

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020\_107: Roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

05.08.2022

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Vurdering av Evrenzo

### Hva er Evrenzo?

Evrenzo er et legemiddel som skal brukes av voksne som har en kronisk nyresykdom og for få friske røde blodceller (anemi). Evrenzo er en tablett som tas tre dager i uken.

### Hvor alvorlig er anemi ved kronisk nyresykdom?

Anemi påvirker livskvaliteten ved at man blir slapp, kortpustet, svimmel, får hurtig puls og blir blek. Har man anemi over lengre tid kan det føre til hjerteproblemer. Pasientene er avhengig av livslang behandling for å ha nok friske røde blodceller.

### Hvem kan få behandling med Evrenzo?

Mange pasienter med kronisk nyresykdom må gå på dialyse for å rense nyrene for avfallsstoffer. Evrenzo vil kunne gis til pasienter med anemi som ikke er avhengige av dialyse eller pasienter som nettopp har begynt med dialysebehandling. Legemiddelet vil i hovedsak gis til pasienter som ikke har fått behandling for anemien tidligere. Dette vil tilsvare i underkant av 200 nye pasienter i året.

### Hvilken nytte har Evrenzo?

Ved å øke hemoglobin, som er det oksygenbærende proteinet i røde blodceller, og antall røde blodceller vil roksadustat forbedre symptomene hos pasienter med anemi. Evrenzo er behandling med tabletter, i motsetning til dagens standardbehandling som gis gjennom en vene på sykehus eller ved en liten sprøyte i huden hjemme.

### Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Evrenzo ved anemi hos pasienter med kronisk nyresvikt er undersøkt i flere kliniske studier på pasienter som var dialyseavhengige og pasienter som ikke var avhengig av dialyse. I studiene fikk pasientene enten behandling med roksadustat eller dagens behandling som er erythropoietimerende midler.

For pasienter som var avhengig av dialyse ble det undersøkt hvor mange pasienter som fikk endring i hemoglobin-respons de første 24 ukene og hvor godt hemoglobin-nivået holdt seg over tid. For pasienter som ikke var avhengig av dialyse ble det undersøkt hvor mange som oppnådde hemoglobin-respons i løpet av de første 24 ukene.

Evrenzo viste seg å ha like god effekt som dagens standardbehandling til å oppnå og opprettholde ønsket hemoglobin-nivå. Antall pasienter som opplevde bivirkninger var sammenlignbart mellom Evrenzo og dagens standardbehandling.

### Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiene og sammenlikningene som legemiddelfirmaet Astellas Pharma Europe BV har gjort. Det er positivt at det er gjort flere store kliniske studier hvor Evrenzo er sammenlignet med det som er dagens behandling for norske pasienter. Måten Evrenzo fungerer på er en

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er anemi ved kronisk nyresykdom? Du kan lese om anemi og kronisk nyresykdom på [helsenorge.no](http://www.helsenorge.no):  
[www.helsenorge.no/sykdom/blod-og-lymfe/jernmangelanemi/](http://www.helsenorge.no/sykdom/blod-og-lymfe/jernmangelanemi/)  
<https://www.helsenorge.no/sykdom/nyrer-og-urinveier/nyresykdom-kronisk/>

helt ny metode, slik at det fortsatt mangler dokumentasjon på effekt og bivirkninger ved bruk av behandlingsmetoden over lengre tid.

**Hva koster Evrenzo?**

Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler vurderer og forhandler om priser for medisiner som skal brukes på sykehus, og de vil skrive et eget notat om kostnaden for Evrenzo

**Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?**

I denne saken har Legemiddelverket ikke vurdert forholdet mellom nytte og kostnad for Evrenzo. Vi har bare vurdert om Evrenzo er like bra og trygt å bruke som dagens standardbehandling med erytropoiestimulerende midler. Klinikere Legemiddelverket har snakket med, vurderer at det er positivt med et alternativ hvor behandlingen kan tas i tablettform, istedenfor sprøyter og infusjon.

**Hvem avgjør om Evrenzo skal tas i bruk?**

Legemiddelverkets rolle i denne saken er å vurdere om den nye medisinen er like bra og trygg å bruke som de medisinene som allerede er i bruk. Sykehusinnkjøp vurderer kostnadene. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, fattet den endelige beslutningen om Evrenzo blir innført til bruk i norske sykehus.

# Innholdsfortegnelse

FORORD .....	2
VURDERING AV EVRENZO .....	3
INNHOLDSFORTEGNELSE.....	5
LOGG .....	6
ORDLISTE .....	8
<b>1 BAKGRUNN .....</b>	<b>9</b>
1.1 Problemstilling .....	9
1.2 Kronisk nyresykdom .....	9
1.2.1 Anemi ved kronisk nyresykdom .....	9
1.2.2 Pasientgrunnlag .....	10
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap .....	11
1.4 Behandling av anemi ved kronisk nyresykdom .....	11
1.4.1 Behandling med roksadustat .....	11
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis .....	12
1.4.3 Plassering av roksadustat i behandlingstilbudet .....	13
1.4.4 Komparator .....	13
1.4.5 Behandling med darbepoetin alfa.....	13
1.4.6 Behandling med epoetin zeta .....	14
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT.....</b>	<b>16</b>
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier .....	17
<b>3 PICO .....</b>	<b>19</b>
3.1 Pasientpopulasjon .....	19
3.2 Intervensjon .....	22
3.3 Komparator .....	24
3.4 Utfallsmål.....	26
3.4.1 Effekt .....	26
3.4.2 Bivirkninger .....	32
<b>4 OPPSUMMERING.....</b>	<b>35</b>
REFERANSER .....	36
APPENDIKS 1 – BIVIRKNINGER .....	38

## Logg

<b>Bestillings-ID:</b>	<i>ID2020_107: Roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)*</i>
<b>Ordlyd i bestilling:</b>	En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for roksadustat til behandling av voksne med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Astellas Pharma Europe BV
<b>Preparat:</b>	Evrenzo
<b>Virkestoff:</b>	Roksadustat
<b>Indikasjon:</b>	Behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)
<b>ATC-nr:</b>	B03XA05

### Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet evt. indikasjonsutvidelsen	18-08-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-11-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04-10-2021
Klinikere kontaktet for første gang	04-04-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	28-03-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-

Rapport ferdigstilt:	05-08-2022
Saksbehandlingstid:	278 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 278 dager.
Saksutredere:	Monica Hallem Akerholdt
Kliniske eksperter:	Lasse Gunnar Gøransson Cecilie Margaretha Montgomery Øien
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

\*Oppdatert i samsvar med endelig indikasjonsordlyd

## Ordliste

ACM	Mortalitet av alle årsaker
CKD	Kronisk nyresykdom
DD	Dialyseavhengige pasienter/ Dialysis-dependent
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået European Medicines Agency
ESA	Erytropoiestimulerende midler
FDA	Food and Drug Administration (den amerikanske legemiddelmyndigheten)
IDD	Pasienter nye på dialyse /Incident dialysis dependent
IR	Insidensrate (per 100 pasientår per risiko)
Hb	Hemoglobin
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MACE	Alvorlig kardiovaskulær hendelse (død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og/eller hjerneslag)
MACE+	Alvorlig kardiovaskulær hendelse inkludert sykehusinnleggelse for enten ustabil angina og/eller kongestiv hjertesvikt
MT	Markedsføringstillatelse
NDD	Pasienter ikke avhengig av dialyse/ non-dialysis dependent
SDD	Stabile dialysepasienter



# 1 Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

I denne metodevurderingen vurderes roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi assosiert med kronisk nyresykdom (CKD). Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *vurdering* av relativ effekt og sikkerhet ved bruk av roksadustat i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2020\_107): «En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for roksadustat (Evrenzo) til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS(1)». Bestillingsordlyden har blitt oppdatert i tråd med gjeldene indikasjonordlyd.

Roksadustat fikk markedsføringstillatelse (MT) for aktuell indikasjon 18.08.2021 (2). Legemiddelverkets vurdering er basert på innsendt dokumentasjon fra Astellas Pharma Europe BV (heretter omtalt som Astellas).

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av roksadustat til behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi assosiert med kronisk nyresykdom (CKD) vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

## 1.2 Kronisk nyresykdom

Kronisk nyresykdom defineres som en tilstand der pasienten enten har redusert nyrefunksjon og/eller strukturelle tegn på nyreskade som varer i minst tre måneder. Nyrene mister gradvis evnen til å filtrere avfallsstoffer og overflødig væske fra blodet. Kronisk nyresykdom deles inn i stadium 1-5 basert på glomerulus filtrasjonsrate (GFR) og utvikler seg typisk over flere år med gradvis forverring av nyrefunksjonen på grunn av irreversibelt nefrontap og forhøyet filtrasjon i de gjenværende nefronene. En av de vanligste årsakene til kronisk nyresykdom er dårlig regulert diabetes eller høyt blodtrykk over lengre tid. Ingen behandling kurerer sykdommen, men sykdommen kan bremses, symptomer kan minskes og risikoen for komplikasjoner kan reduseres (3-5).

### 1.2.1 Anemi ved kronisk nyresykdom

Anemi betyr at blodet inneholder for få røde blodceller og at mengden av det oksygenbindende proteinet hemoglobin (Hb) blir lavt. Ved nyresykdom kan det være vanskelig for nyrene å produsere nok av hormonet erythropoietin (EPO) som bidrar til reguleringen av røde blodceller. Derfor rammer anemi gjerne de med kronisk nyresykdom. Generelt diagnostiserer man anemi ved Hb-konsentrasjon <13 g/dL for menn og < 12 g/dL hos kvinner. Typiske symptomer på anemi er slapphet, blekhet, kortpustethet, hurtig puls, svimmelhet, kalde hender og føtter og hodepine. Anemi oppstår gjerne gradvis over tid, og symptomene merkes lite i starten av utviklingen, men tiltar når anemien forverrer seg. Dersom anemien forblir ubehandlet kan det oppstå komplikasjoner som uttalt slapphet og hjerteproblemer. Slike hjerteproblemer kan øke faren for hjertesvikt og hjerteinfarkt, og potensielt tidlig død (6, 7).

## 1.2.2 Pasientgrunnlag

Aktuell pasientgruppe for metodevurderingen er voksne pasienter med anemi på grunn av kronisk nyresykdom, både dialyseavhengige pasienter (DD) og pasienter som ikke er avhengig av dialyse (NDD). Dagens behandling for disse pasientene er erytropoietimulerende legemidler (ESA), se kapittel 1.4.

Ifølge Reseptregisteret var det totalt 4235 brukere av ESA (erythropoietin, darbepoetin alfa eller epoetin zeta) i 2020. Data fra Reseptregisteret kan ikke skille på indikasjon, så det er ikke kjent hvor mange av disse pasientene som får ESA på grunn av renalt betinget anemi.

Omtrent 10 % av Norges befolkning har en form for kronisk nyresykdom (4). Det er likevel stor usikkerhet knyttet til prevalens for kronisk nyresvikt i Norge, deriblant pasienter med anemi. Norsk Nyreregister (NNR) inkluderer pasienter med alvorlig nyresykdom, enten når det blir tatt en diagnostisk nyrebiopsi eller når pasienter er kommet i kronisk nyresykdom stadium 5. Pasienter med tidligere stadier av kronisk nyresykdom er ikke inkludert. Ifølge NNR var det 1 760 dialysepasienter i Norge per 31. desember 2020. For å estimere antall pasienter med kronisk nyresykdom, som ikke er avhengig av dialyse, har Astellas tatt utgangspunkt i tall fra det svenske nyreregisteret, og antatt 6 100 norske NDD-pasienter. Dette gir et anslag på i underkant av 8 000 norske pasienter med kronisk nyresykdom. Astellas har videre anslått at 80 % av DD-pasientene (1400 pasienter) og 24 % av NDD-pasientene (1400 pasienter) har anemi som behandles med ESA, det vil si totalt ca. 2800 pasienter (8). Det er ikke anbefalt å konvertere stabile ESA-pasienter til roksadustat uten medisinsk grunn. Det er derfor primært nydiagnostiserte anemipasienter med kronisk nyresvikt som ikke tidligere er behandlet med ESA som vil kunne være aktuelle for behandling med roksadustat.

