



Roxadustat (Evrenzo)

vid anemi vid kronisk njursjukdom hos vuxna

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2020-11-06

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKR.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatorm (Johanna Glad) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Roxadustat har tagits fram och marknadsförs i ett samarbete mellan FibroGen, Astellas Pharma och AstraZeneca [1]. FibroGen och Astellas ansvarar för den europeiska marknaden [2]. Substansen är en av flera läkemedelskandidater inom gruppen hypoxia-inducible transcription factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) som är under utveckling för behandling av anemi vid kronisk njursjukdom och hematologiska diagnoser [1, 3].

HIF (hypoxia-inducible transcription factors) fungerar som kroppens främsta sensor för syretryck och reglerar hundratals gener med betydelse för bland annat erytropoes och järnomsättning. Vid hypoxi ökar transkriptionsaktiviteten i HIF vilket leder till ökat genuttryck för erythropoetinreceptorer och erythropoetin i njurar och lever [1, 4]. Produktion av röda blodkroppar stimuleras även genom uppreglerad genaktivitet för proteiner som transferrin och ferritin och minskad produktion av hepcidin. En sänkning av hepcidinnivåer ökar järntillgänglighet genom att det medför bättre upptag av järn från tarmen och ökad frisättning av järn från makrofager [5].

Genom hydroxylering av HIF med hjälp av enzymet prolylhydroxylas kan HIF-systemet nedreglera sig självt som svar på adekvat syretillförsel. Roxadustat verkar genom att reversibelt hämma enzymet prolylhydroxylas och efterliknar på så vis det fysiologiska svaret vid hypoxi [4, 6].

Roxadustat administreras oralt med en viktbaserad startdos på 70 mg (40 kg till <60 kg) respektive 100 mg (vid vikt \geq 60 kg). Doseringen är tre gånger per vecka för att tillåta återgång till normal HIF-aktivitet mellan doserna [7].

Förväntat godkännande

Astellas har ansökt om marknadsföringstillstånd för roxadustat i maj 2020 vilket innebär möjligt godkännande till sommaren 2021 [2, 38].

Kliniskt behov och patientpopulation

Anemi vid kronisk njursjukdom är mycket vanligt förekommande och ger negativa konsekvenser som exempelvis sänkt livskvalitet, ökad kardiovaskulär risk och minskad överlevnad [8-10]. Tillståndet medför även ökad exponering för parenteralt järn och blodtransfusioner, behandlingar som kan medföra allvarliga biverkningar.

Kronisk njursjukdom (CKD) är ett vitt begrepp som innefattar alla typer av permanent njurskada oberoende av etiologi. Enligt den internationella klassificeringen graderas CKD i stadium 1–5 beroende på den skattade glomerulära filtrationskapaciteten (eGFR angiven i mL/min/1,73 m²) [11]. Stadium 3–5 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) definieras som måttlig till svår njursjukdom och vid stadium 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) behöver man ta ställning till dialysbehandling eller njurtransplantation. I en svensk studie av alla som har lämnat prov för kreatininbestämning hade drygt fem procent av befolkningen nedsatt njurfunktion [12]. Totala prevalensen av CKD 1–5 varierar i olika studier mellan 10 och 15 procent, mycket beroende på åldersdemografi [13-15]. Svenskt kvalitetsregister för njursjukdom anger att var tredje 75-åring i Sverige lider av kronisk njursjukdom med GFR < 60 mL/min/1,73 m² vilket motsvarar ungefär 300 000 individer.

Anemi förekommer hos mer än hälften av alla patienter med kronisk njursjukdom i Svenskt njurregister som inkluderar CKD-patienter som kontrolleras på njurmedicinska enheter [16]. Risken för anemi ökar med graden av njursvikt. I amerikanska material anges att anemi med Hb < 120 g/l förekommer hos 40–50 procent av patienter vid stadium 3–4 och vid terminal njursvikt förekommer anemi hos 75 procent av patienterna [17].

