

Medicinrådets anbefaling vedr. roxadustat til symp- tomatisk anæmi forbundet med kronisk nyresygdom

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. juni 2023

Ikrafttrædelsesdato 21. juni 2023

Dokumentnummer 164238

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Roxadustat (Evrenzo)

Indikation Roxadustat er indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk anæmi, der er forbundet med kronisk nyresygdom (CKD).

Lægemiddelfirma Astellas Pharma Europe B.V.

ATC-kode B03XA05

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 13. september 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 3. juni 2022

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 7. november 2022

Supplerende information fra ansøger modtaget 5. december 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 17. februar 2023

Rådets anbefaling 21. juni 2023

Sagsbehandlingstid 38 uger og 5 dage (271 dage)

Der har været clock-stop i perioden 7. november til 5. december 2022, fordi ansøger skulle fremsende nye data.

Der har været udvidet clock-stop i perioden 29. marts til 21. juni 2023, fordi Rådet fandt, at der var behov for at indhente nye oplysninger eller kvalificere data yderligere.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende nyresygdomme



Anbefaling

Medicinrådet anbefaler roxadustat til symptomatisk anæmi (blodmangel) forbundet med kronisk nyresygdom hos voksne patienter, der ved opstart af behandlingen med roxadustat ikke er i dialyse eller har været i dialyse i højst 4 måneder.

Medicinrådet vurderer, at effekt og bivirkninger af roxadustat overordnet set er sammenlignelige med effekt og bivirkninger af behandling med *erythropoiesis-stimulating agents* (ESA), som er dansk standardbehandling. Begge behandlinger kan forbedre patienternes hæmoglobinniveau.

Omkostningerne til roxadustat og ESA er sammenlignelige, og Medicinrådet anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.

©Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 22. juni 2023



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet roxadustat til behandling af patienter med symptomatisk anæmi forbundet med kronisk nyresygdom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Astellas Pharma Europe.

Symptomatisk anæmi, forbundet med kronisk nyresygdom

Kronisk nyresygdom karakteriseres ved gradvis nedsat funktion af nyrerne og inddeles i 5 stadier af alvorlighed. De mere alvorlige grader af kronisk nyresygdom giver patienterne symptomer som f.eks. træthed, madlede og hudkløe og fører ved forværring til nyresvigt med behov for dialyse/nyretransplantation og for tidlig død. Der kan være mange årsager til kronisk nyresygdom, men hos de fleste patienter er det en følgevirkning af diabetes eller forhøjet blodtryk. Patienter med kronisk nyresygdom i stadie 3-5 kan opleve anæmi som komplikation til deres nyresygdom. Det skyldes bl.a., at nyrerne mister deres evne til at danne EPO og kan være kompliceret af jernmangel. Anæmien er en lille del af det samlede sygdomsbillede for disse patienter. Med den nuværende behandling for anæmi kan velbehandlede patienter ikke mærke anæmien. Patienterne, der ikke er velbehandlede for anæmi, oplever træthed som følge af anæmien, som også øger belastningen på hjertet og dermed øges risikoen for død på grund af hjertesvigt eller iskæmisk hjertesygdom.

Roxadustat

Roxadustat (Evolzio) er indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk anæmi, der er forbundet med kronisk nyresygdom. Roxadustat er det første i en ny klasse af lægemidler til behandling af anæmi og har en anden virkningsmekanisme end den nuværende standardbehandling. Det er en *hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase* (HIF-PH) inhibitor, som stimulerer kroppens egen produktion af EPO og øger tilgængeligheden af endogent jern. Roxadustat er en tablet, der skal tages tre gange om ugen. Dosering af roxadustat afhænger af patienternes hæmoglobin-niveau, og målet er, at patienterne skal have et niveau på 6,2 til 7,5 mmol/L.

Nuværende behandling

Patienterne i Danmark behandles med erythropoiesis-stimulating agents (ESA), der virker på samme måde som naturligt forekommende EPO. Det nuværende valg af behandling er baseret på en behandlingsvejledning fra RADS, hvor alle ESA-præparaterne er ligestillede. 1. valget til behandling af patienter i Danmark er på nuværende tidspunkt med darbepoetin alfa. Når patienterne starter behandlingen, skal de generelt fortsætte resten af livet, medmindre de bliver transplanteret. Medicinrådet vurderer, at den mediane behandlingsvarighed er ca. 5 år.



Effekt og sikkerhed

Vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator er baseret på fire non-inferiority studier fra ALPINE-studieprogrammet. De fire studier er alle randomiserede, ublindede fase III-studier, hvor roxadustat sammenlignes med enten darbepoetin alfa eller epoetin alfa. Data stammer fra direkte sammenligninger, og alle analyser af poolede data var præspecificerede i studieprogrammet. Effekten af roxadustat er undersøgt i to populationer: Patienter, der ikke var i dialyse, og patienter, der var nyopstartede i dialyse. Derudover er sikkerheden undersøgt i en ekstra gruppe, hvor patienterne var i stabil dialyse. Medicinrådet vurderer, at patienterne i studierne overordnet ligner patienterne i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vurderer, at behandlingen med roxadustat er ligeværdig ift. behandling med ESA til patienter, der ikke er i dialyse, eller som er nyligt opstartet i dialyse, med hensyn til effektmålene: Hæmoglobin (Hb)-respons og vedligehold, brug af IV-jern og transfusion af røde blodlegemer. Der er ikke indsendt sufficente data for helbredsrelateret livskvalitet, så det er usikkert, hvordan behandlingen påvirker denne. Bivirkningsprofilerne er overordnet set sammenlignelige for behandling med roxadustat og ESA.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner omkostningerne ved brug af henholdsvis roxadustat og ESA til behandling af symptomatisk anæmi i forbindelse med kronisk nyresygdom.

Sammenligningen af patienter som ikke er i dialyse baseres på data fra DOLOMITES, og sammenligningen af patienter, der er nyligt opstartet i dialyse, er baseret på den integrerede analyse, hvor data fra de relevante subgrupper fra HIMALAYAS-, ROCKIES- og SIERRAS-studierne samles.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, meromkostningerne ved ibrugtagning af roxadustat fremfor darbepoetin alfa i analysens tidshorizont på 5 år er ca. [redacted] pr. patient for patienter, der ikke er i dialyse i (NDD-populationen) og [redacted] pr. patient, der er nystartet i dialyse (IDD-populationen). Udføres analysen med AIP, bliver resultatet ca. -12.355 DKK pr. patient som ikke er i dialyse og ca. -8.465 DKK pr. patient der opstartes i dialyse.

Ændres tidshorizonten vil de inkrementelle omkostninger øges eller sænkes afhængigt af, om tidshorizonten forlænges eller forkortes. Ændringen i inkrementelle omkostninger er dog tilnærmelsesvis proportional imellem roxadustat og darbepoetin alfa, idet der ikke forekommer en betydende ændring i lægemiddeldosis over tid efter korrektionsfasens afslutning.

Specifikt for korrektionsfasens dosis er estimeringen foretaget på baggrund af en antagelse om, at der vil ske en lineær ændring frem mod vedligeholdelsesfasen. Dette vurderes at være en simplificering, og betydningen af korrektionsfasens rolle i det samlede resultat er derfor større i de tilfælde, hvor tidshorizonten er kortere end 5 år, og mindre når tidshorizonten er mere end 5 år.



Antagelsen om, at darbepoetin alfa-behandlede patienter selv forventes at administrere lægemidlet via subkutan injektion, er den mest konservative tilgang til omkostninger på området. Antagelsen gør, at omkostningerne til darbepoetin alfa kan være underestimerede i analysen. Der er ikke indsendt data for anvendelsesgraden af hjemmesygeplejersker i sammenligningsgrundlaget, men Medicinrådet bemærker, at antagelsen kan medføre, at den faktiske inkrementelle meromkostning er lavere end præsenteret i Medicinrådets analyse.

Tabel 1-1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal, DKK

Patienter, som ikke er i dialyse (NDD)	Roxadustat	Darbepoetin Alfa	Forskel
Lægemiddelomkostninger*	■	■	■
Hospitalsomkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	0	3.372	-3.372
Totale omkostninger	■	■	■
Patienter, som opstartes i dialyse (IDD)	Roxadustat	Darbepoetin Alfa	Forskel
Lægemiddelomkostninger*	■	■	■
Hospitalsomkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	0	3.665	-3.665
Totale omkostninger	■	■	■

*Lægemiddelomkostninger indeholder udelukkende omkostninger til den aktive behandling, roxadustat eller darbepoetin alfa. IV-jern indgår ikke i sammenligningsgrundlaget.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	9
1.1	Om vurderingen	9
1.2	Symptomatisk anæmi, forbundet med kronisk nyresygdom.....	9
1.3	Roxadustat	10
1.4	Nuværende behandling	10
2.	Effekt og sikkerhed	11
2.1	Litteratursøgning.....	11
2.2	Kliniske studier.....	12
2.2.1	DOLOMITES.....	14
2.2.2	HIMALAYAS.....	15
2.2.3	ROCKIES.....	15
2.2.4	SIERRAS	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	17
2.3.1	Population.....	18
2.3.2	Intervention	24
2.3.3	Komparator	25
2.3.4	Effektmål	26
2.4	Sammenligning af effekt	27
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	27
2.4.2	Oversigt over effektestimater.....	27
2.4.3	Hæmoglobin respons	28
2.4.4	Hb-vedligehold	29
2.4.5	Brug af IV-jern	30
2.4.6	Transfusion af røde blodlegmer	30
2.4.7	Helbredsrelateret livskvalitet.....	30
2.5	Sammenligning af sikkerhed	31
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	32
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	33
3.1	Analyseperspektiv	33
3.2	Model.....	34
3.3	Omkostninger	35
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	35
3.3.2	Hospitalsomkostninger	37
3.3.3	Bivirkningsomkostninger	38
3.3.4	Patientomkostninger	39
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	39
3.5	Resultater.....	40
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	40



3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	41
4.	Budgetkonsekvenser	43
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	43
5.	Diskussion.....	43
6.	Referencer	45
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	46
8.	Versionslog	47
9.	Bilag.....	48
9.1	Bilag 1 – Bivirkninger.....	48

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 46.



Begreber og forkortelser

BMI:	<i>Body mass index</i>
CKD:	<i>Chronic kidney disease</i>
CRP:	<i>C-reactive protein</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESA:	<i>Erythropoiesis stimulating agent</i>
EPO:	Erythropoietin
HR:	<i>Hazard ratio</i>
Hs-CRP:	<i>High-sensitivity C-reactive protein</i>
HIF-PH:	<i>Hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase</i>
IDD:	Patienter, der er nyligt opstartet i dialyse
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
NDD:	Patienter, der ikke er i dialyse
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAP:	<i>Safety analysis set</i>
SD:	Standardafvigelse
SDD:	Patienter i stabil dialyse
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TSAT:	<i>Transferrin saturation</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet roxadustat til behandling af patienter med symptomatisk anæmi forbundet med kronisk nyresygdom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Astellas Pharma Europe.

Astellas Pharma Europe fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 18.08.2021.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Astellas Pharma Europe. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyresygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Symptomatisk anæmi, forbundet med kronisk nyresygdom

Kronisk nyresygdom karakteriseres ved gradvis nedsat funktion af nyrerne og inddeles i 5 stadier af alvorlighed. Der er ingen symptomer ved de lette grader af kronisk nyresygdom, men en øget risiko for sygdom i hjerte og kredsløb. De mere alvorlige grader af kronisk nyresygdom giver patienterne symptomer som f.eks. træthed, madlede og hudkløe og fører ved forværring til nyresvigt med behov for dialyse/nyretransplantation og for tidlig død. Der kan være mange årsager til kronisk nyresygdom, men hos de fleste patienter er det en følgevirkning af diabetes eller forhøjet blodtryk. Nyrefunktionen hos kroniske patienter bedømmes i dagligdagen med *estimeret glomerulær filtrationsrate* (eGFR), hvilket er den parameter, som bedst repræsenterer nyrernes forskellige funktioner, og den bruges derfor som overordnet mål for nyrefunktion. eGFR beregnes ud fra en måling af P-kreatinin i blodet, og har måleenheden mL/min./1,73 m² [1].

Nyrerne har mange funktioner, og en af dem er at producere erythropoietin (EPO). EPO er et naturligt forekommende hormon, som produceres, når iltindholdet i blodet er lavt, og det stimulerer dannelsen af røde blodlegemer i knoglemarven. Patienter med kronisk nyresygdom i stadie 3-5 kan opleve anæmi som komplikation til deres nyresygdom. Det skyldes bl.a., at nyrerne mister deres evne til at danne EPO, og det kan være kompliceret yderligere af jernmangel. Når nyrefunktionen er nedsat til ca. 30 % af det normale, får patienterne ofte symptomgivende anæmi. Hvis nyrefunktionen falder til et lavere niveau (10-15 % af det normale), behandles patienterne med dialyse. Dialysen erstatter ikke alle nyrernes funktioner og forbedrer derfor ikke patienternes anæmi. Anæmien er en lille del af det samlede sygdomsbillede for disse patienter, og med den nuværende behandling kan velbehandlede patienter ikke mærke anæmien.



Ved anæmi, der ikke er velbehandlet, oplever patienterne træthed samt øget belastning på hjertet, der øger risikoen for død på grund af hjertesvigt eller iskæmisk hjertesygdom [1].

