



Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare

Commissione Regionale del Farmaco

(D.G.R. 1540/2006, 392/2015 e 1421/2024, Det. 1556/2023, 14846/2024 e 28209/2024)



Roxadustat nel trattamento dell'anemia sintomatica associata a malattia renale cronica.

Documento di indirizzo

*A cura del Gruppo di Lavoro
regionale*

*Documento PTR n. 347
Aggiornamento Maggio 2025*

Gruppo di lavoro

Andrea Buscaroli - Azienda USL della Romagna
Luca Catapano - Azienda USL di Ferrara
Simonetta Cimino – Azienda USL di Modena
Gabriele Donati – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena
Gaetano La Manna - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Emanuele Mambelli- Azienda USL della Romagna
Marcora Mandreoli – Commissione Regionale del Farmaco
Nicola Magrini - Commissione Regionale del Farmaco, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Andrea Pasini - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Mario Renato Rapanà – Azienda USL di Imola
Giuseppe Regolisti - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
Giovanni Maria Rossi – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
Francesca Tombari - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Sandro Sartoni - Rappresentante ANED
Roberto Scarpioni - Azienda USL di Piacenza
Danio Somenzi - Azienda USL di Reggio Emilia
Alda Storari - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
Annalisa Zucchelli – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Segreteria scientifica

Roberta Giroldini – Area Governo del Farmaco e dei Dispositivi medici,
Settore Assistenza Ospedaliera

Si ringraziano Anna Maria Marata e Elisabetta Pasi per la prima stesura del Documento.

Premessa

Nella G.U. n. 48 del 25.02.2023 è stata pubblicata la Determina di AIFA con cui sono state definite le condizioni di rimborsabilità SSN di roxadustat, poi aggiornate con la determina 274 pubblicata nella G.U. n. 70 del 25.03.2025.

Il farmaco è stato autorizzato e è attualmente rimborsato SSN “per il trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (MRC)”. Roxadustat appartiene ad una nuova classe di farmaci per il trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica”.

Roxadustat rappresenta una possibile alternativa agli agenti stimolanti l’eritropoiesi (ESA), farmaci disponibili da più tempo per l’uso clinico, e che presentano un profilo beneficio/rischio meglio caratterizzato.

Il presente Documento, che raccoglie gli approfondimenti e le considerazioni terapeutiche espresse dal Gruppo di Lavoro (GdL) della Regione Emilia-Romagna sull’utilizzo di questo farmaco nell’ambito delle alternative disponibili, è stato aggiornato dalla CRF per tenere conto della estensione della rimborsabilità SSN del farmaco all’uso nei pazienti precedentemente trattati con ESA, in cui il tempo intercorrente tra la terapia precedente e l’inizio della terapia con roxadustat sia inferiore a 12 settimane¹.

¹ Inizialmente la rimborsabilità era limitata al “trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica dialisi-dipendente e non dialisi-dipendente, naïve alla terapia con ESA o non trattati con alcun ESA nelle 12 settimane precedenti”.

Ambiti di utilizzo

L'anemia associata a MRC rientra nel capitolo delle anemie da disordine cronico, con una patogenesi multifattoriale; i principali fattori che contribuiscono alla sua insorgenza sono rappresentati da una produzione inadeguata di eritropoietina (EPO) e dalla carenza di ferro (assoluta² e/o funzionale³); altri fattori che possono favorire tale quadro clinico sono rappresentati da una ridotta sopravvivenza dei globuli rossi circolanti, da una ridotta risposta del midollo all'EPO e, nelle forme avanzate, dall'iperparatiroidismo secondario che, a sua volta, può indurre resistenza agli ESA, dalla carenza di vitamina B12 e di folati (per scarso apporto dietetico), da eventuali terapie farmacologiche assunte dal paziente con effetto mielosoppressore (es. ciclofosfamide, micofenolato mofetile) o che inibiscono la produzione di EPO (es. ACE inibitori e ARB) o eventuali comorbilità con effetto sull'eritropoiesi (es. mieloma, s. mielodisplastica). Nei pazienti in emodialisi l'anemia può essere ulteriormente accentuata dalle perdite ematiche ripetute, legate alle procedure di attacco e distacco del circuito extra-corporeo e dai prelievi molto frequenti.

Attualmente il trattamento dell'anemia nei pazienti con MRC non in dialisi (NDD) e nei pazienti dialisi-dipendenti (DD) include: supplementazione di ferro per os o ev, trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA). La trasfusione di G.R. concentrati va intesa come rescue therapy e va sempre attentamente valutato il rischio/beneficio. Le trasfusioni devono essere limitate alle situazioni di sanguinamento evidente o occulto, con perdita consistente di Hb, nei pazienti scarsamente responsivi agli ESA, in corso di infezioni gravi e nei pazienti in cui coesistono altre patologie (es. oncologiche). Nei pazienti in emodialisi, può essere utile aggiungere alla terapia di base per l'anemia una periodica somministrazione di folati e B12, al fine di reintegrare le perdite di vitamine emo-attive.

L'obiettivo della correzione dell'anemia è riportare i livelli di Hb del paziente in un range di 10-12 g/dl⁴.