Med nuvarande indikation för att starta behandling vid renal anemi är målgruppen idag uppskattningsvis 10 000 individer i landet. Om roxadustat och andra HIF-PHI visar sig vara säkrare och effektivare än nuvarande behandling kan större delen av dessa ges PHI-behandling. Möjligen kan då även indikationer ändras och målgruppen bli större.

Förskrivarkategori

Troliga förskrivarkategorier är njurmedicinare.

Rekommenderad behandling idag

Svenska behandlingsrekommendationer för renal anemi följer internationella och europeiska riktlinjer [10, 18, 19]. Vid renal anemi, oavsett dialys, bör behandling övervägas då Hb sjunkit under 100 g/l men behandling kan övervägas vid högre Hb-värden till exempel hos yngre och friskare individer. Målet är att uppnå stabila Hb-värden i intervallet 100–120 g/l [10, 18].

Innan behandling inleds ska andra behandlingsbara orsaker uteslutas, såsom B12/Folatbrist, pågående infektion eller blödning. Efter bedömning av S-Ferritin och P-Transferrinmättnad

inleds behandling med oralt eller parenteralt järn. Vid otillräcklig effekt kan erytropoesstimulerande läkemedel (ESL) därefter påbörjas. Det finns ett antal olika ESL på marknaden, både originalpreparat och biosimilarer [20].

ESL har i flera studier associerats med ökad risk för biverkningar såsom stroke, hypertoni, venaccess-trombos och antikroppsbildning [4, 21, 22]. En korrigerande av anemi vid kronisk njursjukdom till Hb-värden runt 130 g/L tycks vara associerat med ökad risk för död/kardiovaskulära utfall, jämfört med en lägre Hb-nivå kring 110 g/l. Högre Hb-värden är inte heller entydigt kopplat till förbättrad livskvalitet i studierna vid kronisk njursjukdom [22]. Patofysiologin bakom de ökade riskerna associerat med ESL är inte klarlagd. Höga nivåer av ESL *per se* kan vara orsaken, snarare än själva Hb-stegringen [23].

Klinisk effekt

Totalt 35 fas I- och fas II-studier har genomförts på patienter med kronisk njursjukdom med och utan dialys, och över många subpopulationer. Enligt en sammanställning av sex pivotala fas II-studier med totalt 550 individer har roxadustat visats öka de endogena nivåerna av erythropoetin till nära fysiologiska nivåer samt öka Hb på ett dosberoende sätt [5]. Roxadustat sänkte nivåerna av hepcidin, förbättrade lipidstatus och markörer för järnmetabolism såsom ferritin, transferrin, transferinmättnad och serumjärn förändrades på ett fördelaktigt sätt. Effekten på Hb är jämförbar med EPO i låga doser men möjligen överlägsen EPO i de högre doserna. Tillägg av oralt järn gav högre Hb-värden och sänkte hepcidinnivåerna mer jämfört med roxadustat utan järntillägg hos patienter med nystartad dialys [5].

Det globala prövningsprogrammet består av 15 fas III-studier innefattande drygt 9 000 patienter från ett 50-tal länder, med syfte att möta regulatoriska krav på de olika marknaderna USA, Europa, Japan och Kina. Patientpopulationen utgörs av anemi vid kronisk icke-dialysberoende njursvikt och kronisk dialysberoende njursvikt, inklusive den kliniskt viktiga gruppen med nyligen påbörjad dialysbehandling.

Åtta fas III-studier har avslutats och delar av resultaten har presenterats i ett pressmeddelande, men ej som vetenskaplig publikation. Studiepopulationerna utgörs av patienter med:

- *icke-dialysberoende kronisk njursjukdom*
OLYMPUS NCT02174627; ANDES NCT01750190; DOLOMITES NCT02021318;
ALPS NCT01887600
- *dialysberoende kronisk njursjukdom*
ROCKIES NCT02174731; SIERRAS NCT02273726; HIMALAYAS NCT02052310;
PYRENEES NCT02278341[24].

