

**Informativa farmaco: Evrenzo (roxadustat) – anemia da malattia renale cronica**  
**Data di redazione: 23.03.2023**

<b>Nome commerciale</b>	<b>Evrenzo</b>
<b>Principio attivo</b>	<b>roxadustat</b>
<b>Indicazione oggetto di valutazione</b>	<p><b>Indicazione autorizzata EMA:</b> Per il trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).</p> <p><b>Indicazione rimborsata AIFA:</b> Trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC) dialisi-dipendente e non dialisi-dipendente, naïve alla terapia con ESA o non trattati con alcun ESA nelle 12 settimane precedenti.</p>
<b>Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)</b>	<b>Nuova entità terapeutica</b>
<b>Determina (n./data) e GU (n./data)</b>	Determina n. 97/2023 GU Serie Generale n.48 del 25-02-2023
<b>Ditta produttrice</b>	Astellas Pharma Europe B.V.
<b>ATC e descrizione</b>	B03XA05 – sangue ed organi emopoietici – farmaci antianemici
<b>Formulazione</b>	Compresse
<b>Dosaggio</b>	20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg
<b>Posologia</b>	<p>Posologia iniziale:  - In pazienti con peso &lt; 100 kg: 70 mg, 3 volte/sett.  - In pazienti con peso ≥ 100 kg: 100 mg, 3 volte/sett.</p> <p>La dose appropriata di roxadustat deve essere assunta per via orale tre volte alla settimana e non in giorni consecutivi.  La dose deve essere personalizzata per raggiungere e mantenere i livelli desiderati di Hb pari a 10-12 g/dL, come descritto di seguito.  Il trattamento con roxadustat non deve essere continuato oltre le 24 settimane di terapia se non si ottiene un aumento clinicamente significativo dei livelli di Hb.</p>
<b>Meccanismo di azione</b>	<p>Roxadustat è un inibitore della prolil-idrossilasi del fattore inducibile da ipossia (HIF-PHI). L'attività degli enzimi HIF-PH controlla i livelli intracellulari del fattore inducibile da ipossia (HIF), un fattore di trascrizione che regola l'espressione dei geni coinvolti nell'eritropoesi. L'inibizione di tale enzima HIF-PH comporta l'attivazione della via dell'HIF, importante nella risposta adattativa all'ipossia per aumentare la produzione di eritrociti. Mediante l'inibizione reversibile di HIF-PH, roxadustat stimola una risposta eritropoietica coordinata che include l'aumento dei livelli di eritropoietina plasmatica endogena (EPO), la regolazione delle proteine di trasporto del ferro e la riduzione dell'epcidina (una proteina di regolazione del ferro, che risulta aumentata durante l'infiammazione nella MRC). Questo determina una migliore biodisponibilità del ferro, un incremento della produzione di Hb e un aumento della massa di eritrociti.</p> <p><i>Visto RCP</i></p>
<b>Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)</b>	No
<b>Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)</b>	No
<b>Farmaco orfano</b>	No