Il Gruppo di Lavoro sui farmaci nefrologici ha elaborato considerazioni rispetto all'uso di roxadustat tenendo conto:

- degli scenari clinici in cui si può rendere necessaria la correzione dell'anemia nei pazienti con MRC (pazienti in terapia conservativa, pazienti in dialisi peritoneale, pazienti in emodialisi);

e nel rispetto dei criteri di rimborsabilità SSN definiti da AIFA.

² la carenza assoluta di Ferro è legata alla sua ridotta assunzione e al suo ridotto assorbimento. In particolare, il ridotto assorbimento a livello del tratto GI sembra essere strettamente correlato ai livelli aumentati di epcidina, una proteina sintetizzata dal fegato in risposta a diversi fattori, tra cui lo stato del ferro corporeo e le citochine infiammatorie. L'epcidina si lega alla ferroportina sulla superficie basolaterale degli enterociti intestinali, inibendo così l'assorbimento del ferro dal lume intestinale. L'epcidina viene eliminata dai reni. Lo stato infiammatorio associato alla MRC e la ridotta funzione renale contribuiscono all'aumento dei livelli di epcidina nella malattia renale cronica.

³ la carenza funzionale di ferro è una condizione per cui i pazienti con anemia associata a MRC presentano, a livello dei depositi adeguate riserve di ferro, che non riesce ad essere utilizzato a livello periferico a causa dello stato infiammatorio e dei livelli elevati di epcidina. Si caratterizza per valori di ferritina elevati o molto elevati, mentre la saturazione transferrinica è ridotta (<20%). In questi casi, nonostante la ferritina elevata, può essere necessario somministrare ferro ev, salvo non vi sia una infezione in atto.

⁴In base ai dati disponibili (studi CHOIR e TREAT) l'uso di ESA finalizzato alla normalizzazione dei valori di Hb con target di Hb da 12,5 a 14,0 g/dL, si è associato ad un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di ictus fatali e non fatali e di eventi tromboembolici rispetto al gruppo di pazienti randomizzati a target inferiori di Hb [Sing AK et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease N Engl J Med 2006; 355:2085-98; Pfeffer MA et. al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2009; 361:2019-32].

Dati di prevalenza ed incidenza

In base ai dati di letteratura [Minutolo R et al. 2023], circa 1/3 dei pazienti con Malattia Renale Cronica (MRC) non in dialisi e più dell'80% di quelli in dialisi presenta anemia con necessità di terapia con gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), con o senza supplementazione di ferro.

Caratteristiche del roxadustat

Si tratta del primo principio attivo prescrivibile, appartenente ad una nuova classe di farmaci per la correzione dell'anemia associata a MRC, con effetto inibitore sulla 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'eritropoiesi. L'attivazione della via dell'HIF è importante nella risposta adattativa all'ipossia per aumentare la produzione di eritrociti.

Mediante l'inibizione reversibile di HIF-PH, roxadustat stimola la risposta eritropoietica coordinata attraverso l'aumento dei livelli di EPO endogena, la regolazione delle proteine coinvolte nell'assorbimento e nel trasporto del ferro e la riduzione dell'epcidina (una proteina di regolazione della mobilizzazione e dell'assorbimento del ferro, e che in genere risulta aumentata durante i processi infiammatori). Con roxadustat aumenta la biodisponibilità del ferro per la sintesi dell'eme, la produzione di Hb e la massa di eritrociti.

Tra gli effetti ancillari del farmaco è stata segnalata una riduzione di LDL-colesterolo sia nei pazienti in dialisi e nei pazienti in conservativa. Tale riduzione, specie nei pazienti in dialisi, risulta essere di scarsa rilevanza clinica, tenendo conto che le complicanze aterosclerotiche dei dializzati sono in gran parte dovute alle calcificazioni vascolari e non a depositi di colesterolo e che in questa popolazione i vari RCT con le statine non hanno mostrato benefici clinici.

Negli studi registrativi sia nei pazienti in conservativa sia in dialisi, roxadustat induce anche una modesta riduzione dei valori di HDL-col, del colesterolo non HDL e dei trigliceridi sul cui impatto sugli esiti CV non vi è ancora evidenza clinica.

A differenza degli ESA, roxadustat è somministrabile per via orale.

La dose appropriata di roxadustat deve essere assunta per via orale tre volte alla settimana, in giorni non consecutivi. Secondo quanto riportato in RCP, la posologia iniziale di roxadustat nei pazienti naive all'ESA è di 70 mg x3 volte/settimana, se il peso è < 100 kg o di 100 mg x3 volte/settimana, se il peso è ≥ 100 kg.

La dose di mantenimento è compresa tra 20 mg e 400 mg x3 volte/settimana. I livelli di Hb devono essere monitorati ogni 2 settimane fino al raggiungimento e alla stabilizzazione del target desiderato, compreso nell'intervallo di 10-12 g/dL, e successivamente ogni 4 settimane, o come clinicamente indicato.

Dose massima raccomandata: i pazienti non in dialisi non devono superare una dose di roxadustat di 3 mg/kg di peso corporeo o 300 mg tre volte alla settimana, a seconda di quale sia quella più bassa. I pazienti in dialisi non devono superare una dose di roxadustat di 3 mg/kg di peso corporeo o 400 mg tre volte alla settimana, a seconda di quale sia quella più bassa.