Studierna med dialyspatienter inkluderar även den kliniskt relevanta gruppen med nystartad dialys (HIMALAYAS och ROCKIES). Vid icke-dialysberoende kronisk njursjukdom jämförs roxadustat mot placebo, förutom i en studie (DOLOMITES) där darbepoetin är jämförelsesubstans. Roxadustat jämförs mot epoetin alfa i studierna av patienter i dialys, förutom i en studie (PYRENEES) där darbepoetin är jämförelse.

I konferensabstrakt redovisas att de primära effektmått uppnåts för Hb-stegring vid både icke-dialysberoende njursjukdom och dialysberoende sjukdom i dessa opublicerade studier [25]. Positiv effekt vid selekterade sekundära effektmått har också presenterats.

Pivotala fas III-studier i Kina

Två pivotala fas III-studier [26, 27] är publicerade. Dessa ligger till grund för godkännandet i Kina och redovisas i korthet nedan samt i tabell 1. Den ena studien inkluderade patienter med anemi vid icke-dialysberoende kronisk njursjukdom (n=151, varav 101 behandlades med roxadustat) [27]. Studien var dubbelblindad och primärt utfallsmått var förändring av medel-Hb vecka 7–9, jämfört med utgångsvärdet. Roxadustat hade signifikant större Hb-höjande effekt än placebo vid nio veckor, och bibehållen effekt under 18 månaders öppen uppföljning. I intention-to-treat populationen steg Hb i medel 19 ± 12 g/l i roxadustatgruppen jämfört med 4 ± 8 g/l i placebogruppen. Roxadustat sänkte S-Hepcidin med bibehållna nivåer av S-Järn.

Den andra studien som var öppen med en aktiv kontrollarm inkluderade patienter med anemi vid dialysberoende kronisk njursjukdom och inkluderade 304 vuxna individer (varav 204 fick roxadustat)[26]. Primärt utfallsmått var förändring av medel-Hb vecka 23–27, jämfört med utgångsvärdet. Non-inferiority-analys visade att roxadustat inte gav sämre Hb-höjande effekt än epoetin alfa, med Hb som ökade i medel $7,0 \pm 11,0$ g/l i roxadustatgruppen jämfört med $5,0 \pm 10,0$ g/l i epoetin alfagruppen. Roxadustat var heller inte sämre avseende andel responders definierat som ett stabilt Hb under studietiden. Jämfört med epoetin alfa hade roxadustat mer uttalad påverkan på markörer för järnmetabolism, exempelvis i form av sänkt S-Ferritin samt S-Hepcidin med bibehållna nivåer av S-Järn. Graden av inflammation mätt som normala/icke-normala CRP-nivåer påverkade behandlingssvaret negativt för epoetin alfa, men påverkade inte Hb-stegring eller dosbehov av roxadustat.

Metaanalys med fas II- och fas III-studier

I en metaanalys av sex publicerade randomiserade kliniska studier, fyra fas II- och de två ovanstående kinesiska fas III-studier, vid icke-dialysberoende kronisk njursvikt (jämförelse med placebo) och dialysberoende kronisk njursvikt (jämförelse med epoetin-alfa) inkluderades 1001 patienter varav 70,6 procent behandlats med roxadustat och följts upp i en mediantid på åtta veckor [28]. Metaanalysen fann att viktade medelvärden för Hb ökade med 12 g/l i hela gruppen. Ökningen var 20 g/l vid icke-dialysberoende kronisk njursvikt i jämförelse med placebo och 5 g/l i jämförelse med epoetin-alfa vid dialysberoende kronisk njursvikt [28].

Kliniska observanda

Säkerhetsprofilen baseras på publicerade data från prekliniska studier, fas I- och II-studier, samt två fas III-studier från Kina.

I de kliniska fas II- och fas III-studierna tycks säkerhetsprofilen relativt jämförbar med epoetin alfa eller placebo [1, 5, 7, 26-28]. En sammanställning indikerar något högre frekvens biverkningar vid roxadustatbehandling jämfört med epoetin alfa [28]. Huvudvärk,

hyperkalemi, hypertoni och illamående var bland de vanligaste biverkningarna, men skillnaden i frekvens var inte statistiskt skilt från jämförelsegrupperna placebo respektive epoetin alfa [28].