<b>Classificazione ai fini della rimborsabilità</b>	A – PT ( <b>Allegato 1</b> ) /PHT
<b>Classificazione ai fini della fornitura</b>	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - nefrologo, internista, ematologo (RNRL).
<b>Nota AIFA</b>	No
<b>PT/PHT</b>	Sì
<b>Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)</b>	150 mg, 12 cpr - € 585,71 100 mg, 12 cpr - € 390,47 70 mg, 12 cpr - € 273,33 50 mg, 12 cpr - € 195,24 20 mg, 12 cpr - € 78,09
<b>Ulteriori condizioni negoziali</b>	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.
<b>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)</b>	No
<b>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)</b>	No
<b>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *</b>	Sì, eritropietine - <b>Vedi Allegato 2</b>
<b>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</b>	No
<b>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</b>	No
<b>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</b>	No
<b>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/ conservazione?</b>	No
<b>Sintesi degli studi registrativi</b>	<p><b>Efficacia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pazienti non sottoposti a dialisi</b></li> </ul> <p>Roxadustat ha dimostrato: -non-inferiorità vs darbepoietina (1 RCT) -superiorità vs placebo (3RCT) In tutti i casi l'endpoint primario era risposta dell'Hb*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pazienti in dialisi</b></li> </ul> <p>Roxadustat ha dimostrato non-inferiorità: - vs epoetina alfa in 1 RCT in termini di risposta* dell'Hb e in 2 RCT in termini di variazione assoluta dell'aumento di Hb in 1 RCT - vs darbepoietina o epoetina in termini di variazione assoluta dell'aumento di Hb in 1 RCT</p> <p>*risposta dell'Hb definita come raggiungimento livelli Hb &gt; 11g/dL e aumento dei livelli di: &gt;1g/dL se Hb iniziale &gt;8 g/dL, o di &gt;2g/dL se Hb iniziale &lt; 8 g/dL.</p> <p><b>Sicurezza</b></p> <p>I principali eventi avversi associati all'utilizzo di roxadustat sono di natura cardiovascolare. Negli studi sottoposti in EMA non è stata rilevata differenza</p>



	<p>tra il nuovo farmaco ed eritropietine (EPAR Procedure No. EMEA/H/C/004871/0000)</p> <p>Vedi dettagli in <b>Allegato 3</b></p>
<b>Principali comparatori</b>	Eritropoetine
<p><b>Place in therapy</b> considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</p>	<p>Roxadustat è il primo di una nuova famiglia di farmaci che andranno a competere con le Eritropoietine per il trattamento dell'anemia in pazienti con malattia renale cronica.</p> <p>Le principali differenze tra le due tipologie di farmaci sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- meccanismo d'azione: roxadustat ha un nuovo meccanismo d'azione</li> <li>- via di somministrazione, endovena per le eritropietine e orale per roxadustat</li> </ul> <p>Proprio per la differente via di somministrazione, in ambito clinico l'attesa è di poter utilizzare più facilmente roxadustat;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'uso di roxadustat è atteso diminuire il fabbisogno di infusioni di ferro ev, che sono necessarie in pazienti trattati con epoetine.</li> </ul> <p>Secondo indicazione rimborsata, roxadustat può essere utilizzato in pazienti naive a epoetine o che non abbiano ricevuto epoetine nelle 12 settimane prima.</p> <p>Clinicamente, ci si attende che sarà possibile utilizzare EPO nei pazienti naive a epoetine. È difficile che pazienti già in terapia con Epoetine possano avere periodi liberi da trattamento di 12 settimane.</p> <p>Il farmaco è ritenuto più maneggevole delle Epoetine, motivo per cui l'attesa è che negli anni roxadustat possa gradualmente soppiantare l'utilizzo delle Epoetine nei pazienti naive a tali farmaci che dovessero richiedere un trattamento per l'anemia sintomatica.</p> <p>Tuttavia, data la scarsa conoscenza del farmaco, è atteso un accesso graduale, per cui ci si attende che nei primi 2-3 anno potranno essere avviati a Epoetine circa 20-30% dei pazienti naive che ogni anno di fatto sono avviati a Epoetine.</p> <p><i>Sentito Clinico esperto riferimento</i></p>
<p><b>Stima dei pazienti in Regione Veneto</b> <b>Legenda:</b> la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</p>	<p>La stima dei pazienti potenzialmente eleggibili è stata effettuata sulla base della casistica regionale, secondo quanto rilevato da DWH regionale (<b>Allegato 4</b>).</p> <p>I pazienti già in trattamento con EPO difficilmente potranno essere trasferiti a roxadustat perché ciò richiederebbe un periodo di 12 settimane libero da trattamento.</p> <p>Su pazienti prevalenti attuali, questo passaggio è dunque escluso sicuramente per la quota di pazienti in trattamento con EPO e contemporaneamente in dialisi (<b>Allegato 4</b>), che di fatto richiedono terapia costante.</p> <p>Considerando l'utilizzo atteso in pazienti naive per epoetine, sono stati stimati un totale di 1.959 pazienti con IRC e anemia sintomatica avviati/anno a epoetine e questa sarebbe la coorte dei pazienti potenzialmente eleggibili. Considerando la gradualità di accesso, si stima che saranno effettivamente avviati a roxadustat circa il 20-30% di questi pazienti, per un totale massimo previsto di circa 590 pazienti avviati/anno per i primi 3 anni (valore target tendenziale 1.959 avviati/anno).</p> <p>La stima di impatto è illustrata in <b>Allegato 5</b>.</p>