I 2020 var det ifølge NNR var det i 483 nye DD-pasienter fordelt på hemodialyse (388) og peritoneal dialyse (145) (9).

Astellas vurderer i innsendt dokumentasjon at ca. 40 av disse 483 pasientene vil være kandidater for roksadustat. Astellas har videre antatt at om lag 10 % av de 1400 NDD-pasientene som årlig behandles med ESA vil være aktuelle som nye pasienter på roksadustat.

Dette vil si at Astellas antar at det årlig vil være ca. 40 nye DD-pasienter og ca. 140 nye NDD-pasienter som vil være aktuelle for roksadustat. I det femte budsjettåret estimerer Astellas at omtrent 740 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling.

Målpopulasjonen kan trolig forventes å øke noe hvis det kommer mer dokumentasjon for konvertering fra ESA til roksadustat for både DD- og NDD-pasienter.

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at når det gjelder DD-pasienter er det det hovedsakelig de som får peritoneal dialyse, som er en hjemmebasert behandling, som er aktuelle for oral behandling med roksadustat. Pasienter som får hemodialyse får mindre gevinst ved å bytte fra ESA-behandling, da de får ESA i forbindelse med dialysebehandlingen. Når det gjelder NDD-pasienter, vil det ifølge klinikere, for mange NDD-pasienter være mer attraktivt med oral behandling enn subkutan behandling. Denne gruppen utgjør hovedandelen av de som starter behandling mot renalt betinget anemi, og potensialet for aktuell medikamentgruppe vil sannsynligvis være størst her.

Klinikere påpeker flere usikkerhetsmomenter i estimeringen av antall pasienter ettersom antall dialysepasienter i Norge forventes å øke og det gjør også ventelistene for nyretransplantasjon. Dette gir økt tid i dialyse og dermed økt behov for behandling av renalt betinget anemi.

## 1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har tidligere vurdert alvorlighetsgraden av anemi ved andre grunnsykdommer, med et varierende spenn.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere relativ effekt og sikkerhet av roksadustat sammenlignet med ESA, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne saken.

## 1.4 Behandling av anemi ved kronisk nyresykdom

### 1.4.1 Behandling med roksadustat

- *Indikasjon*

Behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD).

- *Virkningsmekanisme*

Roksadustat er en hypoksiinduserbar faktor, prolylhydroksylase-hemmer (HIF-PHI). Aktiviteten til HIF-PH-enzymet styrer det intracellulære nivået av HIF, en transkripsjonsfaktor som regulerer uttrykket til gener som er involvert i erythropoies (produksjon av røde blodceller). Aktivisering av HIF-veien er viktig for å øke produksjonen av røde blodceller i den adaptive responsen på hypoksi. Gjennom reversibel hemming av HIF-PH stimulerer roksadustat en koordinert erythropoietisk respons som omfatter en økning av nivået av endogent erythropoietin (EPO) i plasma, regulering av transportørproteiner for jern og en reduksjon av hepcidin (et jernregulerende protein som øker under inflammasjon ved CKD). Dette fører til bedre biotilgjengelighet av jern, økt produksjon av Hb og økt mengde røde blodceller.

- *Dosering*

Tablettene tas oralt tre ganger per uke, men ikke to dager på rad. Dosen tilpasses individuelt slik at man opprettholder målnivå for Hb på 10-12 g/dl.

*Startdose:*

Hos pasienter som ikke allerede er under behandling av ESA, er anbefalt startdose 70 mg tre ganger i uken dersom pasienten veier mindre enn 100 kg, og 100 mg tre ganger i uken for pasienter som veier 100 kg eller mer. Preparatomtalen angir regler for dosejustering av roksadustat basert på endring av Hb de siste 4 ukene og pasientens nåværende Hb-nivå.

Pasienter som er under behandling med ESA kan konvertere til roksadustat. Dialysepasienter som ellers er stabile på ESA-behandling skal kun vurderes for konvertering til roksadustat dersom det er en gyldig klinisk årsak. Anbefalt startdose for pasienter som skal konvertere fra ESA til roksadustat er gitt i en konverteringstabell i preparatomtalen.

Maksimalt anbefalt dose for pasienter som ikke står på dialyse er 3 mg/kg kroppsvekt eller 300 mg tre ganger i uken, avhengig av hva som er lavest. Maksimalt anbefalt dose for pasienter på dialyse er 3 mg/kg kroppsvekt eller 400 mg tre ganger per uke, avhengig av hva som er lavest.

- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene er hypertensjon, trombose i vaskulær tilgang, diaré, perifert ødem, hyperkalemi og kvalme.

Se fullstendig preparatomtale for Evrenzo for utfyllende informasjon (10).

Roksadustat er første legemiddel i en ny legemiddelklasse. Det er flere legemidler innen samme legemiddelklasse under utvikling, blant annet vadadustat. Vadadustat ble avslått av amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA) på grunn av negativ nytte-risikovurdering (11).

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Helsedirektoratet sin nasjonale faglige retningslinje for diabetes gir behandlingsanbefalinger ved nedsatt nyrefunksjon og anemi. Retningslinjene anbefaler at behandling med ESA startes før Hb er under 10,0 g/dl, dersom annen årsak til anemien er utelukket. Hb bør som hovedregel ikke overstige 12,0 g/dl. Behandlingsmål er 10-12 g/dl (12). De norske retningslinjene baserer seg på retningslinjer fra KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at det er de internasjonale retningslinjene som blir fulgt i Norge. De påpeker at Hb-nivå vil individualiseres avhengig av alder, komorbiditet og funksjonsnivå.

LIS-anbefalingene for kronisk nyresykdom inkl. anemi inkluderer langtidsvirkende og korttidsvirkende ESA. Tabell 1 og Tabell 2 viser avtalen som gjelder for perioden 01.06.2022 til 31.05.2024 (13). Behandlingene i det nåværende LIS-anslaget administreres subkutant eller intravenøst.

Tabell 1: Langtidsvirkende legemidler i prioritert rekkefølge.

Rangering	Legemiddel	Årskostnad - avtalepris	Dosering
1. valg	Metoksypolyetylenglykol-epoetin beta (Mircera)		100 µg månedlig
2. valg	Darbepoetin alfa (Aranesp)		50 µg annenhver uke

Tabell 2: Korttidsvirkende legemidler.

**Korttidsvirkene epoetin**

Rangering	Legemiddel	Årskostnad - avtalepris	Dosering
1. valg	Epoetin zeta (Retacrit)		4000 IE 3 ganger pr uke

**1.4.3 Plassering av roksadustat i behandlingstilbudet**

ESA er dagens standardbehandling ved symptomatisk anemi assosiert med kronisk nyresvikt, og administreres via injeksjoner, intravenøst eller subkutant. Roksadustat skiller seg fra dagens behandlingsmetoder ved annen virkningsmekanisme (HIF-PH-hemmer), administrasjonsform (tabletter) og doseringsintervall (tre ganger per uke). Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med påpeker at dagens ESA-behandling fungerer veldig godt, men er positive til et nytt behandlingsprinsipp til behandling av renalt betinget anemi. Særlig pasienter som ikke får dialyse eller som får peritonealdialyse, vil kunne ha fordeler av et peroralt alternativ fremfor injeksjon/infusjon. Noen pasienter kan også vegre seg for sprøyter.

En ulempe med roksadustat, som påpekes av de kliniske ekspertene, er at doseringen tre ganger i uken i ulike intervaller kan føre til dårligere etterlevelse. Det vil kreve mer av pasientene for å huske korrekt doseringsintervall. Etterlevelse og oppfølging av dagens ESA-behandling beskrives som enkel, både for pasienten og behandlende lege. Det påpekes også at det er en fordel med intravenøs ESA-behandling for pasienter som allerede er etablerte i hemodialyse da ESA kan settes intravenøst i forbindelse med annen behandling.

På bakgrunn av dette antar Legemiddelverket at roksadustat delvis vil kunne erstatte dagens ESA-behandling.

**1.4.4 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er ESA.

Ettersom det foreligger kliniske studier som direkte sammenligner roksadustat og ESA-legemidlene darbepoetin alfa og epoetin zeta, har Legemiddelverket vurdert relativ effekt av roksadustat med disse legemidlene som komparator. Darbepoetin alfa og epoetin zeta inngår i dagens LIS-anbud.

**1.4.5 Behandling med darbepoetin alfa**

- *Indikasjon*  
Behandling av symptomatisk anemi hos voksne og barn med kronisk nyresvikt (chronic renal failure (CRF)).
- *Virkningsmekanisme*  
Humant erythropoietin er et endogent glykoproteinhormon som fungerer som den primære regulatoren av erythropoesen via spesifikk interaksjon med erythropoietinreseptoren på erytroide stamceller i benmargen. Produksjonen av erythropoietin foregår primært i og reguleres av nyrene som resultat av forandringer i vevsoksygeneringen.

Produksjon av endogent erythropoietin er svekket hos pasienter med kronisk nyresvikt, og den viktigste årsaken til anemi hos disse pasientene er erythropoietinmangel.

- *Dosering*

*Startdose:*

0,45 mikrogram/kg kroppsvekt gitt subkutant eller intravenøst en gang per uke. Pasienter som ikke får dialyse kan eventuelt få 0,75 mikrogram/kg en gang annenhver uke eller 1,5 mikrogram/kg en gang i måneden som startdose subkutant.

*Vedlikeholdsdose:*

Dialysepasienter kan fortsette med en enkelt injeksjon av darbepoetin i uken eller annenhver uke. Dersom de går over fra dosering en gang i uken til en gang annenhver uke, så skal det gis en startdose som er dobbelt av den ukentlige dosen som ble gitt. Pasienter som ikke får dialyse kan fortsette med darbepoetin som enkelt injeksjon en gang i uken, annenhver uke, eller en gang i måneden. Pasienter som behandles med darbepoetin en gang annenhver uke, kan så snart hemoglobinnivå er oppnådd, få behandling subkutant en gang i måneden. Da skal startdosen være det dobbelte av dosen som ble gitt en gang annenhver uke.

Dosen skal titreres for å oppnå ønsket hemoglobinnivå, og ved behov for justering anbefales det at dosen justeres med ca 25 %.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene er overfølsomhetsreaksjoner, hypertensjon, utslett/erytem, slagrelaterte hendelser og smerter på injeksjonsstedet.

Se fullstendig preparatomtale for Aranesp for utfyllende detaljer (14).

### **1.4.6 Behandling med epoetin zeta**

- *Indikasjon*

Behandling av symptomatisk anemi forbundet med kronisk nyresvikt (CRF):

- hos voksne og barn i alderen 1 til 18 år i hemodialyse og voksne pasienter i peritonealdialyse.
- hos voksne med nedsatt nyrefunksjon, som ennå ikke er i dialysebehandling, til behandling av alvorlig, renal anemi med ledsagende kliniske symptomer hos pasienter.