I de publicerade fas III-studierna rapporteras allvarliga biverkningar (SAE) hos 9–14 procent av roxadustatbehandlade jämfört med tio procent i placebo- och tolv procent i epoetinalfgruppen. Behandlingsavbrott till följd av biverkningar förekom hos 6–8 procent av roxadustatbehandlade jämfört med tio procent i placebo och en procent i epoetinalfgruppen [26, 27]. Hypertoni rapporteras hos sex procent av roxadustatbehandlade i gruppen utan dialys och tolv procent i gruppen med dialys (16% hos epoetin alfabebehandlade). Hyperkalemi förekom hos 16 procent av roxadustatbehandlade i den randomiserade och dubbelblinda studien NCT02652819 och åtta procent i placebogruppen.

Utvecklingen av en pro-drug till roxadustat fick avbrytas på grund av ett fall av akut fatal hepatit [3]. Inga liknande signaler har hittills rapporterats för roxadustat. Vid litteraturgenomgång återfinns inga publicerade QT-studier för roxadustat.

För kardiovaskulär säkerhet, se nedan under pågående studier.

Sammanfattningsvis är antalet patienter från publicerade studier relativt litet och uppföljningstiden alltför begränsad för att ovanliga biverkningar med viss latenstid (till exempel kardiovaskulära biverkningar eller maligniteter) ska kunna bedömas. Roxadustat har potential för breda ”off-target” effekter eftersom HIF reglerar hundratals gener, bland annat för angiogenes, lipid- och glukosmetabolism, mitokondriell funktion, celltillväxt och inflammation.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Ett pediatrikt prövningsprogram (PIP) har godkänts av den Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för behandling av anemi relaterat till kroniska diagnoser hos barn mellan sex månader och 18 år [29].

Kardiovaskulär säkerhet-opublicerade data

Poolade data från de opublicerade pivotala studierna presenterats i ett antal pressreleaser avseende MACE (Major Adverse Cardiac Event) och MACE+ [30, 31]. MACE är en komposit av död av alla orsaker, stroke och hjärtinfarkt, och MACE+ innefattar även slutenvårdskrävande hjärtsvikt eller angina pectoris.

Företagen anser att roxadustat är likvärdigt epoetin alfa avseende mortalitet och kardiovaskulär risk mätt som tid till första MACE respektive MACE+, vid indikationen dialysberoende kronisk njursjukdom (4000 individer) och jämfört med placebo vid icke-dialysberoende kronisk njursjukdom (4300 individer). Man antyder även att roxadustat har visat likvärdig mortalitet och lägre kardiovaskulär risk, mätt som tid till första MACE+, i den incidenta dialyspopulationen (1500 individer) jämfört med epoetin alfa [30, 31].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Vadadustat (MT-6548) från Akebia Therapeutics och daprodustat från GlaxoSmithKline är de två andra HIF-PHI som är mest studerade [32]. Ansökan om marknadsföringstillstånd för daprodustat är inlämnat i Japan [33]. Akebia planerar att lämna in ansökan för vadadustat till FDA i mitten av 2020 [34].

Pris

Priset på roxadustat är idag okänt.

I studierna jämfördes roxadustat mot epoetin alfa som gavs i en snittdos 7500 E/vecka.

Den ungefärliga årskostnaden för Eporatio (epoetin alfa, rekommenderad i Stockholm) enligt TLV juni 2020: 5000 E /vecka 17 200 kr; 10 000 E/vecka 32 100 kr [35].

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Om roxadustat godkänns på den europeiska marknaden kommer den marknadsföras dels som ett bättre alternativ till peroralt och intravenöst järn hos icke-dialysberoende patienter med kronisk njursjukdom. Detta är en patientgrupp som inte alltid behandlas med ESL i nuläget och här kan det möjligen bli frågan om en ”ny” patientgrupp.