### *Indicazioni della CTRF*

*Roxadustat è una nuova terapia, con un nuovo meccanismo d'azione.*

*I costi di roxadustat sono molto elevati rispetto a quelli con le sole epoetine e l'impatto potrebbe essere molto alto, vista la casistica regionale di pazienti potenzialmente eleggibili.*

*Le stime effettuate per i primi 3 anni di commercializzazione sono state poste in essere ipotizzando che solo una quota ridotta di pazienti potenzialmente eleggibili potrà essere candidata al nuovo farmaco, in considerazione della novità del meccanismo d'azione e della necessità di acquisire confidenza con la nuova terapia in questione, come condiviso dai Clinici.*

*A fronte degli elevati costi e del potenziale elevato impatto, si rileva che le evidenze a supporto di roxadustat sono molto scarse, in quanto rappresentate da studi di non-inferiorità e/o da studi di superiorità vs placebo, che non permettono di stabilire in modo certo il rapporto benefici-rischi del nuovo farmaco.*

Allegato 1. PT AIFA

25-2-2023

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 48

ALLEGATO

**Piano Terapeutico per la prescrizione di EVRENZO (roxadustat)  
nel trattamento della anemia sintomatica associata a malattia renale  
cronica (MRC)**

*Da compilarsi ai fini della rimborsabilità SSN a cura dei centri ospedalieri identificati dalle Regioni o di  
specialisti nefrologo, internista, ematologo*

Azienda Sanitaria:	_____
Unità Operativa:	_____
Nome e cognome del medico prescrittore:	_____
Recapito telefonico:	_____
Paziente (nome, cognome):	_____
Data di nascita: ___/___/___	Sesso: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Codice Fiscale:	_____
Indirizzo:	_____
Recapiti telefonici:	_____
ASL di Residenza:	_____
Medico di Medicina Generale:	_____
Durata (anni) di malattia (solo alla 1° prescrizione):	_____

**Indicazioni autorizzate:**

Evrenzo è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (MRC).

**Indicazione rimborsata SSN:**

Trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica dialisi-dipendente e non dialisi-dipendente, *naive* alla terapia con ESA o non trattati con alcun ESA nelle 12 settimane precedenti.

**Condizioni cliniche e criteri di rimborsabilità**

- Trattamento dell'anemia sintomatica (Hb <11 g/dL) associata a malattia renale cronica in pazienti adulti sia in trattamento dialitico sia in trattamento conservativo
- Il/la Paziente deve soddisfare una delle due condizioni sottostanti:
- Essere *naive* alla terapia con ESA (originator o biosimilari)
- Non essere stato trattato con ESA (originator o biosimilari) nelle 12 settimane precedenti l'inizio del trattamento con Evrenzo

**Prescrizione**

<input type="checkbox"/> Prima prescrizione	<input type="checkbox"/> Prosecuzione terapia:	
	<input type="checkbox"/> con modifiche	<input type="checkbox"/> senza modifiche
Farmaco	Posologia	Durata
<input type="checkbox"/> Roxadustat compresse 20 mg <input type="checkbox"/> Roxadustat compresse 50 mg <input type="checkbox"/> Roxadustat compresse 70 mg <input type="checkbox"/> Roxadustat compresse 100 mg <input type="checkbox"/> Roxadustat compresse 150 mg		

Prima di iniziare il trattamento devono essere assicurate adeguate riserve di ferro.