Ansøger vurderer, at der årligt er 430 patienter, der er kandidater til behandling med roxadustat. Medicinrådet bemærker, at der ikke er valide tal for incidens og prævalens for kandidater til behandling med roxadustat, da en del af patienterne ikke registreres i den danske database, og at tallene derfor er behæftet med nogen usikkerhed.

1.3 Roxadustat

Roxadustat (Eprex) er indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk anæmi, der er forbundet med kronisk nyresygdom. Roxadustat er det første i en ny klasse af lægemidler til behandling af nefrogen anæmi og har en anden virkningsmekanisme end den nuværende standardbehandling. Roxadustat er en *hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase* (HIF-PH) inhibitor, som stimulerer kroppens egen produktion af EPO og øger tilgængeligheden af endogent jern. Roxadustat er en tablet, der skal tages 3 gange om ugen, men som ikke må tages 2 dage i træk. Dosering af roxadustat afhænger af patienternes hæmoglobin-niveau, og målet er, at patienterne skal have et niveau på 6,2 til 7,5 mmol/L. Patienterne starter på en dosis på enten 70 eller 100 mg roxadustat 3 gange om ugen, og dosis justeres hver 4. uge på baggrund af en blodprøve. Ansøger beskriver, at den individuelle vedligeholdelsesdosis ligger mellem 20 mg og 300- 400 mg pr. administration. Den tilladte maksimale dosis af roxadustat er 3 mg/kg eller 300 mg pr. administration for patienter, der ikke er i dialyse, og 3 mg/kg eller 400 mg pr. administration for patienter, der er i dialyse. Behandlingen skal seponeres efter 24 uger, hvis der ikke ses en klinisk meningsfuld stigning i patientens hæmoglobinniveau.

Medicinrådet bemærker, at det ikke er afklaret, hvor roxadustat virker. Øget fibrose i nyrene hos patienter med kronisk nyresygdom medfører en reduceret evne til at producere EPO.

1.4 Nuværende behandling

Patienter med nefrogen anæmi behandles traditionelt med erythropoiesis-stimulating agents (ESA), der virker på samme måde som naturligt forekommende EPO. Det nuværende valg af behandling er baseret på en behandlingsvejledning fra RADS, hvor alle ESA-præparaterne er ligestillede [2]. Patienterne i Danmark behandles på nuværende tidspunkt langt overvejende med darbepoetin alfa, hvilket gives som injektion. Patienterne starter på en dosis på 0,45 mikrogram/kg 1 gang om ugen. De patienter, der ikke er i dialyse, kan alternativt få 0,75 mikrogram/kg 1 gang hver 2. uge eller 1,5 mikrogram/kg 1 gang månedligt, hvis man ønsker at minimere antallet af injektioner. Dosis justeres hver 4. uge på baggrund af hæmoglobinmålinger og øges gradvist med 25 % ad gangen. Hvis hæmoglobinkoncentrationen stiger til mere end 8,7 mmol/l, seponeres behandlingen, indtil værdien er under 7,5 mmol/l. Når dosis er justeret, monitoreres patienternes hæmoglobinkoncentration stadig, og dosis justeres ved behov, dog ikke oftere end hver 2. uge.



Når patienterne starter behandlingen, skal de generelt fortsætte resten af livet, eller indtil de evt. nyretransplanteres. Medicinrådet vurderer, at den mediane forventede levetid for patienter med kronisk nyresygdom, som er i dialyse, samt patienter med kronisk nyresygdom i stadie 4-5, som ikke er i dialyse, er ca. 5 år. Der er dog stor spredning i restlevetiden, og der vil derfor være patienter, som fortsætter behandlingen i mere end 10 år [3].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke udført en systematisk søgning, da der er head-2-head-studier, der sammenligner effekt og sikkerhed. Ansøger har derudover indsendt upublicerede data vedr. sikkerhed og dosering.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende fire studier.

Tabel 2-1. Studieoversigt

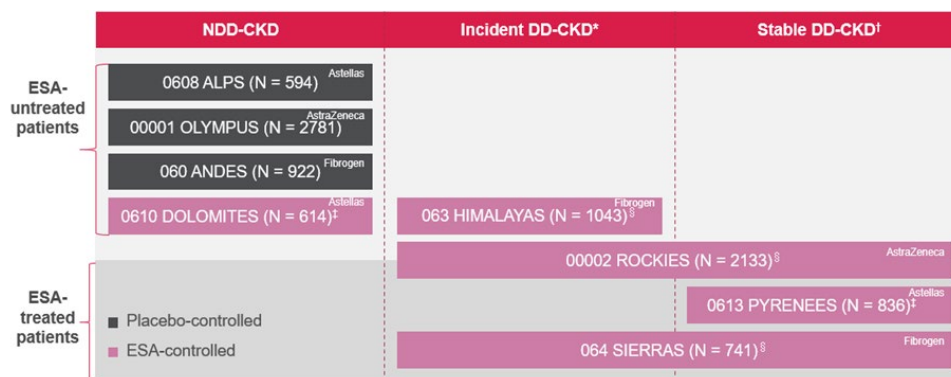
Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
DOLOMITES [4] [NCT02021318]	N = 614 Patienter med kronisk nyresygdom, som ikke er i dialyse. Patienterne har ikke tidligere været behandlet med ESA.	Roxadustat	Darbepoetin alfa	Hæmoglobinniveau (respons)	Hæmoglobinniveau (vedligehold) LDL-kolesterol Tid til IV-jern HRQoL Kardiovaskulær profil	Nej. Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, hvor roxadustat antages at have samme kliniske værdi som darbepoetin alfa, der er nuværende standardbehandling.
HIMALAYAS [5] [NCT02052310]	N = 1043 Patienter med kronisk nyresygdom, som er nyopstartede i dialyse (har været i dialyse > 2 uger, men under 4 måneder). Patienterne har ikke tidligere været behandlet med ESA.	Roxadustat	Epoetin alfa	Hæmoglobinniveau (respons)	Hæmoglobinniveau (respons) Hæmoglobinniveau (vedligehold) LDL-kolesterol Gennemsnitligt IV-jern-forbrug Tid til blodtransfusion Kardiovaskulær profil	Nej. Se ovenstående.



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effektmål	Sekundære effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ROCKIES [6] [NCT02174731]	N = 2133 Patienter i dialyse: Subgruppe nyopstartede i dialyse (har været i dialyse > 2 uger, men under 4 måneder). Nogle patienter har tidligere været behandlet med ESA. Subgruppe i stabil dialyse (dialyse > 4 måneder). Nogle patienter blev skiftet fra ESA-behandling.	Roxadustat	Epoetin alfa	Hæmoglobinniveau (vedligehold)	Kardiovaskulær profil Hæmoglobinniveau (vedligehold) Hæmoglobinniveau (respons) Gennemsnitligt IV-jern-forbrug Tid til blodtransfusion	Nej. Se ovenstående.
SIERRAS [7][NCT02273726]	N = 741 Patienter i dialyse: Nyopstartede i dialyse (har været i dialyse > 2 uger, men under 4 måneder). Patienterne har tidligere været behandlet med ESA. Subgruppe i stabil dialyse (dialyse > 4 måneder). Alle patienter blev skiftet fra ESA-behandling	Roxadustat	Epoetin alfa	Hæmoglobinniveau (vedligehold)	Hæmoglobinniveau (respons) LDL-kolesterol Hæmoglobinniveau (vedligehold) Gennemsnitligt IV-jern-forbrug Tid til blodtransfusion Kardiovaskulær profil	Nej. Se ovenstående.



De fire studier er en del af et større studieprogram, som hedder ALPINE, og som omfatter patienter, der ikke er i dialyse (NDD), patienter, der lige er startet i dialyse (har været i dialyse > 2 uger, men under 4 måneder) (IDD) og patienter, der var i stabil dialyse, hvilket betyder, at patienterne har været i dialyse mere end 4 måneder (SDD). Patienterne i nogle af studierne har tidligere været behandlet med ESA, mens de ikke har været behandlet med ESA i andre (se Figur 2-1).



Figur 2-1 Oversigt over ALPINE-studierne

Data for effekten af roxadustat sammenlignet med ESA kommer fra flere af studierne i ALPINE-programmet. For patienter, der ikke er i dialyse, kommer data fra DOLOMITES-studiet. For patienter, der er nyligt opstartet i dialyse, kommer data fra HIMALAYAS-studiet, samt poolede data fra subgruppeanalyser fra ROCKIES- og SIERRAS-studierne.

Derudover har ansøger sendt sikkerhedsdata for patienter i stabil dialyse. Analysen af kardiovaskulær sikkerhed er lavet på baggrund af poolede data fra alle de fire ovennævnte studier.

2.2.1 DOLOMITES

DOLOMITES-studiet var et randomiseret, ublindet fase III-multicenterstudie udført på 200 centre fra 2014 til 2018. Studiet inkluderede 616 patienter, der blev randomiseret 1:1 til behandling med enten roxadustat (323) eller darbepoetin alfa (293) i op til 104 uger. I opstartsperioden fandtes den dosis, hvor patienterne opnåede et hæmoglobin-niveau $\geq 6,8$ mmol/L og en ændring i baseline hæmoglobinniveau på $\geq 0,6$ mmol/L (målt på to på hinanden følgende besøg adskilt af mindst 5 dage). Efter opstartsperioden behandlede patienterne med henblik på at opretholde et hæmoglobinniveau på mellem 6,2 og 7,4 mmol/L.

Inklusionskriterierne omfattede, at patienterne skulle have kronisk nyresygdom i stadie 3, 4 eller 5, men ikke måtte være i dialyse. Patienterne skulle have en eGFR < 60 mL/min./1,73 m². Derudover skulle gennemsnittet af patienternes to nyligste målinger af hæmoglobinniveau være $\leq 6,5$ mmol/L.

Patienterne blev ekskluderet fra studiet, hvis de havde været i behandling med ESA mindre end 12 uger inden randomiseringen, havde været behandlet med IV-jern 6 uger inden randomiseringen eller havde fået en blodtransfusion mindre end 8 uger inden



forsøget startede. Derudover måtte patienterne heller ikke have medfødte sygdomme, der giver anæmi eller have kronisk inflammation.

Det primære endepunkt i studiet var et hæmoglobinniveau $\geq 6,8$ mmol/L og et øget hæmoglobinniveau fra baseline på $\geq 0,6$ mmol/L for alle patienter med et baseline hæmoglobinniveau på $> 4,9$ mmol/L. De sekundære effektmål inkluderede vedligehold af hæmoglobinniveau, LDL-kolesterol, forbrug af rescue-medicin, livskvalitet og kardiovaskulær profil (gennemsnitligt arterielt blodtryk og tid til første måling af forhøjet blodtryk) [4].

2.2.2 HIMALAYAS

HIMALAYAS-studiet var et randomiseret, ublindt fase III-studie med i alt 1.043 patienter randomiseret 1:1 til behandling med enten roxadustat eller epoetin alfa. Patienterne var i enten hæmodialyse eller peritonealdialyse i minimum 2 uger og maksimum 4 måneder inden randomiseringen og havde et gennemsnitligt hæmoglobinniveau på $\leq 6,2$ mmol/L.

Studiet bestod af en screeningsperiode på op til 6 uger, en behandlingsperiode på minimum 52 uger og op til ca. 3 år efter den sidste patient var randomiseret, samt en opfølgningsperiode på 4 uger efter behandlingsophør.

Patienterne skulle have været i dialyse i minimum 2 uger og maksimum 4 måneder. Gennemsnittet af patienternes to seneste målinger af hæmoglobinniveau skulle være $\leq 6,2$ mmol/L med en forskel mellem højeste og laveste værdi på $\leq 0,8$ mmol/L. Den sidste måling måtte senest være udført 10 dage inden randomiseringen. Patienterne skulle have et ferritinniveau ≥ 100 ng/mL ved screeningen og en transferrin jernmætning på ≥ 20 %.

Patienterne blev ekskluderet fra studiet, hvis de havde været behandlet med ESA ≤ 3 uger indenfor de seneste 12 uger inden informeret samtykke. Patienterne måtte ikke have fået blodtransfusion 4 uger inden randomisering eller have en klinisk betydende infektion.

De primære endepunkter var respons og vedligehold af hæmoglobinniveau. De sekundære effektmål inkluderede yderligere mål for respons og vedligehold af hæmoglobinniveau, LDL-kolesterol, brug af rescue-medicin og kardiovaskulær profil (gennemsnitlig ændring i arterielt blodtryk og tid til forværring af forhøjet blodtryk) [5]. Detaljerede beskrivelse af effektmål kan ses i afsnit 2.4.

2.2.3 ROCKIES

ROCKIES-studiet var et randomiseret, ublindt fase III-studie med i alt 2.133 patienter randomiseret 1:1 til behandling med enten roxadustat eller epoetin alfa. Patienterne havde kronisk nyresygdom og var i dialyse.

Studiet bestod af en screeningsperiode på op til 6 uger, en behandlingsperiode, der sluttede, når et prædefineret antal patienter havde haft kardiovaskulære events, samt en opfølgningsperiode på 4 uger.