Dialysberoende patienter med kronisk njursjukdom behandlas idag i större utsträckning med ESL. Här blir det kanske mer fråga om ett behandlingsskifte. För patientgruppen med hemodialys innebär den perorala administreringsformen inte någon uppenbar fördel eftersom ESL som rutin ges i samband med dialysen. En lyckad introduktion kräver att läkemedlet är antingen mer effektivt och säkrare, eller om ingen skillnad visas, påtagligt billigare.

Enligt Svenskt Njurregisters årsrapport 2019 är det vanligast med kortverkande ESL och den övervägande användningen av all kortverkande erythropoetin utgörs av biosimilarer.

Uppföljningsmöjligheter

Uppföljning med sedvanlig läkemedelsstatistik samt via Svenskt Njurregister. I det senare registrerar 46 av landets 47 njurmottagningar. Det saknas uppgifter om täckningsgrad men samkörning mot Socialstyrelsens register planeras under 2020 [16].

Andra marknader

Roxadustat godkändes 2018 för den kinesiska marknaden för behandling av anemi vid kronisk njursjukdom (chronic kidney disease, CKD) med eller utan dialys [36]. Roxadustat är också godkänt i Japan för behandling av anemi vid dialysberoende kronisk njursjukdom [37].

FibroGen ansökte i februari 2020 till amerikanska FDA om godkännande av roxadustat för behandling av anemi vid icke-dialysberoende samt dialysberoende kronisk njursjukdom [2].

Troliga framtida försäljningsargument

De försäljningsargument som framhålls i pressmeddelanden är att roxadustat är ”first-in-class” och ett steg i att möta det medicinska behovsgap som finns för patienter med anemi till följd av kronisk njursjukdom [30]. Vidare kommer man sannolikt att framhålla den kardiovaskulära säkerheten, framför allt i dialyspopulationen och särskilt vid incident dialys.

En behandlingsfördel för ett läkemedel inom gruppen HIF-PHI kan vara att de systemiska erythropoetinnivåerna blir avsevärt lägre än vid behandling med ESL. Roxadustat förefaller att ha en gynnsam påverkan på järnmetabolism inklusive inflammation vilket kan leda till bättre användning av järnreserver.

Man kommer sannolikt även att framhålla att roxadustat är en tablettbehandling vilket innebär en fördel jämfört med parenteralt järn som ges på mottagning både för patienterna och för vården.

Författare

Pauline Raaschou

Överläkare, Med. Dr.

Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Ordförande Expertrådet för åldrandets sjukdomar