La dose appropriata di roxadustat deve essere assunta per via orale tre volte alla settimana e non in giorni consecutivi.

La dose deve essere personalizzata per raggiungere e mantenere i livelli desiderati di Hb di 10-12 g/dL

La dose di roxadustat può essere aggiustata gradualmente verso l'alto o verso il basso rispetto alla dose iniziale a partire da 4 settimane dopo l'inizio del trattamento, e successivamente ogni 4 settimane secondo quanto descritto nella Tabella 2 dell'RCP.

I livelli di Hb, come riportato in RCP, devono essere monitorati ogni due settimane fino al raggiungimento e alla stabilizzazione del livello desiderato di Hb di 10-12 g/dL, e successivamente ogni 4 settimane, o come clinicamente indicato.

La prescrizione va effettuata in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

La validità massima del Piano Terapeutico è di dodici mesi, prevedendo una prima rivalutazione a distanza di sei mesi dalla prima prescrizione come da RCP

Data valutazione: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Data scadenza: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Timbro e firma del medico prescrittore

**Allegato 2. Eritropoietine e relativi Centri autorizzati (estratto da DGR n. 1450 del 18/11/2022)**

Principali attivi		
Eritropoietine: Darbepoetina alfa, Eritropoietina alfa, Eritropoietina beta, Eritropoietina teta, Eritropoietina zeta, Metossipolietilenglicole - eritropoietina beta		
AULSS/AO/TRCCS	Struttura autorizzata	Sede
ULSS 1 Dolomiti	UOC Medicina Trasfusionale	Belluno
	UOC Nefrologia e Dialisi	Belluno
	UOC Oncologia	Belluno
	UOSD Ematologia	Belluno
	UOS Immunematologia Trasfusionale	Feltre
	UOC Nefrologia e Dialisi	Feltre
	UOC Oncologia	Feltre
ULSS 2 Marca Trevigiana	UOC Pediatria e Patologia Neonatale	Feltre
	UOS Medicina Trasfusionale	Conegliano
	UOC Oncologia	Vittorio Veneto
	UOC Nefrologia/Dialisi	Conegliano
	Dialisi	Vittorio Veneto
	UOC Medicina generale	Vittorio Veneto
	UOC Nefrologia	Castelfranco Veneto
	UOC Nefrologia/Dialisi	Montebelluna
	Ambulatorio di Oncologia	Montebelluna
	UOS Medicina Trasfusionale	Castelfranco Veneto
	UOC Medicina trasfusionale	Treviso
	UOC Ematologia	Treviso
	UOC Nefrologia	Treviso
Dialisi	Oderzo	
UOC Oncologia	Treviso	
UOC Pediatria	Treviso	
ULSS 3 Serenissima	UOC Oncologia	Mestre
	UOS Oncologia	Venezia
	UOC Ematologia	Mestre, Venezia
	UOC Nefrologia	Mestre
	UOS Nefrologia	Venezia
	UOC Pediatria	Mestre, Venezia
	UOC Medicina Trasfusionale	Mestre
	UOS Medicina Trasfusionale	Venezia
	Attività di Ematologia c/o Medicina Generale	Policlinico San Marco
	UOC Nefrologia	Mirano, Dolo
	UOC Oncologia	Mirano
	UOC Oncologia ed Ematologia Oncologica	Mirano
	UOSD Nefrologia/Dialisi	Chioggia
UOC Oncologia	Chioggia	
ULSS 4 Veneto Orientale	UOC Nefrologia	San Donà
	UOC Medicina Trasfusionale	San Donà, Portogruaro
