importantes limitaciones metodológicas.

En conjunto, vadadustat demuestra una eficacia hematológica y una seguridad cardiovascular no inferiores a las observadas con darbepoetina alfa en pacientes adultos con anemia asociada a ERC sometidos a diálisis crónica de mantenimiento. Respecto a los AEE convencionales (epoetina alfa y sus biosimilares, epoetina beta, darbepoetina alfa y metoxi-polietilenglicol epoetina beta), vadadustat constituye una opción terapéutica de administración oral que ha demostrado una eficacia hematológica y una seguridad cardiovascular no inferiores a las observadas con darbepoetina alfa. Aunque existe evidencia comparativa adicional frente a metoxi-polietilenglicol epoetina beta, la mayor parte de la evidencia que sustenta la indicación autorizada y la evaluación de la seguridad cardiovascular procede de los estudios pivotales realizados frente a darbepoetina alfa. Respecto a roxadustat, la ausencia de comparaciones directas y las limitaciones de las comparaciones indirectas disponibles impiden establecer diferencias clínicamente relevantes entre ambos tratamientos, por lo que vadadustat puede considerarse una opción terapéutica adicional. La elección entre las opciones disponibles deberá individualizarse en función de las características clínicas del paciente, la experiencia de uso acumulada, las características de administración de cada tratamiento y los criterios de utilización establecidos en la práctica clínica.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEEH), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) y la Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha contra las Enfermedades del Riñon (ALCER) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Del Vecchio L, Cases A, Eisenga MF, Małyszko J, Barratt J, Bolignano D. KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD): a commentary from the European Renal Best Practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant. 1 de agosto de 2026;41(8):1554-72. doi:10.1093/ndt/gfag014

2. Levin et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. abril de 2024;105(4S):S117-314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018 PubMed PMID: 38490803.

3. European Assessment Report vadadustat (Vafseo®) EMEA/H/C/005131/0000 [Internet]. [citado 13 de agosto de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vafseo-epar-public-assessment-report_en.pdf

4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Roxadustat (Evrenzo®) en anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica. PT 78-2022/V1/24102022 [Internet]. [citado 12 de agosto de 2026]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT-78-2022-Evrenzo-roxadustat.pdf

5. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant. 1 de enero de 2004;19(1):121-32. doi:10.1093/ndt/gfg458

6. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. PLOS ONE. 2 de enero de 2014;9(1):e84943. doi:10.1371/journal.pone.0084943

7. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. J Am Soc Nephrol JASN. 28 de septiembre de 2012;23(10):1631-4. doi:10.1681/ASN.2011111078 PubMed PMID: 22935483; PubMed Central PMCID: PMC3458456.

8. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. Front Med. 26 de marzo de 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.642296

9. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, Awad A, Block GA, Bacci MR, et al. Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. N Engl J Med. 29 de abril de 2021;384(17):1601-12. doi:10.1056/NEJMoa2025956

10. Ficha Tecnica vadadustat (Vafseo®) [Internet]. [citado 13 de agosto de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/vafseo-epar-product-information_es.pdf

11. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, Agarwal R, Arnold S, Bako G, et al. Vadadustat in Patients with Anemia and Non–Dialysis-Dependent CKD. N Engl J Med. 28 de abril de 2021;384(17):1589-600. doi:10.1056/NEJMoa2035938

12. Sarnak MJ, Agarwal R, Boudville N, Chowdhury PCP, Eckardt KU, Gonzalez CR, et al. Vadadustat for treatment of anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease receiving peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant. 24 de abril de 2023;38(10):2358-67. doi:10.1093/ndt/gfad074 PubMed PMID: 37096396; PubMed Central PMCID: PMC10539221.

13. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The Effects of Normal as Compared with Low Hematocrit Values in Patients with Cardiac Disease Who Are Receiving Hemodialysis and Epoetin. N Engl J Med. 27 de agosto de 1998;339(9):584-90. doi:10.1056/NEJM199808273390903

14. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 16 de noviembre de 2006;355(20):2085-98. doi:10.1056/NEJMoa065485

15. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, Zeeuw D de, Eckardt KU, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 19 de noviembre de 2009;361(21):2019-32. doi:10.1056/NEJMoa0907845

16. European Assessment Report roxadustat (Evrenzo®) EMEA/H/C/004871/0000 [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report_en.pdf

17. Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, Escudero ET, Rastogi A, Van BP, 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 JASN. abril de 2022;33(4):850-66. doi:10.1681/ASN.2020111638 PubMed PMID: 35361724; PubMed Central PMCID: PMC8970450.

18. Barratt J, Andric B, Tataradze A, Schömig M, Reusch M, Valluri U, 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. 1 de septiembre de 2021;36(9):1616-28. doi:10.1093/ndt/gfab191

19. Toka HR, Bernardo M, Burke SK, Luo W, Manllo-Karim R, Ullah I, et al. Vadadustat Three Times Weekly in Patients With Anemia Due to Dialysis-Dependent CKD. Am J Kidney Dis. 1 de abril de 2025;85(4):454-464.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2024.09.006

20. Sackeyfio A, Lopes RD, Kovesdy CP, Cases A, Mallett SA, Ballew N, et al. Comparison of outcomes on hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHIs) in anaemia associated with chronic kidney disease: network meta-analyses in dialysis and non-dialysis dependent populations. Clin Kidney J. 1 de enero de 2024;17(1):sfad298. doi:10.1093/ckj/sfad298

21. Nasiri H, Mirmazhari A, Mirzakhani L, Asgarian P, Gholibeigi A, Ghandali T, et al. Network meta-analysis of HIF-prolyl hydroxylase inhibitors for anemia in dialysis-dependent and non-dialysis CKD: effects on hemoglobin, iron markers, and adverse clinical outcomes. BMC Nephrol. 14 de noviembre de 2025;26(1):638. doi:10.1186/s12882-025-04561-x

22. Stoumpos S, Crowe K, Sarafidis P, Barratt J, Bolignano D, Del Vecchio L, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors for anaemia in chronic kidney disease: a clinical practice document by the European Renal Best Practice board of the European Renal Association. Nephrol Dial Transplant. 1 de octubre de 2024;39(10):1710-30. doi:10.1093/ndt/gfae075

23. FICHA TECNICA EVRENZO® 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211574004/FT_1211574004.html

24. FICHA TECNICA ARANESP® 20 microgramos SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01185047/FT_01185047.html

25. FICHA TECNICA BINOCRIT®, 6000 UI/0,6 ml, SOLUCION INYECTABLE EN UNA JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07410012/FT_07410012.html

26. FICHA TECNICA MIRCERA® 360 microgramos/0,6 ml SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07400021/FT_07400021.html

27. FICHA TECNICA NEORECORMON® 3000 UI SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97031032/FT_97031032.html