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga jäv föreligger

Tabell 1 Roxadustat, effekt i publicerade studier

	NCT02652819 [27] ANEMI VID ICKE-DIALYSBEROENDE KRONISK NJURSJKDOM			NCT02652806 [26] ANEMI VID DIALYSBEROENDE KRONISK NJURSJKDOM	
Studietyp	Fas III, 2:1 randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie			Fas III, 2:1 randomiserad, öppen, aktivkontrollerad, multicenterstudie	
Antal patienter	154 (151 i ITT-populationen; 64% kvinnor)			304 (62% män)	
Inklusionskriterier, urval	18–75 år. Kronisk njursjukdom stadium 3–5, ej dialyskrävande, medel eGFR ca 15 ml/min vid baseline. Hb 70–100 (medel 89) g/l vid baseline. Ej använt ESL minst 5 veckor före randomisering.			18–75 år. Kronisk njursjukdom, dialys (HD 89%; PD 11%) sedan minst 16 veckor och stabil behandling med ESL (epoetin alfa) under minst 6 veckor före studiestart. Hb var 90–120 g/l (medel 104) g/l vid baseline.	
Exklusionskriterier, urval	Okontrollerad hypertoni, svår hjärtsvikt, nylig hjärtinfarkt, stroke, epilepsianfall eller DVT, aktiv malignitet			Okontrollerad hypertoni, svår hjärtsvikt, nylig hjärtinfarkt, stroke, epilepsianfall eller DVT, aktiv malignitet, organtransplantation, <1 år förväntad livstid, nyligen fått IV järn eller blodtransfusion	
Dosering av studiepreparat	Intervention: oralt roxadustat 3 ggr/ vecka. Viktbaserad startdos 70 mg/100 mg med kontinuerlig dosjustering mot Hb-målvärde 100-120 g/l. Maxdos 2,5 mg/kg			Intervention: oralt roxadustat 3 ggr/ vecka. Viktbaserad startdos 100 mg/120 mg med kontinuerlig dosjustering mot Hb-målvärde 100-120g/l. Maxdos 2,5 mg/kg	
Jämförelsebehandling	Placebo oralt 3 ggr/vecka			Epoetin alfa 3ggr/vecka, dosering enligt SPC mot Hb-målvärde 100-120g/l (medeldos 7500 E /vecka).	
Uppföljningstid	9 veckor + 18 uppföljning (öppen)			27 veckor	
Primär utfallsvariabel	Förändring av medel-Hb vecka 7–9, jämfört med utgångsvärde			Förändring av medel-Hb vecka 23–27, jämfört med utgångsvärde.	
Sekundära utfallsvariabler, i urval	Ett flertal alternativa definitioner av Hb-förändring, blodfetter, blodtryck järnmetabolism			Ett flertal alternativa definitioner av Hb-förändring, blodfetter, blodtryck järnmetabolism	
Resultat (ITT)	Roxadustat n=101	Placebo n=50/51	Skillnad ITT-population	Roxadustat n=204	Epoetin alfa n=100
Förändring av medel-Hb vecka 7–9, jämfört med utgångsvärde	Ökning 19 ± 12 g/l	Minskning 4 ± 8 g/l	22 g/l (95% CI 19–26) (p <0,001)		
Förändring av medel-Hb vecka 23–27 jämfört med utgångsvärde				7,0 ± 11,0 g/l	5,0 ± 10,0 g/l
Hb-respons (Hb-ökning minst 10 g/l vid vecka 9 jämfört med utgångsvärde)	84 % 85/101	0 % 0/50	84% (95% CI, 75–91)		

Hb-respons (Hb ej <10 g/l under utgångsvärde vecka 23–27)				92,5 % 189/204	92,5 % 92/100
---	--	--	--	-------------------	------------------

Tabell 2 biverkningar av Roxadustat, resultat ifrån publicerade studier

	NCT02652819 [24] ANEMI VID ICKE-DIALYSBEROENDE KRONISK NJURSJKDOM		NCT02652806 [25] ANEMI VID DIALYSBEROENDE KRONISK NJURSJKDOM	
Biverkningar	Patienter med minst en biverkning under randomiseringsfasen		Någon biverkning	
	Roxadustat 37 % (37/101)	Placebo 49 % (25/51)	Roxadustat 47 % (96/204)	Epoetin Alfa 38 % (38/100)
	Allvarlig biverkning SAE		Allvarlig biverkning SAE	
	Roxadustat 9 % (9/101)	Placebo 12 % (6/51)	Roxadustat 14,2 % (29/204)	Epoetin Alfa 10 % (10/100)
	Hyperkalemi		Hyperkalemi	
	Roxadustat 16 % (16/101) Varav 2 allvarliga	Placebo 8 % (4/51)	Roxadustat 7,4 % (15/204)	Epoetin Alfa 1 % (1/100)
			Hjärtbiverkningar	
			Roxadustat 2,5 % (5/204)	Epoetin alfa 1 % (1/100)
	Studieavbrott på grund av biverkningar		Studieavbrott på grund av biverkningar	
	Roxadustat 5,9 % 6/101	Placebo 9,6 % 5/52	Roxadustat 8,4 % 17/204	Epoetin Alfa 1 % 1/100
Andel patienter med "Rescue-terapi" parenteralt järn, ESL, transfusion eller kombinationer)	3 % 3/101	12 % 6/50	1,5 % 3/204	1 % 1/100
	hazardkvot 0,11 (95% CI, 0,02 – 0,51)			