	UOC Medicina Generale	San Donà, Portogruaro, Jesolo
	UOC Oncologia	San Donà
	UOC Pediatria	San Donà, Portogruaro
ULSS 5 Polesana	UOC Nefrologia	Rovigo
	UOC Oncologia	Rovigo
	UOS Onco-Ematologia	Rovigo
	UOC Medicina Generale	Trecenta
	UOC Pediatria	Adria
UOS Oncologia	Adria	
ULSS 6 Euganea	UOC Nefrologia e Dialisi	Ospedale Camposampiero
	UOS Dialisi decentrata	Ospedale Cittadella
	UOC Pediatria	Ospedale Camposampiero, Cittadella
	UOC Oncologia	Ospedale Camposampiero, Cittadella
	UOSD Ematologia	Ospedale Camposampiero
	UOSD Nefrologia/Dialisi	Ospedale Piove di Sacco
	UOC Oncologia	Ospedale Piove di Sacco
	UOC Nefrologia e Dialisi	Ospedale Schiavonia
	UOC Medicina generale	Ospedale Schiavonia
	UOC Oncologia	Ospedale Schiavonia
ULSS 7 Pedemontana	UOS Medicina Trasfusionale	Bassano del Grappa
	UOC Nefrologia	Bassano del Grappa
	UOC Medicina Generale	Bassano del Grappa
	UOC Oncoematologia	Bassano del Grappa
	UOC Pediatria	Bassano del Grappa
	UOC Medicina Trasfusionale	Santorso
	UOS Nefrologia/Dialisi	Santorso
	UOC Oncologia	Santorso
ULSS 8 Berica	UOC Pediatria	Santorso
	UOC Nefrologia	Vicenza
	Attività di dialisi	Arzignano Montecchio Valdagno
	UOSD Oncologia	Arzignano, Montecchio
	UOS Day Hospital (oncologia)	Valdagno
	UOC Medicina Generale	Valdagno
	UOC Medicina Generale	Arzignano, Montecchio
	UOS VD Medicina Trasfusionale	Arzignano, Montecchio
	UOC Pediatria	Vicenza
	UOC Ematologia	Vicenza
ULSS 9 Scaligera	UOC Oncologia	Vicenza
	UOC Medicina Trasfusionale	Vicenza
	UOC Nefrologia e Dialisi	S. Bonifacio
	UOC Pediatria	S. Bonifacio
	UOC Medicina generale	S. Bonifacio
	UOSD Oncologia	S. Bonifacio
	UOC Nefrologia e Dialisi	Legnago
	UOC Oncologia	Legnago
	UOC Trasfusionale	Legnago
	Pediatria	Villafraanca
	UOSD Oncologia	Ospedale Classificato "Sacro Cuore Don Calabria" di Negrar
	Oncologia	Ospedale P. Pederzoli Casa di cura privata SpA - Peschiera del Garda
	Oncologia	Ospedale Classificato "Sacro Cuore Don Calabria" di Negrar
UOC Nefrologia e Dialisi	Villafraanca	
UOC Medicina Trasfusionale	Villafraanca	
Nefrologia e Dialisi	Ospedale P. Pederzoli Casa di cura privata SpA - Peschiera del Garda	
AOUP	UOC Medicina Trasfusionale	Padova
	UOSD Nefrologia Clinica	Padova
	UOC Nefrologia	Padova
	UOC Ematologia	Padova
	UOC Medicina Generale a Indirizzo Osservazione Rapida Intensiva	Padova
	UOC Oncoematologia Pediatrica	Padova
	UOC Pediatria	Padova
	UOSD Nefrologia Pediatrica	Padova
AOUIVR	UOC Cardiocirurgia	Verona
	UOC Ematologia	Verona
	UOC Medicina trasfusionale	Verona
	UOC Nefrologia e Dialisi	Verona
	UOC Oncoematologia pediatrica	Verona
	UOC Oncologia	Verona
	UOC Pediatria ad indirizzo critico	Verona
UOC Pediatria	Verona	
IOV	UOSD Trapianto di Rene	Verona
	UOC Oncologia 1	Padova, Castelfranco Veneto
	UOC Oncologia 2	Padova, Castelfranco Veneto