- *Virkningsmekanisme*

Erythropoietin (EPO) er et glykoprotein-hormon som primært dannes i nyrene som respons på oksygenmangel, og er nøkkelregulatoren ved produksjon av røde blodlegemer. EPO er involvert i alle faser av erytroid utvikling og har sin hovedeffekt på erytroidforløpere. Etter at EPO bindes til sin reseptor på celleoverflaten, aktiveres signaloverføringsveier som interfererer med apoptose og stimulerer erytroid celleproliferasjon

- *Dosering*

*Startdose:*

For voksne pasienter som får hemodialyse og voksne nyresviktpasienter som ikke får dialyse er startdosen 50 IE/kg 3 ganger i uken. Dersom nødvendig kan dosen justeres med 25 IE/kg (tre ganger per uke) til ønsket hemoglobinkonsentrasjon er oppnådd.

For voksne pasienter som får peritonealdialyse er startdosen 50 IE/kg 2 ganger per uke. Epoetin zeta administreres intravenøst eller subkutant.

*Vedlikeholdsdose*

For voksne pasienter som får hemodialyse anbefales total dose per uke på 75 IE/kg – 300 IE/kg. Nyresviktpasienter som ikke får dialyse administrerer epoetin alfa tre ganger per uke, og ved subkutan administrering kan det gis en gang per uke eller annenhver uke. Maksimaldosen for disse pasientene er 150 IE/kg tre ganger per uke, 240 IE/kg (opptil maksimalt 20 000 IE) en gang per uke eller 480 IE/kg (Opptil maksimalt 40 000IE) en gang annenhver uke.

For voksne pasienter på peritonealdialyse anbefales det vedlikeholdsdose mellom 25-50 IE/kg to ganger per uke, fordelt på to like injeksjoner.

- *Bivirkninger*

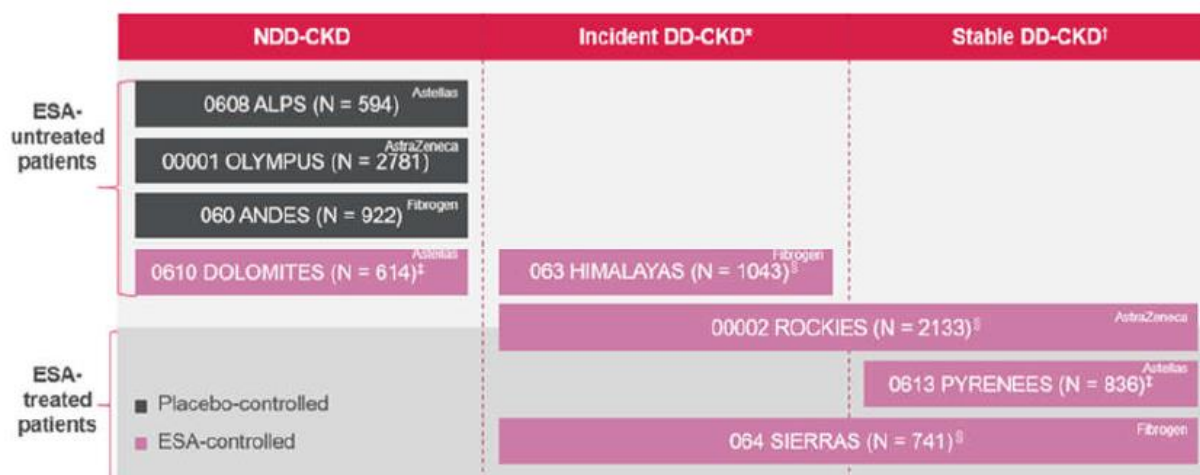
De vanligste bivirkningene er diaré, kvalme, oppkast, feber, hodepine, influensalignende symptomer, økning av blodtrykket, hoste, utslett, influensalignende symptomer og smerter i skjelett og ekstremiteter.

Se fullstendig preparatomtale for Retacrit for utfyllende detaljer (15).

## 2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Roksadustat er blitt undersøkt i åtte randomiserte kliniske studier som alle inngikk i dokumentasjonsgrunnlaget for utstedelse av markedsføringstillatelse (MT) (Figur 1). Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at roksadustat gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente indikasjonen «behandling av voksne pasienter med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)».

Pasientpopulasjonen i den innsendte dokumentasjonen er fordelt på to hovedgrupper: dialyseavhengige pasienter (DD-pasienter) og pasienter som ikke er avhengig av dialyse (NDD-pasienter). To undergrupper er også skilt ut, og representerer pasienter som nylig er satt på dialyse (ID-DD-pasienter) og som er stabile på dialyse (SDD-pasienter). Disse gruppene var prespesifiserte.



Figur 1: Oversikt over aktuelle kliniske studier fra innsendt dokumentasjon fordelt på dialysesituasjon, komparator og tidligere ESA-behandling. Kilde: innsendt dokumentasjon.



## 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Som dokumentasjon til denne metodevurderingen har Legemiddelverket fokusert på de fem studiene hvor roksadustat er direkte sammenlignet med relevant komparator for metodevurderingen (ESA-behandling). Tre av de fire studiene som inkluderte NDD-pasienter var placebokontrollert (Alps, Olympus, Andes) og vil ikke bli omtalt videre.

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Dolomites (NCT02021318) (16)	Pyrenees (NCT02278341) (17), Rockies (NCT02174731) (18), Sierras (NCT02273726) (19)	Himalayas (NCT02052310) (20)
Design	Randomisert (2:1 i starten, deretter 1:1 etter protokollendring) åpen, fase III-studie.	Randomisert (1:1), åpne fase III-studier	Randomisert (1:1) åpen fase III-studie
Populasjon	Voksne $\geq 18$ år, CKD nivå 3-5 (eGFR $< 60$ ml/min/1,83 min <sup>2</sup> , ikke på dialyse, ESA-naive, Hb $\leq 10,5$ g/dl, n= 616	Voksne $\geq 18$ år, stabile eller nye på dialyse, ESA-naive/ESA behandlet n= 836, 2106, 741	Voksne $\geq 18$ år, nye på dialyse, ESA-naive, n=1043
Intervensjon	Roksadustat tre ganger ukentlig, 70 mg for 45 kg til $< 70$ kg, 100 mg for $\geq 70$ kg til 160 mg	Roksadustat tre ganger daglig. Dosert etter konverteringstabell fra preparatomtale	Roksadustat tre ganger daglig. 70 mg $< 70$ kg, 100 mg $> 70$ kg
Komparator	ESA (darbepoetin alfa) s.c. eller i.v.	Epoetin alfa (alle DD-studier) eller darbepoetin alfa (kun Pyrenees) s.c eller i.v.	Epoetin alfa i.v.
Primært endepunkt	Hb respons ved to etterfølgende legebesøk i løpet av de 24 første ukene med behandling uten bruk av redningsterapi	Gjennomsnittlig endring i Hb i uke 28-36 uten bruk av redningsterapi	Hb respons ved to etterfølgende legebesøk i løpet av de 24 første ukene med behandling uten bruk av redningsterapi
Sekundære endepunkter	Hb respons uke 28 – 36 uten bruk av redningsterapi Tid før bruk av redningsterapi Månedlig bruk av i.v. jern Endring i LDL kolesterol Livskvalitet Endring eGFR	Hb respons uke 28 – 36 uten redningsterapi Tid før bruk av redningsterapi Månedlig bruk av i.v. jern Endring i LDL kolesterol Livskvalitet	Tid før bruk av redningsterapi Månedlig bruk av i.v. jern Endring i LDL kolesterol, Livskvalitet

Det primære endepunktet for den aktuelle studien med NDD-pasienter (Dolomites) var Hb-respons de første 24 ukene. Hb-respons var definert som Hb  $\geq 11$  g/dl og en Hb økning fra baseline på  $\geq 1$  g/dl for pasienter med baseline Hb  $> 8$ , eller en økning fra baseline på  $\geq 2$  g/dl for pasienter med baseline Hb  $\leq 8$  g/dl. Hb responsen måtte opprettholdes ved to etterfølgende legebesøk med minst fem dagers mellomrom uten bruk av redningsterapi (blodoverføring, ESA-behandling eller jern administrert intravenøst). De fire studiene med DD-pasienter hadde gjennomsnittlig endring av Hb i uke 28-36 (Rockies, Pyrenees og Sierras) og Hb-respons de første 24 ukene (Himalayas) som primære endepunkter.

**Studier som pågår**

Det pågår for tiden en rekke studier som undersøker effekt og sikkerhet av roksadustat til behandling av ulike indikasjoner. Innenfor behandling av anemi hos pasienter med kronisk nyresykdom pågår blant annet disse studiene:

[NCT04502537](#): En kohortstudie som skal undersøke effekt og sikkerhet hos 200 voksne pasienter. Estimert ferdig september 2023.

[NCT04408820](#): En kohortstudie som skal undersøke sikkerhet og effekt, inkludert tromboembolisme, hos 2000 voksne. En «post-marketing»-studie. Estimert ferdig mars 2025.

[NCT04925011](#): En åpen studie som skal undersøke sikkerhet og effekt hos 30 pediatriske pasienter. Estimert ferdig desember 2022.

[NCT04621331](#): En åpen, multisenter studie som undersøker effekt, sikkerhet og farmakokinetikk hos 60 pediatriske pasienter. Estimert ferdig juli 2024.

**Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Det er en styrke ved dokumentasjonsgrunnlaget at roksadustat er sammenlignet direkte med relevante komparatorer i flere, store randomiserte kliniske studier hos både DD-pasienter og NDD-pasienter. Aktuelle studier er non-inferiority studier, det vil si at studiene er designet til å vise at roksadustat ikke har dårligere effekt enn komparator.

De primære utfallsmålene var enten Hb-respons eller Hb-endring fra baseline, og disse er klinisk relevante utfallsmål for en behandling av anemi.

Studiene har åpent studiedesign på grunn av ulike administrasjonsmetoder for intervensjon og komparator, men dette vil ikke påvirke hovedutfallsmålene (Hb-respons/Hb-endring) da dette er objektive utfallsmål. Åpent studiedesign gir imidlertid risiko for bias i de pasientrapporterte utfallsmålene.

## 3 PICO<sup>1</sup>

### 3.1 Pasientpopulasjon

#### Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder behandling av symptomatisk anemi hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom. Dette er en stor og heterogen pasientpopulasjon, og inkluderer både pasienter på dialyse og pasienter som ikke er på dialyse.

Behandling av anemi startes før pasientens Hb er under 10,0 g/dl, og behandlingsmålet er Hb på 10-12 g/dl, se kapittel 1.4.2.

I 2020 var gjennomsnittsalderen ved start av behandling 62,6 år for hemodialyse og 65,5 år for peritonealdialyse (9).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 4 Tabell 5 gir en oppsummering av pasientkarakteristika for NDD-pasienter og DD-pasienter fra de kliniske studiene. Baseline demografiske og sykdomskarakteristika var generelt godt balansert mellom behandlingsgruppene.

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4: Demografi og baseline pasientkarakteristikk i DD studier.