Sempre secondo quanto riportato in RCP, "il passaggio da un ESA a roxadustat in pazienti dializzati e stabili grazie al trattamento con un ESA deve essere preso in considerazione solo in presenza di un valido motivo clinico; il passaggio da un ESA a roxadustat in pazienti non in dialisi, stabili grazie al trattamento con un ESA non è stato studiato".

Il farmaco è stato classificato in classe A RNRL (prescrizione di centri ospedalieri o specialisti: nefrologo, internista, ematologo), PHT; la sua prescrizione deve avvenire mediante il Piano terapeutico cartaceo AIFA, in accordo con i criteri di eleggibilità al trattamento definiti dall'Agenzia.

Considerazioni del GdL per un buon utilizzo di roxadustat

- a. Prima di iniziare una terapia con roxadustat, così come per gli ESA, è necessario valutare lo stato marziale del paziente ed eventualmente provvedere ad una adeguata correzione in caso di carenza di ferro ed escludere altre cause secondarie di anemia.
- b. L'esperienza di utilizzo di roxadustat nei pazienti portatori di trapianto (Tx) di rene è ancora limitata e in questo setting è necessario porre attenzione a possibili interazioni farmacologiche.
- c. È riportata una interazione tra roxadustat e chelanti orali dei fosfati (eccetto lantanio), con riduzione dell'AUC del primo, per cui le compresse devono essere assunte in modo distanziato, spostando le compresse di roxadustat dopo almeno 1 ora rispetto alla somministrazione dei chelanti.
- d. Come per gli ESA, anche con roxadustat, nella fase di correzione dell'anemia, evitare incrementi troppo rapidi dell'Hb (>2 g/dL al mese) per il possibile rischio trombotico.
- e. Evitare l'associazione con farmaci induttori/inibitori del citocromo P450 C28.
- f. Monitorare i test di funzionalità epatica e i valori di potassiemia, poiché in scheda tecnica viene segnalata la comparsa di iperkaliemia.
- g. La combinazione ESA/roxadustat non è stata studiata e al momento non è raccomandabile.

Precauzioni d'uso nella terapia con roxadustat:

- **Roxadustat deve essere utilizzato con cautela in caso di:**
 - rene policistico
 - retinopatia (in particolare retinopatia diabetica)
 - disfunzioni della tiroide
 - ipertensione polmonare
 - neoplasie maligne
 - insufficienza epatica di grado moderato
 - accessi vascolari a rischio di trombosi
- **Roxadustat è controindicato nel 3° trimestre di gravidanza e durante l'allattamento**

(Modificato da: Locatelli F, Minutolo R, De Nicola L, Del Vecchio L. Evolving strategies in the treatment of anaemia in chronic kidney disease: the HIF-prolyl hydroxylase inhibitors. Drugs 2022; 82:1565–1589)

Prove di efficacia e sicurezza disponibili

L'approvazione, mediante procedura centralizzata EMA, di roxadustat si è basata essenzialmente sui risultati di 8 RCT di fase III multicentrici, condotti in pazienti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (MRC) in stadio 3-5.

Quattro studi hanno arruolato pazienti in terapia conservativa che non hanno assunto ESA negli ultimi 12 mesi:

- ALPS (Shutov E et al. 2021),
- ANDES (Coyne DW et al. 2021),
- OLYMPUS (Fishbane S et al. 2021)
- DOLOMITES (Barratt J et al. 2021)

Altri 4 hanno arruolato pazienti in dialisi:

- PYRENEES (Csiky B et al. 2021),
- SIERRAS (Charytan C et al. 2021),
- HIMALAYAS (Provenzano R et al. 2021)
- ROCKIES (Fishbane S et al. 2022)

Gli studi hanno avuto una durata di 52 o 104 settimane.

Dei 4 RCT condotti in pazienti in terapia conservativa, 3 (studi ALPS, ANDES e OLYMPUS) hanno utilizzato il placebo come comparatore, mentre il 4° (studio DOLOMITES) un ESA (darbepoetina alfa). Nei 4 RCT condotti in pazienti dializzati il comparatore era sempre rappresentato da un ESA (epoetina alfa o darbepoetina alfa).

Gli RCT che hanno confrontato roxadustat con ESA avevano l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità del farmaco rispetto al comparatore.

Ai fini della approvazione EMA, sono stati valutati in particolare i seguenti esiti:

- percentuale di pazienti "responder"⁵ a 2 visite consecutive, a distanza di almeno 5 giorni nelle prime 24 settimane di trattamento, senza la necessità di terapia di salvataggio (esito primario ai fini della registrazione EMA ed esito primario in tutti gli studi condotti nei pazienti in terapia conservativa e nello studio HIMALAYAS);
- percentuale di pazienti "in risposta"⁶ nelle settimane 28-36, senza ricorso alla terapia di salvataggio nelle 6 settimane precedenti e durante le 8 settimane della finestra di osservazione (esito secondario degli studi PYRENEES e SIERRAS, non valutato negli altri RCT);
- variazione vs baseline dei livelli di Hb nelle settimane 28-36, senza ricorso alla terapia di salvataggio nelle 6 settimane precedenti e durante le 8 settimane della finestra di osservazione (esito primario degli studi PYRENEES e ROCKIES; esito secondario degli studi ALPS, ANDES, DOLOMITES e SIERRAS; non valutato in OLYMPUS ed HIMALAYAS).