Patienterne skulle have været i dialyse i minimum 2 uger og maksimum 4 måneder, de skulle have to målinger af hæmoglobinniveau med mindst 7 dages mellemrum, som var



$\leq 7,4$ mmol/L (for dem i ESA-behandling) og $\leq 6,2$ mmol/L for dem, der ikke var i ESA behandling. Patienterne skulle have et ferritinniveau ≥ 100 ng/mL ved screeningen og en transferrin jernmætning på ≥ 20 %.

Patienterne blev ekskluderet fra studiet, hvis de havde fået blodtransfusioner i løbet af screeningsperioden, havde forhøjet blodtryk, som ikke var under kontrol eller havde kronisk inflammation, som kunne påvirke dannelsen af røde blodlegemer.

De primære endepunkter var 2 mål for vedligehold af hæmoglobinniveau. De sekundære effektmål inkluderede kardiovaskulær profil (gennemsnitlig ændring af LDL-kolesterol fra baseline til uge 24), yderligere mål for respons og vedligehold af hæmoglobinniveau og brug af rescue-medicin (gennemsnitlig månedligt forbrug af IV-jern og tid til første blodtransfusion) [6].

2.2.4 SIERRAS

SIERRAS-studiet var et randomiseret, ublindet fase III-studie med i alt 742 patienter randomiseret 1:1 til behandling med enten roxadustat eller epoetin alfa. Patienterne havde kronisk nyresygdom, var nyligt opstartet i dialyse og blev behandlet med ESA.

Studiet bestod af en screeningsperiode på 6-8 uger, en behandlingsperiode, der maksimum var på 3 år efter sidste patient var randomiseret, samt en opfølgingsperiode på 4 uger.

Patienterne måtte have været i dialyse i minimum 2 uger og maksimum 4 måneder. Patienterne skulle være i stabil behandling med ESA i ≥ 8 uger inden randomiseringen. Det gennemsnitlige hæmoglobinniveau, målt tre gange med mindst fire dages mellemrum, skulle være $\geq 5,6$ mmol/L og $\leq 7,4$ mmol/L med en absolut forskel mellem højeste og laveste værdi på $\leq 0,8$ mmol/L. Patienterne skulle have et ferritinniveau ≥ 100 ng/mL ved screeningen og en transferrin jernmætning på ≥ 20 %.

Patienterne blev ekskluderet fra studiet, hvis de havde fået blodtransfusioner 8 uger inden randomiseringen, hvis de havde arvelige sygdomme, der kunne forårsage anæmi, og hvis de havde forhøjet blodtryk, som ikke var under kontrol eller kronisk inflammation, som kunne påvirke dannelsen af røde blodlegemer.

De primære endepunkter var 2 mål for vedligehold af hæmoglobinniveau. De sekundære effektmål inkluderede yderligere mål for respons og vedligehold af hæmoglobinniveau, LDL-kolesterol, brug af rescue-medicin (gennemsnitlig månedligt forbrug af IV-jern og tid til første blodtransfusion) og kardiovaskulær profil (ændring i arterielt blodtryk fra baseline og tid til forværring af forhøjet blodtryk)[7].



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	<p>Patienter med kronisk nyresygdom som:</p> <ol style="list-style-type: none">ikke er i dialyse eller ESA-behandling.er nyopstartede i dialyse. Nogle har tidligere været behandlet med ESA.er i stabil dialyse. Nogle patienter var i ESA-behandling, og blev skiftet til roxadustat.	<p>Der er kun data for effekten af roxadustat for patienter, der ikke var i dialyse (NDD) og patienter, der var nyligt opstartet i dialyse (IDD). Effekten er derfor ikke vurderet for patienter i stabil dialyse (SDD).</p> <p>Alle tre populationer er inkluderet i vurderingen af sikkerhed.</p>	<p>Den sundhedsøkonomiske analyse baserer sig på data vedrørende dosis for patienter der ikke var i dialyse (NDD) og patienter der var nyligt opstartet i dialyse (IDD).</p> <p>I forbindelse med langtidsekstrapolering af dosis anvendes dosis fra den integrerede IDD-population fra ALPINE, herunder patienter som betragtes som værende i stabil dialyse.</p>
Intervention	Roxadustat	Svarer til, hvordan man forventer at give det i dansk klinisk praksis.	Ja
Komparator	Darbepoetin alfa og epoetin alfa	Svarer til dansk klinisk praksis.	Ja
Effektmål	Hæmoglobinniveau (respons), hæmoglobinniveau (vedligehold), LDL-kolesterol, gennemsnitligt IV-jern-forbrug, tid til blodtransfusion, kardiovaskulær profil, HRQoL	Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. progression til terminalt nyresvigt og LDL-kolesterol, fordi de øvrige effektmål anses for dækkende for evalueringen af effekt.	Medicinrådet udarbejder en omkostningsminimeringsanalyse og medtager derfor ikke effektmål i sammenligningen.



2.3.1 Population

Ansøger har valgt kun at indsende data for effekten af roxadustat for patienter, der ikke er i dialyse og patienter, der er nyopstartet i dialyse. Data om patienter i stabil dialyse er dog medtaget i analysen af sikkerhed, for at belyse risici forbundet med behandling af patienter, der eventuelt overgår til stabil dialyse-stadiet efter de er startet i behandling med roxadustat.

Baselinekarakteristika for patienter, der ikke var i dialyse, ses i Tabel 2-3 og baselinekarakteristika for det poolede data fra patienter i dialyse ses i Tabel 2-4.

Tabel 2-3. Baselinekarakteristika for patienter, der ikke er i dialyse fra DOLOMITES-studiet (NDD)

Kategori		Roxadustat (n = 323)	Darbepoetin alfa (n = 293)
Køn, n (%)	Kvinder	178 (55,1)	164 (56,0)
Alder (år)	Middel (SD)	66,8 (13,6)	65,7 (14,4)
Vægt (kg)	Middel (SD)	76,90 (16,33)	78,39 (17,68)
Etnicitet, n (%)	Hvid	306 (94,7)	281 (95,9)
	Mørk eller afroameri- kansk	8 (2,5)	2 (0,7)
	Asiatisk	9 (2,8)	10 (3,4)
	Andet	0	0
CKD-stadie, n (%)	Stadie 3	72 (22,3)	62 (21,2)
	Stadie 4	155 (48,0)	143 (48,8)
	Stadie 5	96 (29,7)	88 (30,0)
eGFR (mL/min/1,73 m ²) N, %	< 10	57 (17,6)	37 (12,6)
	≥ 10 til < 15	74 (22,9)	71 (24,2)
	≥ 15 til < 30	133 (41,2)	136 (46,4)
	≥ 30	59 (18,3)	49 (16,7)
Hæmoglobin (mmol/L)	gennemsnit (SD)	5,93 (0,47)	5,93 (0,43)
Fyldte jerndepoter ved baseline, n (%)	Ferritin ≥ 100 ng/mL, og TSAT ≥ 20 %	182 (56,3)	152 (51,9)



Kategori		Roxadustat (n = 323)	Darbepoetin alfa (n = 293)
Hs-CRP, n (%)	> ULN	111 (34,7)	116 (39,6)
Mest sandsynlige årsag til CKD, n (%)	Diabetisk nefropati		
	Diabetes	141 (43,7)	124 (42,3)

CKD = *Chronic kidney disease*, eGFR = estimeret glomeruler filtrations rate, NDD = ikke dialyse afhængige, SD = standardafvigelse, TSAT = *transferrin saturation*, hs-CRP = *high-sensitivity C-reactive protein*.



Tabel 2-4. Baselinekarakteristika for patienter i dialyse fra HIMALAYAS og subgrupper fra ROCKIES og SIERRAS (SAF)

Parameter	Kategori/statistik	Samlet dialyse afhængige patienter		Nyopstartet i dialyse		Stabil dialyse	
		Roxadustat (n = 2354)	ESA (n = 2360)	Roxadustat (n = 760)	ESA (n = 766)	Roxadustat (n = 1594)	ESA (n = 1594)
Baseline demografi							
Køn, n (%)	Mænd	1365 (58,0)	1379 (58,4)	461 (60,7)	463 (60,4)	904 (56,7)	916 (57,5)
	Kvinder	989 (42,0)	981 (41,6)	299 (39,3)	303 (39,6)	690 (43,3)	678 (42,5)
Alder (år)	Middel	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
Alder, interval (år)	<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)
Etnicitet, n (%)	Hvid	1581 (67,2)	1584 (67,1)	508 (66,8)	501 (65,4)	1073 (67,3)	1083 (67,9)
	Mørk (<i>African American</i>)	356 (15,1)	370 (15,7)	67 (8,8)	67 (8,7)	289 (18,1)	303 (19,0)
	Asiatisk	271 (11,5)	266 (11,3)	116 (15,3)	127 (16,6)	155 (9,7)	139 (8,7)
	Andet	146 (6,2)	140 (5,9)	69 (9,1)	71 (9,3)	77 (4,9)	69 (4,3)



Parameter	Kategori/statistik	Samlet dialyse afhængige patienter		Nyopstartet i dialyse		Stabil dialyse	
		Roxadustat (n = 2354)	ESA (n = 2360)	Roxadustat (n = 760)	ESA (n = 766)	Roxadustat (n = 1594)	ESA (n = 1594)
BMI (kg/m ²)	Middel	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 sygdomskarakteristika							
Baseline dialyse type, n (%)	Hæmodialyse	2137 (90,8)	2156 (91,4)	680 (89,5)	674 (88,0)	1457 (91,4)	1482 (93,0)
	Peritonealdialyse	215 (9,1)	204 (8,6)	80 (10,5)	92 (12,0)	135 (8,5)	112 (7,0)
	Mangler	2	0	0	0	2	0
Hb (mmol/L)	Middel	6,10	6,12	5,47	5,50	6,40	6,42
	SD	0,79	0,79	0,76	0,74	0,62	0,63
Fyldte jerndepoter ved baseline, n (%)	Ferritin <100 ng/mL eller TSAT <20 %	305 (13,0)	304 (12,9)	155 (20,4)	161 (21,0)	150 (9,4)	143 (9,0)
	Ferritin ≥100 ng/mL og TSAT ≥20%	2042 (86,7)	2052 (86,9)	603 (79,3)	605 (79,0)	1439 (90,3)	1447 (90,8)
CRP	>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)



Parameter	Kategori/statistik	Samlet dialyse afhængige patienter		Nyopstartet i dialyse		Stabil dialyse	
		Roxadustat (n = 2354)	ESA (n = 2360)	Roxadustat (n = 760)	ESA (n = 766)	Roxadustat (n = 1594)	ESA (n = 1594)
	Mangler	332 (14,1)	314 (13,3)	69 (9,1)	67 (8,7)	263 (16,5)	247 (15,5)
Sandsynlig CKD- ætiologi, n (%)	Diabetisk nefropati	799 (33,9)	813 (34,4)	275 (36,2)	268 (35,0)	524 (32,9)	545 (34,2)

BMI = *body mass index*, CRP = *C-reactive protein*, ESA = *erythropoieses stimulating agent*, SAF = *safety analysis set*, SD = *standardafvigelse*.



Populationen i den sundhedsøkonomiske analyse er identisk med den inkluderede population i studierne.

Ansøger har estimeret incidensen for dialyseafhængige patienter på baggrund fra udtræk fra Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister. Incidensen for patienter, der ikke er i dialyse, er estimeret på baggrund af ekstrapolering af svenske registerdata, da disse ikke findes i den danske database. I alt vurderer ansøger, at der årligt er 430 patienter, der er kandidater til behandling med roxadustat. Patienter, der allerede var i behandling med ESA, er ikke medtaget i estimatet af incidens, da ansøger ikke vurderer, at de er kandidater til behandlingen med roxadustat. Denne vurdering er lavet på baggrund af anbefalinger i produktresuméet for roxadustat [8].

Medicinerådets vurdering af population

DOLOMITES

Patienterne i DOLOMITES-studiet var ikke blevet behandlet med dialyse og havde ikke tidligere været behandlet med ESA. Medicinerådet vurderer, at baselinekarakteristika for patienterne i DOLOMITES-studiet overordnet ligner dem, man ville forvente for patienterne i dansk klinisk praksis. Der er flest patienter, der har kronisk nyresygdom i stadie 4, hvilket stemmer overens med patienterne i dansk klinisk praksis. I stadie 3 er der en del patienter, som ikke har brug for dialyse endnu, hvorfor der er færre patienter inkluderet i dette stadie. I stadie 5 er der en del patienter, der er startet i dialyse, og der er derfor færre i dette stadie. Næsten 20 % af patienterne har en eGFR > 30, og Medicinerådet vurderer, at disse patienter formodentlig ikke har anæmi forårsaget af kronisk nyresygdom. I dansk klinisk praksis ville patienter med eGFR > 30 typisk ikke modtage behandling med ESA mod anæmi. Patienternes blodtryk er et udtryk for, at patienterne er blodtryksmæssigt velbehandlede, og Medicinerådet vurderer, at flere patienter i dansk klinisk praksis vil have ukontrolleret hypertension. Samtidig er et af eksklusionskriterierne, at patienterne ikke må have modtaget blodtransfusioner tidligere, hvilket heller ikke svarer til dansk klinisk praksis. Det kan tyde på, at de patienter, man behandler i dansk klinisk praksis, er lidt mere syge end patienterne i studierne. Medicinerådet bemærker desuden, at med ca. 600 inkluderede patienter på 200 centre, så har hvert center inkluderet meget få patienter. Det giver risiko for inkonsistent ift. de beskrevne in- og eksklusionskriterier.