Parameter	Category/ statistic	Overall DD pool		ID pool		SD pool	
		Roxadustat (N=2354)	ESA (N=2360)	Roxadustat (N=760)	ESA (N=766)	Roxadustat (N=1594)	ESA (N=1594)
Sex, n (%)	Male	1365 (58.0)	1379 (58.4)	461 (60.7)	463 (60.4)	904 (56.7)	916 (57.5)
	Female	989 (42.0)	981 (41.6)	299 (39.3)	303 (39.6)	690 (43.3)	678 (42.5)
Age (years)	Mean	55.5	56.3	53.6	54.0	56.4	57.5
	SD	14.94	14.64	14.81	14.55	14.92	14.56
Age range (years)	<65	1652 (70.2)	1645 (69.7)	570 (75.0)	581 (75.8)	1082 (67.9)	1064 (66.8)
	65-74	468 (19.9)	462 (19.6)	132 (17.4)	129 (16.8)	336 (21.1)	333 (20.9)
	≥75	234 (9.9)	253 (10.7)	58 (7.6)	56 (7.3)	176 (11.0)	197 (12.4)
Race, n (%)	White	1581 (67.2)	1584 (67.1)	508 (66.8)	501 (65.4)	1073 (67.3)	1083 (67.9)
	Black or African American	356 (15.1)	370 (15.7)	67 (8.8)	67 (8.7)	289 (18.1)	303 (19.0)
	Asian	271 (11.5)	266 (11.3)	116 (15.3)	127 (16.6)	155 (9.7)	139 (8.7)
	Other	146 (6.2)	140 (5.9)	69 (9.1)	71 (9.3)	77 (4.9)	69 (4.3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Mean	27.43	27.51	26.43	26.63	27.90	27.94
	SD	6.48	6.49	5.87	5.92	6.70	6.71
Baseline dialysis type, n (%)	HD	2137 (90.8)	2156 (91.4)	680 (89.5)	674 (88.0)	1457 (91.4)	1482 (93.0)
	PD	215 (9.1)	204 (8.6)	80 (10.5)	92 (12.0)	135 (8.5)	112 (7.0)
	Missing	2	0	0	0	2	0
Hb (g/dL)	Mean	9.83	9.86	8.82	8.86	10.31	10.34
	SD	1.28	1.28	1.22	1.20	1.00	1.02
Iron repletion at baseline, n (%)	Ferritin <100 ng/mL or TSAT <20%	305 (13.0)	304 (12.9)	155 (20.4)	161 (21.0)	150 (9.4)	143 (9.0)
	Ferritin ≥100 ng/mL and TSAT ≥20%	2042 (86.7)	2052 (86.9)	603 (79.3)	605 (79.0)	1439 (90.3)	1447 (90.8)
CRP, n (%)	>ULN	927 (39.4)	913 (38.7)	285 (37.5)	299 (39.0)	642 (40.3)	614 (38.5)
	≤ULN	1095 (46.5)	1133 (48.0)	406 (53.4)	400 (52.2)	689 (43.2)	733 (46.0)
	Missing	332 (14.1)	314 (13.3)	69 (9.1)	67 (8.7)	263 (16.5)	247 (15.5)
Likely CKD etiology, n (%)	Diabetic nephropath y	799 (33.9)	813 (34.4)	275 (36.2)	268 (35.0)	524 (32.9)	545 (34.2)

CKD, chronic kidney disease; DA, darbepoetin alfa; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; LDL, low-density lipoprotein; NDD, non-dialysis-dependent; PBO, placebo; ROXA, roxadustat; SD, standard deviation; TSAT, transferrin saturation, hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein. Safety analysis set

Tabell 5: Demografi og baseline pasientkarakteristikk i NDD studier.

Category		NDD-CKD pool: ALPS, ANDES, OLYMPUS		ESA-controlled NDD-CKD: DOLOMITES study	
		ROXA, n=2386	PBO, n=1884	ROXA, n=323	DA, n=293
Sex, n (%)	Female	1413 (59.2)	1053 (55.9)	178 (55.1)	164 (56.0)
Age (years)	Mean (SD)	61.9 (14.09)	62.7 (13.98)	66.8 (13.6)	65.7 (14.4)
Weight (kg)	Mean (SD)	70.91 (18.46)	71.32 (18.61)	76.90 (16.33)	78.39 (17.68)
Race, n (%)	White	1134 (47.5%)	892 (47.3%)	306 (94.7 %)	281 (95.9 %)
	Black or African American	197 (8.3%)	146 (7.7%)	8 (2.5%)	2 (0.7%)
	Asian	859 (36.0%)	687 (36.5%)	9 (2.8%)	10 (3.4%)
	Other	196 (8.3%)	159 (8.4%)	0	0
CKD stage, n (%)	Stage 3	428 (17.9%)	351 (18.6%)	72 (22.3%)	62 (21.2%)
	Stage 4	953 (39.9)	724 (38.4)	155 (48.0)	143 (48.8)
	Stage 5	1005 (42.1)	809 (42.9)	96 (29.7)	88 (30.0)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Mean (SD)	19.72 (11.55)	20.06 (11.76)	20.31 (11.49)	20.34 (10.73)
Haemoglobin (g/dL)	Mean (SD)	9.10 (0.74)	9.10 (0.73)	9.55 (0.75)	9.55 (0.69)
Iron repletion at baseline, n (%)	Ferritin ≥100 ng/mL, and TSAT ≥20%	1429 (59.9)	1126 (59.8)	182 (56.3)	152 (51.9)
hs-CRP, n (%)	> ULN	526 (22.0)	357 (18.9)	111 (34.7)	116 (39.6)
Most likely CKD aetiology, n (%)	Diabetic nephropathy	1080 (45.3%)	832 (44.2%)		
	Diabetes			141 (43.7%)	124 (42.3%)

CKD, chronic kidney disease; DA, darbepoetin alfa; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; LDL, low-density lipoprotein; NDD, non-dialysis-dependent; PBO, placebo; ROXA, roxadustat; SD, standard deviation; TSAT, transferrin saturation, hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein. Safety analysis set

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har presentert tabell Tabell 4 og Tabell 5 til norske klinikere for å vurdere overførbarheten av studiedata til norsk klinisk praksis. Klinikere påpeker at DD-pasientene i studiene er noe yngre (56 år i gjennomsnitt) enn den gjennomsnittlige dialysepatienten i Norge (> 60 år ved oppstart av dialyse). Det gjennomsnittlige Hb-nivået for DD-pasientene i studiene (9,83 – 9,86 g/dl) er også noe lavere enn det som blir sett i norsk klinisk praksis ved behandlingsstart (> 10 g/dl for hele gruppen).

I NDD-studiepopulasjonen mener klinikere at det er bedre samsvar med alder i norsk populasjon. Klinikere påpeker at pasienter med CKD stadium 3 er inkludert i studien (ca. 20 % av studiepopulasjonen), men at det er sjeldent at disse pasientene får ESA-behandling i Norge, og at det er mer vanlig å starte med

ESA-behandling og jerntilskudd for pasienter i CKD stadium 4 og 5. Hb-nivå for NDD-pasientene i studiene er også her noe lavere (9,10 – 9,55 g/dl) enn det som sees i norsk klinisk praksis. Flere av innspillene fra klinikerne støttes av data fra Norsk Nyreregister sin årsrapport fra 2020 (9).

Det er altså ulike momenter i baseline pasientkarakteristika som varierer mellom studiepopulasjon og norsk klinisk praksis. Dette kan skyldes noe ulike retningslinjer mellom land, i tillegg til at studiepopulasjoner ikke alltid er like representative for den generelle behandlingstrengende populasjonen. Legemiddelverket vurderer at forskjellene mellom studiepopulasjonene og norsk populasjon sannsynligvis ikke vil ha betydning for overførbareheten av resultatene for relativ effekt av roksadustat versus ESA.

## 3.2 Intervensjon

### Norsk klinisk praksis

Det antas at behandling med roksadustat vil bli brukt i henhold til godkjent preparatomtale med hensyn til indikasjon og dosering.

Anbefalt startdose med roksadustat bestemmes ut fra pasientens vekt dersom pasienten er ESA-naiv eller følger konverteringstabell beskrevet i preparatomtalen dersom pasienten konverteres fra ESA. Roksadustat tas oralt tre ganger i uken, men ikke to dager på rad. Dosen tilpasses individuelt slik at man oppnår og opprettholder målnivå for Hb på 10 – 12 g/dl.

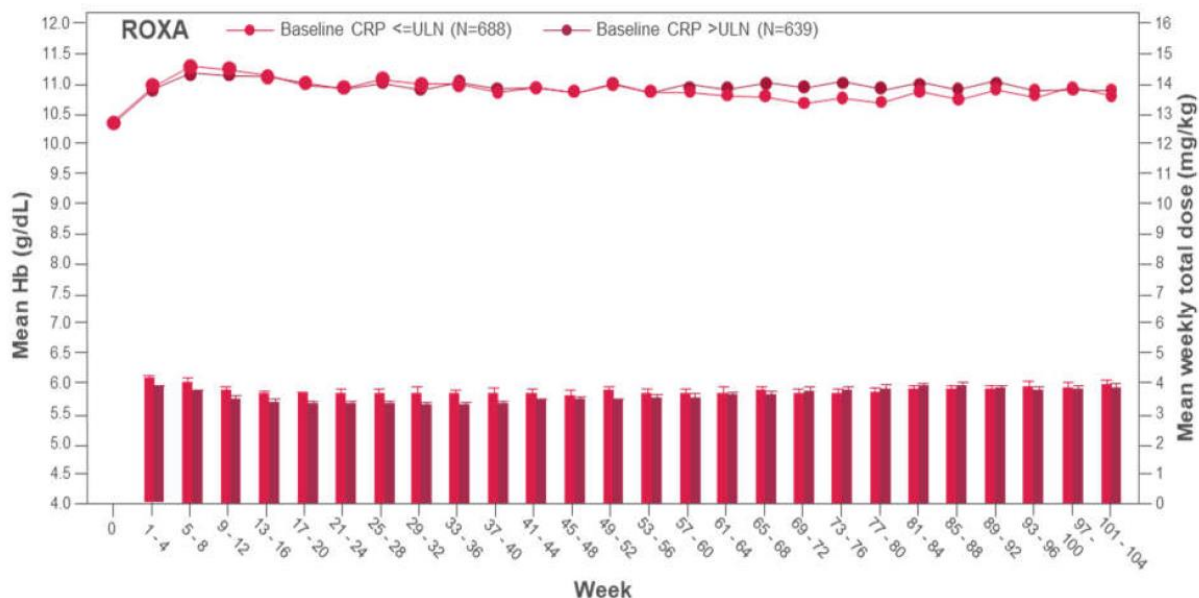
Bruk av roksadustat er beregnet til langtidsbehandling. I klinisk praksis forventes det at behandlingen vil fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel, eller at behandlingen stoppes på grunn av bivirkninger.

### Innsendt klinisk dokumentasjon

I de kliniske studiene Pyrenees, Sierras og Rockies ble pasientene konvertert fra ESA, og roksadustat ble dosert ut ifra konverteringstabellen i preparatomtalen. I Himalayas- og Dolomitesstudiene var pasientene ESA-naive og roksadustat ble dosert ut ifra pasientens vekt; startdose var 70 mg for pasienter under 70 kg og 100 mg for pasienter over 70 kg. Rockies inkluderte i tillegg ESA-naive pasienter og pasientene ble dosert på samme måte som for Himalaya- og Dolomitesstudiene.