### Allegato 3. Sintesi degli studi registrativi

#### Pazienti non dipendenti da dialisi

Farmaco	Studio	Ipotesi	N	Endpoint primario	Controllo	Risposta dell'Hb nelle 24 sett, %			MACE+**, %			Note
						Farmaco	Controllo		Farmaco	Controllo		
roxadustat	DOLOMITES (NCT02021318), RCT, in aperto, fase 3 [1]	non inferiorità margine -15%	930	Risposta* dell'Hb nelle prime 24 settimane	DA	89,5%	78,0%	delta -11.51%, 95% CI (5.66%-17.36%) Margine non inferiorità incontrato	16,7	18,1	p=ns	Dose settimanale media: 223,20 mg nel gruppo roxa e di 33,39 µg nel gruppo DA. TEAEs grado ≥3: 56% in entrambi i bracci. TEAEs accaduti in roxa 79% vs DA 82%, fra i più frequenti (≥ 10%): Malattia renale allo stadio (33% vs 36%), ipertensione (30% vs 34%), ridotta eGFR (17% in ogni braccio), edema periferico (15% vs 12%), ipercaliemia (12% vs 14%), nausea (11% vs 9%) [1]
	ALPS (NCT01887600), RCT, doppio cieco, fase 3 [2]	superiorità	1.051		Placebo	79,2%	9,9%	p<0,001	/	/	/	La dose settimanale media: 251 mg TEAE (Roxa vs placebo): 88% vs 87%, fra i più frequenti (≥20): malattia renale allo stadio finale (35% vs 31%), ipertensione (22% vs 14%), [2]
	ANDES (NCT01750190) RCT, doppio cieco, fase 3 [3]	superiorità	922		Placebo	86,0%	6,6%	p<0,001	/	/	/	Dose reale ricevuta non disponibile. TEAE (Roxa vs placebo): 92% vs 90%, fra i più frequenti (≥15): iperkaliemia (18% vs 14%), constipazione (17% vs. 11%), infezione del tratto respiratorio (16% vs 13%), ipertensione (16% vs 9%) edema periferico (15% vs 9%) [3]
	OLYMPUS (NCT02174627) RCT, doppio cieco, fase 3 [4]	superiorità	2.781		Placebo	77,0%	8,5%	p<0,001	/	/	/	La dose settimanale media: 207,6 mg, mediana: 182,3mg. AE di ogni grado (Roxa vs placebo): 90% vs 88% fra i più frequenti (≥20): malattia renale allo stadio finale (21% in entrambi i bracci), ipertensione (22% vs 14%), [4]

\*Risposta dell'Hb definita come raggiungimento livelli Hb ≥ 11g/dL e aumento dei livelli di: ≥1g/dL se Hb iniziale >8 g/dL, o di ≥2g/dL se Hb iniziale ≤ 8 g/dL

\*\*MACE+ è definito come morte, infarto del miocardio, ictus e ospedalizzazione per angina instabile e/o insufficienza cardiaca congestizia

**AE:** evento avverso, **DA:** darbepoetina alfa; **eGFR:** velocità di filtrazione glomerulare stimata, **ESA:** agenti stimolati eritropoetina, **MACE:** eventi avversi cardiovascolari maggiori, **MRC:** malattia renale croniche, **Roxa:** roxadustat, **TEAEs:** Eventi avversi emergenti dal trattamento

[1] Nephrol Dial Transplant 2021;36: 1616–1628; [2] Nephrol Dial Transplant 2021;36: 1629–1639; [3] Kidney Int Rep 2021;6: 624–635; [4] J Am Soc Nephrol 2021r;32(3):737-755