HIMALAYAS-, ROCKIES- og SIERRAS-studierne

Patienterne i HIMALAYAS-studiet var nyligt opstartet i dialyse og havde ikke tidligere været behandlet med ESA. ROCKIES-studiet inkluderer både patienter, der var nyligt opstartet i dialyse og patienter i stabil dialyse, og de fleste patienter havde tidligere været behandlet med ESA. SIERRAS-studiet inkluderer også både patienter, der var nyligt opstartet i dialyse og patienter i stabil dialyse, og alle patienter havde tidligere været behandlet med ESA. Medicinerådet vurderer, at der ikke er relevante forskelle mellem interventions- og kontrolgrupperne i baselinekarakteristika i de grupper af patienter i HIMALAYAS-, ROCKIES- og SIERRAS-studierne, men at patienterne i mindre grad ligner dem, man ville forvente i dansk klinisk praksis. Dette skyldes, at to af eksklusionskriterierne (ukontrolleret hypertension, og at patienterne ikke tidligere har måttet få blodtransfusion) udelukker de mest syge patienter. Derudover er der færre patienter, som er i peritonealdialyse end i den danske population. Der er desuden ikke målt eGFR på alle patienterne i de tre



studier ved baseline, så det overordnede mål for nyrefunktion mangler og gør det vanskeligt at vurdere patienterne ift. den danske patientpopulation.

Medicinrådet bemærker, at patienterne i den danske population, som vil opfylde kriterierne for behandling med roxadustat, er lidt mere syge end de patienter, der er undersøgt i de 4 studier. Dette tænkes dog ikke at påvirke effekten af behandlingen af deres anæmi. Medicinrådet forventer derfor, at resultaterne fra studierne kan overføres til dansk klinisk praksis.

Medicinrådet bemærker, at der ikke er valide tal for incidens og prævalens for kandidater til behandling med roxadustat, da en del af patienterne ikke registreres i den danske database, og at tallene derfor er behæftet med nogen usikkerhed. Roxadustat er indiceret til behandling af voksne patienter med symptomatisk anæmi, der er forbundet med kronisk nyresygdom, og indikationen omfatter derfor også patienter, der er i stabil dialyse. Det er en patientgruppe, som ansøger ikke regner med kommer i behandling med roxadustat, da de allerede vil være i behandling med ESA, og derfor heller ikke er inkluderet i ansøgningen.

Medicinrådet vurderer, at patienter, der er velbehandlede med roxadustat, ikke vil skifte behandling, når de kommer i dialyse, og at der derfor med tiden vil være en del af patienterne i stabil dialyse, som modtager behandling med roxadustat. Dette skaber yderligere usikkerhed om det samlede antal patienter på længere sigt.

2.3.2 Intervention

Doseringen af lægemidlet i de kliniske studier er den samme, der er anvendt i den sundhedsøkonomiske model og svarer til den måde, som behandlingen med roxadustat forventes at blive håndteret på i dansk klinisk praksis. Dog med det forbehold, at Medicinrådet ikke forventer, at alle patienterne kan oplæres til selv at administrere behandlingen. Patienterne er generelt ældre og svækkede og har sygdomme i flere organsystemer. Dette betyder, at de fleste får en lang række lægemidler dagligt og at flere har behov for hjemmesygeplejerske til medicinadministration.

Dosis i korrektionsperioden (uge 1-24)

I studieprotokollen for DOLOMITES, som er grundlaget for dosisfastsættelsen, fastsættes startdosis af roxadustat til 300 mg/uge for patienter, der vejer over 70 kg og 210 mg/uge for patienter, der vejer under 70 kg. Produktresuméet for roxadustat, som på baggrund af erfaringerne fra bl.a. DOLOMITES er opdateret, hvad angår dosis, angiver en startdosis på 210 mg/uge for patienter, der vejer under 100 kg. Opdateringen er sket på baggrund af, at andelen af patienter, som fik en for høj blodprocent, var større i roxadustat gruppen sammenlignet med komparatoren. På baggrund heraf, og fordi den gennemsnitlige kropsvægt for patienter i roxadustat-armen i DOLOMITES var 76,9 kg, argumenterer ansøger for, at anvendelsen af startdosis svarende til den i DOLOMITES vil være for høj i den danske population.

For både NDD og IDD-analysen har ansøger valgt at antage en lineær stigning i dosis i korrektionsperioden (uge 1-24). Dermed starter patienter i behandling med roxadustat i uge 1 på 210 mg/uge og ender i uge 25 på 205 mg/uge.



Vedligeholdelsesperioden (fra uge 25)

For NDD svarer dosis i uge 25-104 til det vægtede gennemsnit af den ugentlige dosis i DOLOMITES uge 25-104. Fra uge 105 og fremefter udgøres dosis af det vægtede gennemsnit af den ugentlige dosis i DOLOMITES i ugerne 92-104 (12 uger).

For IDD svarer dosis i uge 25-104 til det vægtede gennemsnit af den ugentlige dosis i DOLOMITES uge 25-104. I uge 105-186 anvendes en dosis svarende til det vægtede gennemsnit af den ugentlige dosis fra ALPINE-studiernes aggregerede sikkerhedsdata (SD) i uge 25-104. Dosis fra uge 187 baseres på det vægtede gennemsnit af den ugentlige dosis fra DOLOMITES' sikkerhedsdata i uge 92-104.

Dosis for roxadustat er vægtafhængig, og ansøger anvender i den sundhedsøkonomiske model den gennemsnitlige kropsvægt på 77,6 kg fra DOLOMITES som udgangspunkt for fastsættelse af opstarts-dosis. For patienter med en kropsvægt under 100 kg anbefales 70 mg 3 gange om ugen med mindst en dags pause imellem doseringerne. Startdosis for roxadustat estimeres på baggrund af produktresuméets vejledning til 210 mg/uge for patienter under 100 kg. Ansøgers doseringer, som indgår i den sundhedsøkonomiske model, er præsenteret i Tabel 2-5.

Tabel 2-5. Gennemsnitlig ugentlig lægemiddeldosis i NDD og IDD-populationen

Behandling (NDD)	Dosering Korrektion	Dosering Vedligeholdelse	Dosering Ekstrapolering	
Roxadustat	210 mg/uge	■	■	
Behandling (IDD)	Dosering Korrektion	Dosering Vedligeholdelse	Dosering Stabil dialyse	Dosering Ekstrapolering
Roxadustat	210 mg/uge	■	■	■

Medicinrådets vurdering af intervention

Antagelsen om en lineær dosisøgning i korrektionsfasen vurderes at være en acceptabel men simplificeret tilgang for både NDD og IDD-behandlede patienter. Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af dosis i korrektionsfasen, men undersøger også betydningen af udsving i dosis i de forskellige faser i en række deterministiske følsomhedsanalyser.

2.3.3 Komparator

Patienter i Danmark behandles på nuværende tidspunkt med darbepoetin alfa, hvilket gives som injektion. Patienterne starter på en dosis på 0,45 mikrogram/kg 1 gang om ugen. De patienter, der ikke er i dialyse, kan få 0,75 mikrogram/kg 1 gang hver 2. uge eller 1,5 mikrogram/kg 1 gang månedligt. Dosis justeres hver 4. uge på baggrund af en blodprøve og øges gradvist med 25 %. Hvis hæmoglobinkoncentrationen stiger til mere end 8,7 mmol/l, seponeres behandlingen, indtil værdien er under 7,5 mmol/l. Når dosis er justeret, monitoreres patienterne stadig, og dosis justeres ved behov, dog ikke oftere end hver 2. uge.



I DOLOMITES-studiet blev patienterne behandlet med darbepoetin alfa i den dosis, der er angivet i produktresuméet og som svarer til anvendt dosis i dansk klinisk praksis. I HIMALAYAS-studiet fik patienterne i kontrolarmen epoetin alfa i den dosis, der er angivet i produktresuméet. I ROCKIES-studiet fik patienterne i kontrolarmen også epoetin alfa, efter de lokale kliniske retningslinjer. Den gennemsnitlige dosis ligger indenfor retningslinjerne i produktresuméet. I SIERRAS-studiet fik patienterne i kontrolarmen epoetin alfa i den dosis, der svarer til produktresuméet.

Dosis for darbepoetin er vægtafhængig, og ansøger anvender den gennemsnitlige kropsvægt på 77,6 kg fra DOLOMITES som udgangspunkt for fastsættelse af startdosis i den sundhedsøkonomiske analyse. I DOLOMITES var den gennemsnitlige kropsvægt for patienterne 77,6 kg svarende til en startdosis på 29,1 mikrogram/uge. Ansøgers valg af dosis i alle dele af den sundhedsøkonomiske analyse er præsenteret i Tabel 2-6.

Tabel 2-6. Gennemsnitlig ugentlig lægemiddeldosis i NDD og IDD-populationen.

Behandling (NDD)	Dosering Korrektion	Dosering Vedligeholdelse	Dosering Ekstrapolering
Darbepoetin alfa	29,1 mikrogram/uge	■	■

Behandling (IDD)	Dosering Korrektion	Dosering Vedligeholdelse	Dosering Stabil dialyse	Dosering Ekstrapolering
Darbepoetin alfa	29,1 mikrogram/uge	■	■	■

Medicinrådets vurdering af komparator

ESA har været anvendt som standardbehandling i Danmark i over 25 år, og der findes en lægemiddelrekommandation fra Medicinrådet, der er baseret på en behandlingsvejledning fra RADS, hvor lægemidlerne er indbyrdes sammenlignet. Denne anbefaler darbepoetin som 1. valg pga. lavest pris [9]. Medicinrådet vurderer derfor, at komparatoren ligner den, der bruges i dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for hæmoglobin (Hb) respons (som måles 24 uger), Hb-vedligehold (som måles som et gennemsnit af Hb-værdierne i uge 28-36), helbredsrelateret livskvalitet, brug af IV-jern, transfusion af røde blodlegemer, progression til terminalt nyresvigt, LDL-kolesterol samt sikkerhed. Kardiovaskulær sikkerhed vurderes som det kombinerede endepunkt *Major adverse cardiovascular events* (MACE) og MACE+, som indeholder flere delmål.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. progression til terminalt nyresvigt og LDL-kolesterol, fordi de øvrige effektmål anses for dækkende for evalueringen af effekt.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Der er anvendt data fra de 4 studier under ALPINE-studieprogrammet.

Patienter, der ikke er i dialyse, er sammenlignet direkte i DOLOMITES-studiet.

Patienter, der er nyligt opstartet i dialyse, er sammenlignet i en præspecificeret integreret analyse, hvor data fra de relevante subgrupper fra HIMALAYAS-, ROCKIES- og SIERRAS-studierne er poolede.

Den kardiovaskulære sikkerhed er analyseret i den samlede patientpopulation, hvor der også indgår patienter i stabil dialyse.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at analysemetoden er tilstrækkelig.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

I Tabel 2-7 ses effektestimaterne fra DOLOMITES-studiet, hvor patienterne ikke var i dialyse. I Tabel 2-8 ses effektestimaterne fra HIMALAYAS- og ROCKIES- og SIERRAS-studierne af de subgrupper af patienter, der var nyopstartede i dialyse.

Tabel 2-7. Oversigt over effektestimater for patienter, der ikke er i dialyse

Effekt mål	Roxadustat	Darbepoetin alfa	Resultat
Hb-respons	89,5 %	78,0 %	11,5 %-point
Andelen af patienter med respons			(95 % CI: 5,66; 17,36 %-point)
Hb-vedligehold	1,15	1,14	0,01
Ændring fra baseline til gennemsnittet i uger 28-36 (mmol/L)	(CI: 1,08; 1,21)	(CI: 1,07; 1,21)	(95 % CI: -0,08; 0,1)
Brug af IV-jern	6,2 %	12,7	HR: 0,45
Andelen af patienter, der modtog IV-jern	(CI: 3,6; 8,8)	(CI: 8,9; 16,5)	(95 % CI: 0,26; 0,78)
Brug af IV-jern	34,74	69,57	
Gennemsnitligt mdr. forbrug (SD), mg	(29,96)	(67,34)	
Transfusion af røde blodlegmer	11,8 %	9,6 %	HR: 1,30
Andelen af patienter, der modtog en blodtransfusion	(CI: 8,3; 15,3)	(CI: 6,2; 13)	(95 % CI: 0,79; 2,11)



Tabel 2-8. Oversigt over effektestimater for patienter, der er nyopstartet i dialyse

Effektmål	Roxadustat	Epoetin alfa	Resultat
Hb-vedligehold	1,35	1,17	0,17
Ændring fra baseline til gennemsnittet i uger 28-36 (mmol/L). LSM	(CI: 1,27; 1,43)	(CI: 1,1; 1,25)	(95 % CI: 0,07; 1,25)
Brug af IV-jern	53,57	70,22	-16,65 mg/mdr.
Gennemsnitligt mdr. forbrug, mg	(CI: 47,8; 59,3)	(CI: 64,4; 76,0)	(95 % CI: -24,8; -8,5)

LSM: least squares mean

2.4.3 Hæmoglobin respons

I DOLOMITES-studiet var det primære effektmål hæmoglobin respons, defineret som andelen af patienter, der opnår et Hb-respons i løbet af de første 24 uger uden brug af intravenøs (IV) jern og/eller blodtransfusion (rescue-behandling). Dette er et sygdomsrelevant effektmål.