⁵ I criteri di "risposta" erano così definiti: raggiungimento di livelli di Hb \geq 11 g/dl e incremento dei livelli di Hb vs baseline \geq 1 g/dl nei pazienti con Hb al baseline $>$ 8 g/dl o incremento dei livelli di Hb \geq 2 g/dl nei pazienti con Hb al baseline \leq 8 g/dl

⁶ I pazienti erano definiti "in risposta" se i livelli di Hb rientravano nel target del periodo di mantenimento (10-12 g/dl)

Le Tabelle 1 e 2 sintetizzano le caratteristiche principali degli studi:

Tabella 1. RCT condotti in pazienti in terapia conservativa

| Studio | ALPS | ANDES | OLYMPUS | DOLOMITES |
|---|-----------------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------|
| Setting: correzione dell'anemia, pazienti ESA-naïve | | | | |
| Comparator: | placebo | placebo | placebo | darbepoetina alfa |
| N. pazienti randomizzati | 594 (2:1) | 916 (2:1) | 2.760 (1:1) | 616 (1:1) |
| target di Hb | ≥11 g/dl e ≥1 g/dl vs baseline | | 11 ± 1 g/dl | ≥11 g/dl e ≥1 g/dl vs baseline |
| Hb target - mantenimento | 10 – 12 g/dl | | | |
| Durata | 52 settimane | 52 settimane | 52 settimane | 104 settimane |
| Era consentita la supplementazione di ferro (os, o ev) se riscontrato uno stato di carenza marziale, definito come: livelli di ferritina <100 ng/mL o TSAT <20% | | | | |
| La terapia di salvataggio era rappresentata dalla trasfusione di emazie + somministrazione di un ESA ⁶ | | | | |

Tabella 2. RCT condotti in pazienti in dialisi

| Studio | PYRENEES | SIERRAS | HIMALAYAS | ROCKIES |
|---|-----------------------------------|---------------|------------------------|---|
| Setting: | switch da ESA (mantenimento) | | correzione dell'anemia | switch da ESA (mantenimento) + correzione dell'anemia |
| Comparator: | epoetina alfa / darbepoetina alfa | epoetina alfa | epoetina alfa | epoetina alfa |
| N. pazienti randomizzati: | 834 (1:1) | 740 (1:1) | 1.039 (1:1) | 2.101 (1:1) |
| Hb target - mantenimento | 10 – 12 g/dl | | | |
| Durata | 104 settimane | 52 settimane | 52 settimane | 52 settimane |
| Era consentita la supplementazione di ferro (os, o ev) se riscontrato uno stato di carenza marziale, definito come: livelli di ferritina <100 ng/mL o TSAT <20% | | | | |
| La terapia di salvataggio era rappresentata dalla trasfusione di emazie + somministrazione di un ESA ⁷ | | | | |

⁷ Criteri per iniziare le terapie di salvataggio:

- Trasfusione di emazie:
 - pazienti che necessitavano di una rapida correzione dell'anemia a causa di emorragia acuta o grave,
 - pazienti che presentavano sintomi da moderati a gravi di anemia (ad es. dispnea a riposo o sotto sforzo lieve)
 - se lo sperimentatore riteneva che fosse una necessità medica
- ESA: pazienti che soddisfacevano tutti i seguenti criteri:
 - Il livello di Hb non aveva avuto un incremento sufficiente dopo almeno 2 aumenti della dose del farmaco o alla somministrazione della dose massima di farmaco
 - Hb inferiore al valore target previsto dallo studio: < 8 g/dL (per gli studi nei pazienti in terapia conservativa controllati con placebo), < 8,5 g/dL (per gli studi PYRENEES e HIMALAYAS) o < 9 g/dL (per gli studi DOLOMITES, SIERRA e OLYMPUS) su 2 misurazioni consecutive
 - secondo giudizio clinico la mancata risposta/la riduzione rapida dei livelli di Hb non dipendeva da carenza di ferro o sanguinamento
 - l'obiettivo era la riduzione del rischio di alloimmunizzazione nei pazienti idonei al trapianto e/o la riduzione di altri rischi correlati alla trasfusione di globuli rossi
 - Il salvataggio con ESA era limitato a un massimo di 4 settimane (2 cicli negli studi nei pazienti in terapia conservativa controllati con placebo, 1 ciclo negli studi nei pazienti in terapia conservativa controllati con ESA e 1 ciclo negli studi nei pazienti in dialisi)
- Ferro ev (secondo lo standard di cura locale o ad una dose massima di 250 mg una volta al giorno) negli studi nei pazienti in terapia conservativa controllati con placebo:
 - l'Hb non aveva avuto un incremento adeguato dopo almeno 2 aumenti della dose o alla dose massima (in base al peso corporeo) del farmaco in studio durante l'assunzione di ferro per via orale (tutti gli studi tranne lo studio OLYMPUS)
 - il paziente non rispondeva o non tollerava il ferro per via orale, i livelli di Hb erano < 8,5 g/dL e la ferritina era < 100 ng/mL o i livelli di TSAT erano < 20% (tutti gli studi)

La necessità di un terzo ciclo di terapia di salvataggio comportava l'interruzione del trattamento.