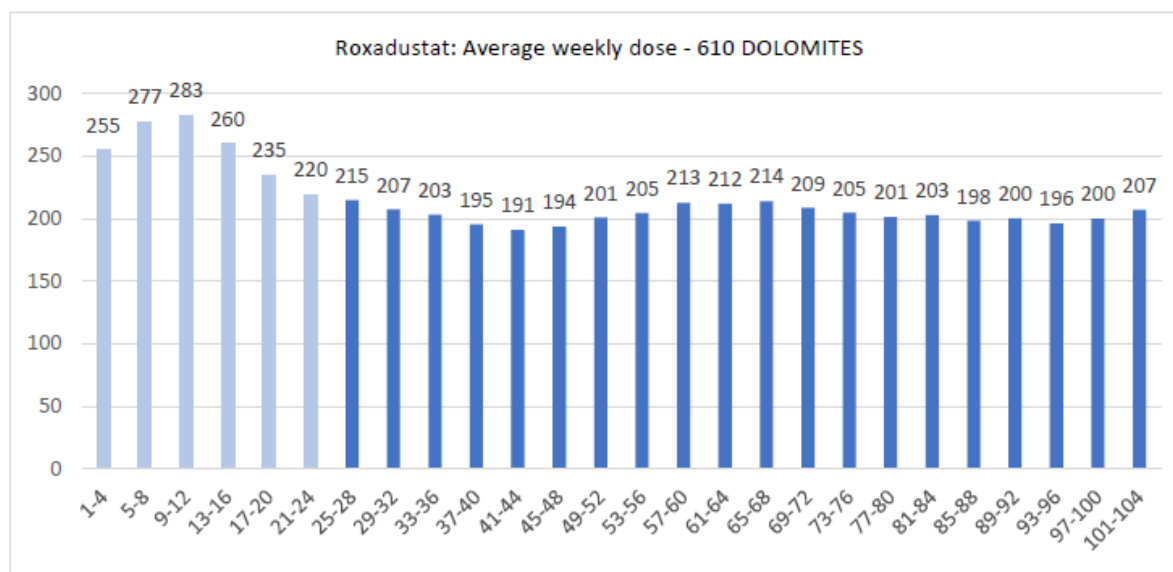
For NDD-pasienter var antall pasienter som ikke fullførte studien sammenlignbar mellom roksadustat-armen og ESA-armen (15, 5% vs 14 %). Flere av pasientene gikk ut av studien fordi de startet på dialyse. For DD-pasientene var det derimot flere pasienter behandlet med roksadustat som ikke fullførte behandlingen, sammenlignet med de som var behandlet med ESA (41,2 % vs 32,4 %). Det var 28,3 % av DD-pasientene behandlet med roksadustat som ikke fullførte studien mot 21,7 % av pasientene behandlet med ESA.

Gjennomsnittlig ukentlig dose (og tilhørende Hb-nivå) for DD-pasienter på roksadustat fra Pyrenees-, Sierras-, Himalayas- og Rockiesstudiene er vist i Figur 2 **Feil! Fant ikke referanse kilden..** Den gjennomsnittlige ukentlige dosen av roksadustat nødvendig for å oppnå Hb innenfor målnivå holdt seg relativt stabil gjennom studien for DD-populasjonen. Vedlikeholdsdose av roksadustat nødvendig for å opprettholde Hb-nivå innenfor målområde i uke 25-104 ble værende stabil gjennom studien.



Figur 2: Gjennomsnittlig ukentlig dose og Hb-nivå for fireukers-intervaller for roksadustat hos DD-pasienter. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Gjennomsnittlig ukentlig dose for NDD-pasienter på roksadustat i korreksjonsfase (uke 1-24/lyseblå søyler) og vedlikeholdsfasen (uke 25-104/mørkeblå søyler) fra Dolomites-studien er vist i Figur 3. Den gjennomsnittlige ukentlig dosen av roksadustat nødvendig for å oppnå og opprettholde Hb innenfor målnivå var noe høyere i starten av korreksjonsfasen, før den ble mer stabil ut vedlikeholdsfasen.



Figur 3: Gjennomsnittlig dose av roksadustat i Dolomitesstudien i løpet av korreksjonsfasen (uke 1-24) og vedlikeholdsfasen (uke 25-104) for NDD-populasjonen.

### Legemiddelverkets vurdering

Doseringen av roksadustat for ESA-naive pasienter i studiene avviker noe fra anbefalt dosering i godkjent preparatomtale. I studiene ble det gitt en startdose på 100 mg for pasienter over 70 kg, mens denne startdosen anbefales for pasienter over 100 kg i preparatomtalen. Dette vil si at pasienter mellom 70 kg og 100 kg har fått høyere startdose i studien enn de vil få i norsk klinisk praksis. Dette vil i midlertidig kun ha en eventuell påvirkning på effekt i startfasen. Når pasientene får lavere startdose kan det påvirke tiden det tar før de oppnår ønsket Hb-nivå. Vedlikeholdsdosen som blir gitt av roksadustat justeres på bakgrunn av pasientens Hb-respons. Legemiddelverket vurderer derimot at når pasienten oppnår ønsket Hb-nivå, vil individuell dosering med utgangspunkt i pasientens behov være overførbar med hensyn til relativ effekt. Det antas derfor at en lavere startdose i norsk klinisk praksis ikke vil påvirke overførbarheten av relativ effekt fra studien når det gjelder vedlikeholdsfasen og langvarig opprettholdelse av Hb, som er behandlingsmålet for pasientgruppen gitt langvarigheten av sykdommen.

## 3.3 Komparator

### Norsk klinisk praksis

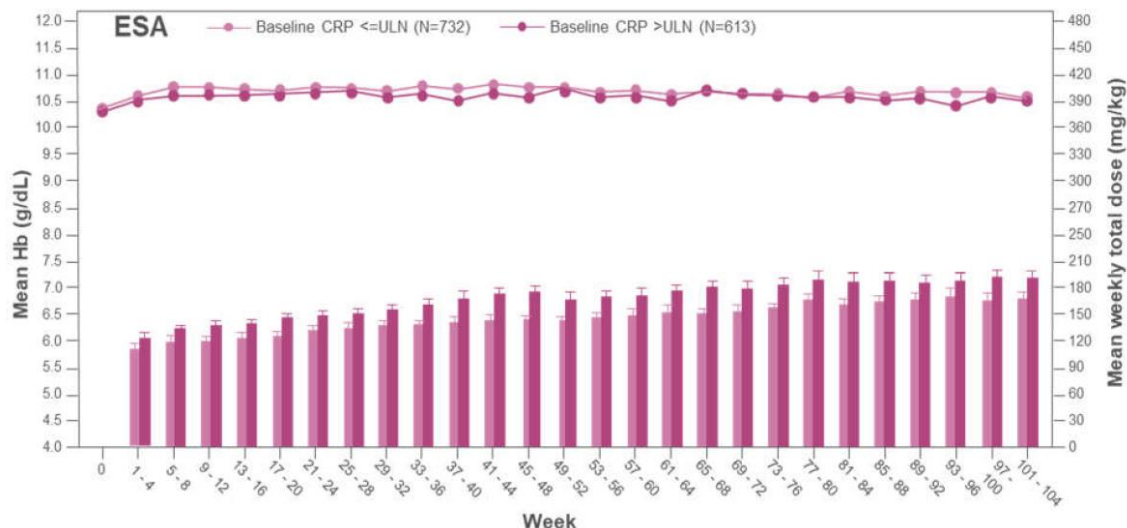
I dag behandles symptomatisk anemi assosiert med kronisk nyresvikt med ESA i tråd med nasjonale retningslinjer (12). I LIS sine nyeste anbefalinger er metoksypolyetylenglykol-epoetin beta førstevalg av langtidsvirkende behandling, og deretter darbepoetin alfa. Av kortidsvirkende behandling er epoetin zeta eneste alternativ i LIS anbefalingene(13).

### Innsendt klinisk dokumentasjon

I de kliniske studiene er det brukt darbepoetin alfa og epoetin alfa som komparatorer. Begge legemidlene ble dosert i samsvar med anbefalingene i godkjent preparatomtale for disse legemidlene. Frafall i studiene er beskrevet i kapitel 3.2.

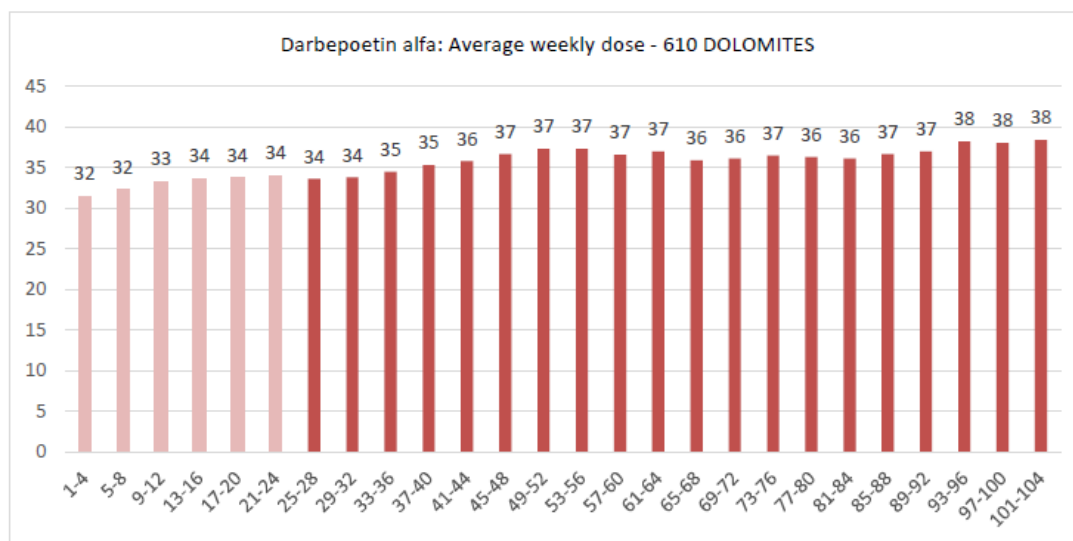
Gjennomsnittlig ukentlig dose (og tilhørende Hb-nivå) av ESA for DD-pasienter fra Pyrenees-, Sierras-, Himalayas og Rockiesstudiene er vist i Figur 4. Den gjennomsnittlige dosen økte utover studien før den stabiliserte seg.





Figur 4: Gjennomsnittlig ukentlig dose og Hb-nivå for fireukers-intervaller for ESA-behandling hos DD-pasienter. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Gjennomsnittlig ukentlig dose av ESA for NDD-pasienter i korreksjonsfase og vedlikeholdsfase fra Dolomitesstudien er vist i Figur 5. Den gjennomsnittlige dosen økte også her ut over studien.



Figur 5: Gjennomsnittlig dose av darpoetin alfa i Dolomitesstudien i løpet av korreksjonsfasen (uke 1-24) og vedlikeholdsfasen (uke 25-104)

### Legemiddelverkets vurdering

Komparator i studiene er i samsvar med relevant komparator i norsk klinisk praksis. Dosering av ESA i de ulike studiene er gjort i henhold til godkjent preparatomtale.