Hb-respons var i studiet defineret som et hæmoglobinniveau $\geq 6,83$ mmol/L og en stigning fra baseline på $\geq 0,62$ mmol/L for patienter med en baselineværdi $> 4,96$ mmol/L

eller

a) en stigning fra baseline på $\geq 1,24$ mmol/L hos patienter med en baselineværdi $\leq 4,96$ mmol/L

b) målt ved 2 på hinanden følgende besøg adskilt med mindst 5 dage i løbet af de første 24-ugers behandling uden administration af rescue-behandling.

I DOLOMITES-studiet blev det primære endepunkt opnået, og der blev vist non-inferioritet af roxadustat sammenlignet med darbepoetin alfa for patienter, der ikke er var dialyse. 89,5 % af patienterne i behandling med roxadustat og 78,0 % af patienterne behandlet med darbepoetin alfa havde et sufficient Hb-respons.

Dette effektmål var ikke inkluderet i de øvrige studier.

Medicinrådets vurdering af Hb-respons

Medicinrådet vurderer, at behandlingen med roxadustat og darbepoetin alfa er ligeværdig med hensyn til at opnå Hb-respons. Medicinrådet bemærker, at ansøger ikke har indsendt absolutte tal for stigningen i hæmoglobinniveau, og at det derfor ikke er muligt at vurdere den reele stigning. Baselinekarakteristika for patienterne i DOLOMITES viser, at både patienter behandlet med roxadustat og patienter behandlet med ESA havde et gennemsnitligt Hb-værdi på 5,9 mmol/L ved studiets start.

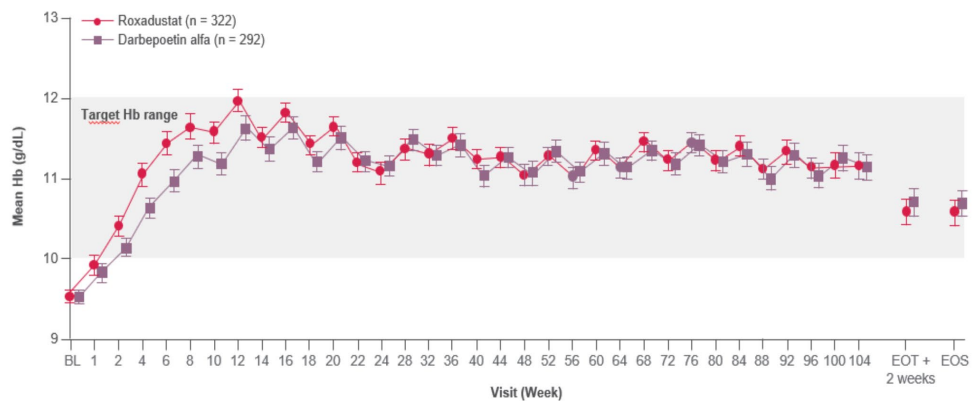


2.4.4 Hb-vedligehold

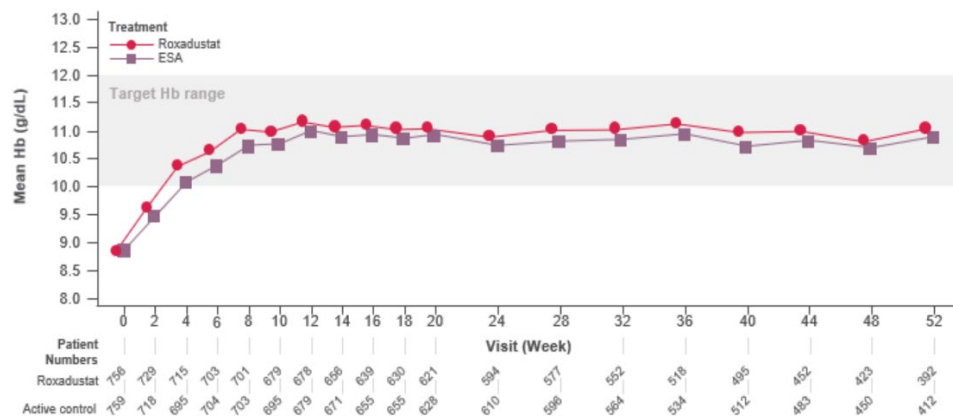
Vedligehold af Hb-respons er defineret som ændringen i Hb fra baseline til Hb-gennemsnittet efter 28-36 ugers behandling, uden brug af "rescue-behandling" indenfor 6 uger før og under de 8-ugers evaluering.

I DOLOMITES var ændringen fra baseline til gennemsnittet i uge 28-36 ved behandling med roxadustat 1,15 mmol/l (CI: 1,08; 1,21) og 1,14 mmol/L (CI: 1,07; 1,21) ved behandling med darbepoetin alfa. Sammenligningen af patienterne fra HIMALAYAS-, ROCKIES- og SIERRAS-studierne viser, at gennemsnittet i uge 28-36 ved behandling med roxadustat var 1,35 mmol/L (CI: 1,27; 1,43) og 1,17 (CI: 1,1; 1,25) ved behandling med epoetin alfa.

Der blev vist non-inferioritet både for patienter, som ikke var i dialyse og for patienter, der nylig var startet dialysebehandling. Graferne viser det gennemsnitlige hæmoglobinniveau for patienter behandlet med roxadustat og komparator (se Figur 2-2 og Figur 2-3)



Figur 2-2. Vedligeholdelse af Hb-niveauer for patienter, der ikke er i dialyse



Figur 2-3. Vedligeholdelse af Hb-niveauer for patienter, der er nyligt opstartet i dialysebehandling

Medicinerådets vurdering af Hb-vedligehold

Medicinerådet vurderer, at behandlingen med roxadustat i forhold til komparator er ligeværdig med hensyn til at opnå stabile, sammenlignelige Hb-værdier. Der er ikke beskrevet en klinisk relevant begrundelse for valget af måleperiode, men Medicinerådet



vurderer, at den valgte periode er tilstrækkelig for at påvise non-inferioritet imellem lægemidlerne.

2.4.5 Brug af IV-jern

Jernmangel er en almindelig komplikation ved kronisk nyresygdom og spiller en stor rolle i udviklingen af anæmi. Jerntilskud er anbefalet til alle patienter med anæmi, der er forbundet med kronisk nyresygdom, og behandlingen gives ofte intravenøst. Forbruget af IV-jern er derfor et surrogatmål for tilgængeligheden af jern og effektiviteten af behandlingen

I DOLOMITES-studiet var andelen af patienter, der modtog IV-jern 6,2 % for patienter behandlet med roxadustat og 12,7 % for patienter behandlet med darbepoetin alfa i uge 1-36. Den gennemsnitlige månedlige dosis var 34,74 (SD: 29,96) mg for patienter behandlet med roxadustat og 69,57 (SD: 67,34) mg for patienter behandlet med darbepoetin alfa i uge 1-36.

Sammenligningen af patienterne fra HIMALAYAS-, ROCKIES- og SIERRAS-studierne viser, at det gennemsnitlige forbrug af IV-jern var 53,57 mg for patienter behandlet med roxadustat og 70,22 mg for patienter behandlet med epoetin alfa.

Medicinerådets vurdering af brug af IV-jern

Medicinerådet vurderer, at behandlingen med roxadustat og komparator er ligeværdig med hensyn til bruget af IV-jern.

2.4.6 Transfusion af røde blodlegemer

Transfusion af røde blodlegemer er en del af "rescue-behandlingen", da det er den hurtigste måde at opnå en stigning i patientens hæmoglobinniveau. Det kan derfor anvendes som et surrogatmål for effektiviteten af behandlingen. I DOLOMITES-studiet var transfusion af røde blodlegemer opgivet som andelen af patienter, der modtog en blodtransfusion. I gruppen af patienter behandlet med roxadustat fik 11,8 % (CI: 8,3; 15,3) en blodtransfusion, og i gruppen af patienter behandlet med darbepoetin alfa fik 9,6 % (CI: 6,2; 13) en blodtransfusion.

Medicinerådets vurdering af transfusion af røde blodlegemer

Medicinerådet vurderer, at behandlingen med roxadustat og komparator er ligeværdig med hensyn til behovet for transfusion af røde blodlegemer.

2.4.7 Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har indsendt data fra to domæner af instrumentet SF-36 til måling af helbredsrelateret livskvalitet. Medicinerådet har efterspurgt data fra alle domæner, så det er muligt at beregne en score for helbredsrelateret livskvalitet på den måde, instrumentet er valideret til, men det har ikke været muligt at få tilsendt det komplette datasæt.

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet har ikke haft mulighed for at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet, da der ikke er fyldestgørende data for dette effektmål.



2.5 Sammenligning af sikkerhed

De overordnede bivirkningsprofiler er sammenlignelige, og der er ikke klinisk betydende forskelle mellem bivirkningerne hos patienter behandlet med roxadustat eller ESA (se Tabel 9-1 og Tabel 9-2).

Der er risiko for kardiovaskulære bivirkninger, når man behandler patienter med lægemidler, der påvirker dannelsen af røde blodlegemer. For at have statistisk sikkerhed for resultaterne vedr. kardiovaskulær sikkerhed er data fra DOLOMITES-, HIMALAYAS-, ROCKIES- og SEIRRAS-studierne poolede, og analysen er derfor lavet på en blanding af ikke-dialyse og dialysepatienter.

Den kardiovaskulære sikkerhed er samlet i to kompositte endemål, MACE og MACE+, der indeholder flere delmål (se Tabel 2-9).

Tabel 2-9. Definitionen af MACE og MACE+

Individuelle endemål	Komposit endemål	
	MACE	MACE+
Død - enhver årsag	+	+
Blodprop i hjertet	+	+
Blodprop i hjernen	+	+
Ustabil hjertekrampe, der krævede indlæggelse	-	+
Hjertepumpesvigt, der krævede indlæggelse	-	+

Hazard ratioen (HR) for MACE var 0,79 (0,61; 1,02), og for MACE+ var hazard ratioen 0,78 (0,62; 0,98), og der var derfor ikke øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved brug af roxadustat i forhold til komparator for patienter, som ikke var i stabil dialyse.

Langt de fleste patienter i studierne have ikke været behandlet med ESA tidligere. For at undersøge den kardiovaskulære sikkerhed hos patienter, der havde været i behandling med ESA og var blevet skiftet til roxadustat, er data for patienter i stabil dialyse medtaget.

Analysen af data for disse patienter viste en HR på 1,18 (1,00; 1,38) for MACE og på 1,03 (0,90; 1,19) for MACE+, og data viste samtidig en højere dødelighed HR: 1,23 (1,02; 1,49) i den subgruppe af patienter, der var i stabil dialyse.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at der ikke er forskel i bivirkningsprofilen for patienter behandlet med roxadustat eller ESA. Data for kardiovaskulær sikkerhed tyder ikke på, at der er øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger ved brug af roxadustat for patienter, der ikke var i



dialyse, eller som var nylig opstartet i dialyse. Ansøger har kun indsendt data for effekten af roxadustat for patienter, der ikke var i dialyse, eller som var nylig opstartet i dialyse. Medicinrådet bemærker, at mange af de patienter, der påbegynder behandling med roxadustat, inden de er i dialyse, eller når de er nylig opstartet på et eller andet tidspunkt, er i stabil dialysebehandling. Der er derfor usikkerhed om den kardiovaskulære sikkerhed for disse patienter. Det samme gælder for patienter, der er på stabil ESA-behandling, da det ikke kan udelukkes, at skift af behandling er årsagen til den øgede kardiovaskulære risiko. Medicinrådet bemærker dog, at data er usikre.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at der ikke er indsendt tilstrækkelige data for helbredsrelateret livskvalitet, og dermed er det ikke muligt at vurdere, hvordan behandlingen påvirker patienterne i denne henseende.

Derudover er data vedr. den kardiovaskulære sikkerhed behæftet med usikkerhed, og det er ikke undersøgt, hvilken årsag der er til en evt. overdødelighed i den gruppe, der bliver behandlet med ESA og er i stabil dialyse.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner roxadustat med de tre ESA-lægemidler darbepoetin alfa, MPG-epoetin beta og epoetin beta. Den økonomiske sammenligning er baseret på ALPINE-studierne og opdeles i en sammenligning for patienter, som ikke er i dialyse (NDD) samt patienter, der opstartes i dialyse (IDD).

Formålet med behandlingen er at holde patienternes blodprocent indenfor de anbefalede grænseværdier for dialysepatienter på 6,2-7,5 mmol/L. ALPINE-studierne er gennemført som non-inferioritetsstudier, svarende til at effekt og bivirkningsprofil for roxadustat er sammenlignelig med ESA. Omkostningsminimeringsanalysen indsendt af ansøger estimerer derfor de inkrementelle omkostninger imellem roxadustat og ESA.

ESA har været anvendt som standardbehandling i Danmark i over 25 år, og der findes en lægemiddelrekommandation fra Medicinrådet, der er baseret på en behandlingsvejledning fra RADS, hvor lægemidlerne er indbyrdes sammenlignet. Denne anbefaler darbepoetin som 1. valg pga. lavest pris [9]. Ansøger bemærker, at forbruget af ESA har været nogenlunde konstant siden 2008, mens en øget priskonkurrence på området har reduceret de samlede omkostninger til behandlingen i denne periode.