**Pazienti in dialisi**

Farmaco	Studio	Ipotesi	N	Endpoint primario	Controllo	Variazioni emoglobina		MACE+**, %			Note	
						Farmaco	Controllo	Farmaco	Controllo	HR 95% CI		
Roxadustat	HIMALAYS (NCT02052310), RCT di fase 3, in aperto [5]	non-inferiorità margine -15%	1.043	Risposta* dell'Hb entro le prime 24 settimane	epoetina alfa	88,2%	84,4%	delta +3,8% 95% IC(0,7%;+7,7%) non-inferiorità incontrata	<b>Analisi combinata post-hoc</b>			Dose media non disponibile
	SIERRAS (NCT02273726; FGCL-4592-064), RCT di fase 3, in aperto [6]	non-inferiorità margine	740	Variazione media Hb vs BL nelle settimane 28-36		0,63 g/dL	0,09 g/dL	delta 0,55 g/dL 95% IC (0,40; 0,69) non-inferiorità incontrata	8,3	10,3	HR 0,78 0,57- 1,05 [8]	TEAE (Roxa vs epo): 84% in entrambi i gruppi. Interruzioni per TEAE (Roxa vs epo): 2% vs 0,3% TEAE di ogni grado più frequenti (Roxa vs epo): ipertensione (13% vs 12%), malattia renale stadio finale (7% vs 6%); diarrea (7% vs 5%); iperkaliemia (4% vs 5%)
	ROCKIES (NCT02174731), RCT di fase 3, in aperto [7]	non-inferiorità margine -0,75 g/dL	2.133	Variazione media Hb vs BL nelle settimane 28-52		0,77 g/dL	0,68 g/dL	delta 0,09 g/dL 95% IC (0,01; 0,18) non-inferiorità incontrata				[8]
	PYRENEES (NCT02278341), RCT di fase 3, in aperto [8]	non-inferiorità margine -0,75 g/dL	1.080	Variazione media Hb vs BL nelle settimane 28-36	DA o epo	0,428 g/dL	0,193 g/dL	delta 0,235 g/dL 95% IC (0,132; 0,339) non-inferiorità incontrata	/	/	/	Dose media non disponibile TEAE (Roxa vs DA o epo): 87% vs 86% TEAE che hanno portato a morte 16% vs 13% % interruzioni studio per TEAE 16% vs 13% TEAEs di ogni grado più frequenti: ipertensione, fistula arterovenosa, trombosi, maldites5a e diarrea.

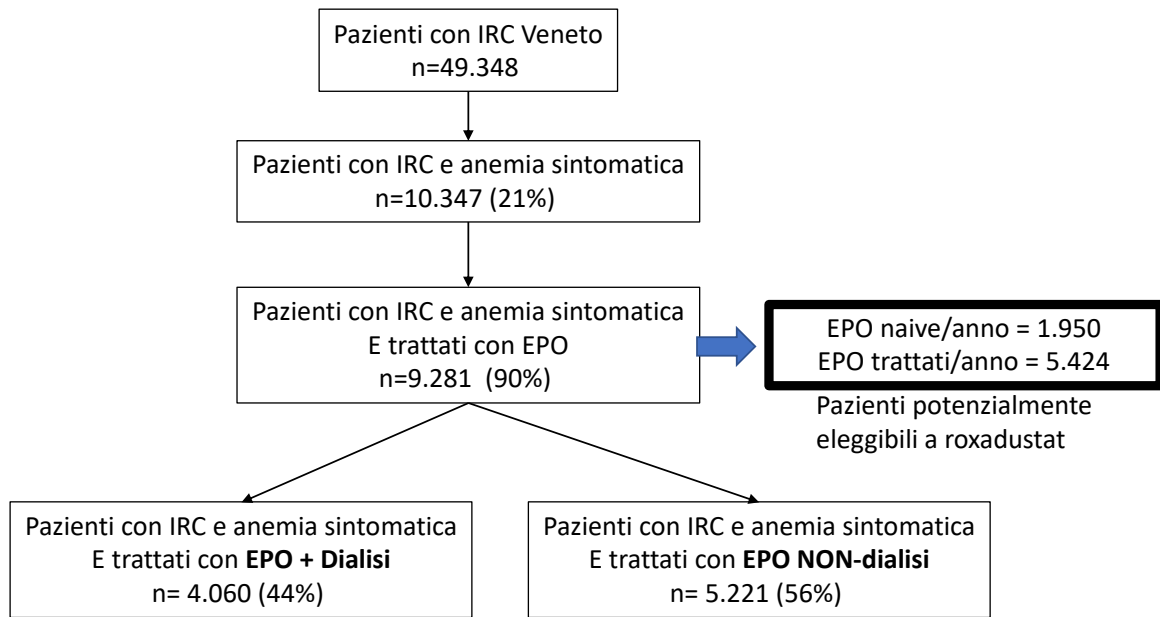
\*Risposta dell'Hb definita come raggiungimento livelli Hb  $\geq$  11g/dL e cambio dei livelli di  $\geq$ 1g/dL se Hb iniziale  $>$ 8 g/dL, o cambio di  $\geq$ 2g/dL se Hb iniziale  $\leq$  8 g/dL