## 3.4 Utfallsmål

### 3.4.1 Effekt

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon DD-pasienter**

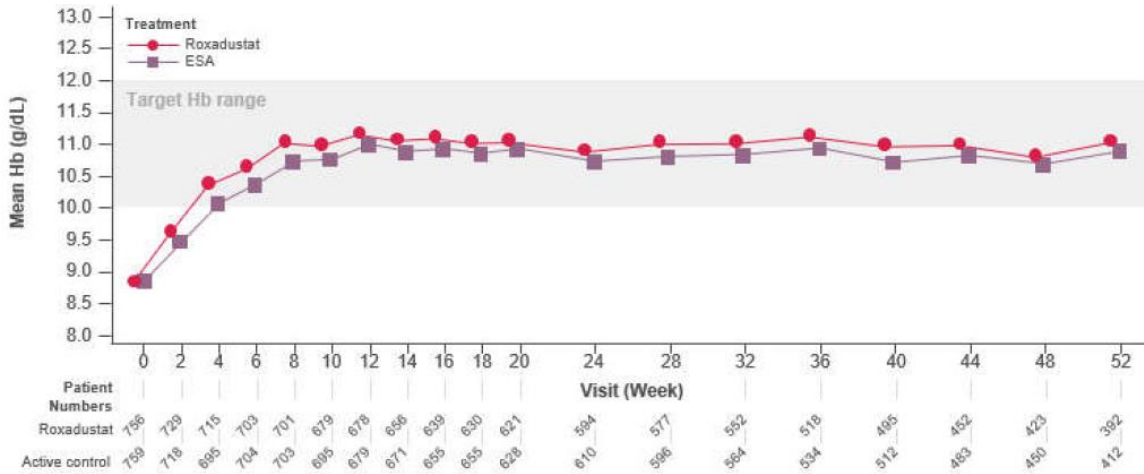
DD-pasientene ble studert i studiene Pyrenees, Sierras, Rockies og Himalayas. Resultatene blir presentert for stabile dialyse pasienter (stable DD pool) og nye dialyse pasienter (incident DD pool (ID-DD)).

Pasientene ble enten konvertert fra sin nåværende ESA-behandling til roksadustat eller var ESA-naive. Komparator var enten darbepoetin alfa eller epoetin alfa. Det primære utfallsmålet for ID-DD-pasientene var andel pasienter som oppnådde Hb-respons i løpet av de første 24 ukene uten behov for redningsterapi. Det primære utfallsmålet for stabile DD-pasienter var endring fra baseline i Hb i uke 28-36.

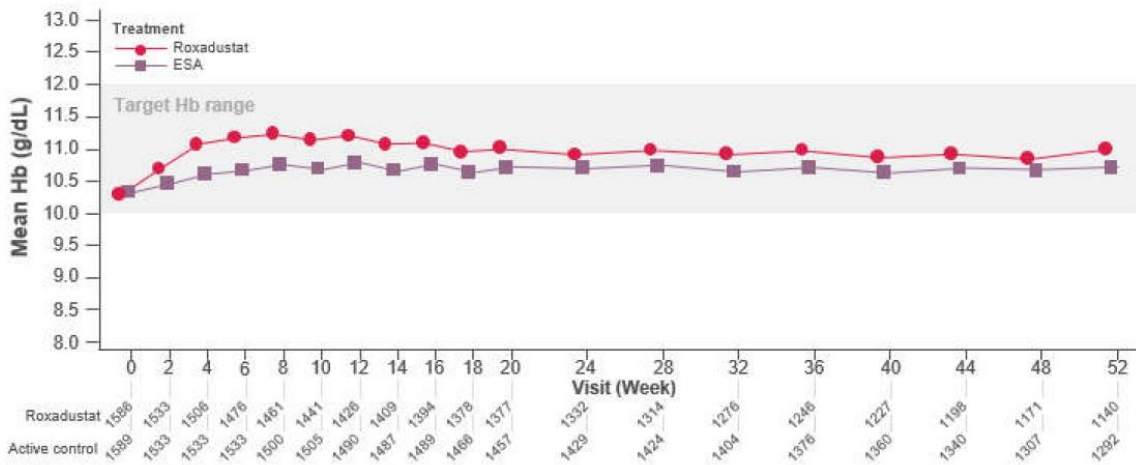
Resultater fra studien for de primære og sekundære utfallsmålene for DD-pasienter presenteres Tabell 6, Figur 6 og Figur 7.

Tabell 6: Resultater for primære og sekundære utfallsmål for DD-pasienter.

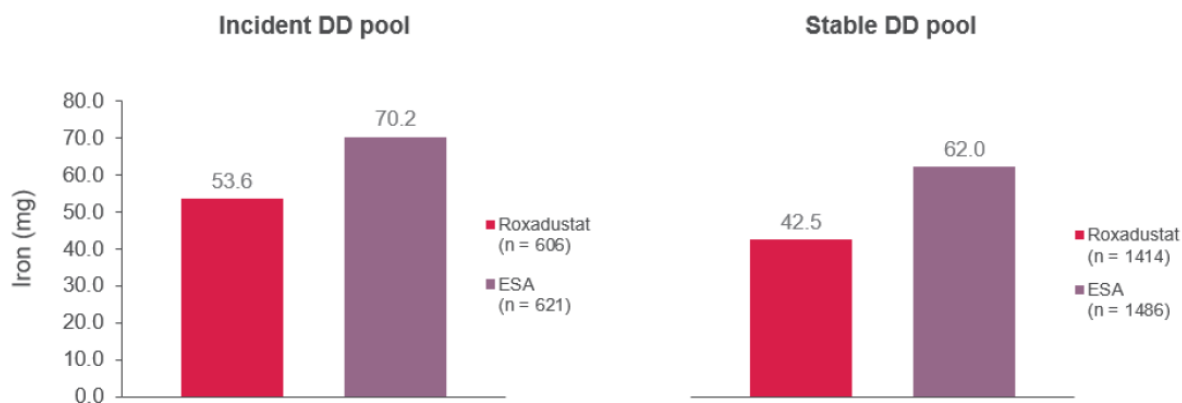
	HB-korrigerer for ESA-naive		ESA-konvertering	
	Roksadustat vs ESA <i>Himalayas</i> FGCL-4592-063	Roksadustat vs ESA <i>Pyrenees</i> 1517-CL-0613	Roksadustat vs ESA <i>Sierras</i> FGCL-4592-064	Roksadustat vs ESA <i>Rockies</i> D5740C00002
<b>Primære utfallsmål</b>				
Andel pasienter som oppnådde endring i Hb-respons i løpet av de første 24 uker uten behov for redningsterapi (%) – forskjell % (95 % KI)	88,2 vs 84,4 3,5 (-0,7, 7,7) non-inferiority met	NA	NA	NA
Endring fra baseline i Hb i uke 28-36 (g/dl) Forskjell (95 % KI)	NA	0,49 vs 0,21 0,25 (0,14, 0,35) non- inferiority met	0,63 vs 0,09 0,55 (0,40, 0,69) non- inferiority met	0,88 vs 0,74 0,14 (0,03, 0,25) non-inferiority met
<b>Sekundære utfallsmål</b>				
Endring fra baseline i Hb i uke 28-52 (g/dl) Forskjell (95 % KI)	2,62 vs 2,44 0,16 (0,03, 0,30) non- inferiority met	NA	NA	NA
Endring i LDL-kolesterol fra baseline i uke 12 – 28 (mmol/l) Forskjell (95 % KI)	-0,62 vs. -0,14 -0,47 (-0,55, -0,39) superiority met (weeks 12 - 24)	-0,47 vs -0,07 -0,38 (-0,45, -0,30) superiority met	-0,32 vs 0,06 -0,38 (-0,46 vs -0,30) superiority met	-0,38 vs -0,05 -0,33 (-0,39, -0,27) superiority met (24 weeks)
Månedlig bruk av I.V jern (mg) Forskjell (95 % KI)	59,1 vs 64,0 superiority not met by pre-specified method† (weeks 28 - 52)	12,0 vs 44,8 -31,9 (-41,4, 22,4) superiority met (day 1 – week 36)	17,1 vs 37,0 HR not provided superiority met (weeks 28 - 52)	58,7 vs 91,3 P <0,001 superiority met (week 36 - end of study)
Tid til behov for blodoverføring (insidens per 100 pasientår) HR (95 % KI)	NA	NA	7,3 vs 10,2 0,66 (0,46, 0,97) p=0,031 non-inferiority met	41,7 vs 41,7 0,83 (0,64, 1,07) p=0,0151 non-inferiority met



Figur 6: Oppnådd Hb-nivå uke 0-52 for ID-DD-pasienter. Kilde: innsendt dokumentasjon med data basert på SmPC(10).



Figur 7: Oppnådd Hb-nivå uke 0-52 for stabile DD-pasienter. Kilde: innsendt dokumentasjon med data basert på SmPC(10).



Figur 8: Gjennomsnittlig månedlig bruk (mg) av IV jern for ID-DD-pasienter og stabile DD-pasienter. Kilde: innsendt dokumentasjon med data basert på SmPC(10).

Resultatene viser at effekten av roksadustat ikke er dårligere enn (non-inferior) effekten av ESA i å oppnå og opprettholde målnivå for Hb hos DD-pasienter. Roxadustat var ikke dårligere enn ESA i å oppnå Hb-respons i løpet av de første 24 ukene hos ID-DD pasienter. Den gjennomsnittlige endringen i Hb fra baseline i løpet av uke 28-36 hos stabile DD-pasienter var også sammenlignbar mellom gruppene. Gjennomsnittlig oppnådd Hb-nivå var sammenlignbart mellom roksadustat og ESA over tid i hele oppfølgingsfasen (se Figur 6 og Figur 7).

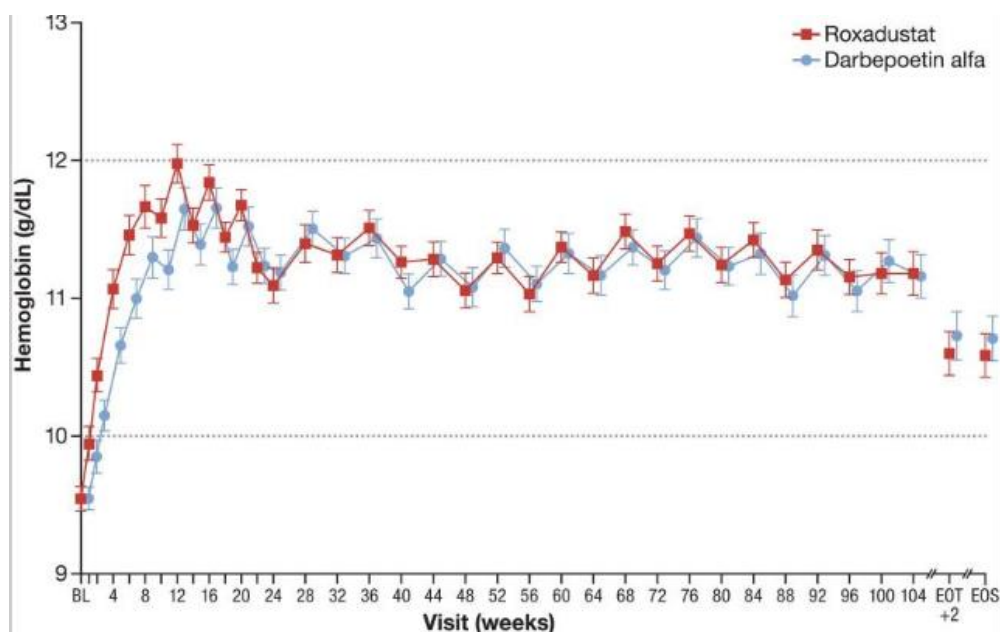
Den gjennomsnittlige månedlige bruken av intravenøst jern var signifikant lavere for roksadustat-armen i begge subgruppene av DD-pasienter, se Tabell 6 og Figur 8. Behandling med roksadustat ga også signifikant lavere LDL-kolesterol hos studiepasientene enn behandling med ESA.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon NDD-pasienter

NDD-pasientene ble undersøkt i Dolomites-studien. Pasientene var behandlings-naive for ESA og komparator var darbepoetin alfa. Det primære utfallsmålet var andel pasienter som oppnådde Hb-respons i løpet av de første 24 ukene uten bruk av redningsterapi. Hb-nivået til pasientene ble først korrigert til målnivå på 10-12 g/dl i løpet av de første 24 ukene, og deretter vedlikeholdt fra uke 24-104. Resultater fra studien for de primære og sekundære utfallsmålene presenteres i Tabell 7 og Figur 9.