Risultati principali

Le tabelle 3 e 4 sintetizzano, rispettivamente, i risultati dei principali studi registrativi condotti nei pazienti in terapia conservativa e nei pazienti in dialisi:

Tabella 3. Risultati principali degli studi condotti in pazienti in terapia conservativa. In rosso i risultati statisticamente significativi. Su fondo giallo gli esiti principali valutati da EMA ai fini registrativi

| | studi verso placebo | | | studio vs ESA |
|--|---|---|--|---|
| Esito: | ALPS N=594 adulti con MRC stadio 3-5 Dose media a settimana di roxadustat: 251 mg | ANDES N=922 adulti con MRC stadio 3-5 Dose media a settimana di roxadustat: 251 mg | OLYMPUS N=2.781 adulti con MRC stadio 3-5 Dose media a settimana di roxadustat: 207,6 mg | DOLOMITES N=616 adulti con MRC stadio 3-5 Dose media a settimana di roxadustat: 223,2 mg |
| % pazienti responder nelle prime 24 settimane senza terapia di salvataggio | Esito 1° R vs P: 79,2% vs 9,9% OR: 34,7 [95% CI da 20,5 a 58,9] | Esito 1° R vs P: 86,0% vs 6,6% OR: 77,6 [95% CI da 44,7 a 134,5] | Esito 2°: R vs P: 77% vs 8,5% RR: 9,1 [95% CI da 7,6 a 10,9] | Esito 1° R vs DARBE: 89,5% vs 78% (analisi PP, n=559 pazienti) Δ R vs P: 11,5% [95% CI da 5,7 a 17,4] Margine di non inferiorità: -15% |
| Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-36, senza terapia di salvataggio | Esito 2°: R vs P: n.r. Δ R vs P: 1,6 [95% CI da 1,4 a 1,8] | Esito 2°: R vs P: 2,02 vs 0,20 Δ R vs P: 1,88 [95% CI da 1,73 a 2,04] | Non valutato | Esito 2°: R vs P: n.r. Δ R vs P: 0,015 [95% CI da -0,131 a 0,162] Margine di non inferiorità: -0,750 g/dl |
| Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-52 | Esito 2° R vs P: 1,99 vs 0,30 Δ R vs P: 1,69 [95% CI da 1,52 a 1,86] | Esito 1° R vs P: n.r. Δ R vs P: 1,95 [95% CI da 1,74 a 1,97] | Esito 1° R vs P: +1,75 vs +0,40 Δ R vs P: 1,25 [95% CI da 1,27 a 1,43] | Non valutato |
| Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-52 nei pazienti con hsCRP* > ULN | Non valutato | 2°: R vs P: 2,02 vs 0,18 Δ assol.: 1,90 [95% CI da 1,66 a 2,14] | 2°: R vs P: +1,75 vs +0,72 Δ assol.: 1,13 [95% CI da 0,91 a 1,35] | NS (analisi per sottogruppi, 37% dei pz arruolati) |

*hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein.

R = roxadustat P = placebo NS = non statisticamente significativo OR = odds ratio RR = rate ratio
n.r. = non riportato ULN = upper limit of normal

La superiorità di roxadustat rispetto al placebo è stata dimostrata in tutti gli studi; la differenza assoluta in termini di risposta è stata pari a 1,7-1,9 g/dl di Hb circa. Anche per quanto riguarda la percentuale di pazienti responders la superiorità di roxadustat rispetto al placebo è stata dimostrata, con una differenza assoluta tra i bracci pari a circa +70%.

Nello studio di confronto con darbepoetina alfa, roxadustat è risultato non inferiore sia in termini di pazienti responders che di variazione dei livelli di Hb; lo studio non era potenziato per valutare la superiorità di roxadustat rispetto al comparator.

Tabella 4. Risultati principali degli studi condotti in pazienti in dialisi. In rosso i risultati statisticamente significativi. Su fondo giallo gli esiti principali valutati da EMA ai fini registrativi