Referenser

1. Del Vecchio, L. and F. Locatelli, Roxadustat in the treatment of anaemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018. 27(1): p. 125-133.
2. Press Release 2020-02-11. Fibrogen. FibroGen Announces U.S. FDA Acceptance of New Drug Application for Roxadustat for the Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease. 2020 [cited 2020-05-29]; Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/02/11/1983461/0/en/FibroGen-Announces-U-S-FDA-Acceptance-of-New-Drug-Application-for-Roxadustat-for-the-Treatment-of-Anemia-of-Chronic-Kidney-Disease.html>.
3. Del Vecchio, L. and F. Locatelli, Investigational hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018. 27(7): p. 613-621.
4. Kaplan, J., Roxadustat and Anemia of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 2019. 381(11): p. 1070-1072.
5. Dhillon, S., Roxadustat: First Global Approval. *Drugs*, 2019. 79(5): p. 563-572.
6. Haase, V.H., Therapeutic targeting of the HIF oxygen-sensing pathway: Lessons learned from clinical studies. *Exp Cell Res*, 2017. 356(2): p. 160-165.
7. Chen, N., et al., Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China. *Nephrol Dial Transplant*, 2017. 32(8): p. 1373-1386.
8. De Nicola, L., et al., Prevalence and prognosis of mild anemia in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective cohort study in outpatient renal clinics. *Am J Nephrol*, 2010. 32(6): p. 533-40.
9. Pisoni, R.L., et al., Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 2004. 44(1): p. 94-111.
10. Locatelli, F., et al., Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*, 2009. 24(2): p. 348-54.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150
12. Alessandro Gasparini, Marie Evans, Josef Coresh, Morgan E Grams, Olof Norin, Abdul R Qureshi, Björn Runesson, Peter Barany, Johan Ärnlöv, Tomas Jernberg, Björn Wettermark, Carl G Elinder, Juan-Jesús Carrero. Prevalence and recognition of chronic kidney disease in Stockholm healthcare. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 31: 2086–2094
13. Jacobson, S., Kronisk njursjukdom – ett -folkhälsoproblem? *Läkartidningen*. 2013;110:CCLM, 2013.
14. Levin, A., et al., Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*, 2017. 390(10105): p. 1888-1917.

15. US Center for Disease Control. National Chronic Kidney Disease Fact Sheet 2014. [cited 2020-05-29]; Available from: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/kidney_factsheet.pdf.
16. Svenskt Njurregister Årsrapport. 2019 [cited 2020-05-29]; Available from: <https://www.medscinet.net/snr/rapporterdocs/Svenskt%20Njurregister%20A%CC%8Aarsrapport%202019.pdf>.
17. McClellan, W., et al., The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin*, 2004. 20(9): p. 1501-10.
18. KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes Anemia Work Group, KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter*, 2012(2): p. 279–335.
19. Bárány P. Jensen G. Svensk Njurmedicinsk Förening. Kommentar till KDIGO riktlinjer för behandling av anemi vid kronisk njursjukdom. . 2014; Available from: <https://njurmed.se/rad-riktlinjer/>.
20. 2020, K.L. Rekommenderade läkemedel vid renal anemi 2020 [cited 2020-05-29]; Available from: <http://klokalistan2.janusinfo.se/20201/Njursjukdomar/#271444>.
21. Singh, A.K. and S. Fishbane, The optimal hemoglobin in dialysis patients- a critical review. *Semin Dial*, 2008. 21(1): p. 1-6.
22. Palmer, S.C., et al., Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*, 2010. 153(1): p. 23-33.
23. Szczech, L.A., et al., Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*, 2008. 74(6): p. 791-8.
24. ClinicalTrials.gov [cited 2020-05-29]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
25. Press Release 2019-10-11. Fibrogen. Roxadustat Global Phase 3 Results for Treatment of Chronic Kidney Disease (CKD) Anemia to be Presented at American Society of Nephrology Kidney Week 2019. . 2019 [cited 2020-05-29]; Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/10/11/1928703/0/en/Roxadustat-Global-Phase-3-Results-for-Treatment-of-Chronic-Kidney-Disease-CKD-Anemia-to-be-Presented-at-American-Society-of-Nephrology-Kidney-Week-2019.html>
26. Chen, N., et al., Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med*, 2019. 381(11): p. 1011-1022.
27. Chen, N., et al., Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med*, 2019. 381(11): p. 1001-1010.
28. Liu, J., et al., Roxadustat (FG-4592) treatment for anemia in dialysis-dependent (DD) and not dialysis-dependent (NDD) chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*, 2020. 155: p. 104747.
29. Opinion of the Paediatric Committee on the acceptance of a modification of an agreed Paediatric Investigation Plan. 2017. 2017 [cited 2020-05-29]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500243850.pdf
30. Press Release 2019-05-09. FibroGen Announces Positive Topline Results from Pooled Safety Analyses of Roxadustat Global Phase 3 Program MACE/MACE+ endpoints evaluated across CKD patients not on dialysis and on dialysis. 2019 [cited 2020-05-