\*\*MACE+ è definito come morte, infarto del miocardio, ictus e ospedalizzazione per angina instabile e/o insufficienza cardiaca congestizia

**DA:** darbepoetina alfa; **eGFR:** velocità di filtrazione glomerulare stimata, **epo:** epoetina alfa, **Hb:** emoglobina, **MACE:** eventi avversi cardiovascolari maggiori, **Roxa:** roxadustat, **TEAEs:** Eventi avversi emergenti dal trattamento

[5] Nephrol Dial Transplant 2021;36: 1717-1730; [6] visto EPAR Evrenzo Procedure No. EMEA/H/C/004871/0000, [7] J Am Soc Nephrol 2022;33(4):850-866; [8] Adv Ther. 2023 Feb 7. doi: 10.1007/s12325-023-02433-0 [9] Adv Ther. 2021;38(10):5361-5380.

## Allegato 4 – stima pazienti



\*Dato 2022

DWH regionale – estrazioni marzo 2023

### Protocollo estrazione dati su DWH regionale

Concordato con Clinico per portare stima farmaco sulla base dei dati reali

#### (a) Pazienti con IRC 2022

n. pazienti che al **31/12/2022** soddisfano le seguenti nel periodo indice 01/01/2020-31/12/2022:  
 codice esenzione 023 e/o diagnosi di IRC (ICD-9-CM 585.x - SDO qualunque livello).  
 Data indice malattia renale cronica (IRC) = data prima diagnosi o inizio codice nel periodo indice.

#### (b) Pazienti con anemia sintomatica da IRC 2022

n. pazienti del punto (a) che durante (partire da 30 giorni prima della data indice) o dopo la data indice IRC hanno ricevuto almeno una erogazione di trattamento per anemia:  
 ESA (ATC: B03XA01, B03XA02, B03XA03)  
 e/o trasfusione (99.07.1)

#### (c) Pazienti anemia trattati ESA 2022

n. pazienti del punto (b) che nel corso del 2022 hanno ricevuto almeno una erogazione di ESA (ATC: B03XA01, B03XA02, B03XA03) e relativa spesa (dati pazienti e spesa sia per regione che per AS).  
 Per pazienti in dialisi cercare nel periodo indice totale i seguenti: icd9 585.6 qualunque livello **e/o** almeno uno dei seguenti codici prestazione: 39.95.8 - 39.95.4 - 39.95.7 - 54.98.4.

#### (d) Pazienti IRC con anemia naive per ESA nel 2022

n. pazienti del punto (c) che hanno ricevuto nel 2022 la prima erogazione di ESA (ATC: B03XA01, B03XA02, B03XA03)