Tabell 7: Resultater for primære og sekundære utfallsmål av NDD-pasienter. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Roksadustat vs ESA <i>Dolomites</i>	
<b>Primære utfallsmål</b>	
Andel pasienter som oppnådde endring i Hb-respons i løpet av de første 24 uker uten behov for redningsterapi (%) – forskjell (95 % KI)	89,5 vs 78,0 11,5 (5,7 - 17,4) Non-inferiority met
<b>Sekundære utfallsmål</b>	
Gjennomsnittlig endring fra baseline i Hb uke 28-36 (g/dl) – forskjell (95 % KI)	1,85 vs 1,84 0,015 (-0,132 – 0,161) Non-inferiority met
Endring fra baseline i LDL kolesterol til uke 12-28 (mmol/L) – forskjell (95 % KI)	-0,35 vs 0,05 -0,40 (-0,51, -0,30) Superiority
Tid frem til bruk av i.v. jern i løpet av uke 1- 36 – (Insidens per 100 pasientår) (95 % KI)	9,9 vs 20,6 HR = 0,46 (0,27, 0,80) P=0,006 Superiority met



Figur 9: Gjennomsnittlig Hb-nivå for NDD-pasienter (16).

Roksadustat var ikke dårligere enn ESA med hensyn på å korrigere og opprettholde Hb nivå. Det tok signifikant lengre tid før det var behov for intravenøst jern i roksadustat-armen i forhold til ESA-armen. Roksadustat ga signifikant lavere LDL-kolesterol enn ESA i forhold til baseline.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Ifølge EMA støttes bruken av roksadustat til behandling av anemi hos pasienter med nyresykdom av de kliniske primære utfallsmålene som viste at roksadustat ikke var dårligere enn ESA-behandling. For både DD- og NDD-pasienter viste roksadustat en sammenlignbar effekt på å korrigere og opprettholde Hb-nivå i forhold til behandling med ESA.

Den kliniske relevansen av signifikant lavere LDL-kolesterol med roksadustat enn med ESA er noe usikkert. Norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med sier nedgangen i LDL-kolesterol kan ha noe klinisk betydning, men at den ikke er tilstrekkelig til å seponere annen lipidsenkende behandling. Helsedirektoratets retningslinjer for forebygging av hjerte- og karsykdommer forventer en nedgang i LDL-kolesterol på 30-50% ved bruk av statiner (21). EMA har i sin vurdering også påpekt usikkerhet rundt dette, også med hensyn på den noe økte kardiovaskulære risikoen (se kapittel 3.4.2). Legemiddelverket vil samtidig påpeke at det er interaksjon mellom roksadustat og de kolesterolsenkende medisinene simvastatin, rosuvastatin og atorvastatin, hvor opptaket av statinene økte ved samtidig inntak. Interaksjonen er ikke grunn nok i seg selv til å unngå kombinasjonen, men behandlende lege bør informere pasient om å være årvåken for bivirkninger slik at eventuelle dosejusteringen av statiner kan vurderes. Disse interaksjonene ble også nevnt av kliniske eksperter Legemiddelverket har snakket med.

At behovet for jern var lavere på samme tid som Hb-nivået var sammenlignbart med ESA-behandling kan forklares via virkningsmekanismen til roksadustat. Både ESA og roksadustat gir økning i erythropoietin, mens roksadustat virker i tillegg på jernregulerende proteiner og gir bedre biotilgjengelighet av jern. Selv om den gjennomsnittlige månedlige bruken av intravenøst jern var signifikant lavere i roksadustat-armen i begge subgruppene av DD-pasienter påpekes det av klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med at det i studien er gitt mye lavere doser jern (12-91,3 mg) enn det som vanligvis gis til norske pasienter dersom de skulle ha behov for dette. I norsk klinisk praksis gis gjerne 500-1000 mg jern, og dermed anses det som lite trolig at de angitte dosene fra studien gir en klinisk relevant fordel til roksadustat. Det påpekes imidlertid at dersom roksadustat vil gi redusert behov for intravenøst jern for NDD-pasienter, så vil dette være en gevinst for pasientene som dermed får færre besøk til lege og sykehus. Risikoen forbundet med alvorlige allergiske reaksjoner ved bruk av intravenøst jern vil også senkes ved et lavere behov for intravenøst jern.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at roksadustat har tilsvarende effekt som ESA i behandling av anemi ved kronisk nyresykdom. I direkte sammenlignende studier er effekten av roksadustat ikke dårligere enn (non-inferior) effekten av ESA i å oppnå og opprettholde målnivå for Hb. Den statistisk signifikante mereffekten som er vist på LDL-kolesterol og behovet for jern, vurderes som lite klinisk relevant.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAE) forekom hos en stor andel av pasientene i de aktuelle kliniske studiene. Det totale antall TEAE var relativt likt for pasienter behandlet med roksadustat i forhold til ESA. For NDD-pasientene opplevde 91,6 % av pasientene i roksadustat-armen og 92,5 % av pasientene i ESA-armen TEAE. Av disse var 52,9 % vs. 47,8 % alvorlige. For DD-pasienter opplevde 86,6 % i roksadustat-armen TEAE i forhold til 86,0 % i ESA-armen. Av disse var 54,7 % vs. 53,4 % alvorlige.

Av NDD-pasienter var det 5,3 % som fikk behandling med roksadustat og 3,1 % som fikk behandling med ESA som avbrøt behandlingen eller studien på grunn av bivirkninger. Av DD-pasientene var tallene 10,7 % vs. 7,4%. Se Tabell 8.

Tabell 8: Forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger blant NDD- og DD-pasienter (2).

Kategori	NDD pool		DD pool	
	roksadustat n=323	ESA n=293	roksadustat n=2354	ESA n=2360
<b>All TEAE</b>				
n (%) IR	296 (91,6)	271 (92,5)	2039 (86,6) 51,6	2030 (86,0) 45,5
<b>Drug-related TEAEs</b>				
n (%) IR	70 (21,7)	58 (19,8)	289 (12,3) 7,3	143 (6,1) 3,2
<b>Serious TEAEs</b>				
n (%) IR	171 (52,9)	140 (47,8)	1288 (54,7) 32,6	1260 (53,4) 28,2
<b>Drug-related Serious TEAEs</b>				
n (%) IR	17 (5,3)	6 (2,0)	70 (3,0) 1,8	38 (1,6) 0,9
<b>TEAEs Leading to Discontinuation of Study Drug or Study†</b>				
n (%) IR	17 (5,3)	9 (3,1)	253 (10,7) 6,4	175 (7,4) 3,9



Drug-related TEAEs Leading to Discontinuation of Study Drug or Study†				
n (%) IR	4 (1,2)	0	46 (2,0) 1,2	9 (0,4) 0,2

De vanligste ( $\geq 10\%$ ) bivirkningene knyttet til roksadustat er hypertensjon (13,9 %), trombose i vaskulær tilgang (12,8 %), diaré (11,8 %), perifert ødem (11,7 %), hyperkalemi (10,9 %) og kvalme (10,2 %). De vanligste ( $\geq 1\%$ ) alvorlige bivirkningene er sepsis (3,4 %), hyperkalemi (2,5 %), hypertensjon (1,4 %) og dyp venetrombose (1,2 %).

For oversikt over behandlingsrelaterte bivirkninger, se Tabell 11 og Tabell 12 i appendiks 1. Grunnet kjent økt risiko for kardiovaskulære hendelser ved behandling med ESA, ble det for roksadustat utført en metaanalyse av uavhengig vurderte alvorlige kardiovaskulære hendelser fra fase 3-studieprogrammet; MACE (mortalitet av alle årsaker (ACM), hjerteinfarkt, hjerneslag) og MACE+ (ACM, hjerteinfarkt, hjerneslag og sykehusinnleggelse for enten ustabil angina eller kongestiv hjertesvikt). Disse analysene gir ikke grunnlag for å hevde økt risiko knyttet til kardiovaskulær sikkerhet og mortalitet ved roksadustat sammenlignet med ESA hos CKD-pasienter med behov for Hb-korreksjon, se tabellene under.

Tabell 9: Kardiovaskulær sikkerhet og mortalitet for stabile DD-pasienter med ESA-kontrollert ESA-konvertering (10)

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksdustat n = 1594	ESA n = 1594	Roksdustat n = 1594	ESA n = 1594	Roksdustat n = 1594	ESA n = 1594
<b>Per protokoll</b>						
Antall pasienter med hendelser (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
IR	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (95 % KI)	1,18 (1,00; 1,38)		1,03 (0,90; 1,19)		1,23 (1,02; 1,49)	

Tabell 10: Kardiovaskulær sikkerhet og mortalitet i gruppen med ESA-kontrollert Hb-korreksjon for NDD- og ID-DD pasienter(10).

	MACE		MACE+		ACM	
	Roksdustat N = 1083	Darbepoetin N = 1059	Roksdustat N = 1083	Darbepoetin N = 1059	Roksdustat N = 1083	Darbepoetin N = 1059
<b>Per protokoll</b>						
Antall pasienter med hendelser (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
IR	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (95 % KI)	0,79 (0,61; 1,02)		0,78 (0,62; 0,98)		0,78 (0,57; 1,05)	

**Legemiddelverkets vurdering**

Det er en relativt sammenfallende bivirkningsprofil mellom roksadustat og ESA. Det var noe høyere tall for roksadustat-armen for uønskede hendelser, behandlingsrelaterte bivirkninger og avbrutt behandling grunnet TEAE. Dette gjelder for både NDD- og DD-pasienter. EMA har likevel vurdert at bivirkningsprofilene for roksadustat og ESA til å ikke være betydelig forskjellige. Legemiddelverket har vist bivirkningsoversikten fra studiene (tabell Tabell 11 og Tabell 12) til norske klinikere som ikke kunne se noen særlige utfordringer med bivirkningsprofilen til roksadustat sammenlignet med ESA-behandling.

Kardiovaskulær risiko og risiko for død ved behandling med roksadustat har samlet sett blitt vurdert av EMA til å tilsvare risikoen knyttet til behandling med ESA, basert på direkte sammenligning av begge behandlinger (**Feil! Fant ikke referanseilden.Feil! Fant ikke referanseilden.**). Det er beskrevet en forsiktighetsregel i preparatomtalen, hvor konvertering av DD-pasienter som ellers er stabile på ESA-behandling kun skal vurderes når det finnes en gyldig klinisk årsak. Det vil være en individuell vurdering av nytte/risiko ved valg av behandling.

## 4 Oppsummering

Anemi er en vanlig følgesykdom hos pasienter med kronisk nyresykdom, og skyldes at nyrene ikke klarer å produsere nok erythropoietin (EPO). Alvorlig ubehandlet anemi kan gi komplikasjoner som uttalt slapphet og hjerteproblemer som arytmi. Slike hjerteproblemer kan øke faren for hjertesvikt og hjerteinfarkt, og potensielt tidlig død.

Roksadustat er første legemiddel i en ny legemiddelklasse, kalt HIF-PH-hemmer. Det er flere legemidler innen samme legemiddelklasse under utvikling

De pivotale kliniske studiene viser at roksadustat ikke har dårligere effekt enn dagens standardbehandling med ESA i å oppnå Hb-respons og opprettholde ønsket Hb-nivå.