| Esito: | PYRENEES N=836 adulti in dialisi (switch) Dose media a settimana di R: 252,3 mg | SIERRAS N=741 adulti in dialisi (switch) Dose media a settimana di R: n.d. | HIMALAYAS N=1.043 adulti in dialisi (naïve) Dose media a settimana di R: n.d. | ROCKIES N=2.106 adulti in dialisi (naïve + switch) Dose media settimana di R: 280,6 mg |
|---|--|---|--|---|
| % pazienti responder nelle prime 24 settimane senza terapia di salvataggio | Non valutato | Non valutato | Esito 1° R vs EPO α: 88,2% vs 84,4% Δ R vs EPO α: 3,5% [95% CI da -0,7 a 7,7] Margine di non inferio-rità: -15% | Non valutato |
| % pazienti in "risposta" nelle settimane 28-36 senza terapia di salvataggio | Esito 2° R vs ESA (analisi PP, n=783 pz): 84,2% vs 82,4% Δ R vs ESA: 2,3% [95% CI da -2,9 a +7,6] Margine di non inferiorità: -15% | Esito 2° R vs EPO α: 64,1% vs 60,8% Δ R vs EPO α: +2,7% [95% CI da -4,3 a 9,7] Margine di non inferiorità: -15% | Non valutato | Non valutato |
| Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-36, senza terapia di salvataggio | Esito 1° R vs ESA (analisi PP, n=783 pz): 0,43 vs 0,19 Δ R vs ESA: 0,24 [95% CI da 0,13 a 0,34] Margine di non inferiorità: - 0,75 g/dl | Esito 2° R vs EPO α: 0,63 vs 0,09 Δ R vs EPO α: 0,55 [95% CI da 0,40 a 0,69] Margine di non inferiorità: - 0,75 g/dl | Non valutato | Esito 2° R vs EPO α (analisi ITT): 0,88 vs 0,74 Δ R vs EPO α: 0,14 [95% CI da 0,03 a 0,25] Margine di non inferiorità: - 0,75 g/dl |
| Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-52 | Esito 1° R vs ESA (analisi PP, n=783 pz): 0,36 vs 0,19 Δ R vs ESA: +0,17 [95% CI da 0,08 a 0,26] Margine di non inferiorità: - 0,75 g/dl | Esito 1° R vs EPO α (analisi ITT): 0,39 vs -0,09 Δ R vs EPO α: +0,48 [95% CI da 0,37 a 0,59] Margine di non inferiorità: - 0,75 g/dl | Esito 1° R vs EPO α (analisi ITT): 2,6 vs 2,4 Δ R vs EPO α: +0,18 [95% CI da 0,08 a 0,29] Margine di non inferiorità: - 0,75 g/dl | Esito 1° R vs EPO α (analisi ITT): 0,77 vs 0,68 Δ R vs EPO α: 0,09 [95% CI da 0,01 a 0,18] Margine di non inferiorità: - 0,75 g/dl |
| Δ medio Hb (g/dL) nelle settimane 28-52 nei pazienti con hsCRP* > ULN | Non valutato | Non valutato | Non valutato | Esito 2° R vs EPO α (analisi ITT, 30% circa dei randomizzati): [§] -0,80 vs 0,59 Δ R vs EPO α: 0,20 [95% CI da 0,04 a 0,36] Raggiunta la non inferiorità e la superiorità |

*hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein.

R = roxadustat EPO α = epoetina alfa NS = non statisticamente significativo OR = odds ratio RR = rate ratio PP= per protocol ITT= intention to treat

La non inferiorità di roxadustat rispetto alle epoetine è stata dimostrata in tutti i 4 studi condotti nei pazienti dializzati.

Sicurezza. Negli studi clinici inclusi nel programma registrativo di roxadustat è stato valutato con particolare attenzione il rischio di eventi cardiovascolari, anche tenuto conto del meccanismo d'azione peculiare del farmaco che si basa sull'induzione di una risposta cellulare simile a quella osservabile in condizioni di ipossia.

Nel periodo di osservazione (massimo 104 settimane) non sono emersi segnali che possano indicare un possibile aumento del rischio rispetto alla terapia con ESA.

Commenti del GdL relativamente agli studi clinici

Negli studi registrativi roxadustat si è dimostrato superiore al placebo e quindi efficace rispetto all'esito primario ed ai principali esiti secondari. Gli studi di confronto verso farmaci attivi ed attuali standard di cura sono tutti basati su un'ipotesi di non inferiorità, non è quindi possibile affermare la superiorità di roxadustat rispetto alle epoetine di confronto (darbepoetina ed epoetina alfa) in termini di risposta clinica, ovvero di pazienti che raggiungevano i livelli target di emoglobina, senza necessità di terapia di salvataggio nei due setting studiati (terapia conservativa e dialisi). L'unica superiorità dimostrata riguarda il Δ medio di Hb (g/dL) nelle settimane 28-52 nei pazienti con proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) >5 ULN nel confronto fra roxadustat ed epoetina alfa nei pazienti dializzati. L'esito in oggetto non è stato valutato da EMA ai fini registrativi.

La durata degli studi (di 52-104 settimane) è da considerare adeguata rispetto agli esiti di efficacia valutati.

Il profilo di sicurezza di roxadustat sembra essere favorevole sul breve termine, anche rispetto al rischio di eventi cardiovascolari.

Rimane da caratterizzare, tuttavia, la sicurezza sul lungo termine poiché gli studi registrativi principali hanno avuto una durata che è da considerare relativamente breve, se paragonata alla possibile durata di impiego clinico del farmaco, in particolare per quanto riguarda il rischio di eventi cardiovascolari. Per quanto riguarda gli eventi avversi cardiovascolari (MACE), nei pazienti in dialisi una pooled analysis su 4 studi ha mostrato la non inferiorità rispetto agli ESA [HR 1,09 (IC 95% da 0,95 a 1,26; margine di non inferiorità 1,3] (Barratt J, Sulowicz W, Sch€omig M, Esposito C, Reusch M, Young J, et al.: Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: Pooled analysis of four phase 3 studies. *Adv Ther* 38: 5345–5360, 2021).