Både darbepoetin og MPG-epoetin beta er langtidsvirkende, hvorimod epoetin beta er korttidsvirkende. I Danmark er darbepoetin alfa førstevalg blandt de langtidsvirkende ESA'er til behandling af patientpopulationen, på baggrund af lægemidlets pris.

Ansøger har i forbindelse med omkostningsminimeringsanalysens to populationer anvendt darbepoetin alfa som primær komparator mod roxadustat i analysen af patienter, som ikke er i dialyse. Epoetin beta er anvendt som primær komparator i analysen af patienter, som opstartes i dialyse.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger har anvendt et begrænset samfundsperspektiv i analysen med inklusion af omkostninger til lægemiddelindkøb, administrationsomkostninger, omkostninger til behandling med IV-jern samt patientrelaterede omkostninger. Ansøger vurderer, på baggrund af bivirkningsprofilerne fra de kliniske studier, som ligger til grund for ansøgningen, at disse er sammenlignelige for roxadustat sammenlignet med darbepoetin alfa og epoetin beta. Ansøger vurderer, at behandlingen med roxadustat er livslang, og den mediane restlevetid er 5 år og anvender derfor en tidshorisont på 5 år. Omkostninger, som falder efter det første år, diskonteres med 3,5 %.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til analyseperspektiv, valg af tidshorisont og diskontering. På tidspunktet for udarbejdelsen af Medicinrådets vurderingsrapport er darbepoetin alfa førstevalg, på baggrund af lægemidlets pris førstevalg til mindst 80 % af populationerne, jævnfør den gældende behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation fra Medicinrådet. Medicinrådets analyse baserer sig derfor udelukkende på en

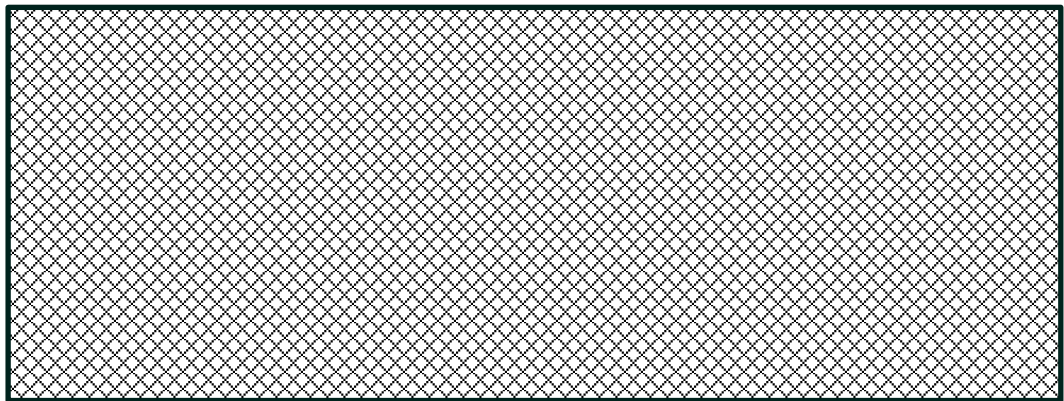


sammenligning mod darbepoetin alfa. Tidshorizonten på 5 år er udgangspunkt for en deterministisk følsomhedsanalyse.

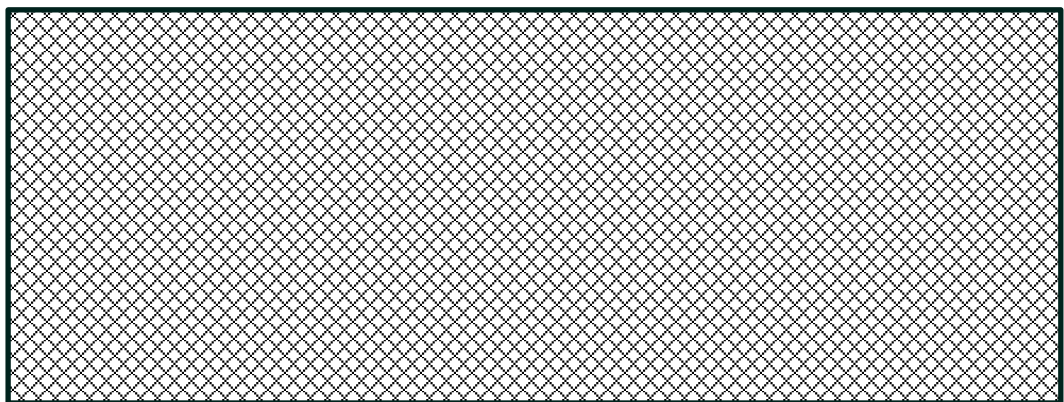
3.2 Model

Modellen opererer med cykluslængde af en uges varighed i tidshorizonten på 5 år (260 uger). I analysen for patienter, som ikke er i dialyse, skelnes mellem korrektionsfasen (uge 1-24) og vedligeholdelsesfasen (fra uge 25). I analysen af patienter, som initieres i dialyse, skelnes mellem korrektionsfasen (uge 1-24), vedligeholdelsesfasen (uge 25-104), stabil dialysefase (uge 105-186) og endelig langtidsvedligeholdelsesfasen (fra uge 187).

Idet analysens tidshorizont strækker sig ud over opfølgningstiden fra ALPINE-studierne på 104 uger, er lægemiddeldosis fra uge 105 ekstrapoleret på baggrund af vægtede gennemsnitsdoser fra ALPINE-studierne for at estimere den samlede gennemsnitlige dosis over den fulde tidshorizont. En nærmere beskrivelse af dosis anvendt i modellen forefindes i afsnit 2.3.2 og 2.3.3. De enkelte faser, som ansøger skelner mellem for hver patientpopulation, er præsenteret i [redacted] og [redacted].



[redacted]
[redacted]



[redacted]
[redacted]



startdosis. Startdosis for roxadustat estimeres på baggrund af produktresuméets vejledning til 210 mg/uge for patienter under 100 kg. For darbepoetin alfa anbefales 0,75 mikrogram/kg hver anden uge. I DOLOMITES var den gennemsnitlige kropsvægt for patienterne 77,6 kg svarende til en startdosis på 29,1 mikrogram/uge. Ansøgers valg af doseringer er præsenteret i Tabel 3-2.

Tabel 3-2. Gennemsnitlig ugentlig lægemiddeldosis i NDD og IDD-populationen

Behandling (NDD)	Dosering Korrektion	Dosering Vedligeholdelse	Dosering Ekstrapolering
Roxadustat	210 mg/uge	■	■
Darbepoetin alfa	29,1 mikrogram/uge	■	■

Behandling (IDD)	Dosering Korrektion	Dosering Vedligeholdelse	Dosering Stabil dialyse	Dosering Ekstrapolering
Roxadustat	210 mg/uge	■	■	■
Darbepoetin alfa	29,1 mikrogram/uge	■	■	■

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af dosis og lægemiddelomkostninger og udskifter de anvendte priser i AIP til sygehusapotekets indkøbspriser (SAIP), se Tabel 3-3. Medicinerådet vurderer, at dosis og lægemiddelomkostninger har stor betydning for resultatet. Betydningen af udsving i dosis på tværs af de forskellige faser for hver patientpopulation undersøges i en række deterministiske følsomhedsanalyser på baggrund af konfidensintervallerne for dosis som rapporteret i DOLOMITES. Endelig vurderer Medicinerådet, at det i den konkrete sammenligning af roxadustat og darbepoetin alfa er en acceptabel antagelse, at lægemiddelpild udgør en meget lille risiko for betydende udsving i analysens resultat. Det underbygges blandt andet af lægemidlernes administrationsform, tilgængelige pakningsstørrelser samt produktresuméernes anvisninger om, hvor hyppigt patienter må dosisjusteres.

Tabel 3-3. Lægemiddelomkostninger anvendt i Medicinerådets analyse, SAIP (februar 2023)

Lægemiddel	Pakning	SAIP (pr. enhed), DKK	Kilde
Roxadustat	20 mg/blister (12 stk.)	■	Amgros
	50 mg/blister (12 stk.)	■	
	70 mg/blister (12 stk.)	■	
	100 mg/blister (12 stk.)	■	
	150 mg/blister (12 stk.)	■	



Lægemiddel	Pakning	SAIP (pr. enhed), DKK	Kilde
Darbepoetin alfa	10 mikrogram (4 x 0,5 ml)	■	Amgnos
	20 mikrogram (4 x 0,5 ml)	■	
	30 mikrogram (4 x 0,3 ml)	■	
	40 mikrogram (4 x 0,4 ml)	■	
	50 mikrogram (4 x 0,5 ml)	■	
	80 mikrogram (4 x 0,4 ml)	■	
	100 mikrogram (4 x 0,5 ml)	■	
	130 mikrogram (4 x 0,65 ml)	■	
	150 mikrogram (4 x 0,3 ml)	■	
	300 mikrogram (1 x 0,6 ml)	■	
	500 mikrogram (1 x 1 ml)	■	

3.3.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger medregner omkostninger til et ekstra sygehusbesøg med henblik på at træne patienten i selvadministration af subkutan medicin. Herudover medregnes omkostninger til sideløbende administration af IV-jern for både roxadustat og darbepoetin alfa i sygehusregi.

Subkutan injektion af darbepoetin alfa

Roxadustat findes som en tabletbehandling og antages at blive administreret af patienten selv, 3 gange ugentligt. Darbepoetin alfa findes som sprøjter til subkutan injektion og indgives i ansøgers analyse 2 gange ugentligt med antagelse af 10-minutters tidsforbrug pr. administration for patienten. Ansøger argumenterer for, at dette er et konservativt estimat givet, at visse patienter må antages at gøre brug af hjemmesygeplejersken i forbindelse med subkutane injektioner.

Ansøger medregner to sygehusbesøg i forbindelse med træning i selvadministration af subkutane lægemidler men tillægger kun det ene af besøgende en omkostning. Det sker på baggrund af en antagelse om, at første træning i selvadministration sker i direkte forlængelse af behandlingsstart på sygehuset. Derfor tillægges ved det første besøg kun 30 minutters patienttid. Ved det andet besøg tillægges de fulde patientomkostninger med træningen og transporten samt DRG-taksten 11MA98 på 2.038 kr.

Administration af IV-jern

Ansøger har medregnet omkostninger til sideløbende behandling med IV-jern for begge patientpopulationer med afsæt i de kliniske data fra DOLOMITES. For patienter, som ikke er i dialyse, anvendes den gennemsnitlige ugentlige dosis fra DOLOMITES i uge 52-104, og for patienter, som opstartes i dialyse, anvendes den gennemsnitlige ugentlige dosis fra DOLOMITES i uge 28-52. På baggrund af den gennemsnitlige ugentlige dosis beregnes en gennemsnitlig månedlig og årlig dosis.



Med afsæt i behandlingsvejledningen fra 2015 fra RADS, vedrørende medicinsk parenteral behandling af anæmi hos nyreinsufficente patienter, antager ansøger, at IV-jern indgives som 1.000 mg doser. Antallet af årlige intravenøse infusioner beregnes ved at dividere den årlige jerdosis fra DOLOMITES med 1.000 mg.

Ansøger antager, at alle patienter behandles med Diafer fra Pharmacosmos på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP), og antager samtidigt, at der ikke er lægemiddelspild forbundet med administrationen af IV-jern. DRG-taksten 11MA98 på 2.038 kr. (2022-takst) anvendes igen som estimat for de hospitalsrelaterede omkostninger til hver behandling.

I Tabel 3-4 præsenteres rammerne for subkutan injektion og behandling med IV-jern i ansøgers analyse.

Tabel 3-4. Hospitalsomkostninger i ansøgers hovedanalyse

Omkostningselement	Enheder Roxadustat	Enheder ESA	Enhedsomkostninger
Ekstra sygehusbesøg ifm. træning i subkutan injektionsteknik	0	1	2.038 DKK
Intravenøse jernbehandlinger/år			2.038 DKK
NDD	■	■	
IDD	■	■	
Intravenøs jern/administration (Diafer)	1.000 mg	1.000 mg	2,72 DKK/mg

Medicinerådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at antagelsen om tillæg af et ekstra sygehusbesøg til oplæring af patienten i selvadministreret subkutan injektionsteknik ikke afspejler klinisk praksis. Patienter oplæres i forbindelse med det første besøg og forventes ikke at få behov for yderligere oplæring. Af denne grund udgår det ekstra sygehusbesøg og dertilhørende omkostninger til oplæring fra Medicinerådets analyse.

Givet Medicinerådets vurdering i afsnit 2.4.5 af, at der ikke er en klinisk signifikant forskel på jernbehov imellem roxadustat og darbepoetin alfa udgår omkostninger forbundet med IV-jern fra Medicinerådets hovedanalyse. Påvirkningen på det samlede resultat, såfremt ansøgers estimater anvendes, vil blive undersøgt i en deterministisk følsomhedsanalyse og præsenteret i afsnit 3.5.2.

3.3.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til bivirkninger, idet ansøger argumenterer for, at bivirkningsprofilerne for roxadustat og ESA i ALPINES er sammenlignelige.



Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af bivirkningsomkostninger, og disse medregnes derfor ikke i analysen.