- 29]; Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/05/09/1821450/0/en/FibroGen-Announces-Positive-Topline-Results-from-Pooled-Safety-Analyses-of-Roxadustat-Global-Phase-3-Program.html>.
31. Press Release 2019-11-08. Fibrogen. FibroGen Announces Positive Phase 3 Pooled Roxadustat Safety and Efficacy Results for Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease. 2019 [cited 2020-05-29]; Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/11/08/1944228/0/en/FibroGen-Announces-Positive-Phase-3-Pooled-Roxadustat-Safety-and-Efficacy-Results-for-Treatment-of-Anemia-in-Chronic-Kidney-Disease.html>
 32. Nair, S. and M. Trivedi, Anemia management in dialysis patients: a PIVOT and a new path? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020. 29(3): p. 351-355.
 33. Press release 2019-08-21. GSK. GSK submits first regulatory application for daprodustat in Japan for patients with renal anaemia due to chronic kidney disease. 2019 [cited 2020-05-29]; Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-submits-first-regulatory-application-for-daprodustat-in-japan-for-patients-with-renal-anaemia-due-to-chronic-kidney-disease/>.
 34. BioSpace News 2020-05-11 Akebia Therapeutics Announces Positive Top-Line Results from Global Phase 3 Program of Vadadustat for Treatment of Anemia Due to Chronic Kidney Disease in Adult Patients on Dialysis. 2020 [cited 2020-05-29]; Available from: <https://www.biospace.com/article/releases/akebia-therapeutics-announces-positive-top-line-results-from-global-phase-3-program-of-vadadustat-for-treatment-of-anemia-due-to-chronic-kidney-disease-in-adult-patients-on-dialysis/>.
 35. Produktresumé Eporatio 2020 [cited 2020-05-29]; Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?npId=20080702000083#packages-prices>.
 36. Press Release 2019-08-22. AstraZeneca. Roxadustat approved in China for the treatment of anaemia in non-dialysis-dependent patients with chronic kidney disease. 2019 [cited 2020-05-29]; Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/roxadustat-approved-in-china-for-the-treatment-of-anaemia-in-non-dialysis-dependent-patients-with-chronic-kidney-disease-22082019.html>.
 37. Press Release 2019-09-20. Evrenzo® (roxadustat) Tablets Approved in Japan for the Treatment of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease in Dialysis Patients. 2019 [cited 2020-05-29]; Available from: <https://www.astellas.com/en/news/15096>.
 38. FibroGen. European Medicines Agency Accepts Astellas' Marketing Authorization Application for Roxadustat. Submission for the treatment of anemia in adult patients with chronic kidney disease. *GlobeNewswire*. [citet 2020-05-21]; Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2020/05/21/2036917/0/en/European-Medicines-Agency-Accepts-Astellas-Marketing-Authorization-Application-for-Roxadustat.html>