Anche la pooled analysis comprendente i pazienti con MRC in conservativa e gli incidenti in dialisi non ha mostrato un aumento del rischio cardiovascolare e di mortalità nei pazienti trattati con roxadustat rispetto agli ESA (Barratt J, Dellanna F, Portoles J, Choukroun G, De Nicola L, Young J et al. Safety of Roxadustat Versus Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Anemia of Non-dialysis-Dependent or Incident-to-Dialysis Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Adv Ther* 2023; 40:1546-1559).

Una meta-analisi di RCT e di studi osservazionali, che comprende 10.189 pazienti, di cui 4.810 in dialisi e 5.379 in conservativa, ha mostrato in questi ultimi un aumento degli eventi avversi gravi [OR 1,15; 95% CI da 1,02 a 1,29] (Tang M, Zhu C, Yan T, Zhou Y, LV Q, Chuan J. Safe and Effective Treatment for Anemic Patients With Chronic Kidney Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis on Roxadustat. *Front Pharmacol.* 12:658079. doi: 10.3389/fphar.2021.658079).

Non è noto, inoltre, se la produzione di fattori di crescita associata alla condizione di ipossia possa favorire sul lungo termine un aumento del rischio di neoplasie.

L'RCP del farmaco è stato aggiornato una prima volta per includere tra gli eventi avversi associati all'uso di roxadustat (nella sezione 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - e nella sezione 4.8 - Effetti indesiderati): l'ipotiroidismo secondario e la dermatite esfoliativa generalizzata. Tali reazioni avverse si sono risolte con la sospensione di roxadustat. La loro frequenza non è stata ancora definita. L'aggiornamento è avvenuto sulla base dell'analisi dei dati di sicurezza derivanti dalla sorveglianza post-marketing. Durante la terapia con roxadustat sarà quindi necessario il monitoraggio degli ormoni tiroidei, poiché nei pazienti con MRC è frequente il riscontro di ipotiroidismo subclinico, che si associa da un aumento del rischio cardiovascolare e ad un aumento della mortalità per tutte le cause (Rhee CM, Alexander EK, Bhan I, Brunelli SM: Hypothyroidism and mortality among dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 593–601, 2013)

Un secondo aggiornamento, avvenuto sempre sulla base dell'analisi dei dati di sicurezza derivanti dalla sorveglianza post-marketing, ha portato ad includere tra le avvertenze (sezione 4.4) la segnalazione che casi di eventi cerebrovascolari, inclusi casi fatali di infarto cerebrale, sono stati riportati in pazienti trattati con roxadustat e, tra gli eventi avversi (sezione 4.8) l'aumento dei livelli di rame ematico (con frequenza non nota) [Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) Active substance(s): roxadustat, Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010955/202312, 25 July 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/evrenzo-h-c-psusa-00010955-202312-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation_en.pdf]

Raccomandazioni contenute nelle principali LG di riferimento sulla gestione della MRC

Le Linee Guida KDIGO sulla gestione dell'anemia associata a MRC sono in corso avanzato di aggiornamento e l'ultima versione risale al 2012.

Il NICE ha aggiornato nel 2021 la propria LG sulla diagnosi e trattamento della malattia renale cronica (MRC)⁸, che contiene raccomandazioni specifiche relativamente alla diagnosi, monitoraggio e trattamento dell'anemia associata a MRC. In particolare, gli ESA sono considerati di riferimento per il trattamento dell'anemia dopo aver valutato lo stato marziale del paziente e corretto un eventuale stato di carenza. Le LG non considerano roxadustat, in quanto non ancora disponibile nel 2021.

Il Technology Appraisal del NICE pubblicato a luglio 2022⁹ contiene la seguente raccomandazione rispetto all'uso del farmaco nel trattamento dell'anemia associata a MRC:

"Roxadustat è raccomandato come opzione per il trattamento dell'anemia sintomatica associata a malattia renale cronica (IRC) negli adulti solo se i pazienti presentano tutte le seguenti condizioni:

- malattia renale cronica allo stadio da 3 a 5 senza carenza di ferro
- non sono in dialisi all'inizio del trattamento

e l'azienda fornisce roxadustat secondo l'accordo commerciale raggiunto".

Scenari clinici e considerazioni terapeutiche

Sulla base dei seguenti elementi:

- in presenza di studi di confronto diretto che hanno dimostrato esclusivamente la non inferiorità di roxadustat verso darbepoetina o epoetina alfa per tutti gli esiti primari valutati e per la quasi totalità degli esiti secondari in entrambi gli scenari clinici studiati;
- in assenza di dati di sicurezza sul lungo termine, con particolare riferimento ai rischi cardiovascolari;
- considerando i criteri di eleggibilità che AIFA ha definito ai fini della rimborsabilità SSN di roxadustat.

Il GdL esprime le proprie considerazioni per ognuno degli scenari clinici in cui il farmaco è rimborsato

A. trattamento di pazienti con MRC non dialisi-dipendente, naïve alla terapia con ESA

Considerazioni del GdL

Nell'ambito di tale scenario, nella scelta della strategia terapeutica, avendo la disponibilità di entrambe le classi di farmaci (ESA e roxadustat), al fine di garantire il più ampio accesso alle cure, il GdL invita il medico prescrittore a privilegiare, per l'uso prevalente, la scelta della somministrazione con il miglior rapporto costo-opportunità, fatta salva la necessaria appropriatezza della prescrizione, e avendo informato il paziente e considerate le sue specifiche necessità.