3.3.4 Patientomkostninger

Ansøger medregner patientomkostninger til træning i subkutan injektionsteknik, selvadministration af darbepoetin alfa samt IV-jernbehandling på sygehuset. Ansøger anvender en værdisætning af patienttid svarende til 181 kr. pr time. og den totale rejsetid til og fra sygehuset til 40 km til en befordringsgodtgørelse på 3,51 kr./km.

Tidsforbruget ifm. træning i subkutan injektionsteknik antages at vare 30 minutter, og den samlede rejsetid til og fra træningen på sygehuset antages at tage 60 minutter. Den samme antagelse er anvendt, for så vidt angår patientens tidsforbrug til intravenøs behandling med jern. ESA-administration, foretaget af patienten selv, vurderes at tage 10 minutter.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådets kliniske vurdering er, at behandling med roxadustat ikke medfører forskelle i patientomkostningerne til træning i subkutan injektionsteknik eller intravenøs jernbehandling på sygehuset. For begge populationer udgår derfor de dertilhørende omkostninger, som præsenteret i Tabel 3-5.

Tabel 3-5. Patientomkostninger i Medicinrådets analyse

Omkostningssele- ment	Enhedsomkost- ning	Enheder anvendt i modellen			
		Træning i subkutan in- jektionsteknik	ESA-admini- stration	Intrave- nøs jern (kun NDD)	Intrave- nøs jern (kun IDD)
Patienttid	181 DKK	0 min.	10 min.	0 min.	0 min.
Rejsetid	181 DKK	0 min.	0 min.	0 min.	0 min.
Rejseafstand (tur/retur)	3,51 DKK/km	0 km	0 km	0 km	0 min.
Patientomkostnin- ger		0 DKK	30,2 DKK	0 DKK	0 DKK

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers analyse. Ændringerne ses i Tabel 3-6.



Tabel 3-6. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Komparator	Darbepoetin alfa MGP-epoetin alfa Epoetin beta	Darbepoetin alfa	Afsnit 3.1
Lægemiddelomkostninger til IV-jern	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.3.2
Behov for ekstra træning i subkutan injektionsteknik for darbepoetin alfa-behandlede	Behov for to træningsbesøg på sygehuset	Udgår	Afsnit 3.3.2
Patientomkostninger til træning i subkutan administration (DKK)	Tidsforbrug ifm. træning i subkutan injektionsteknik Tidsforbrug til intravenøs jernbehandling på sygehuset	Udgår	Afsnit 3.3.4

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets analyse viser, at ibrugtagning af roxadustat fremfor darbepoetin alfa medfører inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] pr. patient for patienter, der ikke er i dialyse (NDD) og [redacted] pr. patient, der er nystartet i dialyse (IDD). Udføres analysen med AIP, bliver resultatet ca. -12.355 DKK pr. patient for patienter som ikke er i dialyse, og ca. -8.456 DKK pr. patient for patienter som opstartes i dialyse. Resultatet af Medicinrådets analyse fremgår af Tabel 3-7.

Tabel 3-7. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal, DKK

Patienter, som ikke er i dialyse (NDD)	Roxadustat	Darbepoetin Alfa	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hospitalsomkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	0	3.372	-3.372
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Patienter, som opstartes i dialyse (IDD)	Roxadustat	Darbepoetin Alfa	Forskel
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	0	3.665	-3.665
Totale omkostninger	■	■	■

*Lægemedielomkostninger indeholder udelukkende omkostninger til den aktive behandling, roxadustat eller darbepoetin alfa. IV-jern indgår ikke i sammenligningsgrundlaget.

3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådets følsomhedsanalyse afdækker udsving i resultatet på baggrund af ændringer i tidshorisont, oplæring i subkutan injektionsteknik og udsving i roxadustat-dosis. Dosisudsving for roxadustat sker på baggrund af konfidensintervallerne præsenteret i DOLOMITES for NDD- og den integrerede IDD-analyse for IDD-populationen.

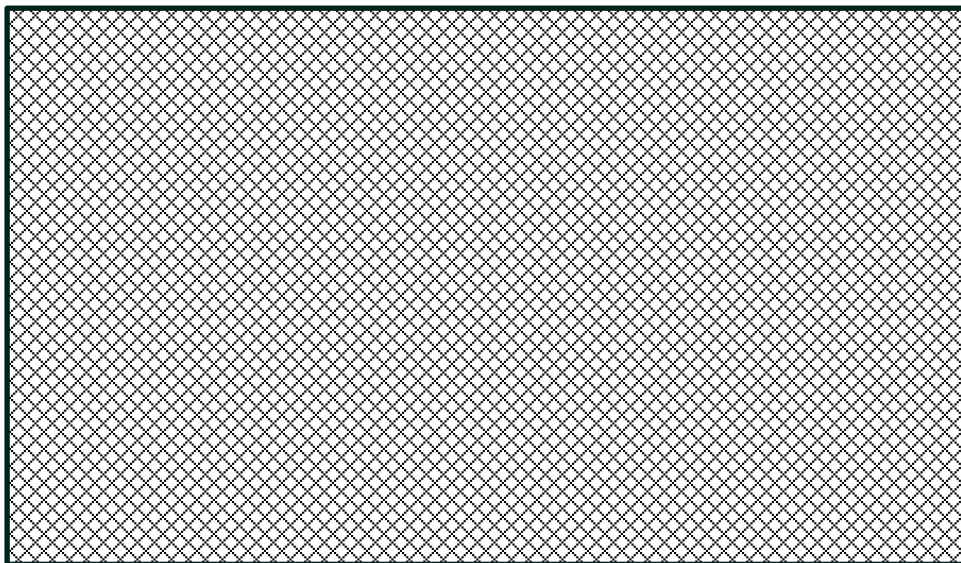
Tabel 3-8. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			NDD ■
			IDD ■
Tidshorisont	+ 4 år (9-årig tidshorisont)	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat.	NDD ■
			IDD ■
	- 4 år (1-årig tidshorisont)	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat.	NDD ■
			IDD ■
Ekstra træning i forbindelse med oplæring i selvadministreret subkutan injektionsteknik	1 træningssession (ansøgers valg)	Patienter har ekstra behov for træning i subkutan injektionsteknik.	NDD ■
			IDD ■
Forhøjet lægemiddeldosis for roxadustat (mg/uge)	NDD: Korrektionsfase; 210	Undersøge betydningen af brug af det øvre	NDD ■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)	
	Vedligeholdelsesfase; 225 Ekstrapoleringsfase; 221	dosisestimat for roxadustat fra konfidensintervallerne i DOLOMITES.	IDD	■
	IDD: Korrektionsfase; 210 Stabil dialysefase; 277 Vedligeholdelsesfase; 225 Ekstrapoleringsfase; 221			
Reduceret lægemiddeldosis for roxadustat (mg/uge)	NDD: Korrektionsfase; 210 Vedligeholdelsesfase; 184 Ekstrapoleringsfase; 177	Undersøge betydningen af brug af det nedre dosisestimat for roxadustat fra konfidensintervallerne i DOLOMITES.	NDD	■
	IDD: Korrektionsfase; 210 Stabil dialysefase; 238 Vedligeholdelsesfase; 263 Ekstrapoleringsfase; 271		IDD	■
Forhøjet lægemiddeldosis for darbepoetin alfa (mikrogram/uge)	NDD: Korrektionsfase; 29,1 Vedligeholdelsesfase; 41,4 Ekstrapoleringsfase; 42,8	Undersøge betydningen af brug af det øvre dosisestimat for roxadustat fra konfidensintervallerne i DOLOMITES.	NDD	■
	IDD: Korrektionsfase; 29,1 Stabil dialysefase; 51,1 Vedligeholdelsesfase; 53,9 Ekstrapoleringsfase; 58,5		IDD	■
Reduceret lægemiddeldosis for darbepoetin alfa (mikrogram/uge)	NDD: Korrektionsfase; 29,1 Vedligeholdelsesfase; 30,6 Ekstrapoleringsfase; 31,7	Undersøge betydningen af brug af det nedre dosisestimat for roxadustat fra konfidensintervallerne i DOLOMITES.	NDD	■
	IDD: Korrektionsfase; 29,1 Stabil dialysefase; 37,8 Vedligeholdelsesfase; 39,8 Ekstrapoleringsfase; 43,2		IDD	■
Tillæg af lægemiddelomkostninger for intravenøs jernbehandling ved 5 års tidshorison (ansøgers valg)	NDD: Roxadustat: 1.045 mg Darbepoetin alfa: 1.750 mg	Undersøge betydningen af estimatet for analysens resultat	NDD	■
	IDD: Roxadustat: 3.004 mg Darbepoetin alfa: 3.938 mg		IDD	■

Da lægemiddelprisen på roxadustat har stor betydning for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger ved forskellige niveauer af rabat på AIP for roxadustat i Figur 3-3.



Figur 3-1. Inkrementelle omkostninger ved forskellige rabatniveauer på AIP for roxadustat beregnet på baggrund af Medicinrådets analyse

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Medicinrådet vælger i denne sag ikke at præsentere en budgetkonsekvensanalyse ved anbefaling af roxadustat til populationen. Da lægemiddelleverandørerne har mulighed for at justere priserne, er det ikke muligt at komme med et retvisende estimat for, hvor stor en markedsandel roxadustat vil opnå over de næste fem år. Inden for gruppen af ligestillede lægemidler anbefales det, at regionerne anvender det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.

5. Diskussion

Medicinrådet har vurderet roxadustat til behandling af symptomatisk anæmi forbundet med kronisk nyresygdom med afsæt i, at det er et klinisk ligeværdigt alternativ til behandling med ESA for effektmålene: Hb-respons og -vedligehold, brug af IV-jern samt transfusion af røde blodlegemer.

Vurderingen af klinisk ligeværdighed mellem roxadustat og ESA er foretaget på baggrund af fire studier som sammenligner roxadustat direkte mod ESA. Studierne er DOLOMITES, HIMALAYAS, ROCKIES og SIERRA. Roxadustat sammenlignes mod darbepoetin alfa i DOLOMITES og mod epoetin beta i de resterende tre studier. Der er ikke indsendt



sufficente data for helbredsrelateret livskvalitet, så det er usikkert, hvordan behandlingen påvirker denne. Bivirkningsprofilerne er overordnet set sammenlignelige.

Medicinrådet har vurderet omkostningerne forbundet med behandling med roxadustat i forhold til darbepoetin alfa og finder, at de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med roxadustat sammenlignet med darbepoetin alfa er ca. [redacted] pr. patient for patienter som ikke er i dialyse, og ca. [redacted] pr. patient for patienter som opstartes i dialyse. Sammenligningen af patienter som ikke er i dialyse baseres på data fra DOLOMITES, og sammenligningen af patienter, der er nyligt opstartet i dialyse, er baseret på den integrerede analyse, hvor data fra de relevante subgrupper fra HIMALAYAS-, ROCKIES- og SIERRAS-studierne samles.

Foruden studiedata baseres analysen på en række antagelser vedrørende IV-jern, tidshorisont og dosisestimering af lægemidlerne. Udsving i disse parametre er undersøgt i en række deterministiske følsomhedsanalyser. Ændres tidshorisonten vil de inkrementelle omkostninger øges eller sænkes afhængigt af, om tidshorisonten forlænges eller forkortes. Ændringen i inkrementelle omkostninger er dog tilnærmelsesvis proportional imellem roxadustat og darbepoetin alfa, idet der ikke forekommer en betydende ændring i lægemiddeldosis over tid efter korrektionsfasens afslutning.

Specifikt for korrektionsfasens dosis er estimeringen foretaget på baggrund af en antagelse om, at der vil ske en lineær ændring frem mod vedligeholdelsesfasen. Dette vurderes at være en simplificering, og betydningen af korrektionsfasens rolle i det samlede resultat er derfor større i de tilfælde, hvor tidshorisonten er kortere end 5 år, og mindre når tidshorisonten er mere end 5 år.

Antagelsen om, at darbepoetin alfa-behandlede patienter selv forventes at administrere lægemidlet via subkutan injektion, er den mest konservative tilgang til omkostninger på området. Antagelsen gør, at omkostningerne til darbepoetin alfa kan være underestimerede i analysen. Der er ikke indsendt data for anvendelsesgraden af hjemmesygeplejersker i sammenligningsgrundlaget, men Medicinrådet bemærker, at antagelsen kan medføre, at den faktiske inkrementelle meromkostning er lavere end præsenteret i Medicinrådets analyse.



6. Referencer

1. Dansk Nefrologisk Selskab. Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering. Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri. <https://nephrology.dk/vejledninger/ckd-mbd/kronisk-nyresygdom/>.
2. Medicinrådet. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk parenteral behandling af anaemi hos nyreinsufficente patienter.
3. Neild GH. Life expectancy with chronic kidney disease: an educational review. *Pediatric Nephrology*. 2017;32(2):243–8.
4. 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). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36(9):1616–28.
5. 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. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfab051/6149078>
6. 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. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2022;33(4):850–66.
7. 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.
8. CHMP. Evrenzo, INN-roxadustat.
9. behandlingsvejl-inkl-lægemiddelrek-for-behandling-af-anæmi-hos-nyreinsufficente-vers-1-3_adlegacy.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende nyresygdomme

Formand

Thomas Elung-Jensen
Overlæge, Ph.d.