Norske klinikere forteller at dagens ESA-behandling fungerer godt, men er positive til et nytt peroralt alternativ. Særlig pasienter som ikke får dialyse på sykehus kan ha fordeler av et peroralt alternativ fremfor ESA injeksjon/infusjon. Roksadustat kan trolig erstatte noe av dagens ESA-behandling, men en eventuell innføring av roksadustat i norsk klinisk praksis vil ikke føre til at det tilkommer flere pasienter i behandling.

Statens legemiddelverk, 05-08-2022

Anette Grøvan  
Fung. enhetsleder  
enhetsleder

Monica Hallem Akerholdt  
Saksutreder

## Referanser

1. Nye Metoder. ID2020\_107: Roksadustat 2020 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/roxadustat>].
2. European Medicine Agency. EPAR Evrenzo 2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrenzo>].
3. Norsk Legemiddelhandbok. Kronisk nyresykdom 2021 [Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T13.4.3/Kronisk\\_nyresvikt](https://www.legemiddelhandboka.no/T13.4.3/Kronisk_nyresvikt)].
4. Helsedirektoratet. Handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom Oslo2011 [Available from: [https://www.nephro.no/foreningsnytt/Handlingsplan\\_forebygging\\_behandling\\_kronisk\\_nyresykdom.pdf](https://www.nephro.no/foreningsnytt/Handlingsplan_forebygging_behandling_kronisk_nyresykdom.pdf)].
5. Practice BB. Patient information from BMJ; Chronic kidney disease: what is it? 2020 [Available from: <https://bestpractice.bmj.com/patient-leaflets/en-gb/pdf/1290004000141.pdf>].
6. Norsk Legemiddelhandbok. Anemier 2021 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/T4.1/Anemier>].
7. Norsk Helseinformatikk. Anemi, lav blodprosent 2021 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/blod/anemier/anemi/?page=all>].
8. Evans M, Bower H, Cockburn E, Jacobson SH, Barany P, Carrero JJ. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. Clin Kidney J. 2020;13(5):821-7.
9. Norsk Nyreregister. Årsrapport 2020 2021 [Available from: [https://www.nephro.no/nnr/AARSRAPPORT\\_NNR\\_2020.pdf](https://www.nephro.no/nnr/AARSRAPPORT_NNR_2020.pdf)].
10. European Medicines Agency. Preparatomtale Evrenzo 2021 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_no.pdf)].
11. Specialist Pharmacy Service. Vadadustat 2016 [updated Mars, 2022. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/vadadustat/#:~:text=vadadustat>].
12. Helsedirektoratet. Nedsatt nyrefunksjon og anemi 2019 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/nyresykdom-ved-diabetes/laboratorieprover-for-kontroll-av-nyrefunksjon-egfr-og-u-akr-henvisning-til-spesialisthelsetjenesten-og-forsiktighetsregler-ved-lav-gfr/nedsatt-nyrefunksjon-og-anemi#453867f7-38dd-4f5c-89c9-dc9f4c841a06-sammendrag>].
13. Sykehusinnkjøp. Helseforetakene anbefalinger for kronisk nyresykdom legemidler inkludert anemi 2022 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Kronisk%20nyresykdom/Kronisk-nyresykdom.pdf>].
14. European Medicine Agency. SPC Aranesp [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aranesp-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aranesp-epar-product-information_no.pdf)].
15. European Medicine Agency. SPC Retacrit [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retacrit-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retacrit-epar-product-information_no.pdf)].
16. 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*. 2021;36(9):1616-28.
17. Csiky B, Schömig M, Esposito C, Barratt J, Reusch M, Valluri U, et al. Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (PYRENEES). *Adv Ther*. 2021;38(10):5361-80.
18. 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*. 2022;33(4):850-66.
19. Charytan C, Manllo-Karim R, Martin ER, Steer D, Bernardo M, Dua SL, et al. A Randomized Trial of Roxadustat in Anemia of Kidney Failure: SIERRAS Study. *Kidney Int Rep*. 2021;6(7):1829-39.
20. Provenzano R, Shutov E, Eremeeva L, Korneyeva S, Poole L, Saha G, et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(9):1717-30.
21. Helsedirektoratet. Forebygging av hjerte- og karsykdom 2018 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom>].

## Appendiks 1 – Bivirkninger

Tabell 11: Behandlingsrelaterede bivirkninger med en frekvens > 5 % for pasienter ikke avhengig av dialyse (NDD)

	Roxadustat (n=323)		Darbepoetin (n=293)	
	n (%)	Event rate per 100 PEY	n (%)	Event rate per 100 PEY
Overall	296 (91.6)	2730 (505.0)	271 (92.5)	2498 (495.4)
End-stage renal disease	108 (33.4)	108 (20.0)	106 (36.2)	106 (21.0)
Hypertension	96 (29.7)	140 (25.9)	99 (33.8)	155 (30.7)
Glomerular filtration rate decreased	55 (17.0)	63 (11.7)	49 (16.7)	67 (13.3)
Oedema peripheral	49 (15.2)	61 (11.3)	36 (12.3)	52 (10.3)
Hyperkalemia	38 (11.8)	45 (8.3)	42 (14.3)	50 (9.9)
Nausea	35 (10.8)	40 (7.4)	25 (8.5)	27 (5.4)
Viral upper respiratory tract infection	29 (9.0)	33 (6.1)	25 (8.5)	30 (5.9)
Diarrhoea	28 (8.7)	41 (7.6)	30 (10.2)	38 (7.5)
Hyperphosphataemia	28 (8.7)	29 (5.4)	15 (5.1)	18 (3.6)
Muscle spasms	25 (7.7)	33 (6.1)	15 (5.1)	20 (4.0)
Pneumonia	25 (7.7)	30 (5.5)	22 (7.5)	27 (5.4)
Dyspnoea	24 (7.4)	26 (4.8)	12 (4.1)	13 (2.6)
Bronchitis	22 (6.8)	28 (5.2)	18 (6.1)	23 (4.6)
Constipation	21 (6.5)	24 (4.4)	15 (5.1)	18 (3.6)
Headache	21 (6.5)	24 (4.4)	12 (4.1)	13 (2.6)
Iron deficiency	21 (6.5)	25 (4.6)	25 (8.5)	34 (6.7)
Urinary tract infection	21 (6.5)	31 (5.7)	27 (9.2)	33 (6.5)
Vomiting	21 (6.5)	32 (5.9)	19 (6.5)	22 (4.4)
Back pain	20 (6.2)	22 (4.1)	17 (5.8)	20 (4.0)
Pruritus	20 (6.2)	27 (5.0)	13 (4.4)	13 (2.6)
Insomnia	19 (5.9)	19 (3.5)	8 (2.7)	9 (1.8)
Arthralgia	18 (5.6)	21 (3.9)	14 (4.8)	19 (3.8)
Atrial fibrillation	18 (5.6)	21 (3.9)	12 (4.1)	16 (3.2)
Cardiac failure	18 (5.6)	27 (5.0)	18 (6.1)	27 (5.4)
Arteriovenous fistula thrombosis	16 (5.0)	17 (3.1)	10 (3.4)	16 (3.2)
Dizziness	16 (5.0)	20 (3.7)	15 (5.1)	17 (3.4)
Anaemia	14 (4.3)	15 (2.8)	19 (6.5)	21 (4.2)

Tabell 12: Behandlingsrelaterte bivirkninger med en frekvens > 5 % for dialyseavhengige pasienter fordelt på gruppene; alle dialyseavhengige pasienter (DD-pool), pasienter nye på dialyse (ID-pool) og pasienter stabile på dialyse (SDD-pool)

	DD pool		ID pool		SDD pool	
	Roxadustat (N=2354)	ESA (N=2360)	Roxadustat (N=760)	ESA (N=766)	Roxadustat (N=1594)	ESA (N=1594)
Overall n (%)	2039 (86.6%)	2030 (86.0%)	611 (80.4)	619 (80.8)	1428 (89.6)	1411 (88.5)
Incidence rate	51.6	45.5	55.6	52.0	50.0	43.1
Cardiac Disorders, n (%)	567 (24.1)	649 (27.5)	124 (16.3)	141 (18.4)	443 (27.8)	567 (24.1)
Incidence rate	14.3	14.5	11.3	11.9	15.5	14.3
Atrial fibrillation, n (%)	79 (3.4)	132 (5.6)	11 (1.4)	28 (3.7)	68 (4.3)	104 (6.5)
Incidence rate	2.0	3.0	1.0	2.4	2.4	3.2
Gastrointestinal disorders n (%)	914 (38.8)	848 (35.9)	264 (34.7)	215 (28.1)	650 (40.8)	633 (39.7)
Incidence rate	23.1	19.0	24.0	18.1	22.8	19.3
Diarrhea, n (%)	278 (11.8)	250 (10.6)	87 (11.4)	51 (6.7)	191 (12.0)	199 (12.5)
Incidence rate	7.0	5.6	7.9	4.3	6.7	6.1
Nausea, n (%)	198 (8.4)	163 (6.9)	52 (6.8)	35 (4.6)	146 (9.2)	128 (8.0)
Incidence rate	5.0	3.7	4.7	2.9	5.1	3.9
Vomiting, n (%)	169 (7.2)	139 (5.9)	39 (5.1)	21 (2.7)	130 (8.2)	118 (7.4)
Incidence rate	4.3	3.1	3.6	1.8	4.6	3.6
General Disorders and Administration Site Conditions, n (%)	614 (26.1)	563 (23.9)	171 (22.5)	145 (18.9)	443 (27.8)	418 (26.2)
Incidence rate	15.5	12.6	15.6	12.2	15.5	12.8
Pyrexia, n (%)	118 (5.0)	114 (4.8)	28 (3.7)	25 (3.3)	90 (5.6)	89 (5.6)
Incidence rate	3.0	2.6	2.5	2.1	3.2	2.7
Infections and Infestations, n (%)	1157 (49.2)	1166 (49.4)	329 (43.3)	312 (40.7)	828 (51.9)	854 (53.6)
Incidence rate	29.3	26.1	30.0	26.2	29.0	26.1
Bronchitis, n (%)	127 (5.4)	149 (6.3)	30 (3.9)	28 (3.7)	97 (6.1)	121 (7.6)
Incidence rate	3.2	3.3	2.7	2.4	3.4	3.7
Pneumonia, n (%)	198 (8.4)	220 (9.3)	51 (6.7)	55 (7.2)	147 (9.2)	165 (10.4)
Incidence rate	5.0	4.9	4.6	4.6	5.2	5.0
Urinary tract infection, n (%)	112 (4.8)	118 (5.0)	30 (3.9)	28 (3.7)	82 (5.1)	90 (5.6)
Incidence rate	2.8	2.6	2.7	2.4	2.9	2.7
Upper respiratory tract infection, n (%)	150 (6.4)	136 (5.8)	33 (4.3)	25 (3.3)	117 (7.3)	111 (7.0)
Incidence rate	3.8	3.0	3.0	2.1	4.1	3.4
Viral upper respiratory tract infection, n (%)	122 (5.2)	138 (5.8)	27 (3.6)	27 (3.5)	95 (6.0)	111 (7.0)
Incidence rate	3.1	3.1	2.5	2.3	3.3	3.4
Injury, Poisoning and Procedural Complications, n (%)	883 (37.5)	866 (36.7)	231 (30.4)	219 (28.6)	652 (40.9)	647 (40.6)
Incidence rate	22.3	19.4	21.0	18.4	22.8	19.8
Arteriovenous fistula site complication, n (%)	169 (7.2)	173 (7.3)	42 (5.5)	51 (6.7)	127 (8.0)	122 (7.7)
Incidence rate	4.3	3.9	3.8	4.3	4.4	3.7