⁸ Chronic kidney disease: assessment and management. NICE Guideline Published: 25 August 2021, Last updated: 24 November 2021. www.nice.org.uk/guidance/ng203

⁹ Roxadustat for treating symptomatic anaemia in chronic kidney disease. Technology appraisal guidance. Reference number: TA807 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta807/chapter/3-Committee-discussion>

B. trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a malattia renale cronica dialisi-dipendente, naïve alla terapia con ESA

Considerazioni del GdL

- Pazienti in Emodialisi (HD): fatta salva la necessaria appropriatezza della prescrizione, poiché in HD è già disponibile un facile accesso venoso, il GdL ritiene che, in assenza delle condizioni note per causare una mancata risposta agli ESA, la terapia di scelta possa essere rappresentata dalla somministrazione di un ESA per via ev, al termine della seduta dialitica;
- Pazienti in Dialisi Peritoneale (DP): Il GdL ritiene che nella scelta del farmaco debba essere primariamente valutata la possibilità del paziente di assumere in modo regolare ed affidabile una terapia iniettiva. Quando ciò non è garantito, la somministrazione orale dovrebbe essere la scelta più appropriata. Nei restanti casi, al fine di garantire il più ampio accesso alle cure, dovrebbe essere considerata, per l'uso prevalente, la scelta della somministrazione con il miglior rapporto costo-opportunità, fatta salva la necessaria appropriatezza della prescrizione e avendo informato il paziente e considerate le sue specifiche necessità cliniche.

C. anemia sintomatica associata a malattia renale cronica dialisi-dipendente e non dialisi-dipendente trattati in precedenza con ESA.

Il GdL ritiene che, in questo scenario, lo switch a roxadustat possa rappresentare un vantaggio clinico, soprattutto per i pazienti con resistenza o con iporesponsività agli ESA¹⁰. La resistenza agli ESA è presente nel 10% circa dei pazienti in trattamento con epoetina¹¹. Il Gruppo di Lavoro sottolinea, inoltre, alcuni aspetti:

- l'iporesponsività agli ESA si associa ad un aumento della mortalità e ad un aumento dei costi, per la necessità di usare dosi elevate di epoetina;
- in presenza di “resistenza” o iporesponsività, al fine di ridurre l’eventuale ricorso alla terapia trasfusionale in un soggetto con anemia sintomatica e in relazione anche alle condizioni cliniche del singolo paziente, è clinicamente utile poter introdurre il roxadustat in terapia non appena indicato. Ciò vale in particolare nei pazienti in lista d’attesa per trapianto di rene o per i quali si prevede un successivo inserimento, in quanto la terapia trasfusionale può contribuire alla comparsa di anticorpi anti-HLA che hanno una ricaduta sfavorevole sull’esito del trapianto.
- AIFA che aveva inizialmente limitato la rimborsabilità all’uso di roxadustat in pazienti non trattati con alcun ESA nelle 12 settimane precedenti, a marzo 2025 ha esteso la rimborsabilità SSN anche ai pazienti in switch da ESA ed in cui il tempo intercorrente tra sospensione dell’ESA ed inizio della terapia con roxadustat sia inferiore a 12 settimane, a condizione che “l’inizio del trattamento con roxadustat sia giustificato da valido motivo clinico e dopo una valutazione complessiva del rischio cardiovascolare del paziente”. Si ritiene che tale valutazione clinica comporti la necessità di effettuare un attento monitoraggio del ritmo di incremento dei livelli di emoglobina, per evitare che avvenga in modo troppo rapido (vedi box a pagina 5), e che il paziente sia esposto ad un aumentato rischio di eventi trombotici.

¹⁰ La resistenza agli ESA viene definita dall’ESA Resistance Index (ERI), ottenuto dal rapporto tra dose di ESA/Hb, aggiustato per il peso corporeo. Sono definiti resistenti i pazienti incapaci di raggiungere e mantenere i livelli target di Hb, eventualmente in presenza di una ridotta risposta reticolocitaria, nonostante dosi di EPO più elevate rispetto alla media con frequente necessità trasfusionale. Nella maggior parte dei pazienti, la resistenza agli ESA è un fenomeno fluttuante e transitorio (Goodkin DA, Zhao J, Cases A, Nangaku M, Karaboyas A. Resistance to Erythropoiesis-Stimulating Agents among Patients on Hemodialysis Is Typically Transient. Am J Nephrol. 2022;53(5):333-342).

Le cause di iporesponsività sono imputabili a diversi fattori quali presenza di uno stato infiammatorio clinico o subclinico (PCR > 5mg/dL ed aumento dell’IL6- se dosata), carenza assoluta di ferro o blocco funzionale, denutrizione, inadeguatezza dialitica, iperparatiroidismo grave.

¹¹ Macdougall IC, Cooper AC. Hyporesponsiveness to erythropoietic therapy due to chronic inflammation. European Journal of Clinical Investigation (2005) 35 (Suppl. 3), 32-35.