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Nefrologisk Selskab

Medlemmer

Charlotte Strandhave
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Elvin Odgaard
Overlæge

Region Midtjylland

Michael Dyrehauge Schultz
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Cecilie Lyngsø
Overlæge

Region Sjælland

Poul Freese
Overlæge, dr.med.

Region Hovedstaden

Henrik Horwitz
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Christian Bernstein Rubek
Farmaceut, afdelingsleder

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Lise Lotte Jensen
Klinisk sygeplejespecialist

Dansk Sygepleje Selskab (DASYS)

Jakob Vels
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. juni 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Bilag 1 – Bivirkninger

Tabel 9-1. Tilfælde af almindelige (≥ 1 % for alle behandlingsgrupper) seriøse behandlingsrelaterede bivirkninger (*DOLOMITES safety population*)

Bivirkning	Roxadustat (n=323)	DA (n=293)
I alt	209 (64,7)	181 (61,8)
Anæmi	5 (1,5)	6 (2,0)
Akut myokardieinfarkt	5 (1,5)	8 (2,7)
Bradykardi	4 (1,2)	1 (0,3)
Hjertestop	3 (0,9)	3 (1,0)
Hjerteinsufficiens	12 (3,7)	10 (3,4)
Akut hjerteinsufficiens	3 (0,9)	6 (2,0)
Kongestiv hjerteinsufficiens	2 (0,6)	10 (3,4)
<i>Coronary artery disease</i>	1 (0,3)	3 (1,0)
Død	5 (1,5)	4 (1,4)
Generel forringelse af fysisk helbred	1 (0,3)	4 (1,4)
Akut galdeblærebetændelse	0 3 (1,0)	
<i>Clostridium difficile colitis</i>	1 (0,3)	3 (1,0)
Enheds relateret infektion	3 (0,9)	4 (1,4)
Koldbrand	4 (1,2)	0
Gastroenteritis	3 (0,9)	3 (1,0)
Influenza	2 (0,6)	4 (1,4)
Osteomyelitis	1 (0,3)	3 (1,0)
Peritonitis	1 (0,3)	3 (1,0)
Lungebetændelse	21 (6,5)	14 (4,8)
<i>Pyelonephritis acute</i>	1 (0,3)	7 (2,4)



Bivirkning	Roxadustat (n=323)	DA (n=293)
Sepsis	7 (2,2)	9 (3,1)
Staphylococcal sepsis	4 (1,2)	0
Urinvejsinfektion	7 (2,2)	3 (1,0)
Bakteriel urinvejsinfektion	5 (1,5)	1 (0,3)
Urosepsis	2 (0,6)	3 (1,0)
<i>Arteriovenous fistula thrombosis</i>	9 (2,8)	5 (1,7)
Nedsat eGFR	26 (8,0)	25 (8,5)
Dehydrering	3 (0,9)	7 (2,4)
<i>Fluid overload</i>	4 (1,2)	1 (0,3)
Hyperkaliæmi	7 (2,2)	6 (2,0)
Basalcelle karcinom	4 (1,2)	0
Ischaemic stroke	0	0,3 (1,0)
Syncope	6 (1,9)	3 (1,0)
<i>Transient ischaemic attack</i>	4 (1,2)	3 (1,0)
Akut nyreskade	7 (2,2)	7 (2,4)
<i>Azotaemia</i>	1 (0,3)	3 (1,0)
<i>End-stage renal disease</i>	108 (33,4)	106 (36,2)
<i>Dyspnoea</i>	6 (1,9)	0
Pleuraeffusion	2 (0,6)	4 (1,4)
Pulmonal hypertension	1 (0,3)	3 (1,0)
Pulmonalødem	4 (1,2)	2 (0,7)
<i>Deep vein thrombosis</i>	4 (1,2)	1 (0,3)
Hypertension	8 (2,5)	5 (1,7)
<i>Hypertensive crisis</i>	5 (1,5)	5 (1,7)
Hypotension	4 (1,2)	2 (0,7)



Bivirkning	Roxadustat (n=323)	DA (n=293)
<i>Peripheral arterial occlusive disease</i>	3 (0,9)	4 (1,4)
<i>Peripheral ischaemia</i>	4 (1,2)	2 (0,7)

Tabel 9-2. Alvorlige behandlingsrelaterede uønskede hændelser ($\geq 1\%$ af patienterne i enten behandlingsgruppen eller dialyseafhængig gruppe); (SAF)

Uønskede hændelser	Nyligt opstartet i dialyse		Stabil dialyse	
	Roxadu- stat (N=760)	ESA (N=766)	Roxadu- stat (N=1594)	ESA [†] (N=1594)
I alt, n (%)	318 (41,8)	318 (41,5)	970 (60,9)	942 (59,1)
Incidens rate	29,0	26,7	34,0	28,8
Lidelser relateret til blod, lymfesyste- met, n (%)	5 (0,7)	13 (1,7)	35 (2,2)	41 (2,6)
Incidens rate	0,5	1,1	1,2	1,3
Anæmi, n (%)	2 (0,3)	6 (0,8)	23 (1,4)	27 (1,7)
Incidens rate	0,2	0,5	0,8	0,8
Hjertesygdomme, n (%)	57 (7,5)	71 (9,3)	281 (17,6)	318 (19,9)
Incidens rate	5,2	6,0	9,8	9,7
Akut myokardieinfarkt, n (%)	9 (1,2)	18 (2,3)	76 (4,8)	71 (4,5)
Incidens rate	0,8	1,5	2,7	2,2
Arteriefimren, n (%)	4 (0,5)	6 (0,8)	31 (1,9)	36 (2,3)
Incidens rate	0,4	0,5	1,1	1,1
Hjertestop, n (%)	4 (0,5)	9 (1,2)	26 (1,6)	34 (2,1)
Incidens rate	0,4	0,8	0,9	1,0
Hjerteinsufficiens, n (%)	6 (0,8)	2 (0,3)	18 (1,1)	20 (1,3)
Incidens rate	0,5	0,2	0,6	0,6
Kongestiv hjerteinsufficiens, n (%)	9 (1,2)	10 (1,3)	48 (3,0)	50 (3,1)
Incidens rate	0,8	0,8	1,7	1,5
<i>Coronary artery disease</i> , n (%)	8 (1,1)	4 (0,5)	26 (1,6)	31 (1,9)
Incidens rate	0,7	0,3	0,9	0,9



Uønskede hændelser	Nyligt opstartet i dialyse		Stabil dialyse	
	Roxadu- stat (N=760)	ESA (N=766)	Roxadu- stat (N=1594)	ESA [†] (N=1594)
Myokardieinfarkt, n (%)	6 (0,8)	2 (0,3)	19 (1,2)	15 (0,9)
Incidens rate	0,5	0,2	0,7	0,5
Gastro-intestinale sygdomme, n (%)	52 (6,8)	50 (6,5)	156 (9,8)	183 (11,5)
Incidens rate	4,7	4,2	5,5	5,6
Gastro-intestinal blødning, n (%)	6 (0,8)	6 (0,8)	30 (1,9)	42 (2,6)
Incidens rate	0,5	0,5	1,1	1,3
<i>General Disorders and Administration Site Conditions</i> , n (%)	34 (4,5)	29 (3,8)	126 (7,9)	108 (6,8)
Incidens rate	3,1	2,4	4,4	3,3
Død, n (%)	6 (0,8)	10 (1,3)	24 (1,5)	27 (1,7)
Incidens rate	0,5	0,8	0,8	0,8
Brystsmerter (ikke relateret til hjertet), n (%)	3 (0,4)	2 (0,3)	27 (1,7)	19 (1,2)
Incidens rate	0,3	0,2	0,9	0,6
Infektioner og <i>Infestations</i> , n (%)	136 (17,9)	118 (15,4)	419 (26,3)	425 (26,7)
Incidens rate	12,4	9,9	14,7	13,0
Cellulitis, n (%)	5 (0,7)	8 (1,0)	22 (1,4)	29 (1,8)
Incidens rate	0,5	0,7	0,8	0,9
Enheds relateret infektion, n (%)	10 (1,3)	6 (0,8)	14 (0,9)	16 (1,0)
Incidens rate	0,9	0,5	0,5	0,5
Koldbrand, n (%)	6 (0,8)	8 (1,0)	17 (1,1)	21 (1,3)
Incidens rate	0,5	0,7	0,6	0,6
Osteomyelitis, n (%)	4 (0,5)	5 (0,7)	14 (0,9)	21 (1,3)
Incidens rate	0,4	0,4	0,5	0,6
Peritonitis, n (%)	20 (2,6)	16 (2,1)	28 (1,8)	26 (1,6)
Incidens rate	1,8	1,3	1,0	0,8
Lungebetændelse, n (%)	36 (4,7)	38 (5,0)	109 (6,8)	126 (7,9)
Incidens rate				



Uønskede hændelser	Nyligt opstartet i dialyse		Stabil dialyse	
	Roxadu- stat (N=760)	ESA (N=766)	Roxadu- stat (N=1594)	ESA [†] (N=1594)
	3,3	3,2	3,8	3,8
Sepsis, n (%)	18 (2,4)	11 (1,4)	61 (3,8)	69 (4,3)
Incidens rate	1,6	0,9	2,1	2,1
Septisk shock, n (%)	7 (0,9)	4 (0,5)	23 (1,4)	21 (1,3)
Incidens rate	0,6	0,3	0,8	0,6
Urinvejsinfektion, n (%)	10 (1,3)	6 (0,8)	16 (1,0)	17 (1,1)
Incidens rate	0,9	0,5	0,6	0,5
<i>Injury, Poisoning and Procedural Complications</i> , n (%)	76 (10,0)	60 (7,8)	246 (15,4)	227 (14,2)
Incidens rate	6,9	5,0	8,6	6,9
<i>Arteriovenous fistula site complication</i> , n (%)	8 (1,1)	3 (0,4)	20 (1,3)	10 (0,6)
Incidens rate	0,7	0,3	0,7	0,3
<i>Arteriovenous fistula thrombosis</i> , n (%)	44 (5,8)	26 (3,4)	72 (4,5)	52 (3,3)
Incidens rate	4,0	2,2	2,5	1,6
Lidelser relateret til metabolisme og ernæring, n (%)	35 (4,6)	40 (5,2)	155 (9,7)	134 (8,4)
Incidens rate	3,2	3,4	5,4	4,1
<i>Fluid overload</i> , n (%)	16 (2,1)	13 (1,7)	50 (3,1)	57 (3,6)
Incidens rate	1,5	1,1	1,8	1,7
Hyperkaliæmi, n (%)	6 (0,8)	9 (1,2)	53 (3,3)	46 (2,9)
Incidens rate	0,5	0,8	1,9	1,4
Hypoglykæmi, n (%)	6 (0,8)	6 (0,8)	24 (1,5)	16 (1,0)
Incidens rate	0,5	0,5	0,8	0,5
Lider relateret til nervesystemet, n (%)	45 (5,9)	50 (6,5)	150 (9,4)	146 (9,2)
Incidens rate	4,1	4,2	5,3	4,5
Synkope, n (%)	4 (0,5)	3 (0,4)	11 (0,7)	23 (1,4)
Incidens rate	0,4	0,3	0,4	0,7



Uønskede hændelser	Nyligt opstartet i dialyse		Stabil dialyse	
	Roxadu- stat (N=760)	ESA (N=766)	Roxadu- stat (N=1594)	ESA [†] (N=1594)
<i>Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders, n (%)</i>	24 (3,2)	42 (5,5)	142 (8,9)	170 (10,7)
Incidens rate	2,2	3,5	5,0	5,2
Akut langesvigt, n (%)	3 (0,4)	6 (0,8)	29 (1,8)	35 (2,2)
Incidens rate	0,3	0,5	1,0	1,1
<i>Pleural effusion, n (%)</i>	1 (0,1)	3 (0,4)	25 (1,6)	26 (1,6)
Incidens rate	0,1	0,3	0,9	0,8
Lungeødem, n (%)	5 (0,7)	7 (0,9)	19 (1,2)	35 (2,2)
Incidens rate	0,5	0,6	0,7	1,1
Vaskulære lidelser, n (%)	48 (6,3)	52 (6,8)	189 (11,9)	198 (12,4)
Incidens rate	4,4	4,4	6,6	6,0
<i>Deep vein thrombosis, n (%)</i>	4 (0,5)	2 (0,3)	24 (1,5)	5 (0,3)
Incidens rate	0,4	0,2	0,8	0,2
Hypertension, n (%)	7 (0,9)	3 (0,4)	25 (1,6)	21 (1,3)
Incidens rate	0,6	0,3	0,9	0,6
<i>Hypertensive crisis, n (%)</i>	11 (1,4)	17 (2,2)	28 (1,8)	37 (2,3)
Incidens rate	1,0	1,4	1,0	1,1
<i>Hypertensive emergency, n (%)</i>	3 (0,4)	6 (0,8)	25 (1,6)	31 (1,9)
Incidens rate	0,3	0,5	0,9	0,9
Hypotension, n (%)	8 (1,1)	7 (0,9)	38 (2,4)	34 (2,1)
Incidens rate	0,7	0,6	1,3	1,0

[†]Ovenstående data for stabile dialyse patienter i ESA gruppen er samlede data for både EPO- og DA-grupper. DA = Darbepoetin alfa. ESA = *Erythropoiesis stimulating agent*. EPO = *Epoetin*. SAF = *Safety analysis set*.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk