



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 MARS 2022

roxadustat

EVRENZO 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg et 150 mg, comprimés pelliculés
Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique uniquement chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois.

Avis défavorable au remboursement dans les autres populations de l'AMM, c'est-à-dire :
- tous les patients qui reçoivent déjà un traitement par ASE, qu'ils soient dialysés ou non,
- les patients dialysés depuis au moins 4 mois qui ne sont pas déjà traités par un ASE.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux agents stimulant de l'érythropoïèse (ASE).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La maladie rénale chronique (MRC) est responsable d'une anémie dont la prévalence et la gravité augmente avec sa sévérité.

La correction du taux d'hémoglobine doit permettre d'éviter des transfusions sanguines, de limiter les complications cardio-vasculaires de l'anémie, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. Chez tout patient ayant une maladie rénale chronique et une hémoglobininémie ≤ 10 g/dL sur deux dosages à 5 jours d'intervalle, il est recommandé de :

- Rechercher une cause extra-rénale de l'anémie, la première des causes étant la carence en fer ;
- Traiter la carence en fer, si elle existe ;

Un traitement par un agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE : époétine alpha, bêta ou delta, ou darbépoétine alpha) ne sera proposé :

- qu'après s'être assuré de l'absence d'une cause curable de l'anémie autre que l'insuffisance rénale et le cas échéant qu'en cas d'efficacité insuffisante du traitement par supplémentation en fer
- et seulement si l'anémie est symptomatique (asthénie, dyspnée, angor). La seule baisse du taux d'hémoglobine ne suffit pas.

La dose administrée doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dL chez l'adulte et de 9,5 à 11 g/dL chez l'enfant (RCP européen des érythropoïétines).

Il faut éviter d'augmenter l'hémoglobininémie au-dessus de 12 g/dL. En effet, une hémoglobininémie > 13 g/dL sous ASE est associée à des risques accrus d'infarctus du myocarde, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose de la fistule artério-veineuse d'hémodialyse, sans apporter de bénéfice symptomatique supplémentaire.

Les transfusions doivent être évitées autant que possible chez les malades insuffisants rénaux chroniques et notamment chez les patients en attente de transplantation (risque d'allo-immunisation).

Une résistance à l'érythropoïétine peut être soupçonnée si le taux cible d'hémoglobine n'est pas atteint malgré une dose > 300 UI/kg par semaine d'époétine ou $> 1,5$ μ g/kg par semaine de darbépoétine, ou si de telles doses sont nécessaires de façon continue pour maintenir le taux cible.

Place du médicament

- Traitement de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique uniquement chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois

EVRENZO (roxadustat) est un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que les ASE, de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois.

Du fait des incertitudes sur l'existence d'un surrisque cardiovasculaire et de mortalité chez les patients non dialysés en comparaison au placebo, la décision de traiter ces patients par roxadustat doit être basée sur des critères similaires à ceux qui seraient appliqués avant un traitement par ASE.

Il convient d'évaluer toutes les autres causes d'anémie et de s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes avant d'instaurer le traitement par roxadustat.

- Autres situations cliniques

EVRENZO (roxadustat) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique chez :

- tous les patients qui reçoivent déjà un traitement par ASE, qu'ils soient dialysés ou non,
- les patients dialysés depuis au moins 4 mois qui ne sont pas déjà traités par un ASE.

| | |
|---------------------------------------|--|
| Motif de l'examen | Inscription |
| Indication(s) concernée(s) | « EVRENZO (roxadustat) est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique (MRC) ». |
| SMR | <p>Dans le traitement des patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une MRC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IMPORTANT <u>uniquement</u> chez les patients qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois. - INSUFFISANT dans les autres populations de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, c'est-à-dire : <ul style="list-style-type: none"> o tous les patients qui reçoivent déjà un traitement par ASE, qu'ils soient dialysés ou non, o les patients dialysés depuis au moins 4 mois qui ne sont pas déjà traités par un ASE. |
| ASMR | <p>Traitement de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une efficacité non inférieure aux ASE sur la correction et le contrôle de l'hémoglobine, - du besoin médical partiellement couvert, - du moindre recours au fer IV démontré chez les patients non dialysés en comparaison aux ASE et de son administration per os qui devrait permettre d'améliorer le parcours de soins des patients, <p>Mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'un risque d'événements indésirables graves plus élevé que sous ASE, notamment de thrombose de la fistule artério-veineuse, particulièrement délétère chez les patients dialysés, - d'arrêts de traitement globalement plus fréquents notamment en raison d'un événement indésirable, - des incertitudes sur l'existence d'un surrisque d'événements cardiovasculaires majeurs versus placebo chez les patients non dialysés n'étant pas en cours de traitement par ASE avant inclusion, avec une augmentation statistiquement significative des MACE et de la mortalité totale retrouvée dans 1 des 3 études versus placebo, et une augmentation des MACE retrouvée dans 1 des 2 analyses groupées réalisées versus placebo - de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie, <p>la Commission de la transparence considère qu'EVRENZO (roxadustat) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en comparaison aux agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une MRC chez les patients adultes non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois et n'étant pas en cours de traitement par un ASE.</p> <p>Autres populations de l'AMM Sans objet</p> |
| ISP | EVRENZO (roxadustat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Traitement de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique uniquement chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois</p> <p>Compte tenu des données disponibles en comparaison aux ASE, et notamment de l'absence d'un surrisque cardiovasculaire et de mortalité dans les études cliniques, la Commission considère qu'EVRENZO (roxadustat) est un traitement de 1ère intention, au même titre que les ASE, chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois.</p> |

Du fait des incertitudes sur l'existence d'un surrisque cardiovasculaire et de mortalité chez les patients non dialysés en comparaison au placebo, la décision de traiter ces patients par roxadustat doit être basée sur des critères similaires à ceux qui seraient appliqués avant un traitement par ASE.

Il convient d'évaluer toutes les autres causes d'anémie et de s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes avant d'instaurer le traitement par roxadustat.

Autres populations de l'AMM :

Compte tenu :

- d'une augmentation de la mortalité statistiquement significative observée chez les patients dialysés depuis au moins 4 mois dont le traitement par ASE a été remplacé par le roxadustat, en comparaison au maintien de l'ASE, alors que le roxadustat a seulement démontré sa non-infériorité en termes d'efficacité (maintien du taux d'hémoglobine à court terme) dans cette situation,
- et dans ce contexte, de l'absence de données cliniques suffisantes pour évaluer le risque cardiovasculaire et de mortalité dans les autres populations couvertes par l'AMM, à savoir chez les patients non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois dont le traitement par ASE serait remplacé par le roxadustat, ainsi que chez les patients dialysés depuis au moins 4 mois qui ne sont pas déjà traités par un ASE,

la Commission considère qu'EVRENZO (roxadustat) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique chez :

- tous les patients qui reçoivent déjà un traitement par ASE, qu'ils soient dialysés ou non,
- les patients dialysés depuis au moins 4 mois qui ne sont pas déjà traités par un ASE.

Population cible

La population cible d'EVRENZO (roxadustat) est estimée au maximum à 200 000 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'EVRENZO (roxadustat) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « **traitement des patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique (MRC)** ».

Ce médicament est autorisé chez les patients dialysés et non dialysés, uniquement chez l'adulte.

EVRENZO (roxadustat) a obtenu l'AMM dans l'indication évaluée le 18/08/2021.

Le roxadustat est un inhibiteur de la prolyl hydroxylase du facteur induit par l'hypoxie (HIF-PHI), premier médicament de cette classe pharmaco-thérapeutique à disposer d'une AMM. L'activation de la voie du HIF est importante dans la réponse adaptative à l'hypoxie pour augmenter la production d'hématies. Par inhibition réversible de l'enzyme HIF-PH, le roxadustat stimulerait une réponse érythropoïétique coordonnée qui inclut l'augmentation des taux plasmatiques d'érythropoïétine endogène (EPO), la régulation des protéines de transport du fer et la réduction de l'hepcidine (une protéine régulatrice du 12 fer augmentée pendant l'inflammation dans la MRC).

EVRENZO (roxadustat) s'administre par voie orale, sous forme de comprimés, à raison de 3 prises par semaine.

02 INDICATION

« EVRENZO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique (MRC) ».

03 POSOLOGIE

« Le traitement par roxadustat doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'anémie. Toutes les autres causes d'anémie doivent être évaluées avant le début du traitement par Evrenzo et lors de la décision d'augmenter la dose.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie peuvent varier en fonction de l'âge, du sexe et du fardeau de la maladie ; l'évaluation par un médecin de l'évolution et de l'état cliniques du patient est nécessaire. Outre la présence de symptômes d'anémie, des critères tels que la rapidité de la chute de la concentration en hémoglobine (Hb), la réponse antérieure à un traitement à base de fer et le risque de devoir recourir à une transfusion de globules rouges (GR), peuvent avoir un intérêt dans l'évaluation de l'évolution et de l'état cliniques du patient.

Posologie

La dose adéquate de roxadustat doit être prise par voie orale trois fois par semaine lors de jours non-consécutifs.

La dose doit être individualisée afin de parvenir à des taux d'Hb cibles de 10 à 12 g/dL et de les maintenir, comme décrit ci-dessous.

Le traitement par roxadustat ne doit pas être poursuivi au-delà de 24 semaines si une augmentation cliniquement significative des taux d'Hb n'est pas atteinte. Il convient alors de rechercher d'autres causes d'une réponse inadéquate et de les traiter avant de reprendre EVRENZO.

Dose initiale lors de l'instauration du traitement

Il convient de s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes avant d'instaurer le traitement.

Patients n'étant pas en cours de traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE)

Pour les patients qui débutent le traitement de leur anémie et qui n'ont pas été traités auparavant par un ASE, la dose initiale recommandée de roxadustat est de 70 mg trois fois par semaine chez les patients pesant moins de 100 kg et de 100 mg trois fois par semaine chez les patients pesant 100 kg et plus.

Patients en cours de traitement par un ASE

Le traitement des patients actuellement sous ASE peut être changé par un traitement par roxadustat. Toutefois, le changement de traitement des patients dialysés stables sous traitement par un ASE ne doit être envisagé que s'il existe une raison clinique valable (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Le changement de traitement des patients non dépendants de la dialyse et stables sous traitement par un ASE n'a pas été étudié. La décision de traiter ces patients par roxadustat doit être basée sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour chaque patient.

La dose initiale recommandée de roxadustat est basée sur la dose moyenne d'ASE prescrite au cours des 4 semaines précédant ce changement (voir le tableau 1).

La première dose de roxadustat doit remplacer la prochaine dose programmée de l'ASE actuel.

Tableau 1. Doses initiales de roxadustat à prendre trois fois par semaine suivant la dose d'ASE sous laquelle était le patient

| Dose de darbépoétine alfa par voie intraveineuse ou sous-cutanée (microgrammes/semaine) | Dose d'époétine par voie intraveineuse ou sous-cutanée (UI/semaine) | Dose de méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta par voie intraveineuse ou sous-cutanée (microgrammes/mois) | Dose de roxadustat (milligrammes trois fois par semaine) |
|---|---|--|--|
| Inférieure à 25 | Inférieure à 5 000 | Inférieure à 80 | 70 |
| De 25 à inférieure à 40 | De 5 000 à 8 000 | De 80 à 120 inclus | 100 |
| De 40 à 80 inclus | Supérieure à 8 000 et jusqu'à 16 000 inclus | Supérieure à 120 et jusqu'à 200 inclus | 150 |
| Supérieure à 80 | Supérieure à 16 000 | Supérieure à 200 | 200 |

ASE : agent stimulant l'érythropoïèse

Adaptation posologique et surveillance du taux d'Hb

La dose d'entretien individualisée est comprise entre 20 mg et 400 mg trois fois par semaine (voir la rubrique dose maximale recommandée). Les taux d'Hb doivent être contrôlés toutes les deux semaines jusqu'à l'obtention du taux cible compris entre 10 et 12 g/dL et sa stabilisation, puis toutes les 4 semaines, ou selon la pertinence clinique.

La dose de roxadustat peut être augmentée ou diminuée progressivement (par paliers) à partir de la dose initiale, 4 semaines après le début du traitement, puis toutes les 4 semaines, sauf si le taux d'Hb augmente de plus de 2 g/dL, auquel cas la dose doit être immédiatement diminuée d'un palier. Lors de l'adaptation de la posologie de roxadustat, il convient de tenir compte du taux d'Hb actuel et de la variation de ce taux au cours des 4 dernières semaines, et de suivre les paliers d'adaptation posologique conformément à l'algorithme décrit dans le tableau 2.

Les adaptations de la posologie par paliers doivent suivre la séquence des doses disponibles : 20 mg - 40 mg - 50 mg - 70 mg - 100 mg - 150 mg - 200 mg - 250 mg - 300 mg - 400 mg (ce dernier palier (400 mg) n'est valable que pour les patients dialysés)

Tableau 2. Règles d'adaptation posologique

| Variation du taux d'Hb au cours des 4 semaines précédentes* | Taux d'Hb actuel (g/dL) : | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---|
| | Inférieur à 10,5 | De 10,5 à 11,9 | De 12,0 à 12,9 | 13,0 ou supérieur |
| Variation d'une valeur supérieure à +1,0 g/dL | Pas de changement | Réduire la dose d'un palier | Réduire la dose d'un palier | Suspendre la prise, surveiller le taux d'Hb. Lorsque le taux d'Hb est inférieur à 12,0 g/dL reprendre la prise de roxadustat à une dose réduite de deux paliers |
| Variation d'une valeur comprise entre -1,0 et +1,0 g/dL | Augmenter la dose d'un palier | Pas de changement | Réduire la dose d'un palier | |
| Variation d'une valeur inférieure à -1,0 g/dL | Augmenter la dose d'un palier | Augmenter la dose d'un palier | Pas de changement | |

La dose de roxadustat ne doit pas être ajustée plus fréquemment qu'une fois toutes les 4 semaines, sauf si le taux d'Hb augmente de plus de 2 g/dL à tout moment dans une période de 4 semaines, auquel cas la dose doit être immédiatement diminuée d'un palier.

*Variation du taux d'hémoglobine (Hb) sur la période précédente de 4 semaines = (valeur Hb actuelle) – (valeur Hb précédente obtenue 4 semaines auparavant).

S'il est nécessaire de diminuer la dose d'un patient recevant déjà la dose la plus faible (20 mg trois fois par semaine), ne pas réduire la dose de 20 mg en cassant le comprimé, mais diminuer la fréquence des prises à deux fois par semaine. Si une nouvelle réduction de la dose est requise, la fréquence des prises peut être à nouveau réduite à une fois par semaine.

Dose d'entretien

Après stabilisation du taux d'Hb dans la cible entre 10 et 12 g/dL, la surveillance des taux d'Hb doit être poursuivie régulièrement et les règles d'adaptation posologique suivies (voir tableau 2).

Patients débutant une dialyse pendant le traitement par roxadustat

Aucune adaptation posologique particulière n'est nécessaire pour les patients atteints d'une MRC qui débutent une dialyse pendant leur traitement par roxadustat. Les règles normales d'adaptation posologique (voir tableau 2) doivent être suivies.

Traitement concomitant par roxadustat et par inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques

Lors de l'instauration ou de l'interruption d'un traitement concomitant par de puissants inhibiteurs (ex. gemfibrozil) ou inducteurs (ex. rifampicine) du CYP2C8, ou inhibiteurs de l'UGT1A9 (ex. probénécide) : les taux d'Hb doivent être surveillés régulièrement et les règles d'adaptation posologique suivies (voir tableau 2 ; voir également les rubriques 4.5 et 5.2 du RCP).

Dose maximale recommandée

Patients non dialysés : ne pas dépasser une dose de roxadustat de 3 mg/kg ou de 300 mg trois fois par semaine, la dose la plus faible étant retenue.

Patients dialysés : ne pas dépasser une dose de roxadustat de 3 mg/kg ou de 400 mg trois fois par semaine, la dose la plus faible étant retenue.

Omission de prise

Si une dose est oubliée et si l'intervalle restant avant la dose suivante prévue est supérieur à 24 heures, la dose omise doit être prise dès que possible. Si l'intervalle restant avant la dose suivante prévue est inférieur ou égal à 24 heures, la dose oubliée ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise le jour prévu. Dans chaque cas, le calendrier normal des prises doit reprendre par la suite.

Populations particulières

Personne âgée

Aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A), aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2).

En cas d'insuffisance hépatique modérée, la prudence est de mise. La dose initiale doit être réduite de moitié ou arrondie à la dose la plus proche de la moitié lors de l'instauration du traitement chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B).

En cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh- classe C), l'utilisation d'EVRENZO n'est pas recommandée car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du roxadustat chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés d'EVRENZO doivent être pris par voie orale avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers et non mâchés, cassés ou écrasés, en l'absence de données cliniques dans ces conditions, et afin de protéger le noyau photosensible du comprimé d'une photodégradation.

Les comprimés doivent être pris au moins 1 heure après l'administration de chélateurs du phosphate (à l'exception du lanthane) ou d'autres médicaments contenant des cations multivalents tels que le calcium, le fer, le magnésium ou l'aluminium (voir rubriques 4.5 et 5.2) ».

04 BESOIN MEDICAL

Traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique^{1,2}

La maladie rénale chronique (MRC) est responsable d'une anémie dont la prévalence et la gravité augmente avec sa sévérité.

La correction du taux d'hémoglobine doit permettre d'éviter des transfusions sanguines, de limiter les complications cardio-vasculaires de l'anémie, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie.

Chez tout patient ayant une maladie rénale chronique et une hémoglobinémie ≤ 10 g/dL sur deux dosages à 5 jours d'intervalle, il est recommandé de :

- Rechercher une cause extra-rénale de l'anémie, la première des causes étant la carence en fer :
 - o Saignement gastro-intestinal, gynécologique ou lié à un incident ou accident du circuit extracorporel lors des séances de dialyse ;
 - o Carence en fer ou en vitamines ;
 - o Hyperparathyroïdie secondaire ;
 - o Hémolyse ;
 - o Anomalie de l'hémoglobine.
- Traiter la carence en fer, si elle existe ;

Un traitement par un agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE : époétine alpha, bêta ou delta, ou darbépoétine alpha) ne sera proposé :

- qu'après s'être assuré de l'absence d'une cause curable de l'anémie autre que l'insuffisance rénale et le cas échéant qu'en cas d'efficacité insuffisante du traitement par supplémentation en fer
- si et seulement si l'anémie est symptomatique (asthénie, dyspnée, angor). La seule baisse du taux d'hémoglobine ne suffit pas.

¹ Haute Autorité de Santé - Bon usage du médicament, «Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulants l'érythropoïèse,» Juin 2013.

² KDIGO, «Clinical Practice Guideline for Anaemia in Chronic Kidney Disease» Kidney Int Suppl , vol. 2, pp. 279-335, 2012.

La dose administrée doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dL chez l'adulte et de 9,5 à 11 g/dL chez l'enfant (RCP européen des érythropoïétines).

Il faut éviter d'augmenter l'hémoglobinémie au-dessus de 12 g/dL. En effet, une hémoglobinémie > 13 g/dL sous ASE est associée à des risques accrus d'infarctus du myocarde, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose de la fistule artério-veineuse d'hémodialyse, sans apporter de bénéfice symptomatique supplémentaire.

Deux exceptions :

- chez un patient dialysé atteint d'hypoxémie secondaire à une maladie pulmonaire, le taux cible d'Hb peut être supérieur à 12 g/dL ;
- chez un patient drépanocytaire homozygote, le taux cible ne doit pas dépasser 8 g/dL (pour une Hb S à 30 %).

D'après les recommandations KDIGO de 2012, les transfusions doivent être évitées autant que possible chez les malades insuffisants rénaux chroniques en raison des risques qui y sont liés et notamment chez les patients en attente de transplantation (risque d'allo-immunisation).

Une résistance à l'érythropoïétine peut être soupçonnée si le taux cible d'hémoglobine n'est pas atteint malgré une dose > 300 UI/kg par semaine d'époétine ou > 1,5 µg/kg par semaine de darbépoétine, ou si de telles doses sont nécessaires de façon continue pour maintenir le taux cible.

Dans ce cas, il convient de :

- vérifier l'observance thérapeutique et la réalité de l'administration, que le patient soit en pré-dialyse, en dialyse péritonéale ou en hémodialyse ;
- rechercher les causes de réponse incomplète aux ASE : maladie infectieuse ou inflammatoire ; carence en fer, en folates, en vitamine B12 ou plus rarement en vitamine B6 ; hyperparathyroïdie ; intoxication aluminique (aujourd'hui rare).

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les thérapeutiques disponibles (agents stimulants l'érythropoïèse et transfusions). Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et présentant une tolérance satisfaisante dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à la MRC tout en améliorant la qualité de vie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'EVRENZO (roxadustat) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en dans le traitement des patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique chez les patients adultes dialysés ou non dialysés.

05.1 Médicaments

Il s'agit des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE).

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT identique* oui/non | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR (libellé) | Prise en charge Oui/non |
|--|------------------------------|---|-----------------------------|-----------|---|--------------------------------|
| EPREX (époétine alfa) <i>Janssen</i> | Oui | Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant : | 24/01/2001 (inscription) | Important | Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'ASMR (ASMR I) | Oui |
| BINOCRIT (époétine alfa) <i>Sandoz</i> | Oui | - Traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale - Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés | 20/02/2008 (inscription) | Important | ASMR V en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX | Oui |
| RETACRIT (époétine zéta) <i>Hospira France</i> | Oui | | 03/09/2008 (inscription) | Important | | Oui |
| ABSEAMED (époétine alfa) Therabel Lucien Pharma | Oui | | 03/09/2008 (inscription) | Important | ASMR V en tant que spécialité « biosimilaire » d'EPREX | Non (radiée le 22/03/11) |
| NEORECORMON (époétine bêta) <i>Roche</i> | Oui | Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant | 24/01/2001 (inscription) | Important | Le passage en ville ne modifie pas le niveau d'ASMR (ASMR I) | Oui |
| ARANESP (darbépoétine alfa) <i>Amgen</i> | Oui | Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant | 05/09/2001 (inscription) | Important | ARANESP partage le même niveau d'ASMR que les autres EPO (avis du 13/12/00 et 24/01/01) dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans (ASMR I) | Oui |
| | | | 29/10/2008 (EI < 11 ans) | Important | ASMR V par rapport aux autres EPO | Oui |
| EPORATIO (époétine thêta) <i>Ratiopharm</i> | Oui | Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte | 10/02/2010 (inscription) | Important | ASMR V par rapport aux autres EPO | Non (radiée le 12/07/21) |
| MIRCERA (Méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) | Oui | Traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC). | 19/12/2007 (inscription) | Important | ASMR V par rapport aux autres EPO | Oui |

| | | | | | | |
|--|-----|--|---|-----------|--|--------------------------------|
| Roche | | La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications | 8/01/2020 (renouvellement d'inscription) | Important | - | |
| DYNEPO (époétine delta) Shire | Oui | DYNEPO est indiqué dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Il peut être utilisé chez les patients sous dialyse et chez les patients non encore dialysés | 28/02/2007 (inscription) | Important | DYNEPO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres érythropoïétines dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. La Commission note cependant le mode de synthèse original (utilisant une lignée cellulaire humaine) de cette érythropoïétine par rapport à celles disponibles | Non (radiée le 11/11/10) |

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les transfusions de concentrés de globules rouges sont à même visée thérapeutique qu'EVRENZO (roxadustat).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'EVRENZO (roxadustat) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau (agents stimulants de l'érythropoïèse) ainsi que les transfusions.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La Food and Drug Administration (FDA) a refusé l'AMM pour le roxadustat. Elle a demandé au laboratoire des données cliniques supplémentaires à la fois chez les patients non dialysés et dialysés.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|----------------------|---|
| | Oui / Non / En cours | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | En cours | - |
| Allemagne | En cours | - |
| Pays-Bas | En cours | - |
| Belgique | En cours | - |
| Espagne | En cours | - |
| Italie | En cours | - |

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'EVRENZO (roxadustat) repose essentiellement sur **8 études cliniques de phase III multicentriques, randomisées, comparatives**, réalisées chez des patients anémiques atteints de maladie rénale chronique (MRC) :

- **4 études sur la correction du taux d'Hb chez des patients avec une MRC de stade 3 à 5 non dialysés (patients NDD) et non traités par ASE**, avec pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du roxadustat :
 - o 3 études de supériorité, en double aveugle, versus placebo (ALPS; ANDES, OLYMPUS) ;
 - o 1 étude de non-infériorité, en ouvert, versus la darbépoétine alfa (DOLOMITES).
- **4 études de non-infériorité en ouvert chez les patients dialysés (patients DD), sous hémodialyse ou dialyse péritonéale, versus ASE** (époétine alfa et/ou darbépoétine alfa).
 - o 1 étude « de correction du taux d'Hb » chez des patients récemment dialysés, dits patients « incidents » versus époétine alfa,³ (étude HIMALAYAS).
 - o 3 études chez des patients sous dialyse stable⁴ ou récemment dialysés :
 - 2 études ayant pour objectif de comparer l'efficacité du roxadustat à celle des ASE pour le maintien de l'hémoglobinémie (études de « conversion » ou de switch PYRENNEES et SIERRAS).
 - 1 étude combinant les deux approches (correction du taux d'HB ou conversion ASE) (étude ROCKIES).

Le plan de développement clinique de phase III est résumé dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Des analyses groupées de ces différentes études cliniques ont également été déposées afin de compléter les données d'efficacité et de tolérance des études individuelles, aussi bien pour l'évaluation de l'efficacité que de la tolérance (cf. Tableau 1 pour les analyses groupées d'efficacité).

Tableau 1. Etudes intégrées dans l'analyse poolée d'efficacité

| Regroupement de patients Sous-analyse | Etudes incluses dans l'analyse groupée d'efficacité | | |
|---|---|---|---------|
| Regroupement de patients non dialysés | ALPS | ANDES | OLYMPUS |
| | Censure des données après initiation d'une dialyse | | |
| Regroupement de patients dialysés Sous-groupe des <u>patients incidents</u> | HIMALAYAS | SIERRAS | ROCKIES |
| | | Patients avec ≥ 2 semaines et ≤ 4 mois de dialyse au moment de la randomisation | |
| Regroupement de patients dialysés Sous-groupe des <u>patients stables</u> | PYRENNEES | SIERRAS | ROCKIES |
| | | Patients avec > 4 mois de dialyse au moment de la randomisation | |

Le laboratoire a également fourni deux études observationnelles (étude DAKOTAH et étude AMACK) qui ne seront pas détaillées du fait qu'elles avaient pour objectif de décrire la prise en charge de l'anémie associée à l'IRC en France chez les patients dialysés et non dialysés et non d'évaluer le roxadustat.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes chez les patients non dialysés

³ Dialyse débutée depuis 2 semaines et moins de 4 mois.

⁴ Dialyse débutée depuis au moins 4 mois.

7.1.1.1 Méthode

Un résumé des principaux éléments de méthode des 4 études de phase 3 conduites chez les patients non dialysés est présenté dans le Tableau 2 ci-après.

Tableau 2. Principaux éléments de méthode des études de phase III chez les patients non dialysés.

| Etudes chez les patients non dialysés, pool NDD | | | | |
|---|---|---|-----------------------------------|--|
| | Etudes comparatives vs. placebo | | | Etude comparative vs. ASE (DA) |
| Nom étude | ALPS | ANDES | OLYMPUS | DOLOMITES |
| Recrutement | International | International | International | Europe |
| Randomisation | 2:1 | 2:1 | 1:1 | 2:1 or 1:1 † |
| Schéma d'étude | Double-aveugle | | | Ouvert |
| Comparateur | Placebo | | | Darbépoétine alfa |
| Approche | Correction de l'Hb | | | |
| Patients randomisés (roxadustat/comparateur) | 594 (391/203) | 916 (611/305) | 2 760 (1384/1376) | 616 (323/293) |
| Durée de traitement | 52 à 104 semaines | | | 104 semaines |
| Principaux critères d'inclusion | Patient adulte (≥18 ans) non dialysé MRC de stade 3, 4 ou 5 (selon KDOQI) DFGe < 60 mL/min/1,73 m ² (selon MDRD) Etude DOLOMITES : patients considérés par l'investigateur comme éligible à un traitement par ASE (KDIGO 2012) | | | |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - ASE au cours des 12 semaines avant randomisation (6 semaines pour OLYMPUS) - Fer IV au cours des 6 semaines avant randomisation (sauf OLYMPUS) - Transfusion de GR au cours des 8 semaines avant randomisation - Antécédent de greffe d'organe ou transplantation prévue | | | |
| Marqueurs du fer à l'inclusion | Ferritine ≥ 30 ng/L TSAT ⁵ ≥ 5% | Ferritine ≥ 30 ng/L TSAT ≥ 5% | Ferritine ≥ 50 ng/L TSAT ≥ 15% | Ferritine ≥ 100 ng/L TSAT ≥ 20% |
| Hb à l'inclusion (g/dL) | ≤ 10,0 | ≤ 10,0 | < 10,0 | ≤ 10,5 ‡ |
| Hb cible pendant la phase de correction (g/dL) | ≥ 11,0 et ≥ +1,0 depuis l'inclusion | ≥ 11,0 et ≥ +1,0 depuis l'inclusion | 11,0 ± 1,0 | ≥ 11,0 et ≥ +1,0 depuis l'inclusion |
| Hb cible pendant la phase d'entretien (g/dL) | 10,0 - 12,0 | | | |
| Critère principal de jugement | Proportion de patients répondeurs au traitement après 24 semaines, sans recours à un traitement de secours : <ul style="list-style-type: none"> - patients avec une Hb > 8,0 g/dL à l'inclusion : taux d'Hb ≥ 11,0 g/dL et augmentation depuis l'inclusion ≥ 1,0 g/dL OU - patients avec une Hb ≤ 8,0 g/dL à l'inclusion : une augmentation depuis l'inclusion ≥ 2,0 g/dL | | | |
| Traitements concomitants | <ul style="list-style-type: none"> - supplémentation orale en fer de 200 mg/jour - groupes roxadustat : dose quotidienne max de statines définie - Etude DOLOMITES : fer IV autorisé selon critères | | | |
| Traitements de secours | <ul style="list-style-type: none"> - Transfusions - ASE (pour les patients des groupes roxadustat) - Etudes versus placebo : fer IV | | | |

MRC : maladie rénale chronique ; DA : darbépoétine alfa ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse ; Hb : hémoglobine ; NDD : non dialysé.

† Protocole initial : ratio 2:1 pour recevoir le roxadustat ; DA. Protocole v2.0 et suivants : ratio 1:1.

‡ Protocole initial : Hb à l'inclusion ≤ 10,0 g/dL. Protocole v2.0 et suivants : Hb à l'inclusion ≤ 10,5 g/dL.

⁵ Coefficient de saturation de la ferritine

7.1.1.1.1 Etudes versus placebo

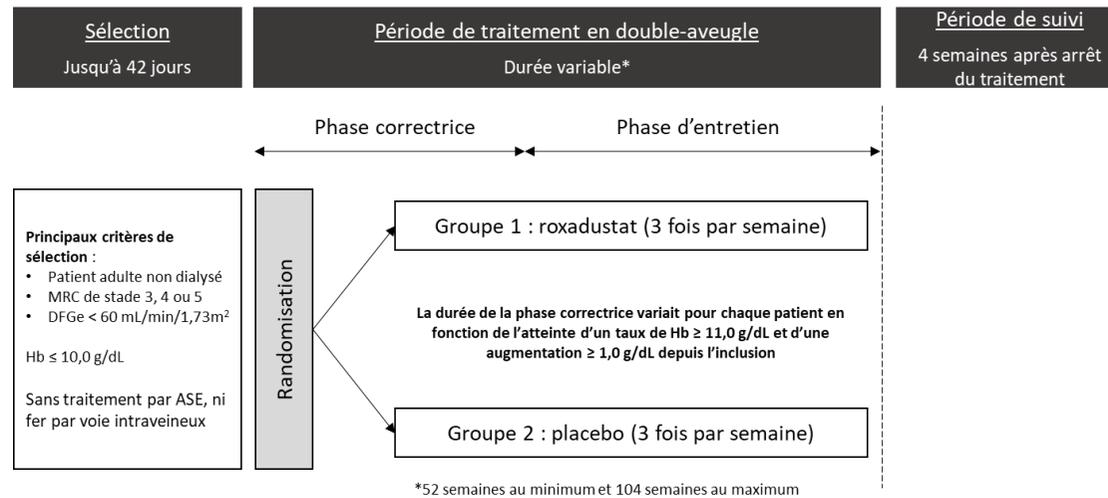
| <p>Etude ALPS (1517-CL-0608) Shutov E et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). Nephrol Dial Transplant, 2021</p> | | | | <p>Etude ANDES (FGCL-4592-060) Coyne DW et al. Roxadustat for CKD-related Anemia in Non-dialysis Patients. Kidney Int Rep, 2021</p> | | | | <p>Etude OLYMPUS (D5740C00001) Fishbane S et al. Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis: Results from a Randomized Phase 3 Study. JASN, 2020</p> | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| NCT | | NCT01887600 | | NCT01750190 | | NCT02174627 | | | | | |
| Objectif principal | | Evaluer l'efficacité et la tolérance du roxadustat pour le traitement de l'anémie (correction et maintien) chez les patients en insuffisance rénale chronique non dialysés | | | | | | | | | |
| Type d'étude | | Etude de phase 3, de supériorité, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo. menée en double-aveugle et en groupes parallèles Randomisation 2 :1 pour les études ALPS et ANDES, et 1 :1 pour l'étude OLYMPUS. | | | | | | | | | |
| Date et durée de l'étude | | Début du 1 ^{er} patient inclus : 3 septembre 2013 Date de fin de l'étude (dernière évaluation) : 1 ^{er} novembre 2017 Etude conduite dans 153 centres dans 22 pays (aucun centre en France) | | Début du 1 ^{er} patient inclus : 5 novembre 2012 Date de fin de l'étude (dernière évaluation) : 24 septembre 2018 Etude conduite dans 191 centres dans 17 pays (aucun centre en France) | | Début du 1 ^{er} patient inclus : 26 juin 2014 Date de fin de l'étude (dernière évaluation) : 4 octobre 2018 Etude conduite dans 385 centres dans 25 pays (aucun centre en France) | | | | | |
| Principaux critères d'inclusion | | <ul style="list-style-type: none"> - Patient adulte (≥18 ans) non dialysé - MRC de stade 3, 4 ou 5 (selon KDOQI) - DFG⁶ < 60 mL/min/1,73 m² (selon MDRD) - Hb ≤ 10,0 g/dL pour ALPS et ANDES, < 10,0 g/dL pour OLYMPUS | | <ul style="list-style-type: none"> - Taux de ferritine ≥ 30 ng/L (≥ 67,4 pmol/L) - TSAT⁷ ≥ 5% | | <ul style="list-style-type: none"> - Taux de ferritine ≥ 30 ng/L (≥ 67,4 pmol/L) - TSAT ≥ 5% | | <ul style="list-style-type: none"> - Taux de ferritine ≥ 50 ng/L à la randomisation - TSAT ≥ 15% | | | |
| Principaux critères de non-inclusion | | <ul style="list-style-type: none"> - Traitement par ASE au cours des 12 semaines précédant la randomisation - Administration de fer intraveineux au cours des 12 semaines précédant la randomisation - Transfusion de globules rouges au cours des 8 semaines précédant la randomisation - Antécédent de greffe d'organe ou prévision de transplantation - Antécédents hématologiques connus (syndrome myélodysplasique, myélome multiple, thalassémie, troubles de la coagulation...) - Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV (selon NYHA), infarctus, syndrome coronaire aigu, AVC, crise d'épilepsie ou événement thrombotique/ thromboembolique au cours des 12 semaines précédant la randomisation - Hypertension artérielle - Antécédents de cancer (sauf si rémission depuis plus de 5 ans / diagnostic ou suspicion de carcinome rénal au cours des 12 semaines précédant la randomisation) | | | | <ul style="list-style-type: none"> - Traitement par ASE au cours des 6 semaines précédant la randomisation - Transfusion de globules rouges au cours des 8 semaines précédant la randomisation - Antécédent de greffe d'organe ou prévision de transplantation - Antécédents hématologiques connus (syndrome myélodysplasique, myélome multiple, thalassémie, troubles de la coagulation...) - Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV (selon NYHA), infarctus, syndrome coronaire aigu, AVC, crise d'épilepsie ou événement | | | | | |

⁶ Débit de filtration glomérulaire estimé

⁷ Coefficient de saturation de la ferritine

- thrombotique/ thromboembolique au cours des 12 semaines précédant la randomisation
- Hypertension artérielle
- Antécédents de cancer (sauf si rémission depuis plus de 5 ans / diagnostic ou suspicion de carcinome rénal au cours des 12 semaines précédant la randomisation)
- Occlusion veineuse rétienne connue et non traitée ou rétinopathie diabétique proliférative connue et non traitée
- Antécédent de greffe d'organe ou prévision de transplantation

Schéma général des études



Traitements étudiés

Après la période de sélection (durée jusqu'à 6 semaines), les patients éligibles entrent dans la période de traitement en double-aveugle (**entre 52 et un maximum de 104 semaines** de traitement). Les patients ont été randomisés (**ratio 2:1**) pour recevoir :

- Groupe roxadustat : Roxadustat par voie orale, 3 fois par semaine.
- Groupe placebo : Placebo par voie orale, 3 fois par semaine.

La dose initiale était calculée en fonction du poids corporel du patient selon le tableau suivant.

| Traitement à l'étude | Poids corporel (≥ 45 à ≤ 70 kg) | Poids corporel (>70 à ≤ 160 kg) |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | |

Après la période de sélection (durée jusqu'à 6 semaines), les patients éligibles entrent dans la période de traitement en double-aveugle (durée **minimum de 52 semaines et jusqu'à 3 ans** après la randomisation du dernier patient inclus). Les patients ont été randomisés (**ratio 2:1**) pour recevoir :

- Groupe roxadustat : Roxadustat par voie orale, 3 fois par semaine.
- Groupe placebo : Placebo par voie orale, 3 fois par semaine.

La dose initiale était calculée en fonction du poids corporel du patient selon le tableau suivant.

| Traitement à l'étude | Poids corporel (≥ 45 à ≤ 70 kg) | Poids corporel (>70 à ≤ 160 kg) |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | |

Après la période de sélection (durée jusqu'à 6 semaines), les patients éligibles entrent dans la période de traitement en double-aveugle pouvant aller **jusqu'à 4 ans** en fonction du nombre d'événements de type cardiovasculaire. Les patients ont été randomisés (**ratio 1:1**) pour recevoir :

- Groupe roxadustat : Roxadustat par voie orale, 3 fois par semaine
- Groupe placebo : Placebo par voie orale, 3 fois par semaine.

Une dose initiale fixe de 70 mg a été utilisée quel que soit le poids corporel du patient.

A partir de la Semaine 4 (la dose devait rester constante les 4 premières semaines sauf exception), des

| | | |
|------------------------|-------|--------|
| Roxadustat/ placebo | 70 mg | 100 mg |
|------------------------|-------|--------|

A partir de la Semaine 4 de la phase correctrice, le traitement à l'étude a été titré toutes les 4 semaines de façon à corriger le taux d'hémoglobine et **atteindre un taux d'Hb $\geq 11,0$ g/dL et une augmentation du taux d'Hb $\geq 1,0$ g/dL au cours de 2 visites consécutives** séparées par au moins 5 jours.

Dès que la correction du taux d'Hb a été obtenue, le patient entrait dans la phase d'entretien dont l'objectif était de maintenir le taux d'Hb entre 10,0 et 12,0 g/dL.

Ajustement des doses

Les paliers d'augmentation de dose étaient les suivants : 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250 et 300 mg. La dose maximale correspondait à une dose de 3,0 mg/kg par administration ou à 300 mg, la dose la plus faible étant retenue.

Pour les patients nécessitant une dialyse chronique pendant la période de traitement, la dose maximale atteignable était de 3,0 mg/kg par administration ou 400 mg.

L'algorithme d'ajustement de doses est présenté ci-dessous.

| Phase correctrice | | |
|--|--|--|
| Evolution de l'Hb au cours des 4 dernières semaines (g/dL) | Pour atteindre l'objectif initial de taux d'Hb | Hb ≥ 13.0 g/dL |
| < -1,0 | ↑ | - Arrêt temporaire du traitement - reprise quand Hb < 12 g/dL à une dose réduite de 2 paliers |
| -1,0 à 1,0 | ↑ | - évaluation ajustement 4 semaines après la reprise |
| > 1,0 | = | |
| Phase d'entretien | | |

| | | |
|------------------------|-------|--------|
| Roxadustat/ Placebo | 70 mg | 100 mg |
|------------------------|-------|--------|

A noter : certains patients ont été inclus sur la base de versions antérieures du protocole de l'étude et ont été traités sur la base d'une posologie à 1x/semaine et 2x/semaine. Au cours de la phase correctrice et à partir de la Semaine 4 (la dose devait rester constante les 4 premières semaines sauf exception), des ajustements de dose ont été effectués toutes les 4 semaines afin d'**atteindre un taux d'Hb $\geq 11,0$ g/dL et une augmentation du taux d'Hb $\geq 1,0$ g/dL**.

Dès que la correction du taux d'Hb a été obtenue, le patient entrait dans la phase d'entretien dont l'objectif était de maintenir le taux d'Hb entre 10,0 et 12,0 g/dL.

Ajustement des doses

Les paliers d'augmentation de dose étaient les suivants : 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250 et 300 mg. La dose maximale correspondait à une dose de 3,0 mg/kg par administration ou à 300 mg, la dose la plus faible étant retenue.

L'algorithme d'ajustement de doses : **cf étude ALPS**.

ajustements de dose ont été effectués toutes les 4 semaines afin d'**atteindre et de maintenir un taux d'Hb de $11,0$ g/dL ± 1 g/dL**. A partir de la Semaine 52, les ajustements de dose ont été effectués toutes les 4 semaines.

Ajustement des doses

Les paliers d'augmentation de dose étaient les suivantes : 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250 et 300 mg. La dose maximale correspondait à une dose de 3,0 mg/kg par administration ou à 300 mg, la dose la plus faible étant retenue.

L'algorithme d'ajustement de doses d'entretien jusqu'à S52 : **cf. tableau étude ALPS**.

A partir de la Semaine 52, la dose a été ajustée sur la base d'hémoglobine évaluée : augmentation d'une palier si < 10,5 g/dL, aucune modification si comprise entre 10,5 et 11,9 g/dL ou diminution d'un palier si comprise entre 12 et 12,9 g/dL.

| Evolution de l'Hb au cours des 4 dernières semaines (g/dL) | Hb < 10,5 g/dL | Hb entre 10,5 et < 12 g/dL | Hb entre 12,0 et < 13 g/dL | Hb ≥ 13,0 g/dL |
|--|----------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|
| < -1,0 | ↑ | ↑ | = | Idem phase correctrice |
| -1,0 à 1,0 | ↑ | = | ↓ | |
| > 1,0 | = | ↓ | ↓ | |

En présence d'une augmentation du taux d'hémoglobine > 2,0 g/dL en 4 semaines

À tout moment au cours de la période de traitement, dans le cas où l'augmentation du taux d'hémoglobine était > 2,0 g/dL en 4 semaines, la dose de traitement devait être réduite d'un palier. Seule une réduction de dose était recommandée pour une augmentation > 2 g/dL en 4 semaines.

Dans le cas où une transfusion sanguine ou un traitement de recours par ASE était réalisé dans les 2 semaines, il n'était en revanche pas recommandé de réduire la dose devant une telle augmentation du taux d'hémoglobine.

Par la suite, l'évaluation de l'ajustement de dose suivant a été réalisé 4 semaines après et à des intervalles de 4 semaines ensuite.

Les patients ont été traités par roxadustat ou placebo pendant au moins 52 semaines et ont continué à prendre leur traitement en double-aveugle jusqu'à un maximum de 104 semaines.

Arrêt de traitement

Les motifs d'arrêt du traitement étaient les suivants :

- Retrait du consentement du patient,
- Décision du praticien dans l'intérêt du patient,
- Non-observance importante aux procédures de l'étude, telle qu'évaluée par l'investigateur principal et/ou le sponsor,
- Grossesse,
- **≥ 3 recours à un traitement par ASE.**
- Greffe d'organe.

En présence d'une augmentation du taux d'hémoglobine > 2,0 g/dL en 4 semaines

À tout moment au cours de la période de traitement, dans le cas où l'augmentation du taux d'hémoglobine était > 2,0 g/dL en 4 semaines, la dose de traitement devait être réduite d'un palier. Seule une réduction de dose était recommandée pour une augmentation > 2 g/dL en 4 semaines.

Les patients ont été traités par roxadustat ou placebo pendant au moins 52 semaines et jusqu'à un maximum de 3 ans après la randomisation du dernier patient inclus.

Arrêt de traitement

Les motifs d'arrêt du traitement étaient les suivants :

- Retrait du consentement du patient,
- Décision du praticien dans l'intérêt du patient,
- Non-observance importante aux procédures de l'étude, telle qu'évaluée par l'investigateur principal et/ou le sponsor,
- Perdu de vue,
- Grossesse,
- Décès,

En présence d'une augmentation du taux d'hémoglobine > 2,0 g/dL en 4 semaines

À tout moment au cours de la période de traitement, dans le cas où l'augmentation du taux d'hémoglobine était > 2,0 g/dL en 4 semaines, la dose de traitement pouvait être réduite à tout moment. L'évaluation de l'ajustement de dose suivant était réalisée 4 semaines après puis à des intervalles de 4 semaines ensuite.

Les patients ont été traités par roxadustat ou placebo pendant au moins 52 semaines et jusqu'à un maximum de 4 ans en fonction de l'atteinte du nombre d'événements cardiovasculaires. Les patients nécessitant une dialyse devaient continuer leur traitement jusqu'à la fin de l'étude.

Arrêt de traitement

Les motifs d'arrêt du traitement étaient les suivants :

- Retrait du consentement du patient,
- Décision du praticien dans l'intérêt du patient,
- Erreur de randomisation,
- Non-observance importante aux procédures de l'étude,
- Perdu de vue,
- Grossesse,

Après la période de traitement, les patients entraient dans une période de suivi post-traitement d'une durée de 4 semaines.

Les patients ayant arrêté leur traitement avant la Semaine 104 ont dû passer les 2 visites de fin de traitement et la visite de fin d'étude. Les patients étaient ensuite suivis, tous les 6 mois, pour vérifier leur statut vital et la survenue d'événements indésirables graves ou d'événements de type cardiovasculaire et thromboembolique jusqu'à leur date projetée de fin (Semaine 108).

Traitements concomitants

Compte tenu de l'augmentation des niveaux plasmatiques de statines observés avec le traitement par roxadustat, **il a été proposé une dose quotidienne maximum de statines à ne pas dépasser** chez les patients du groupe roxadustat traités de façon concomitante avec des statines (simvastatine, atorvastatine, rosuvastatine, fluvastatine, pravastatine et pitavastatine).

Une **supplémentation orale en fer de 200 mg/jour était recommandée dans cette étude** (sauf si le patient était intolérant à cette voie d'administration) et ne constituait pas un traitement de secours.

Les traitements concomitants non autorisés ont été :

- Les agents chélateurs du fer : entre 4 semaines précédant la randomisation jusqu'à la visite de sortie d'étude,
- Les androgènes : entre la randomisation et la visite de fin d'étude,
- Traitement par dapsone ou traitement chronique par paracétamol (> 2,0 g/jour) entre la randomisation et la visite de fin d'étude,
- Traitement par IPH-FIH autre que roxadustat entre la randomisation et la visite de sortie d'étude.

Traitement de secours

Les traitements de secours autorisés ont été :

- ≥ 3 recours à un traitement par ASE.

Après la période de traitement, les patients entraient dans une période de suivi post-traitement d'une durée de 4 semaines.

Les patients ayant arrêté leur traitement avant la Semaine 104 devaient dans la mesure du possible passer les visites de fin de traitement et de fin d'étude. Les patients étaient ensuite suivis, tous les 3-6 mois, pour vérifier leur statut vital et la survenue d'EIG ou d'événements de type cardiovasculaire et thromboembolique jusqu'à la fin de l'étude.

Traitements concomitants

Compte tenu de l'augmentation des niveaux plasmatiques de statines observés avec le traitement par roxadustat, **il a été proposé une dose quotidienne maximum de statines à ne pas dépasser** chez les patients du groupe roxadustat traités de façon concomitante avec des statines (simvastatine, atorvastatine, rosuvastatine, fluvastatine, pravastatine et pitavastatine).

Une **supplémentation orale en fer de 200 mg/jour était recommandée dans cette étude** (sauf si le patient était intolérant à cette voie d'administration) et ne constituait pas un traitement de secours.

Les traitements concomitants non autorisés: cf. étude ALPS.

Traitement de secours

- ≥ 3 recours à un traitement par ASE.

- Pour les patients ayant eu besoin d'une dialyse : recours à un traitement par ASE.

Après la période de traitement, les patients entraient dans une période de suivi post-traitement d'une durée de 4 semaines.

Les patients ayant arrêté leur traitement prématurément devaient dans la mesure du possible passer les visites de fin de traitement (4 semaines après la dernière dose reçue) et de fin d'étude. Les patients étaient ensuite suivis pour vérifier leur statut vital et la survenue d'EIG ou d'événements de type cardiovasculaire et thromboembolique jusqu'à la fin de l'étude.

Traitements concomitants

Compte tenu de l'augmentation des niveaux plasmatiques de statines observés avec le traitement par roxadustat, il a été proposé une dose quotidienne maximum de statines à ne pas dépasser chez les patients du groupe roxadustat traités de façon concomitante avec des statines (simvastatine, atorvastatine, rosuvastatine, fluvastatine, pravastatine et pitavastatine).

La supplémentation orale en fer était recommandée dans cette étude (sauf si le patient était intolérant à cette voie d'administration) et ne constituait pas un traitement de secours.

Les traitements concomitants non autorisés ont été :

- Les agents chélateurs du fer : à partir de 4 semaines précédant la randomisation jusqu'à la visite de sortie d'étude,
- Les androgènes : entre la randomisation et la visite de fin d'étude,
- Traitement par dapsone ou traitement chronique par paracétamol (> 2,0 g/jour) entre la randomisation et la visite de fin d'étude,
- **Traitement par ASE au cours de la période de traitement, en dehors du traitement de secours entrant dans le cadre de l'étude.**

Traitement de secours

Les traitements de secours autorisés ont été :

- Les transfusions de globules rouges : en cas d'événement aigu ou de perte sanguine sévère, ou en présence de symptômes d'anémie modérée à sévère. Le traitement à l'étude pouvait être continué ;
- Le traitement par ASE : en cas de non-réponse à au moins 2 montées de dose ou atteinte de la dose maximum du traitement à l'étude et un taux d'Hb < 8,0 g/dL et dans l'objectif de réduire le risque d'alloimmunisation chez les patients éligibles à une greffe et/ou de réduire les risques liés aux transfusions sanguines. Le traitement à l'étude pouvait être continué dans la limite de deux traitements de recours par ASE. Au-delà, le patient devait sortir de l'étude.

L'administration de fer intraveineux était possible (<250 mg) en cas de non-réponse à au moins 2 montées de dose ou atteinte de la dose maximum du traitement à l'étude, un taux d'Hb < 8,5 g/dL et un taux de ferritine < 100 ng/mL ou un TSAT <20%, tout en étant supplémenté en fer par voie orale. Le traitement à l'étude pouvait continuer malgré l'administration intraveineuse.

Les traitements de secours autorisés ont été : **identiques à l'étude ALPS.**

- Les transfusions de globules rouges : en cas d'événement aigu ou de perte sanguine sévère, ou en présence de symptômes d'anémie modérée à sévère. Le traitement à l'étude pouvait être continué ;
- Le traitement par ASE : en cas de non-réponse à au moins 2 montées de dose ou atteinte de la dose maximum du traitement à l'étude et une Hb < 8,0 g/dL **et une absence de carence martiale ou de saignement pouvant justifier l'absence de réponse** et dans l'objectif de réduire le risque d'alloimmunisation chez les patients éligibles à une greffe et/ou de réduire les risques liés aux transfusions sanguines. Le traitement à l'étude pouvait être continué dans la limite de deux traitements de recours par ASE. Au-delà, le patient devait sortir de l'étude

L'administration de fer intraveineux était possible (<250 mg) en cas d'intolérance à la supplémentation par voie orale ou quand celle-ci était en cours et une Hb < 8,5 g/dL et un taux de ferritine < 100 ng/mL ou un TSAT <20%. Le traitement à l'étude pouvait continuer malgré l'administration de fer par voie IV. Il était recommandé d'arrêter l'administration IV dès que l'un des critères de carence n'était plus atteint.

Taux de répondeurs après 24 semaines (analyse sur la population FAS), la réponse étant définie par :

- Un taux d'hémoglobine $\geq 11,0$ g/dL et une augmentation depuis l'inclusion $\geq 1,0$ g/dL chez les patients avec une Hb > 8,0 g/dL à l'inclusion, **ou**
- Une augmentation depuis l'inclusion $\geq 2,0$ g/dL chez les patients avec une Hb $\leq 8,0$ g/dL à l'inclusion,

évaluée au cours de 2 visites consécutives espacées d'au moins 5 jours au cours des 24 premières semaines de traitement sans recours à une thérapie de secours (transfusion sanguine, ASE ou administration de fer intraveineux).

Critères de jugement hiérarchisés (population ITT) :

1. Evolution du taux d'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne entre les semaines 28 à 36, sans recours à une thérapie de secours dans les 6 semaines précédant et au cours de ces 8 semaines d'évaluation (modèle MMRM) ;
2. Evolution du LDL cholestérol entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 12 à 28 (modèle MMRM) ;

Critères de jugement hiérarchisés (population ITT) :

1. Evolution du taux d'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 28 à 36, sans recours à une thérapie de secours (modèle MMRM) ;
2. Evolution moyenne de l'Hb entre l'inclusion et les semaines 28 et 52) chez les patients avec CRP > LSN (analyse de la covariance [ANCOVA]) ;
3. Proportion de patients avec une Hb ≥ 10 g/dL entre les semaines 28 à 36, sans utilisation de thérapie de secours (test de CMH) ;

Critères de jugement hiérarchisés (population ITT) :

1. Pourcentage de temps avec une hémoglobine ≥ 10 g/dL entre les semaines 28 et 52 (modèle d'analyse de la covariance [ANCOVA]) ;
2. Pourcentage de temps avec une Hb entre 10-12 g/dL entre les semaines 28 et 52 (modèle d'analyse de la covariance [ANCOVA]) ;
3. Evolution du LDL cholestérol entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 12 et 28 (modèle d'analyse de la covariance [ANCOVA]) ;

Critère de jugement principal (EMA)

Critères de jugement secondaires (hiérarchisés)

| | | | |
|---|---|--|--|
| | <p>3. Événement et délai jusqu'à la première utilisation d'une thérapie de secours (régression de Cox et Kaplan-Meier) ;</p> <p>4. Evolution du score VT de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et le score moyen des semaines 12 à 28 (modèle MMRM) ;</p> <p>5. Evolution du score PF de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et le score moyen des semaines 12 à 28 (modèle MMRM).</p> <p>Tous les autres critères de jugement secondaires ont été analysés sans contrôle du risque α.</p> | <p>4. Hb en phase d'entretien en fonction de la posologie (comparaisons appariées) ;</p> <p>5. Evolution du LDLc entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 12 à 28 (modèle MMRM) ;</p> <p>6. Evénements et proportion de patients ayant reçu une thérapie de secours sur les 52 semaines (régression de Cox et Kaplan-Meier) ;</p> <p>7. Evolution du score VT de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et le score moyen des semaines 12 à 28 (modèle MMRM) ;</p> <p>8. Progression de la MRC : évolution du DFGe au cours du temps ;</p> <p>9. Evénements et proportion de patients avec transfusion sanguine au cours des 52 premières semaines (régression de Cox et Kaplan-Meier) ;</p> <p>10. Evolution du score PF de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et le score moyen des semaines 12 à 28 (modèle MMRM) ;</p> <p>11. Evolution de la pression artérielle moyenne entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 20 à 28 (modèle MMRM) ;</p> <p>12. Evénements et délai jusqu'à la 1^{ère} occurrence d'une hypertension artérielle.</p> <p>Tous les autres critères de jugement secondaires ont été analysés sans contrôle du risque α.</p> | <p>4. Délai jusqu'à utilisation d'une thérapie de secours (régression de Cox) ;</p> <p>5. Délai jusqu'à transfusion sanguine (régression de Cox) ;</p> <p>6. Evolution du score VT de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et le score moyen des semaines 12 à 28 (modèle MMRM) ;</p> <p>7. Progression de la MRC : évolution du DFGe au cours du temps avant mise sous dialyse ou greffe rénale (modèle MMRM) ;</p> <p>8. Evolution du score PF de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et le score moyen des semaines 12-28 (modèle MMRM) ;</p> <p>9. Evolution du taux d'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne entre les semaines 28 à 36, sans recours à une thérapie de secours dans les 6 semaines précédant et au cours de ces 8 semaines d'évaluation (modèle MMRM).</p> <p>Tous les autres critères de jugement secondaires ont été analysés sans contrôle du risque α.</p> |
| <p>Taille de l'échantillon</p> | <p>Afin de mettre en évidence une différence statistiquement significative du taux de répondeurs entre les deux groupes de traitement, avec une puissance de 95%, un risque α bilatéral = 0,05 et un taux de répondeurs estimé à au moins 65% dans le groupe roxadustat et au mieux à 25% dans le groupe placebo, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 300 patients dans le groupe roxadustat et 150 dans le groupe placebo.</p> | | |
| <p>Méthode d'analyse des résultats</p> | <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT : tous les patients randomisés ; - Population FAS (Full Analysis Set) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et ayant au moins une évaluation disponible du taux d'Hb post-traitement. Cette population a été utilisée pour les analyses des critères d'efficacité. | <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT/population FAS/population de tolérance : identiques à l'étude ALPS. - Population PPS : tous les patients randomisés ayant reçu au moins 8 semaines du traitement à l'étude, avec des évaluations valides de l'Hb, et sans déviation majeure au protocole ; | <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT constituée de tous les patients randomisés/inclus : population d'analyse des critères de jugement secondaires ; - Population FAS constituée de tous les patients randomisés/inclus ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et ayant au moins une évaluation disponible du taux d'Hb post-traitement. Cette population a été utilisée pour l'analyse du critère de jugement principal d'efficacité ; |

- Population PPS (Per Protocol Set) : tous les patients de la population FAS ne remplissant pas l'un des critères d'exclusion prédéfinis⁸.
- Population de tolérance (Safety Analysis Set [SAF]) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude.

Analyse des critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal a été évalué en utilisant un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté selon les variables de stratification, sur la population FAS. La supériorité du roxadustat versus placebo était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de l'odds ratio était supérieure à 1.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Afin de contrôler le risque alpha dû aux analyses multiples des critères secondaires, une procédure séquentielle hiérarchique a été utilisée pour tester la supériorité du roxadustat comparé au placebo sur les critères précités permettant de maintenir un risque $\alpha = 0,05$ pour chaque analyse.

Aucun contrôle du risque α n'était réalisé pour les autres critères de jugement secondaires.

Principaux amendements au protocole

- Modification de la posologie :
 - o La suppression de deux dosages initialement prévus dans le protocole initial : le dosage 2x/semaine et le dosage 1x/semaine) faisant suite à une recommandation de la FDA,

Analyse des critères de jugement

Identique à l'étude ALPS.

Principaux amendements au protocole

- Augmentation de la taille d'échantillon pour inclure jusqu'à 1 200 patients,
- Modification de la fréquence d'administration à une fréquence de 3x/semaine sauf pour les patients en

- Population PPS constituée de tous les patients randomisés/inclus ayant reçu au moins 8 semaines de traitement à l'étude avec des évaluations valides de l'hémoglobine, et sans déviations majeures au protocole ;
- Population SAF constituée de tous les patients randomisés/inclus ayant reçu au moins une dose du produit à l'étude.

Analyse des critères de jugement

Identique à l'étude ALPS.

Principaux amendements au protocole

- Simplification du titrage du roxadustat (avec 70 mg en dose de départ), simplification des paliers d'augmentation de doses et réduction de la dose maximale,

⁸ Patient ayant reçu moins de 2 semaines de traitement à l'étude ; Patient sans Hb correspondante valide (définie comme une valeur d'Hb mesurée par le laboratoire central au moins 2 semaines après la première dose et soit avant la dernière prise de médicament à l'étude ou au maximum 3 jours après la dernière prise de médicament) ; observance au médicament à l'étude < 75 % pendant les 24 premières semaines ou jusqu'à l'EOT ; Violation des critères d'inclusion ou d'exclusion qui pourrait affecter l'évaluation de l'efficacité du médicament à l'étude ; Patients pour lesquels une rupture du code de randomisation s'est produite pendant la période de référence ou jusqu'à l'EOT ; Administration d'un médicament d'étude de randomisation erronée pendant plus d'une semaine au cours de la période de référence ou jusqu'à la fin de la période de référence ; Administration de médicaments concomitants interdits affectant l'efficacité pendant les 24 premières semaines ou jusqu'à la fin de l'étude ; Administration d'un traitement de secours s'écartant de manière significative du protocole au cours des 24 premières semaines ou jusqu'à la fin du traitement.

- La dose initiale a été modifiée de 70, 100 et 150 mg vers 70 et 100 mg seulement,
- La dose maximum a été réduite de 3,5 mg/kg à 3,0 mg/kg et la dose absolue maximum a été réduite de 400 à 300 mg,
- Ajout d'une période de suivi post-étude,
- Ajout d'un critère de jugement principal en support de soumission des données à la FDA.

Les patients ayant débuté l'étude aux dosages 2x/semaine et 1x/semaine ont dû adapter leurs doses et la fréquence d'administration selon le protocole mis à place. Les patients déjà en phase d'entretien ont dû être titrés au nouveau dosage de 3x/semaine à la visite appropriée suivante et après signature du consentement mis à jour.

- phase d'entretien aux fréquences de 2x/semaine et 1x/semaine,
- Utilisation de deux doses de départ (70 ou 100 mg) en fonction du poids du patient,
- Modification des critères d'inclusion dans l'étude, des critères d'évaluation, et des critères de sortie d'étude, Définition d'une durée minimum de traitement fixée à 52 semaines et jusqu'à 3 ans de durée au maximum.

- Modification des principaux objectifs de l'étude pour les harmoniser avec ceux des autres études de phase 3 réalisées chez la population non dialysée.

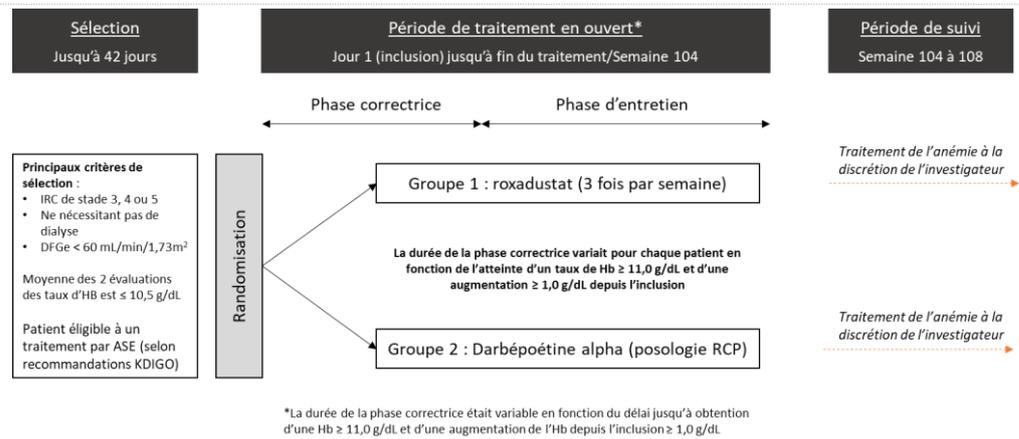
7.1.1.1.2 Etude versus ASE (darbépoétine alfa)

Barratt J et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: A phase 3, randomised, open-label, active-controlled study (DOLOMITES), Nephrology Dialysis Transplantation, 2021 [38]

| | |
|---|---|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT02021318 (étude 1517-CL-0610) |
| Objectif principal de l'étude | Evaluer l'efficacité du roxadustat en comparaison à la darbépoétine alfa (DA) pour le traitement de l'anémie chez les patients en IRC non dialysés |
| Type d'étude | Etude de phase 3, de non-infériorité , multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, comparative versus DA Randomisation 1:1. Critères de stratification : : <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine (Hb) à l'inclusion ($\leq 8,0$ g/dL versus $\geq 8,0$ g/dL), - Antécédents de maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou thromboemboliques (Oui versus Non), - DFG⁹ (< 30 versus ≥ 30 mL/min/1,73 m²), - Région géographique (Europe orientale et Israël versus Europe occidentale). |
| Date et durée de l'étude | Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 12 mars 2014 Date de fin de l'étude (dernière évaluation) : 15 novembre 2019 Etude conduite dans 200 centres dans 26 pays (6 centres en France, 18 patients) |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patient adulte (≥ 18 ans) non dialysé - DFG⁹ < 60 mL/min/1,73 m² correspondant à une MRC de stade 3, 4 ou 5 (selon KDOQI) - Hb $\leq 10,5$ g/dL - Patient considéré par l'investigateur comme éligible à un traitement par ASE (KDIGO 2012) - TSAT ≥ 20 % - Ferritinémie ≥ 100 ng/ml |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Traitement par ASE au cours des 12 semaines précédant la randomisation, - Administration de fer IV au cours des 6 semaines précédant la randomisation, - Transfusion de globules rouges au cours des 8 semaines précédant la randomisation, - Antécédents hématologiques connus (syndrome myélodysplasique, myélome multiple, thalassémie, troubles de la coagulation...), - Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV (selon NYHA), infarctus, syndrome coronaire aigu, AVC, crise d'épilepsie ou événement thrombotique/ thromboembolique au cours des 12 semaines précédant la randomisation, - Hypertension artérielle, - Antécédents de cancer (sauf si rémission depuis plus de 5 ans / diagnostic ou suspicion de carcinome rénal au cours des 12 semaines précédant la randomisation), - Occlusion veineuse rétinienne connue et non traitée ou rétinopathie diabétique proliférative connue et non traitée, - Antécédent de greffe d'organe ou prévision de transplantation. |

⁹ Débit de filtration glomérulaire estimé

Schéma de l'étude



Après la période de sélection (jusqu'à 6 semaines), les patients éligibles débutaient la période de **traitement en ouvert pouvant aller jusqu'à 104 semaines**.

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :

- **Groupe roxadustat :**

Roxadustat par voie orale, 3 fois/semaine (avec au moins 2 jours d'intervalle entre chaque prise et pas plus de 4 jours), à la dose initiale de :

- 70 mg : poids du patient compris entre 45 et 70 kg
- ou 100 mg : poids du patient compris entre 70 et 160 kg.

- **Groupe darbéoétine alfa :**

Darbéoétine alfa par voie IV ou SC, à la posologie recommandée dans le RCP européen.

Phase correctrice

L'objectif de cette première phase était de corriger l'hémoglobine pour atteindre un taux ≥ 11,0 g/dL et une augmentation ≥ 1,0 g/dL depuis l'inclusion, mesuré au cours de deux visites consécutives à au moins 5 jours d'intervalle (évalué par le laboratoire central).

L'ajustement de la dose de roxadustat a été réalisé à partir de la Semaine 4, après que le patient a été traité par dose stable pendant 4 semaines, puis toutes les 4 semaines ensuite jusqu'à la Semaine 104 en fonction du taux d'hémoglobine et de la fluctuation constatée au cours des 4 semaines précédentes.

Phase d'entretien

L'objectif de cette seconde phase était de maintenir une hémoglobine comprise entre 10,0 g/dL et 12,0 g/dL.

Traitements étudiés

Ajustement de la dose de roxadustat

Les paliers d'augmentation de dose étaient les suivantes : 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250 et 300 mg. La dose maximale correspondait à une dose de 3,0 mg/kg par administration ou à 300 mg, la dose la plus faible étant retenue.

L'algorithme d'ajustement de doses en période d'entretien est présenté ci-dessous.

| Evolution de l'Hb au cours des 4 semaines précédentes (g/dL) | Hb < 10,5 g/dL | Hb entre 10,5 et < 12,0 g/dL | Hb entre 12,0 et < 13,0 g/dL |
|--|----------------|------------------------------|------------------------------|
| < -1,0 | ↑ | ↑ | = |
| -1,0 à 1,0 | ↑ | = | ↓ |
| > 1,0 | = | ↓ | ↓ |

En présence d'une hémoglobine ≥ 13,0 g/dL

- Le traitement était interrompu immédiatement,
- Repris à une dose réduite de deux paliers quand Hb < 12,0 g/dL,
- L'évaluation de l'ajustement de dose suivant réalisé 4 semaines après la reprise du traitement et à des intervalles de 4 semaines ensuite.

En présence d'une érythroïèse excessive

À tout moment au cours de la période de traitement, dans le cas d'une érythroïèse excessive définie par une augmentation de l'Hb > 2,0 g/dL en 4 semaines (sauf en cas de transfusion sanguine ou de traitement par ASE), la dose de traitement devait être réduite d'un palier. Seule une réduction de dose pour cause d'érythroïèse excessive était recommandée au cours d'une période de 4 semaines. L'évaluation de l'ajustement de dose suivant était réalisée 4 semaines après puis à des intervalles de 4 semaines ensuite.

Posologie et ajustement de la dose de darbépoétine alfa (DA)

La posologie utilisée pour la DA était celle du RCP en vigueur en Europe. A partir de la semaine 36, le patient (ou un aidant) pouvait s'auto-administrer.

Dose initiale

La dose initiale était de 0,45 µg/kg de poids corporel en une injection/semaine, par voie IV ou SC ou une dose de 0,75 µg/kg de poids corporel en injection SC toutes les 2 semaines.

Ajustement de la dose

Si l'augmentation de l'hémoglobine n'était pas adéquate (moins de 1,0 g/dL sur 4 semaines), la dose était augmentée d'environ 25%. Au cours de la phase correctrice, les augmentations de dose ne devaient pas être faites plus d'une fois toutes les 4 semaines. Au cours de la phase d'entretien, les changements de dose ne devaient pas être réalisés plus fréquemment qu'une fois toutes les 2 semaines.

Si l'augmentation de l'Hb était supérieure à 2,0 g/dL sur 4 semaines, la dose devait être réduite d'environ 25%.

Les patients nécessitant une dialyse temporaire ou permanente étaient autorisés à continuer l'étude. Tous types de dialyse étaient autorisés. Les patients devaient continuer à prendre les mêmes doses de traitement que celles prises avant l'initiation de la dialyse.

Arrêt de traitement

Les motifs d'arrêt du traitement étaient les suivants :

- Retrait du consentement du patient,
- Décision du praticien dans l'intérêt du patient,
- Non-observance importante aux procédures de l'étude, telle qu'évaluée par l'investigateur principal et/ou le sponsor
- Grossesse,
- Pour les patients traités par roxadustat : recours à second traitement de secours par darbépoétine alfa (selon les critères d'éligibilité au traitement de secours)
- Greffe d'organe.

Après la période de traitement, les patients entraient dans une période de suivi post-traitement d'une durée de 4 semaines.

Les patients ayant arrêté leur traitement prématurément devaient terminer les 2 visites de fin de traitement et la visite de fin d'étude. Les patients étaient ensuite suivis tous les 6 mois pour vérifier leur statut vital et la survenue d'événements indésirables graves ou d'événements de type cardiovasculaire et thromboembolique jusqu'à leur fin théorique de participation à la période de suivi de l'étude ou jusqu'à retrait du consentement.

Traitements concomitants

- **La supplémentation en fer par voie orale était recommandée à la dose journalière de 200 mg** dans l'étude (sauf si le patient était intolérant à cette voie d'administration) et, à ce titre, ne constituait pas un traitement de secours.

- Compte tenu de l'augmentation des niveaux plasmatiques de statines observés avec le traitement par roxadustat, il a été proposé une dose quotidienne maximum de statines à ne pas dépasser chez les patients du groupe roxadustat traités de façon concomitante avec des statines (simvastatine, atorvastatine, rosuvastatine, fluvastatine, pravastatine et pitavastatine).

- Les traitements concomitants non autorisés ont été :

- Traitement par ASE au cours de la période de traitement, en dehors du traitement de secours entrant dans le cadre de l'étude,

- Les agents chélateurs du fer : à partir de 4 semaines précédant la randomisation jusqu'à la visite de sortie d'étude,
- Les androgènes : entre la randomisation et la visite de fin d'étude,
- Traitement par dapsons (quelle que soit la dose) ou traitement chronique par paracétamol (> 2,0 g/jour) entre la randomisation et la visite de fin d'étude,
- Tout autre inhibiteur de prolyl-hydroxylases du facteur induit par l'hypoxie (HIF-PHI) jusqu'à la visite de sortie d'étude.

Traitement de secours

Les traitements de secours autorisés ont été :

- Les transfusions sanguines : en cas d'événement aigu ou de perte sanguine sévère, ou en présence de symptômes d'anémie modérée à sévère. Le traitement à l'étude pouvait être continué ;
- Le traitement par agent stimulant l'érythropoïèse (darbépoétine alfa) :
 - Une Hb < 9,0 g/dL confirmé lors de 2 visites consécutives et
 - En cas de réponse inadéquate du taux d'hémoglobine malgré au moins 2 montées de dose de roxadustat dans les 8 dernières semaines ou l'atteinte de la dose maximum et
 - Dans l'objectif de réduire le risque d'alloimmunisation chez les patients éligibles à une greffe et/ou de réduire les risques liés aux transfusions sanguines.

Le patient pouvait rester dans l'étude malgré l'administration d'un traitement d'urgence avec darbéoétine alfa. En revanche, il ne pouvait pas être traité simultanément par roxadustat.

L'administration de fer par voie IV était possible dans les deux groupes de traitement :

- Patients traités par roxadustat (le traitement par roxadustat pouvait continuer pendant l'administration de fer IV) :
 - Réponse inadéquate à au moins 2 augmentations de dose consécutive ou atteinte de la dose maximale autorisée et,
 - Carence martiale marquée par un taux de ferritine < 100 ng/mL ou un TSAT < 20% ou une intolérance à une supplémentation en fer par voie orale.
- Patients traités par darbéoétine alfa : une supplémentation en fer par voie orale ou IV était nécessaire pour prévenir la carence martiale. L'administration par voie IV était autorisée seulement si :
 - Taux de ferritine < 100 ng/mL OU
 - TSAT < 20%

Critère de jugement principal (EMA)

Taux de répondeurs au traitement après 24 semaines (analyse sur la population PPS), la réponse étant définie par :

- Un taux d'hémoglobine $\geq 11,0$ g/dL et une augmentation $\geq 1,0$ g/dL depuis l'inclusion chez les patients avec une Hb > 8,0 g/dL à l'inclusion,

OU

- Une augmentation $\geq 2,0$ g/dL depuis l'inclusion chez les patients avec une Hb $\leq 8,0$ g/dL à l'inclusion,

évaluée au cours de 2 visites consécutives espacées d'au moins 5 jours au cours des 24 premières semaines de traitement sans recours à une thérapie de secours. L'analyse principale portait sur la population PPS.

Critères de jugement secondaires (risque alpha contrôlé)

Critères de jugement hiérarchisés (population ITT) :

1. Evolution de l'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne entre les semaines 28 à 36, sans recours à une thérapie de secours dans les 6 semaines précédant et au cours de ces 8 semaines d'évaluation (analyse de non-infériorité sur population PPS – modèle MMRM)
2. Evolution du taux de LDL cholestérol entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 12 à 28 (analyse de supériorité sur population FAS – modèle MMRM)

| | |
|---------------------------------------|---|
| | <ol style="list-style-type: none"> 3. Délai de recours à la 1^{ère} administration de fer par voie IV entre les semaines 1 à 36 (analyse de supériorité sur population FAS – régression de Cox et Kaplan-Meier) ; 4. Evolution du score d'activité physique (PF) de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et le score moyen des semaines 12 à 28 (analyse de supériorité – modèle MMRM) ; 5. Evolution du score de vitalité (VT) de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et le score moyen des semaines 12 à 28 (analyse de non-infériorité sur population PPS – modèle MMRM) ; 6. Evolution de la pression artérielle moyenne entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 20 à 28 (analyse de non-infériorité – modèle MMRM) ; 7. Événement et délai d'apparition de la première occurrence d'une hypertension artérielle (analyse de non-infériorité sur population PPS - régression de Cox et Kaplan-Meier). <p>Tous les autres critères de jugement secondaires ont été analysés sans contrôle du risque α.</p> |
| <p>Taille de l'échantillon</p> | <p>Afin de mettre en évidence une non-infériorité statistiquement significative du traitement par roxadustat comparé à la darbépoétine alfa sur le taux de répondeurs, avec une puissance de 98%, un risque α bilatéral = 0,05, une proportion identique de patients répondeurs dans les deux groupes estimées à au moins 80% et une marge de non-infériorité de 15% pour la différence de proportions, le nombre de sujets nécessaires était de 456 patients au sein de la population PPS (en prenant l'hypothèse que la population PPS constituait 80% de la population FAS). Si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95% de la différence entre roxadustat et la darbépoétine alfa était $> -0,15$, alors la non-infériorité était démontrée.</p> |

Populations d'analyse

- Population ITT constituée de tous les patients randomisés : population utilisée pour les analyses de sensibilité du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires ;
- Population FAS (Full Analysis Set) constituée de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et ayant au moins une évaluation disponible du taux d'hémoglobine post-traitement. Cette population a été utilisée pour l'analyse des critères de jugement d'efficacité ;
- Population PPS (Per Protocol Set) constituée de tous les patients randomisés ayant reçu au moins 2 semaines du traitement à l'étude avec des évaluations valides de l'hémoglobine, et sans déviations majeures au protocole. Cette population a également été utilisée pour l'analyse des critères de jugement d'efficacité ;
- Population de tolérance (Safety Analysis Set [SAF]) constituée de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du produit à l'étude.

Analyse des critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal a été évalué en utilisant un test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) de Mattinen & Nurminen ajusté selon les variables de stratification, au sein de la population PPS.

La non-infériorité du roxadustat comparé à la darbépoétine alfa était démontrée si les limites de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% des résultats observés étaient supérieures à la borne de non-infériorité fixée à -15%. Les intervalles de confiance à 95% du taux de répondeurs dans les deux groupes ont été calculés selon la méthode de Clopper-Pearson.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Afin de contrôler le risque alfa dû aux analyses multiples des critères secondaires, une procédure séquentielle hiérarchique a été utilisée pour tester l'efficacité du roxadustat comparé à la darbépoétine alfa sur les critères précités (cf. liste des critères présentées ci-avant) permettant de maintenir un risque $\alpha = 0,025$ pour chaque analyse. L'analyse des critères de jugement secondaires a été réalisée sur la population PPS pour tester la non-infériorité puis sur la population FAS pour tester la supériorité.

Principal amendement au protocole

Le protocole initial (v1.0) a fait l'objet d'un amendement majeur ayant donné lieu à une seconde version de protocole (v2.0). Les principaux changements ont concerné :

- Modification de la posologie : suppression de deux posologies prévues dans le protocole (2x/semaine et 1x/semaine) avec passage à la posologie 3x/semaine (les patients refusant étaient sortis de l'étude et entraient dans la période de suivi),
- Les patients traités par roxadustat ayant reçu au moins un traitement par ASE sous le protocole initial (v1.0) pouvait continuer l'étude. En cas de nouvelle nécessité d'un traitement par ASE sous le protocole v2.0, le patient arrête le traitement par roxadustat.

Les patients ayant débuté l'étude aux dosages 2x/semaine et 1x/semaine ont dû adapter leurs doses et la fréquence d'administration selon le protocole mis à place. Les patients déjà en phase d'entretien ont dû être titrés au nouveau dosage de 3x/semaine à la visite appropriée suivante et après signature du consentement mis à jour.

7.1.1.2 Résultats

► Répartition des patients

- **Etude DOLOMITES comparative versus darbépoétine alfa :**

Un total de 616 patients a été randomisé : 323 dans le groupe roxadustat (52,4%) et 293 dans le groupe darbépoétine alfa (47,6%).

Les arrêts de traitements ont été plus fréquents dans le groupe roxadustat que dans le groupe darbépoétine alfa (22,9% versus 19,8%), notamment ceux en raison d'un événement indésirable (4,3% versus 2,0%). Les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement ont été la sortie du patient (6,8 vs 5,8%), le décès (5,9% vs 6,5%) et les événements indésirables.

Par ailleurs, 50 patients (15,5%) du groupe roxadustat et 41 patients (14,0%) des patients du groupe darbépoétine alfa ont arrêté l'étude. Les causes les plus fréquentes incluaient le décès du patient (7,1% vs. 6,5%) et le retrait du patient (5,9% vs. 5,1%).

- **Résultats groupés des études comparatives versus placebo :**

Au total 4 270 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude : 2 386 patients dans le groupe roxadustat et 1 884 dans le groupe placebo.

Une proportion plus importante de patients dans le groupe placebo (59,2%) a arrêté le traitement que dans le groupe roxadustat (37,8%). Néanmoins il a été rapporté davantage d'arrêt en raison d'un événement indésirable dans le groupe roxadustat (6,3% versus 4,4%). Les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement dans les deux groupes ont été les événements indésirables et la sortie/décision du patient.

Tableau 3. Répartition des patients et principales causes d'arrêt dans les 4 études réalisées chez les patients non dialysés.

| Catégories | Nombre de patients (%) | | | | | | | | | |
|--|------------------------|---------------|----------------|---------------|------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Etudes vs. Placebo | | | | | | | | Etude vs. ASE | |
| | Etudes | | | | | | Groupement NDD (SAF) | | Etude DOLOMITES (SAF) | |
| | ALPS (SAF) | | ANDES (ITT) | | OLYMPUS (ITT) | | | | | |
| | Roxa | Placebo | Roxa | Placebo | Roxa | Placebo | Roxa | Placebo | Roxa | DA |
| Population d'analyse de la tolérance | 391 | 203 | 611 | 305 | 1384 | 1376 | 2386 | 1884 | 323 | 293 |
| Terminé | 245 (62,7) | 89 (43,8) | 349 (56,7) | 98 (32,0) | 885 (63,9) | 575 (41,8) | 1485 (62,2) | 769 (40,8) | 55 (17,0) | 34 (11,6) |
| En cours | NA | | NA | | NA | | NA | | 194 (60,1) | 201 (68,6) |
| Sortie d'étude | 119 (30,4) | 71 (35,0) | ND | | 84 (6,1) | 130 (9,4) | ND | | 50 (15,5) | 41 (14,0) |
| Arrêt de traitement | 146 (37,3) | 114 (56,2) | 267 (43,3) | 208 (68,0) | 499 (36,1) | 801 (58,2) | 901 (37,8) | 1115 (59,2) | 74 (22,9) | 58 (19,8) |
| Raison principale d'arrêt de traitement | | | | | | | | | | |
| Événement indésirable | 21 (5,4) | 9 (4,4) | 47 (7,6) | 19 (6,2) | 79 (5,7) | 52 (3,8) | 150 (6,3) | 83 (4,4) | 14 (4,3) | 6 (2,0) |
| Progression de la maladie | 1 (0,3) | 0 | ND | | ND | | ND | | 6 (1,9) | 7 (2,4) |
| Décès | 39 (10,0) | 16 (7,6) | 38 (6,2) | 11 (3,6) | ND | | 81 (3,4) | 30 (1,6) | 19 (5,9) | 19 (6,5) |
| Manque d'efficacité | 3 (0,8) | 26 (12,8) | 2 (0,3) | 43 (14,1) | ND | | 7 (0,3) | 74 (3,9) | 2 (0,6) | 1 (0,3) |
| Perdu de vue | 5 (1,3) | 1 (0,5) | 28 (4,5) | 7 (2,3) | 3 (0,2) | 2 (0,1) | 33 (1,4) | 8 (0,4) | 1 (0,3) | 3 (1,0) |
| Sortie du patient | 58 (14,8) | 52 (25,6) | 83 (13,5) | 89 (29,1) | Non évalué | | 143 (6,0) | 143 (7,6) | 22 (6,8) | 17 (5,8) |
| Sur décision patient | ND | | ND | | 250 (18,1) | 390 (28,3) | 250 (10,5) | 390 (20,7) | ND | |
| Décision du médecin | 7 (1,8) | 8 (3,9) | 16 (2,6) | 17 (5,6) | ND | | 49 (2,1) | 67 (3,6) | 6 (1,9) | 4 (1,4) |
| Développement de critères d'arrêt spécifiques | ND | | ND | | 76 (5,5) | 252 (18,3) | 76 (3,2) | 252 (13,4) | ND | |

| Catégories | Nombre de patients (%) | | | | | | | | | |
|--------------------------|------------------------|------------|-------------|------------|---------------|-------------|----------------------|-------------|-----------------|------------|
| | Etudes vs. Placebo | | | | | | | | Etude vs. ASE | |
| | Etudes | | | | | | Groupement NDD (SAF) | | Etude | |
| | ALPS (SAF) | | ANDES (ITT) | | OLYMPUS (ITT) | | | | DOLOMITES (SAF) | |
| Roxa | Placebo | Roxa | Placebo | Roxa | Placebo | Roxa | Placebo | Roxa | DA | |
| Transplantation rénale | Non évalué | | 8 (1,3) | 4 (1,3) | ND | | 24 (1,0) | 9 (0,5) | ND | |
| Dialyse | ND | | 22 (3,6) | 8 (2,6) | ND | | ND | ND | NE | |
| Initiation d'une dialyse | ND | | ND | | ND | | 23 (1,0) | 11 (0,6) | ND | |
| Autre | 6 (1,5) | 2 (1,0) | 13 (2,1) | 4 (1,3) | 82 (5,9) | 93 (6,8) | 28 (1,2) | 13 (0,7) | 1 (0,3) | 1 (0,3) |

* NA = non applicable ; ND = non déterminé

► Populations d'analyses

Les effectifs des différentes populations d'analyses pour chacune des études sont présentés dans le Tableau 4 ci-après.

• Etude DOLOMITES comparative versus darbépoéatine alfa :

Tous les patients randomisés dans l'étude (population ITT) ont été inclus dans la population de tolérance (SAF). Seuls 2 patients ont été exclus pour constituer la population FAS.

Au total 11,5% (n=37/323) des patients du groupe roxadustat contre 6,8% (n=20/293) de ceux du groupe darbépoéatine alfa ont été exclus pour constituer la population PPS¹⁰. Les principales causes d'exclusion ont été l'administration concomitante d'un traitement médicamenteux non autorisés et affectant l'efficacité du traitement (2,5% des patients du groupe roxadustat et 1,4% des patients du groupe comparateur) et d'autres causes ayant conduit à l'exclusion des patients (respectivement 2,8% et 2,1% des patients).

• Etudes comparatives versus placebo :

Sur le groupement de patients non dialysés, peu de patients de la population ITT ont été exclus pour constituer la population de tolérance et la population FAS ($\leq 1\%$).

Un total de 12,7% (n=300) des patients du groupe roxadustat et 15,4% (n=288) des patients du groupe placebo ont été exclus sur la base des critères d'exclusion prédéfinis au protocole et ont constitué la population Per Protocol (PPS). Les causes les plus fréquentes d'exclusion ont été :

- Administration du mauvais traitement ou d'une dose de traitement erronée pour 30,4% des patients traités par roxadustat et 22,2% des patients traités par placebo (étude ALPS),
- Utilisation d'un traitement médicamenteux non autorisé pour respectivement 8,9% et 13,7% des patients des groupes roxadustat et placebo et déviation opérationnelle pour respectivement 12,0% et 8,5% des patients (étude ANDES)
- Violation des critères d'inclusion ou d'exclusion pour 11,2% et 11,1% des groupes roxadustat et placebo.

Tableau 4. Populations d'analyse des études réalisées chez les patients non dialysés

| Populations d'analyse | Nombre de patients (%) | | | | | | | | | |
|-------------------------------|------------------------|--------------|---------------|---------------|----------------|----------------|------------------|----------------|---------------|--------------|
| | Etudes vs. Placebo | | | | | | | | Etude vs. ASE | |
| | Etudes | | | | | | Regroupement NDD | | Etude | |
| | ALPS | | ANDES | | OLYMPUS | | | | DOLOMITES | |
| Roxa | Placebo | Roxa | Placebo | Roxa | Placebo | Roxa | Placebo | Roxa | DA | |
| Population ITT | 391 (100) | 203 (100) | 616 (100) | 306 (100) | 1393 (100) | 1388 (100) | 2391 (100) | 1886 (100) | 323 (100) | 293 (100) |
| Population de tolérance (SAF) | 391 (100) | 203 (100) | 611 (99,2) | 305 (99,7) | 1384 (99,4) | 1376 (99,1) | 2386 (99,8) | 1884 (99,9) | 323 (100) | 293 (100) |

¹⁰ Population constituée de tous les patients randomisés ayant reçu au moins 2 semaines du traitement à l'étude avec des évaluations valides de l'hémoglobine et sans déviation majeure au protocole.

| Populations d'analyse | Nombre de patients (%) | | | | | | | | | |
|-----------------------|------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|------------------|----------------|---------------|---------------|
| | Etudes vs. Placebo | | | | | | | | Etude vs. ASE | |
| | Etudes | | | | | | Regroupement NDD | | Etude | |
| | ALPS | | ANDES | | OLYMPUS | | | | DOLOMITES | |
| Roxa | Placebo | Roxa | Placebo | Roxa | Placebo | Roxa | Placebo | Roxa | DA | |
| Population FAS | 389 (99,5) | 203 (100) | 608 (98,7) | 305 (99,7) | 1371 (98,4) | 1357 (97,8) | 2368 (99,0) | 1865 (98,9) | 322 (99,7) | 292 (99,7) |
| Population PP | 359 (91,8) | 183 (90,1) | 561 (91,1) | 281 (91,8) | 1148 (82,4) | 1113 (80,2) | 2068 (86,5) | 1577 (83,6) | 286 (88,5) | 273 (93,2) |

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques générales des patients, de la MRC et de l'anémie sont présentées dans le tableau ci-dessous.

- **Etude DOLOMITES comparative versus darbépoétine alfa :**

Près de la moitié des patients étaient des femmes. L'âge moyen était d'environ 66 ans, avec une majorité de patients âgés de plus de 65 ans (60,7% dans le groupe roxadustat et 62,4% dans le groupe darbépoétine alfa).

La majorité des patients avaient une IRC de stade 4 ou 5 (78% dans les 2 groupes). Le débit de filtration glomérulaire estimé médian était de 17,50 mL/min/1,73 m² dans le groupe roxadustat et de 18,50 mL/min/1,73 m² dans le groupe darbépoétine alfa. Les taux d'hémoglobine moyens étaient de 9,55 g/dL dans les deux groupes.

Les patients des deux groupes n'étaient pas totalement équilibrés sur certains paramètres d'intérêt : taux de hs-CRP supérieur à la limite supérieure de la normale (34,7% dans le groupe roxadustat versus 39,6% dans le groupe DA) et présence d'une carence martiale (respectivement 15,8% versus 21,8%).

- **Etudes comparatives versus placebo :**

Les caractéristiques des patients n'étaient pas totalement homogènes dans les 3 études. Dans la population groupée des patients non dialysés, l'âge moyen était d'environ 62 ans, avec une majorité de patients âgés de moins de 65 ans (54,1% dans le groupe roxadustat et 52,2% dans le groupe darbépoétine alfa).

La majorité des patients avaient une IRC de stade 4 ou 5 (près de 82% au total). Le débit de filtration glomérulaire estimé médian était de 16,87 mL/min/1,73 m² dans le groupe roxadustat et de 17,05 mL/min/1,73 m² dans le groupe darbépoétine alfa. Les taux d'hémoglobine moyens étaient de 9,1 g/dL dans les deux groupes.

Environ 40% des patients de chaque groupe étaient considérés en carence martiale à l'inclusion.

Tableau 5. Caractéristiques des patients à l'inclusion - Patients non dialysés

| Catégories | Etudes vs. Placebo | | | | | | | | Etude vs. ASE | |
|--------------------------------|--------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | Etudes | | | | | | Pool NDD (SAF) | | Etude | |
| | ALPS (SAF) | | ANDES (SAF) | | OLYMPUS (ITT) | | | | DOLOMITES (SAF) | |
| | Roxa n=391 | Placebo n=203 | Roxa n=611 | Placebo n=305 | Roxa n=1384 | Placebo n=1377 | Roxa n=2386 | Placebo n=1884 | Roxa n=323 | DA n=293 |
| Sexe, n (%) | | | | | | | | | | |
| Homme | 169 (43,2) | 99 (48,8) | 240 (39,3) | 130 (42,6) | 564 (40,8) | 603 (43,8) | 973 (40,8) | 831 (44,1) | 145 (44,9) | 129 (44,0) |
| Age (années) | | | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 60,6 (13,5) | 61,7 (13,8) | 65,0 (12,57) | 64,8 (13,20) | 60,9 (14,67) | 62,4 (14,14) | 61,9 (14,09) | 62,7 (13,98) | 66,8 (13,6) | 65,7 (14,4) |
| Intervalle d'âge, n (%) | | | | | | | | | | |
| 65 – 74 ans | 108 (27,6) | 55 (27,1) | 190 (31,1) | 79 (25,9) | 321 (23,2) | 350 (25,4) | 619 (25,9) | 484 (25,7) | 83 (25,7) | 85 (29,0) |
| ≥ 75 ans | 58 (14,8) | 38 (18,7) | 152 (24,9) | 81 (26,6) | 267 (19,3) | 297 (21,6) | 477 (20,0) | 416 (22,1) | 113 (35,0) | 98 (33,4) |
| Poids (kg) | | | | | | | | | | |

| Catégories | Etudes vs. Placebo | | | | | | | | Etude vs. ASE | |
|--|--------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Etudes | | | | | | Pool NDD (SAF) | | Etude DOLOMITES (SAF) | |
| | ALPS (SAF) | | ANDES (SAF) | | OLYMPUS (ITT) | | | | | |
| | Roxa n=391 | Placebo n=203 | Roxa n=611 | Placebo n=305 | Roxa n=1384 | Placebo n=1377 | Roxa n=2386 | Placebo n=1884 | Roxa n=323 | DA n=293 |
| Moyenne (ET) | 73,86 (16,49) | 76,50 (16,51) | 71,32 (19,44) | 71,23 (18,37) | 69,9 (18,46) | 70,6 (18,84) | 70,91 (18,46) | 71,32 (18,61) | 76,90 (16,33) | 78,39 (17,68) |
| IMC (kg/m²) | | | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 27,06 (5,53) | 27,63 (5,51) | 27,45 (6,33) | 27,29 (6,02) | 26,68 (6,01) ‡ | 26,85 (6,12) ‡ | 26,94 (6,02) ‡ | 27,01 (6,05) ‡ | 27,95 (5,76) | 28,74 (6,06) |
| Groupe phénotypique, n (%) | | | | | | | | | | |
| Caucasien | 335 (85,7) | 182 (89,7) | 176 (28,8) | 99 (32,5) | 623 (45,0) | 611 (44,4) | 1134 (47,5) | 892 (47,3) | 306 (94,7) | 281 (95,9) |
| Africain/afro-américain | 10 (2,6) | 3 (1,5) | 75 (12,3) | 28 (9,2) | 112 (8,1) | 115 (8,4) | 197 (8,3) | 146 (7,7) | 8 (2,5) | 2 (0,7) |
| Asiatique | 9 (2,3) | 0 | 306 (50,1) | 150 (49,2) | 544 (39,3) | 538 (39,1) | 859 (36,0) | 687 (36,5) | 9 (2,8) | 10 (3,4) |
| Stade d'IRC, n (%) | | | | | | | | | | |
| Stade 3 | 83 (21,2) | 52 (25,6) | 129 (21,1) | 65 (21,3) | 256 (18,5) | 255 (18,5) | 428 (17,9) | 351 (18,6) | 72 (22,3) | 62 (21,2) |
| Stade 4 | 161 (41,2) | 80 (39,4) | 292 (47,8) | 146 (47,9) | 534 (38,6) | 520 (37,8) | 953 (39,9) | 724 (38,4) | 155 (48,0) | 143 (48,8) |
| Stade 5 | 147 (37,6) | 71 (35,0) | 195 (31,9) | 95 (31,1) | 591 (42,7) | 598 (43,4) | 1005 (42,2) | 809 (42,9) | 96 (29,7) | 88 (30,0) |
| Etiologies d'IRC les plus fréquentes, n (%) | | | | | | | | | | |
| Néphropathie diabétique | 109 (27,9) | 66 (32,5) | 357 (58,4) | 165 (54,1) | 614 (44,9) | 602 (44,2) | 1080 (45,3) | 832 (44,2) | 109 (33,7) | 98 (33,4) |
| Néphropathie hypertensive | 116 (29,7) | 58 (28,6) | 259 (42,4) | 131 (43,0) | 207 (15,2) | 192 (14,1) | 582 (24,4) | 381 (20,2) | 92 (28,5) | 87 (29,7) |
| DFGe (mL/min/1,73 m²) | | | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 16,5 (10,2) | 17,2 (11,7) | 21,84 (11,51) | 22,39 (11,43) | 19,69 (11,74) | 19,95 (11,75) | 19,72 (11,55) | 20,06 (11,76) | 20,31 (11,49) | 20,34 (10,73) |
| hs-CRP, n (%) | | | | | | | | | | |
| ≤ LSN | 245 (63,1) | 135 (66,8) | 453 (74,1) | 223 (73,1) | 520 (37,6) | 497 (36,1) | 1218 (51,0) | 855 (45,4) | 209 (65,3) | 177 (60,4) |
| > LSN | 143 (36,9) | 67 (33,2) | 156 (25,5) | 81 (26,6) | 227 (16,4) | 209 (15,2) | 526 (22,0) | 357 (18,9) | 111 (34,7) | 116 (39,6) |
| Hémoglobine (g/dL) | | | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 9,08 (0,76) | 9,10 (0,72) | 9,09 (0,75) | 9,09 (0,69) | 9,11 (0,73) | 9,10 (0,74) | 9,10 (0,74) | 9,10 (0,73) | 9,55 (0,75) | 9,55 (0,69) |
| Carence martiale à l'inclusion, n (%) | | | | | | | | | | |
| Ferritine ≥ 100 ng/mL et TSAT ≥ 20% | 204 (52,2) | 109 (53,7) | 369 (60,4) | 170 (55,7) | 809 (58,5) | 799 (58,0) | 1429 (59,9) | 1126 (59,8) | 182 (56,3) | 152 (51,9) |
| Ferritine < 100 ng/mL et/ou TSAT < 20% | ND | ND | 241 (39,6) | 134 (43,9) | 575 (41,5) | 578 (42,0) | 956 (40,1) | 755 (40,1) | 51 (15,8) | 64 (21,8) |
| LDL Cholestérol (mg/dL) | | | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 115,4 (49,7) | 111,5 (44,2) | 97,74 (39,09) | 96,39 (40,06) | 94,50 (ND) | 92,52 (ND) | 99,0 (44,2) | 95,5 (42,4) | 100,6 (40,0) | 102,8 (39,8) |
| Médiane | 108,3 | 105,2 | 92,00 | 89,00 | ND | | 92,0 | 89,3 | 94,2 | 98,4 |
| Score d'activité physique du questionnaire SF-36 (SF-36 PF) | | | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 40,1 (9,7) | 38,6 (9,8) | 41,16 (10,12) | 41,35 (10,07) | 39,31 (ND) | 39,15 (ND) | 39,96 (10,12) | 39,46 (10,28) | 38,5 (10,1) | 38,8 (10,6) |
| Score de vitalité du questionnaire SF-36 (SF-36 VT) | | | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 45,9 (10,2) | 44,3 (9,7) | 48,19 (10,15) | 47,62 (9,77) | 46,87 (ND) | 47,04 (ND) | 47,06 (9,99) | 46,86 (10,05) | 43,6 (9,2) | 44,7 (10,2) |
| Pression artérielle moyenne (mmHg) | | | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 96,07 (8,82) | 96,23 (8,50) | 92,16 (8,54) | 91,53 (8,08) | 94,45 (8,60) | 94,56 (8,69) | 94,12 (8,70) | 94,24 (8,67) | 95,64 (9,74) | 96,01 (9,16) |

► Résultats sur le critère principal de jugement : taux de répondeurs au traitement à 24 semaines

• Etude DOLOMITES comparative versus darbépoétine alfa

La proportion de patients répondeurs¹¹ au cours des 24 premières semaines de traitement a été de 89,5% dans le groupe roxadustat et de 78,0% dans le groupe DA, soit une différence de 11,5% IC95% [5,7-17,4] (population PPS). Conformément au protocole, la **non-infériorité** du roxadustat par rapport à la DA a ainsi été démontrée (marge de non-infériorité de -15%).

Ces résultats ont été confortés par l'analyse dans la population FAS (différence de 10,7% IC95% [5,0-16,5]).

L'hypothèse de supériorité n'a pas été testée (non prévue au protocole).

Tableau 6. Résultats du critère de jugement principal (taux de répondeurs durant les 24 premières semaines de traitement) chez les patients non dialysés de l'étude DOLOMITES (population PP)

| Catégories | Etude vs. ASE | |
|---|-----------------------|-------------|
| | Etude DOLOMITES (PPS) | |
| | Roxadustat (n=286) | DA* (n=273) |
| Répondeurs, n (%) | 256 (89,5%) | 213 (78,0%) |
| Différence taux de répondeurs (roxadustat - DA) (%) | 11,51% | |
| IC 95% | 5,66 ; 17,36 | |
| P | Non évalué | |

* Darbépoétine alfa

• Etudes comparatives versus placebo :

Dans l'ensemble des études comparatives versus placebo, la proportion de patients répondeurs au cours des 24 premières semaines de traitement sans prise de traitement de secours a été supérieure dans le groupe roxadustat comparé au groupe placebo avec, selon l'étude, un taux compris entre 77,0% et 86,0% dans les groupes roxadustat versus entre 6,6% et 9,9% dans les groupes placebo (p<0,001 ou p< 0,0001 selon l'étude). Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 7 : Résultats du critère de jugement principal (taux de répondeurs durant les 24 premières semaines de traitement) chez les patients non dialysés

| Catégories | Etudes vs. placebo | | | | | | | |
|--|--------------------|---------------|------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Etudes | | | | | | Pool NDD (FAS) | |
| | ALPS (FAS) | | ANDES (FAS) | | OLYMPUS (FAS) | | | |
| | Roxa n=389 | Placebo n=203 | Roxa n=608 | Placebo n=305 | Roxa n=1371 | Placebo n=1357 | Roxa n=2368 | Placebo n=1865 |
| Répondeurs, n (%) | 308 (79,2%) | 20 (9,9%) | 523 (86,0%) | 20 (6,6%) | 1055 (77,0%) | 115 (8,5%) | 1899 (80,2%) | 163 (8,7%) |
| Différence taux de répondeurs (roxadustat vs. comparateur) | 69,3 | | 79,5 | | - | | 71,5 | |
| IC 95% | [63,6 ; 75,1] | | [75,55 ; 83,38] | | - | | [69,40 ; 73,51] | |
| P | p < 0,001 | | p < 0,001 | | - | | p < 0,001 | |
| Odds ratio (roxadustat vs. comparateur) | OR=34,74 | | OR=77,56 | | RR=9,12 | | OR=40,49 | |
| IC 95% | [20,48 ; 58,93] | | [44,73 ; 134,48] | | [7,63 ; 10,89] | | [33,01 ; 49,67] | |
| P | p < 0,001 | | p < 0,0001 | | p < 0,001 | | p < 0,0001 | |

¹¹ Répondeurs définis par :

- Un taux d'hémoglobine \geq 11,0 g/dL et une augmentation \geq 1,0 g/dL depuis l'inclusion chez les patients avec une Hb $>$ 8,0 g/dL à l'inclusion,

OU

- Une augmentation \geq 2,0 g/dL depuis l'inclusion chez les patients avec une Hb \leq 8,0 g/dL à l'inclusion évaluée au cours de 2 visites consécutives espacées d'au moins 5 jours au cours des 24 premières semaines de traitement sans recours à une thérapie de secours (transfusion sanguine, ASE ou administration de fer par voie IV).

► Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

• Etude DOLOMITES comparative versus darbépoétine alfa

Les principaux résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés dans le Tableau 8 ci-dessous.

Conformément aux hypothèses prédéfinies dans le protocole :

- la non-infériorité du roxadustat par rapport à la DA a été démontrée en termes de variation de l'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 28 à 36, avec une différence moyenne de 0,015 g/dL (IC95% : -0,131 ; 0,162) entre les groupes¹². Le taux d'Hb était respectivement de 9,547 g/dL et 9,544 g/dL à l'inclusion et respectivement de 11,431 g/dL et 11,390 g/dL entre les semaines 28 à 36.
- la supériorité du roxadustat par rapport à la DA a été démontrée en termes d'évolution du taux de LDL-c entre l'inclusion et les semaines 12 à 28 (différence moyenne de -0,40 mmol/L en faveur du roxadustat),
- la supériorité du roxadustat par rapport à la DA a été démontrée en termes de délai de recours à l'administration de fer intraveineux sur les 36 premières semaines (HR=0,46, soit une réduction de 54%),
- la non-infériorité du roxadustat par rapport à la DA a été démontrée également en termes de de variation des scores d'activité physique (PF) et de vitalité (VT) de l'échelle SF-36¹³, de variation de la pression artérielle¹⁴ (différence entre les groupes de -0,42 mmHg) et de délai de survenue d'une hypertension artérielle¹⁵.

La supériorité du roxadustat n'ayant pas été démontrée sur le critère « variation de la pression artérielle », la séquence d'analyse a été interrompue.

Tableau 8 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude DOLOMITES chez les patients non dialysés

| Critères d'efficacité | Population | Etude DOLOMITES Roxadustat vs Darbépoétine alfa N=323 vs. 293 | |
|---|------------|--|--|
| Variation de l'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 28 à 36 (g/dL) Différence [IC95%] | PP | [1]* +1,85 vs +1,84 0,015 [-0,132 ; -0,161] | Non-infériorité démontrée |
| Evolution du taux de LDL-c entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 12 à 28 (mmol/L) Différence [IC95%] | FAS | [2] -0,35 vs 0,05 -0,40 [-0,51 ; -0,30] | Supériorité démontrée p< 0,001 |
| Délai de recours à l'administration de fer intraveineux entre les semaines 1 et 36 ** HR [IC95%] | FAS | [3] 9,9 vs 20,6 0,46 [0,27 ; 0,80] | Supériorité démontrée p= 0,004 |
| Variation du score d'activité physique (PF) de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et le score moyen des semaines 12 à 28 (points) Différence [IC95%] | PP | [4] 0,91 vs 2,06 -1,28 [-2,42 ; -0,14] | Non-infériorité démontrée |
| Variation du score de vitalité (VT) de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et la moyenne des semaines 12 à 28 (points) Différence [IC95%] | PP | [5] 4,09 vs 3,88 -0,42 [-1,6 ; -0,78] | Non-infériorité démontrée |

¹² Non-infériorité démontrée si borne inférieure de l'IC95% de la différence supérieure à la marge prédéfinie de > -0,75 g/dL.

¹³ Non-infériorité démontrée si borne inférieure de l'IC95% de la différence supérieure à la marge prédéfinie de - 3 points.

¹⁴ Non-infériorité démontrée si borne supérieure de l'IC95% de la différence inférieure à la marge prédéfinie de 1 mmHg.

¹⁵ Non-infériorité démontrée si borne supérieure de l'IC95% du HR inférieure à la marge prédéfinie de 1,3.

| Critères d'efficacité | Population | Etude DOLOMITES Roxadustat vs Darbéoépine alfa N=323 vs. 293 | |
|--|------------|---|---|
| Variation de la pression artérielle entre l'inclusion et le score moyen des semaines 20 à 28 (mmHg) Différence [IC95%] | PP | [6] -0,372 [-1,587 ; 0,842] | Non-infériorité démontrée |
| Délai de survenue d'une 1 ^{ère} hypertension artérielle entre les semaines 1 à 36 (mmHg) (/100 patient-années) HR [IC95%] | PP | [7] 30.0 vs 34.5 0,83 [0,56 ; 1,22] | Non-infériorité démontrée |
| Variation de la pression artérielle entre l'inclusion et le score moyen des semaines 20 à 28 (mmHg) Différence [IC95%] | FAS | [8] -0,136 [-1,299 ; 1,026] | Supériorité non démontrée <u>Arrêt de la séquence d'analyses</u> |

*Les nombres indiqués entre crochets représentent l'ordre dans la séquence de tests prédéfinie.

** Taux d'incidence pour 100 patient-années à risque

- **Etudes comparatives versus placebo :**

Les résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés des études ALPS, ANDES et OLYMPUS versus placebo sont présentés dans le Tableau 9 ci-après.

Tableau 9. Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés chez les patients non dialysés dans les études comparatives versus placebo

| Critères d'efficacité | Etudes vs. placebo | | |
|---|--|---|--|
| | ALPS N=389 vs 203 | ANDES N=616 vs 306 | OLYMPUS N=1384 vs 1377 |
| Efficacité sur le taux d'hémoglobine | | | |
| Variation de l'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 28 à 36 (g/dL) Différence [IC95%] | [1]* 2,07 vs 0,47 1,6 [1,4, 1,8] Supériorité | [1] 2,02 vs 0,20 1,9 [1,7,2,0] Supériorité | - |
| Variation de l'Hb entre l'inclusion et les semaines 28-52 chez les patients avec CRP > LSN (g/dL) Différence [IC95%] | - | [2] 2,0 vs 0,18 1,9 [1,7, 2,1] Supériorité | [3] 1,75 vs 0,62 1,1 [0,9, 1,4] Supériorité |
| Proportion de patients avec une Hb ≥ 10 g/dL entre les semaines 28 et 36 (%) HR [IC95%] | - | [3] 76,8 vs 18,4 15,5 [10,8, 22,2] Supériorité | - |
| Pourcentage de temps avec une Hb ≥10 g/dL entre les semaines 28 et 52 (%) Différence [IC95%] | - | - | [1] 0,82 vs 0,33 0,50 [0,47, 0,52] Supériorité |
| Pourcentage de temps avec une Hb comprise entre 10 et 12 g/dL entre les semaines 28 et 52 (%) Différence [IC95%] | - | - | [2] 0,70 vs 0,28 0,42 [0,40, 0,45] Supériorité |
| Proportion de patients avec une Hb ≥ 10 g/dL entre les semaines 28 et 36 (%) selon la fréquence d'administration Différence [IC95%] | - | Supériorité pour les 3 schémas d'administration 1x/semaine, 2x/semaine et 3x/semaines | - |
| Efficacité sur le LDL cholestérol | | | |
| Variation du taux de LDL cholestérol entre l'inclusion et la valeur moyenne des S 12 à 28 (mmol/L) Différence [IC95%] | [2] -0,60 vs 0,15 -0,71 [-0,83, -0,57] Supériorité | [5] -0,48 vs 0,01 -0,48 [-0,53, -0,36] Supériorité | [4] -0,38 vs - 0,02 -0,36 [-0,42, -0,29] Supériorité [24 sem.] |
| Recours à un traitement de secours ou à une transfusion sanguine | | | |

| Critères d'efficacité | Etudes vs. placebo | | |
|--|--|---|---|
| | ALPS N=389 vs 203 | ANDES N=616 vs 306 | OLYMPUS N=1384 vs 1377 |
| Délai de recours à un traitement de secours (pour 100 patient-années) | [3] 14,6 vs 59,6 Supériorité | [6] 10,2 vs 38,1 0,19 [0,14, 0,28] Supériorité | [5a] 11,9 vs 39,8 0,26 [0,23, 0,31] Supériorité |
| Délai de recours à une transfusion de globules rouges | - | [9] Exploratoire | [5b] 8,0 vs 19,6 0,37 [0,30, 0,44] Supériorité |
| Résultats déclarés par les patients (PRO) | | | |
| Variation du score de vitalité (VT) de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et la moyenne des semaines 12 à 28 (points) Différence [IC95%] | [4] 2,42 vs 1,69 1,13 [-0,19 ; 2,4] Supériorité non démontrée [arrêt de la séquence de test] | [7] 1,90 vs 1,02 1,22 [0,15 ; 2,3] Supériorité | [6] 1,59 vs 1,15 0,44 [-0,11 ; 0,99] Supériorité non démontrée [arrêt de la séquence de test] |
| Effet sur le déclin de la fonction rénale | | | |
| Taux de variation du DFGe au fil du temps, ajusté en fonction du DFGe à l'inclusion, censuré au moment de la dialyse chronique ou de la transplantation rénale (ml/min/1.73 m2) Différence [IC95%] | - | [8] ? vs ? 2,53 [0,52 ; 4,6] Supériorité non démontrée (arrêt de la séquence de test) | [7] Exploratoire |

*Les nombres indiqués entre crochets représentent l'ordre dans la séquence de tests prédéfinie.

Les critères pour lesquels il est indiqué « exploratoire » font référence à l'arrêt de la séquence hiérarchisée de test pré-spécifiée au protocole pour cause de non-atteinte de la significativité statistique d'un test antérieure.

▀ Recours à un traitement de secours et à l'administration de fer IV (données exploratoires)

• Etude DOLOMITES versus darbépoétine alfa

Dans l'étude DOLOMITES, 6,2% des patients du groupe roxadustat et 12,7% des patients du groupe DA ont eu recours au fer IV, soit un taux d'incidence de 9,9 pour 100 patient-années versus 21,2 pour 100 patient-années.

D'après l'EPAR, le taux de recours à un traitement de secours (transfusions de globules rouges, et ASE uniquement pour les patients du groupe roxadustat) a été de 8,1 pour 100 patient-années dans le groupe roxadustat versus 6,4 pour 100 patient-années dans le groupe DA :

- transfusions sanguines : 6,2% des patients y ont eu recours dans le groupe roxadustat versus 6,5% dans le groupe DA,
- ESA : 2,2% des patients y ont eu recours dans le groupe roxadustat.

• Etudes versus placebo

Sur l'ensemble des études réalisées versus placebo, 8,9% des patients des groupes roxadustat et 31,1% des patients des groupes placebo ont eu recours à un traitement de secours (transfusions de GR, fer IV, ASE), soit un taux d'incidence de 10,4 pour 100 patient-années versus 41,0 pour 100 patient-années.

▀ Temps passé avec un taux d'hémoglobine > 12 g/dL

A noter que le temps moyen passé avec un taux d'hémoglobine > 12 g/dL ou > 13 g/dL a été globalement plus élevé dans les groupes roxadustat que les groupes comparateurs :

- taux d'hémoglobine > 12 g/dL
 - o étude DOMOLITES : 23,9% versus 20,34% du temps dans le groupe ASE ;
 - o étude ALPS : 18,78% versus 1,49% dans le groupe placebo (non évalué dans les autres études versus placebo).
- taux d'hémoglobine > 13 g/dL
 - o étude DOMOLITES : 3,65% versus 2,74% dans le groupe ASE ;
 - o étude ALPS : 2,63% versus 0,10% dans le groupe.

7.1.2 Etudes chez les patients dialysés

7.1.2.1 Méthode

Un résumé des principaux éléments de méthode des 4 études de phase 3 conduites chez les patients dialysés est présenté dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** ci-après.

Tableau 10. Principales caractéristiques des études de phase III réalisées chez les patients dialysés

| Caractéristiques des études | Etudes comparatives vs. ASE (EPO-α ou DA) | | | |
|--|---|------------------------------------|--|------------------------------------|
| Nom de l'étude | ROCKIES | HIMALAYAS | SIERRAS | PYRENEES |
| Ratio d'allocation | 1:1 | 1:1 | 1:1 | 1:1 |
| Type d'étude | Ouvert Non-infériorité | Ouvert Non-infériorité | Ouvert Non-infériorité | Ouvert Non-infériorité |
| Comparateur | ASE (EPO-α) | ASE (EPO-α) | ASE (EPO-α) | ASE (EPO-α ou DA) |
| Population de patients* | Patients dialysés incidents et stables | Patients dialysés incidents | Patients dialysés incidents et stables | Patients dialysés stables |
| Nombre de patients inclus | 2106 | 1043 | 741 | 836 |
| Durée de traitement | 52 semaines à 4 ans | 52 semaines à 3 ans | 52 semaines à 3 ans | 104 semaines |
| Objectif | Correction du taux d'Hb + Conversion ASE | Correction du taux d'Hb | Conversion ASE | Conversion ASE |
| Hémodialyse / dialyse péritonéale | X | X | X | X |
| Taux d'Hb à l'inclusion (g/dL) | <12,0 patients non traités par ASE : < 10,0 | ≤ 10,0 | ≤ 12,0 g/dL et : patients stables ≥ 9,0 Patients incidents** : ≥ 8,5 | ≥ 9,5 et ≤ 12,0 |
| Taux d'Hb cible en phase d'entretien (g/dL) | 10,0 – 12,0 | 10,0 – 12,0 | 11 | 10,0 – 12,0 |
| Critère d'inclusion : traitement par ASE avant l'inclusion | <p><u>PYRENEES</u> : traitement par ASE pendant ≥ 8 semaines (doses stables depuis ≥ 4 semaines)</p> <p><u>SIERRAS</u> : traitement par ASE pendant ≥ 8 semaines pour les patients dialysés stables et pendant ≥ 4 semaines pour les patients dialysés incidents.</p> <p><u>HIMALAYAS</u> : durée totale d'un traitement antérieur par ASE efficace ≤3 semaines au cours des 12 semaines précédentes l'inclusion (selon l'ASE, la dernière dose devait avoir été administré au moins 2 à 14 jours avant la période de screening)</p> <p><u>ROCKIES</u> : les patients étaient considérés comme naïfs de traitement par ASE s'ils n'avaient pas reçu d'ASE dans les 4 semaines précédant la randomisation.</p> | | | |
| Marqueurs bilan du fer à l'inclusion | Ferritine ≥ 50 ng/L TSAT ≥ 10% | Ferritine ≥ 100 ng/L TSAT ≥ 20% | Ferritine ≥ 100 ng/L TSAT ≥ 20%. | Ferritine ≥ 100 ng/L TSAT ≥ 20% |
| Critère de jugement principal | <p>- Evolution du taux d'Hb entre l'inclusion et la moyenne des semaines 28-36, sans prise de traitement de secours dans les 6 semaines précédentes et au cours de la période d'évaluation</p> <p>- <u>HIMALAYAS uniquement</u> : Taux de répondeurs au traitement après 24 semaines sans recours à une thérapie de secours dans les 6 semaines précédant l'évaluation (si Hb > 8,0 g/dL à l'inclusion, Hb ≥ 11,0 g/dL et augmentation depuis l'inclusion ≥ 1,0 g/dL OU si Hb ≤ 8,0 g/dL à l'inclusion : augmentation depuis l'inclusion ≥ 2,0 g/dL)</p> | | | |
| <p>ASE = agent stimulant l'érythropoïèse ; Hb = hémoglobine ; EPO-α = époétine alfa</p> <p>* Une dialyse était considérée comme stable quand initiée depuis au moins 4 mois au moment de la randomisation. Le pool de patients dialysés incidents comprenait les patients dont la dialyse a été initiée depuis au moins 2 semaines et moins de 4 mois au moment de la randomisation.</p> <p>** Patients ayant débuté la dialyse récemment (patients incidents)</p> | | | | |

7.1.2.1.1 Etude PYRENNEES

| En cours de publication | |
|---|---|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT02278341 (étude 1517-CL-0613 – PYRENNEES) |
| Objectif principal de l'étude | Evaluer l'efficacité du roxadustat comparé à une ASE (époétine alfa ou darbépoétine alfa) pour le traitement d'entretien de l'anémie chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale sous dialyse stable |
| Type d'étude | <p>Etude de phase 3, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, comparative versus darbépoétine alfa ou époétine alfa</p> <p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir roxadustat ou un ASE (époétine alfa ou darbépoétine alfa), selon les critères de stratification suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement antérieur par ASE (époétine alfa versus darbépoétine alfa), - Région géographique (région A [Europe occidentale] versus. région B [Europe orientale et centrale], - Antécédents de maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou thromboemboliques (Oui versus Non), - Dose hebdomadaire moyenne prescrite d'ASE au cours des 4 semaines précédant la randomisation (≤ 200 UI/kg d'époétine alfa ou ≤ 1 μg/kg de darbépoétine alfa versus > 200 UI/kg d'époétine alfa ou > 1 μg/kg de darbépoétine alfa), - Taux d'hémoglobine (Hb) à la sélection ($\leq 11,0$ g/dL versus $> 11,0$ g/dL). |
| Date et durée de l'étude | <p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 21 novembre 2014</p> <p>Date de fin de l'étude (dernière évaluation) : 6 juillet 2018</p> <p>Etude conduite dans 150 centres dans 17 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 12 patients)</p> |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patient adulte (≥ 18 ans) sous dialyse stable depuis au moins 4 mois précédant la randomisation, - Traitement par ASE pendant au moins 8 semaines, avec des doses stables depuis au moins 4 semaines, - Hb comprise entre $\geq 9,5$ g/dL et $\leq 12,0$ g/dL, - Taux de ferritine ≥ 100 ng/L (≥ 220 pmol/L) à la sélection, - TSAT $\geq 20\%$ à la sélection. |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Transfusion de globules rouges au cours des 8 semaines précédant la randomisation - Administration de fer intraveineux au cours des 12 semaines précédant la randomisation - Autres : identiques à l'étude DOLOMITES (cf. paragraphe 8.1.1.1.2) |
| Schéma de l'étude | <p>Le schéma de l'étude est divisé en trois phases temporelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sélection : Jusqu'à 42 jours. Les patients sont sélectionnés en fonction des critères d'inclusion et de non-inclusion. Période de traitement en ouvert* : Jour 1 (inclusion) jusqu'à fin du traitement/Semaine 104. Les patients sont randomisés (1:1) en deux groupes : <ul style="list-style-type: none"> Groupe 1 : roxadustat Groupe 2 : darbépoétine alpha ou époétine alfa Période de suivi : Visites de fin de traitement / d'étude ≈ 4 semaines. Le traitement de l'anémie est à la discrétion de l'investigateur. <p>Principaux critères de sélection :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale terminale • Dialyse stable • Traitement stable par époétine alfa ou darbépoétine alfa <p>Moyenne des 3 évaluations des taux d'Hb entre 9,5 et 12,0 g/dL Examen rénal par ultrason pour exclure un carcinome rénal</p> |
| Traitements étudiés | <p>Les patients éligibles entrent dans la période de traitement en ouvert (de 52 semaines jusqu'à 104 semaines). Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe roxadustat</u> : Roxadustat par voie orale, 3 fois par semaine. - <u>Groupe ASE (époétine alfa ou darbépoétine alfa)</u> : Darbépoétine alfa ou époétine alfa, administrée par voie IV ou SC. |

Traitement par roxadustat

La dose initiale était calculée en fonction de la dose moyenne hebdomadaire d'époétine alfa ou de darbépoétine alfa au cours des 4 semaines précédant la randomisation.

| Epoétine alfa (UI/semaine) | Darbépoétine alfa (µg/semaine) | Roxadustat (mg/dose) 3x/semaine |
|----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| < 8000 | < 40 | 100 |
| 8000 à 16000 | 40 à 80 | 150 |
| > 16000 | > 80 | 200 |

Ajustement des doses

Les ajustements de dose ont été effectués à des intervalles de 4 semaines à partir de la semaine 4, dans l'objectif de maintenir une hémoglobine comprise entre 10,0 et 12,0 g/dL sur la base de l'hémoglobine mesurée et de l'évolution sur les 4 semaines précédentes.

Les paliers d'augmentation de dose étaient les suivants : 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250 et 300 mg. La dose maximale était de 3,0 mg/kg par administration ou de 400 mg, la dose la plus faible étant retenue.

| Evolution du taux d'Hb au cours des 4 dernières semaines (g/dL) | Hb < 10,5 g/dL | 10,5 et < 12,0 g/dL | Hb entre 12,0 et < 13,0 g/dL |
|---|----------------|---------------------|------------------------------|
| < -1,0 | ↑ | ↑ | = |
| -1,0 à 1,0 | ↑ | = | ↓ |
| > 1,0 | = | ↓ | ↓ |

En présence d'une hémoglobine à un taux $\geq 13,0$ g/dL ou

- Le traitement était interrompu,
- Le traitement était repris quand le taux d'Hb < 12,0 g/dL à une dose réduite de deux paliers,
- L'évaluation de l'ajustement de dose suivant a été réalisé 4 semaines après la reprise du traitement et à des intervalles de 4 semaines ensuite.

En présence d'une augmentation du taux d'hémoglobine > 2,0 g/dL en 4 semaines

À tout moment au cours de la période de traitement, dans le cas où l'augmentation du taux d'hémoglobine était > 2,0 g/dL en 4 semaines, la dose de traitement devait être réduite d'un palier. Une seule réduction de dose était recommandée pour une augmentation > 2 g/dL en 4 semaines. Dans le cas où une transfusion sanguine ou un traitement de secours par ASE était réalisé dans les 2 semaines, il n'était en revanche pas recommandé de réduire la dose devant une telle augmentation.

Traitement par ASE

La darbépoétine alfa ou l'époétine alfa étaient administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée selon les posologies RCP.

La dose initiale et la fréquence d'administration était à la discrétion de l'investigateur, sous réserve que la dose hebdomadaire moyenne restait approximativement au même niveau que celle avant la randomisation. Les fréquences d'administration autorisées dans le cadre du protocole étaient :

- 1x/semaine, 2x/semaine ou 3x/semaine pour l'époétine alfa (le protocole autorisait la posologie 1X/semaine si cliniquement pertinent et justifié).
- 1x/semaine ou 1x/toutes les 2 semaines pour la darbépoétine alfa (le protocole autorisait la posologie 1x/4 semaines si cliniquement pertinent et justifié).

L'objectif était de maintenir un taux d'hémoglobine compris entre 10,0 et 12,0 g/dL. Les doses et les ajustements de dose devaient être réalisés en accord avec les RCP en vigueur des deux produits.

Arrêt de traitement

Les motifs d'arrêt du traitement étaient les suivants :

- Retrait du consentement du patient,
- Décision du praticien dans l'intérêt du patient,

- Non-observance importante aux procédures de l'étude, telle qu'évaluée par l'investigateur principal et/ou le sponsor,
- Grossesse,
- Nécessité d'un second recours à un traitement par ASE pour les patients traités par roxadustat,
- Greffe d'organe.

Après la période de traitement, les patients entraient dans une période de suivi post-traitement d'une durée de 4 semaines.

Les patients ayant arrêté leur traitement avant la Semaine 104 ont dû passer les 2 visites de fin de traitement et la visite de fin d'étude. Les patients étaient ensuite suivis, tous les 6 mois, pour vérifier leur statut vital et la survenue d'événements indésirables graves ou d'événements de type cardiovasculaire et thromboembolique jusqu'à leur date projetée de fin d'étude (Semaine 108).

Supplémentation orale en fer par voie orale / administration intraveineuse

La supplémentation en fer par voie orale était recommandée dans cette étude (sauf en cas d'intolérance à cette voie d'administration). La dose journalière recommandée était de 200 mg par voie orale.

Chez les patients traités par roxadustat, l'administration de fer IV était autorisée en cas de :

- Non-réponse à au moins 2 montées de dose de roxadustat ou atteinte de la dose maximum, et
- Un taux de ferritine < 100 ng/mL ou un TSAT <20%, ou en cas d'intolérance à la supplémentation en fer par voie orale. Le traitement par roxadustat pouvait continuer malgré l'administration de fer intraveineux. En cas de niveau de ferritine > 100 ng/mL ou de TSAT >20%, l'administration de fer par voie IV devait être arrêtée.

Chez les patients traités par ASE, l'administration de fer intraveineux était effectuée conformément aux pratiques standard de traitement.

Traitements concomitants

Compte tenu de l'augmentation des niveaux plasmatiques de statines observés avec le traitement par roxadustat, il a été proposé une dose quotidienne maximum de statines à ne pas dépasser chez les patients du groupe roxadustat traités de façon concomitante avec des statines (simvastatine, atorvastatine, rosuvastatine, fluvastatine, pravastatine et pitavastatine).

Traitements non autorisés

Les traitements concomitants non autorisés ont été :

- Les traitements investigationnels : dans les 30 jours ou 5 demi-vies avant l'initiation de la sélection et jusqu'à la sortie d'étude,
- Les agents chélateurs du fer : entre 4 semaines précédant la randomisation jusqu'à la visite de sortie d'étude,
- Les androgènes : entre la randomisation et la visite de fin d'étude,
- Traitement par dapsone ou traitement chronique par paracétamol (> 2,0 g/jour) entre la randomisation et la visite de fin d'étude,
- Traitement par IPH-FIH autre que roxadustat entre la randomisation et la visite de sortie d'étude.

Traitement de secours

Les traitements de secours autorisés ont été :

- Les transfusions de globules rouges : en cas d'événement aigu ou de perte sanguine sévère, ou en présence de symptômes d'anémie modérée à sévère. Le traitement à l'étude pouvait être maintenu pendant ou après la transfusion ;
- Le traitement ASE (uniquement pour les patients traités par roxadustat) : un seul recours était autorisé sur la base des critères suivants :
 - o en cas de non-réponse à au moins 2 montées de dose de roxadustat ou atteinte de la dose maximum, et
 - o une Hb < 9,0 g/dL, confirmée lors de deux visites consécutives, et

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ dans l'objectif de réduire le risque d'alloimmunisation chez les patients éligibles à une greffe et/ou de réduire les risques liés aux transfusions sanguines. <p>Le traitement de secours par ASE autorisé chez les patients du groupe roxadustat ne devait pas excéder une durée de 4 semaines et devait être arrêté dès que l'hémoglobine était $\geq 9,0$ g/dL. Le traitement par roxadustat devait être arrêté pendant le traitement par ASE. Il pouvait être repris au moins deux jours après l'arrêt du traitement par époétine alfa ou au moins une semaine après arrêt du traitement par darbépoétine alfa.</p> |
| Critère de jugement principal (EMA) | Variation du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 28 et 36, sans utilisation de traitement de secours dans les 6 semaines précédentes et dans les 8 semaines de la période d'évaluation (analyse sur la population PPS) |
| Critères de jugement secondaires (risque alpha contrôlé) | <p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Taux de réponse, définie comme la valeur moyenne au cours des semaines 28 à 36 comprise entre 10,0 et 12,0 g/dL, sans thérapie de secours dans les 6 semaines précédant et au cours de la période d'évaluation (analyse de non-infériorité selon les intervalles de confiance de Miettinen et Nurminen) ; 2. Evolution du taux de LDL cholestérol entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 12 à 28 (analyse de supériorité - MMRM) ; 3. Utilisation moyenne mensuelle de fer (mg) administré par voie intraveineuse entre le Jour 1 et la Semaine 36 (analyse de supériorité - ANCOVA) ; 4. Evolution du score d'activité physique (PF) de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et le score moyen des semaines 12 à 28 (analyse de non-infériorité - MMRM) ; 5. Evolution du score de vitalité (VT) de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et le score moyen des semaines 12 à 28 (analyse de non-infériorité - MMRM) ; 6. Evolution de la pression artérielle moyenne entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 20 à 28 (analyse de supériorité - MMRM) ; 7. Délai d'augmentation de la pression artérielle (analyse de non-infériorité selon un modèle à risques proportionnels de Cox). |
| Taille de l'échantillon | Afin de mettre en évidence une non-infériorité statistiquement significative du traitement par roxadustat comparé au traitement par ASE, avec une puissance de 97%, un risque α bilatéral = 0,025, et une marge de non-infériorité fixée à -0,75 g/dL pour la différence de proportions sur le critère principal, le nombre de sujets nécessaires était de 600 patients au sein de la population PPS (en prenant l'hypothèse que la population PPS constituait 80% de la population de patients randomisés). |

Populations d'analyse

- Population constituée de tous les patients randomisés ;
- Population FAS (Full Analysis Set) constituée de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et ayant au moins une évaluation disponible de l'hémoglobine post-traitement. Cette population a été utilisée pour les analyses secondaires du critère de jugement principal ;
- Population PPS (Per Protocol Set) constituée de tous les patients inclus dans la population FAS n'ayant pas rempli l'un des critères d'exclusion définis au protocole ;
- Population de tolérance (Safety Analysis Set [SAF]) constituée de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude.

Analyse des critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal a été évalué selon un modèle mixte de mesures répétées (MMRM) avec comme facteurs d'ajustement les variables de stratification. L'analyse a été réalisée sur la population PPS.

La moyenne des moindres carrés ainsi qu'un intervalle de confiance bilatéral ont été utilisés pour mesurer l'évolution entre l'inclusion et la moyenne des valeurs entre les semaines 28 et 36.

L'analyse principale du critère de jugement principal a été testée sur la population générale de l'étude et au sein du sous-groupe de patients avec une dose hebdomadaire moyenne d'époétine alfa ≤ 200 UI/kg ou une dose de darbépoétine alfa ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ au cours des 4 semaines précédant la randomisation, à l'aide d'une procédure d'ajustement du risque alpha pour la multiplicité des tests (procédure paramétrique de Millen-Dmitrienko). Les deux hypothèses nulles testées ont été :

- Evolution de l'Hb entre l'inclusion et la moyenne des semaines 28 à 36 dans le groupe roxadustat était inférieure ou égale à l'évolution de l'Hb entre l'inclusion et la moyenne des semaines 28 à 36 dans le groupe ASE moins 0,75 g/dL dans la population générale de l'étude,
- Evolution de l'Hb entre l'inclusion et la moyenne des semaines 28 à 36 dans le groupe roxadustat était inférieure ou égale à l'évolution de l'Hb entre l'inclusion et la moyenne des semaines 28 à 36 dans le groupe ASE moins 0,75 g/dL dans le sous-groupe de patients.

Le risque alpha a été fixé à 0,025 et alloué de manière égale à chacune des deux hypothèses définies ci-dessus.

Le seuil unilatéral de significativité statistique a été fixé à 0,02177. Selon la procédure, si l'une des deux hypothèses nulles était rejetée au seuil de significativité de 0,0174, l'autre hypothèse pouvait être testée au seuil de 0,025.

La non-infériorité sur le critère de jugement était statistiquement significative si l'un des deux hypothèses nulles était rejetée, c'est-à-dire que la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral de la différence des moindres carrés était supérieur à -0,75 g/dL.

Si les deux hypothèses étaient rejetées, les critères de jugement secondaires étaient évaluées au sein de la population globale. Dans le cas contraire, l'analyse des critères secondaires de jugement était exploratoire.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Afin de contrôler le risque alpha dû aux analyses multiples des critères secondaires, une procédure séquentielle hiérarchique a été utilisée pour tester la non-infériorité ou la supériorité (en fonction des critères) du traitement par roxadustat comparé au traitement par ASE (cf. liste des critères présentées ci-avant) permettant de maintenir un risque $\alpha = 0,025$ pour chaque analyse.

L'analyse des critères secondaires a été réalisée sur la population PPS pour les tests de non-infériorité et sur la population FAS pour les tests de supériorité.

Aucun contrôle du risque α n'a été réalisé pour les autres critères de jugement secondaires.

Principaux amendements au protocole

Le protocole initial a fait l'objet de deux amendements majeurs ayant donné lieu à une seconde puis à une troisième version de protocole. Les principaux changements ont concerné :

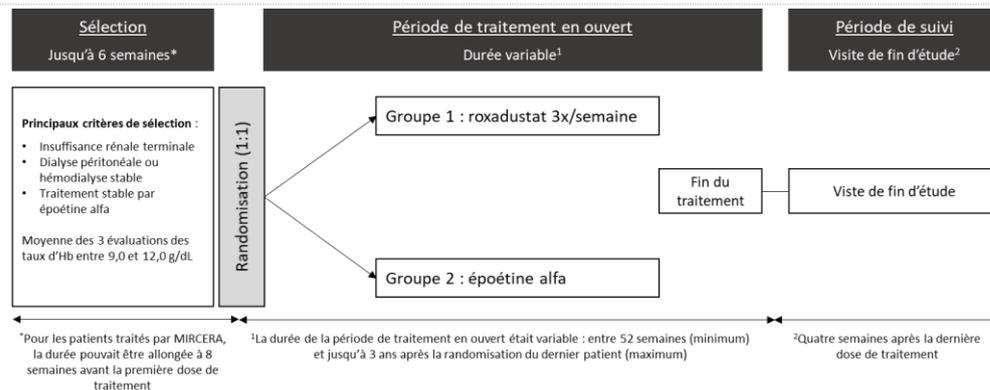
- Modification du dosage et de la posologie (non lié à des problèmes de tolérance) :
 - o La dose maximum du roxadustat a été réduite de 3,5 mg/kg à 3,0 mg/kg et la dose absolue maximum a été réduite de 400 à 300 mg,
 - o Pour les patients traités par ASE, les fréquences d'administration ont été modifiées pour se conformer aux exigences du protocole quelles que soient les fréquences utilisées avant randomisation,
 - o La suppression de deux fréquences d'administration initialement prévues dans le protocole faisant suite à une recommandation de la FDA,
- Ajout d'un critère de jugement principal dédié à l'évaluation par la FDA,
- Modification de la durée d'étude de 104 semaines à une période variable de 52 à 104 semaines maximum,
- Retrait de l'analyse intermédiaire initialement prévue.

7.1.2.1.2 Etude SIERRAS

Charytan C et al. A randomized trial of roxadustat in anemia of kidney failure: SIERRAS study. Kidney Int Rep (2021) 6, 1829-1839.

| | |
|---|--|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT02273726 |
| Objectif principal de l'étude | Evaluer l'efficacité et la tolérance du roxadustat comparé à l'époétine alfa pour le traitement d'entretien de l'anémie chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale sous dialyse stable |
| Type d'étude | <p>Etude de phase 3, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, comparative versus époétine alfa (étude FGCL-4592-064 – SIERRAS).</p> <p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir roxadustat ou époétine alfa selon les critères de stratification suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'hémoglobine (Hb) à la sélection ($\leq 10,5$ g/dL versus $> 10,5$ g/dL) - Antécédents de maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou thromboemboliques (Oui versus Non), - Dose hebdomadaire moyenne prescrite d'époétine alfa ou équivalent (chez les patients traités par un autre ASE) au cours des 4 semaines précédant la randomisation (≤ 150 versus > 150 UI/kg/semaine) - Région géographique (Etats-Unis vs. autre) |
| Date et durée de l'étude | <p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 15 janvier 2015</p> <p>Date de fin de l'étude (dernière évaluation) : 19 septembre 2018</p> <p>Etude conduite dans 200 centres aux Etats-Unis uniquement</p> |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patient adulte (≥ 18 ans) sous dialyse stable depuis au moins 3 mois précédant la randomisation, - Traitement par ASE pendant au moins 8 semaines, avec des doses stables depuis au moins 4 semaines, - Hb comprise entre $\geq 9,0$ g/dL et $\leq 12,0$ g/dL, - Taux de ferritine ≥ 100 ng/L (≥ 220 pmol/L) à la sélection, - TSAT $\geq 20\%$ à la sélection. |
| Principaux critères de non-inclusion | Identiques à l'étude PYRENEES (cf. paragraphe 8.1.2.1.1) sauf pour l'administration de fer IV au cours des 12 semaines précédant la randomisation qui n'était pas un critère de non-inclusion. |

Schéma de l'étude



Les patients éligibles entraient dans la période de traitement en ouvert (**de 52 semaines minimum et jusqu'à près de 3 ans après la randomisation du dernier patient**). Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- **Groupe roxadustat** : roxadustat par voie orale, 3 fois par semaine.
- **Groupe époétine alfa** : époétine alfa administrée par voie IV ou SC 3x/semaine. Les patients sous HD étaient traités par époétine alfa par voie IV et les patients sous DP ou HD à domicile étaient traités par voie IV ou SC.

Traitement par roxadustat

La dose initiale était calculée en fonction de la dose moyenne hebdomadaire reçue en ASE au cours des 4 semaines précédant la randomisation, sur la base de l'algorithme suivant :

| Dose d'époétine (UI/semaine) | Dose de darbépoétine alfa (µg/semaine) | Dose de MIRCERA (µg/mois) | Roxadustat (mg/dose) 3x/semaine |
|------------------------------|--|---------------------------|---------------------------------|
| < 5 000 | <25 | <80 | 70 |
| Entre 5 000 et 8 000 | 25-40 | 80-120 | 100 |
| Entre 8 000 et 16 000 | >40-50 | >120-200 | 150 |
| > 16 000 | >80 | >200 | 200 |

Les patients ont donc reçu des doses initiales de 70 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg. Si la valeur moyenne du taux d'hémoglobine à la randomisation était < 10 g/dL, la dose initiale devait être augmentée d'un palier.

Traitements étudiés

Ajustement des doses

Les ajustements de dose ont été effectués à des intervalles de 4 semaines à partir de la semaine 4, **dans l'objectif de maintenir une hémoglobine proche de 11,0 g/dL.**

Exceptionnellement, la dose pouvait être modifiée si les deux critères étaient rencontrés :

- Aucune modification de dose réalisée dans les 4 semaines précédentes
- Hémoglobine < 9,0 g/dL.

Les paliers d'augmentation étaient les suivants : 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250 et 300 mg. **La dose maximale était de 3,0 mg/kg ou de 400 mg par administration, la dose la plus faible étant retenue.**

| Evolution du taux d'Hb au cours des 4 dernières semaines (g/dL) | Hb < 10,5 g/dL | 10,5 et < 12,0 g/dL | Hb entre 12,0 et < 13,0 g/dL |
|---|----------------|---------------------|------------------------------|
| < -1,0 | ↑ | ↑ | = |
| -1,0 à 1,0 | ↑ | = | ↓ |
| > 1,0 | = | ↓ | ↓ |

En présence d'une hémoglobine à un taux $\geq 13,0$ g/dL ou augmentation du taux d'hémoglobine $> 2,0$ g/dL en 4 semaines

Cf. paragraphe 8.1.2.1.1 l'étude PYRENEES.

Traitement par époétine alfa

A partir du Jour 1, **tous les patients sous hémodialyse randomisés dans le groupe époétine alfa ont reçus l'époétine alfa 3 fois par semaine par voie IV, quelles que soient la voie et la fréquence d'administration à la sélection.**

Chez les patients en dialyse péritonéale ou en hémodialyse à domicile, l'époétine alfa pouvait être auto-administrée par voie sous-cutanée par le patient ou par un aidant, après formation à l'auto-administration.

La dose initiale d'époétine alfa a été déterminée sur la base de la dose moyenne hebdomadaire prescrite d'ASE au cours des 4 semaines précédant la randomisation (8 semaines pour les patients initialement traités par MIRCERA), selon l'algorithme de conversion suivant :

| Dose d'ASE à l'inclusion | Ratio de conversion | Exemples de dose convertie d'époétine alfa (UI/semaine) |
|--------------------------------|---|---|
| Epoétine (UI/semaine) | x 1 | 6 000 UI/semaine x 1 = 6 000 UI/semaine |
| Darbépoétine alfa (UI/semaine) | x 200 | 40 µg/semaine x 200 = 8 000 UI/semaine |
| Mircera (µg/4 semaines) | x 70-80 (pour des doses plus faibles, un ratio inférieur pouvait être utilisé) | 100 µg/mois x 70 = 7 000 UI/semaine 200 µg/mois x 80 = 16 000 UI/semaine |

Les ajustements de dose d'époétine alfa ont été réalisés sur la base du RCP disponible, et à la discrétion de l'investigateur.

L'objectif était de maintenir un taux d'hémoglobine proche de 11,0 g/dL.

Motifs d'arrêt de traitement

Identiques à l'étude PYRENEES (cf. paragraphe 8.1.2.1.1).

Les patients ayant arrêté leur traitement en cours d'étude ont dû passer les 2 visites de fin de traitement et la visite de fin d'étude. Les patients étaient ensuite suivis tous les 3-6 mois.

Supplémentation en fer par voie orale / administration par voie IV

- Supplémentation en fer par voie orale recommandée dans cette étude (sauf intolérance). Posologie à la discrétion de l'investigateur.
- Administration de fer par voie IV autorisée (critères identiques à l'étude PYRENEES)

Traitements concomitants

Cf. 8.1.2.1.1 l'étude PYRENEES.

Traitements non autorisés

Cf. 8.1.2.1.1 l'étude PYRENEES.

Traitement de secours

Les traitements de secours autorisés ont été :

- Les transfusions sanguines : en cas d'événement aigu ou de perte sanguine sévère, ou en présence de symptômes de l'anémie modéré à sévère. Le traitement à l'étude pouvait être maintenu pendant ou après la transfusion ;
- Le traitement ASE (uniquement pour les patients traités par roxadustat) : **seulement un recours était autorisé**, sur la base des critères suivants :
 - o en cas de non-réponse à au moins 2 augmentations de dose de roxadustat ou atteinte de la dose maximum, et
 - o un taux d'Hb < 8,5 g/dL, confirmé lors de deux visites consécutives à au moins 5 jours d'intervalle, et
 - o **l'évaluation clinique n'a pas mis en évidence de carence martiale** ou de saignements à l'origine de l'absence de réponse ou du déclin de l'hémoglobine, et

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ dans l'objectif de réduire le risque d'alloimmunisation chez les patients éligibles à une greffe et/ou de réduire les risques liés aux transfusions sanguines. <p>Le traitement par ASE de façon concomitante au traitement par roxadustat n'était pas autorisé. Le traitement par ASE devait être débuté au moins 3 jours après la dernière dose de roxadustat et devait être arrêté quand l'hémoglobine dépassait 9 g/dL, ou après 4 semaines, le plus tôt étant retenu.</p> <p>Le traitement par roxadustat pouvait être repris après les intervalles suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deux jours après l'arrêt de l'époétine, - Une semaine après l'arrêt de la darbépoétine alfa, - Deux semaines après l'arrêt de Mircera. <p>Si plus d'un cycle (4 semaines) d'ASE était nécessaire, le traitement par roxadustat était arrêté de façon définitive.</p> |
| Critère de jugement principal (EMA) | Evolution du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 28 et 36, sans utilisation de traitement de secours dans les 6 semaines précédentes et au cours de la période d'évaluation (analyse sur la population PPS) |
| Critères de jugement secondaires (risque alpha contrôlé) | <p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evolution du taux de LDL cholestérol entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 12 et 28 (test de supériorité - MMRM) ; 2. Evolution du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 18 à 24 chez les patients avec CRP > LSN (test de non-infériorité puis de supériorité - ANCOVA à imputations multiples) ; 3. Utilisation moyenne mensuelle de fer (mg) administré par voie intraveineuse entre les semaines 28 à 52 (test de supériorité - ANCOVA) ; 4. Délai jusqu'à la première transfusion sanguine au cours du traitement (test de non-infériorité - régression de Cox) ; 5. Evolution de la pression artérielle moyenne entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 20 à 28 (test de supériorité - MMRM) ; 6. Délai jusqu'à la première exacerbation d'hypertension (test de supériorité - régression de Cox). |
| Taille de l'échantillon | Afin de mettre en évidence une non-infériorité statistiquement significative du traitement par roxadustat comparé au traitement par époétine alfa, avec une puissance de 99%, une différence anticipée roxadustat-époétine alfa de -0,30 g/dL, et une marge de non-infériorité fixée à -0,75 g/dL, le nombre de sujets nécessaires était de 600 patients au sein de la population PPS. |
| Méthode d'analyse des résultats | <p><u>Populations d'analyse</u> : identiques à l'étude PYRENEES (cf. 8.1.2.1.1)</p> <p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p><i>Critère de jugement principal</i></p> <p>Le critère de jugement principal a été évalué selon un modèle mixte de mesures répétées (MMRM) avec l'hémoglobine à l'inclusion comme covariable et le groupe de traitement, les visites (jusqu'à la Semaine 52) et les variables de stratification (à l'exception de l'hémoglobine à l'exclusion) comme facteurs à effets fixes. L'analyse a été réalisée sur la population PPS (Per Protocol Set).</p> <p>La moyenne des moindres carrés ainsi qu'un intervalle de confiance bilatéral ont été utilisés pour mesurer l'évolution entre l'inclusion et la moyenne des valeurs entre les semaines 28 et 36.</p> <p>La non-infériorité sur le critère de jugement était statistiquement significative si l'hypothèse nulle était rejetée, c'est-à-dire que la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral de la différence des moindres carrés était supérieure à -0,75 g/dL.</p> <p>Si l'hypothèse nulle était rejetée, les critères de jugements secondaires étaient testés selon une procédure séquentielle hiérarchique permettant de maintenir un risque alpha de 0,05.</p> <p><i>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</i></p> <p>Identique à l'étude PYRENEES (cf. 8.1.2.1.1).</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u></p> <p>Le protocole initial de l'étude a fait l'objet de deux amendements dont les principaux changements ont concerné la modification des critères d'inclusion pour permettre</p> |

l'inclusion des patients nouvellement dialysés (patients incidents) traités par ASE. La mise sous dialyse devait dater d'au moins 2 semaines mais de moins de 4 mois au moment de la randomisation.

7.1.2.1.3 Etude ROCKIES

En cours de publication

| | |
|---|---|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT02174731 (étude D5740C00002 – ROCKIES) |
| Objectif principal de l'étude | Evaluer l'efficacité du roxadustat pour le traitement de l'anémie chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale sous dialyse, traités par ASE ou non |
| Type d'étude | <p>Etude de phase 3, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, comparative versus époétine alfa.</p> <p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir roxadustat ou époétine alfa selon les critères de stratification suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'hémoglobine (Hb) à la sélection ($\leq 10,5$ g/dL versus $> 10,5$ g/dL) - Antécédents de maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou thromboemboliques (Oui versus Non), - Durée de la dialyse (≤ 4 mois vs. > 4 mois), - Région géographique (Etats-Unis vs. autre) |
| Date et durée de l'étude | <p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 15 janvier 2015</p> <p>Date de fin de l'étude (dernière évaluation) : 19 septembre 2018</p> <p>Etude conduite dans 197 centres dans 18 pays (aucun centre en France)</p> |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patient adulte (≥ 18 ans) dialysé depuis au moins 3 mois (patients incidents : depuis plus de 2 semaines et moins de 4 mois), - Hb $< 12,0$ g/dL pour les patients traités par ASE ou $< 10,0$ g/dL chez les patients non traités par ASE au moment de l'inclusion, - Taux de ferritine ≥ 50 ng/L à la sélection, - TSAT $\geq 10\%$ à la sélection. |
| Principaux critères de non-inclusion | Identiques à l'étude PYRENEES (cf. paragraphe 8.1.2.1.1) sauf pour l'administration de fer IV au cours des 12 semaines précédant la randomisation qui n'était pas un critère de non-inclusion. |
| Schéma de l'étude | <p>Le schéma de l'étude est divisé en trois phases principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sélection : Jusqu'à 6 semaines* Période de traitement en ouvert : Durée variable¹ Période de suivi : Visite de fin d'étude² <p>Après la sélection, les patients sont randomisés (1:1) en deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe 1 : roxadustat Groupe 2 : époétine alfa <p>Les deux groupes suivent une période de traitement en ouvert, puis une visite de fin d'étude. Le schéma illustre également la durée variable de la période de traitement en ouvert basée sur le nombre d'événements de type cardiovasculaire (durée jusqu'à 4 ans).</p> <p>*Au moins 2 visites ont dû être réalisées à ≥ 7 jours d'intervalle ¹La durée de la période de traitement en ouvert était variable car basée sur le nombre d'événements de type cardiovasculaire (durée jusqu'à 4 ans) ²Quatre semaines après la visite de fin de traitement</p> |
| Traitements étudiés | <p>Les patients éligibles entraient dans la période de traitement en ouvert (durée variable en fonction du nombre d'événements de type cardiovasculaire). Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe roxadustat</u> : roxadustat par voie orale, 3 fois par semaine. - <u>Groupe époétine alfa</u> : époétine alfa, administrée par voie IV ou SC 3 fois par semaine à l'exception des patients avec une posologie différente à l'entrée dans l'étude. <p>Traitement par roxadustat La dose initiale était calculée en fonction de la prise ou non d'un ASE avant l'inclusion et de la dose d'ASE à la visite 1 de sélection.</p> |

Les patients randomisés dans le groupe roxadustat devaient arrêter leur traitement par ASE avant le début du traitement. La dose initiale était fonction de la dose moyenne hebdomadaire d'ASE reçue au cours des 4 semaines précédant la visite 1 de sélection (au cours des 8 semaines précédentes pour ceux traités par MIRCERA).

| Epoétine alfa ou beta (UI/semaine) | Darbépoétine alfa (µg/semaine) | MIRCERA (µg/mois) | Dose de roxadustat (mg/dose) 3x/sem |
|------------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| <5 000 | <25 | <80 | 70 |
| 5 000 à 8 000 | 25-40 | 80-120 | 100 |
| 8 000 à 16 000 | 40-80 | 120-200 | 150 |
| >16 000 | >80 | >200 | 200 |

Si la dose initiale de 200 mg dépassait la dose maximum de 3,50 mg/kg, une dose initiale de 150 mg devait être choisie.

Pour les patients non précédemment traités par ASE, la dose initiale de roxadustat, administré 3x/semaine, était fonction du poids corporel du patient.

| Poids corporel, kg | Dose de roxadustat, mg 3x/semaine |
|--------------------|-----------------------------------|
| 45-70 | 70 |
| >70-100 | 100 |
| >100-160 | 120 |

Ajustement des doses

La dose de roxadustat devrait rester constante au cours des 4 premières semaines de la période de traitement, sauf si une réduction de dose était nécessaire en cas d'hématopoïèse excessive ou d'hémoglobine $\geq 13,0$ g/dL.

Dès que la phase correctrice était terminée (Hb proche de 11,0 g/dL mesurée à deux visites consécutives), ou que la dose maximale était atteinte, la phase d'entretien débutait avec pour objectif de maintenir une hémoglobine à $11,0 \pm 1$ g/dL. Les ajustements de dose ont été effectués à des intervalles de 4 semaines à partir de la semaine 4. Les paliers d'augmentation étaient les suivants : 20, 40, 50, 70, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 350 et 400 mg. La dose maximale était de 3,5 mg/kg ou de 400 mg par administration, la dose la plus faible étant retenue.

| Phase correctrice | | Phase d'entretien | | | |
|---|------------------------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|---|
| Evolution de l'Hb au cours des 4 dernières semaines | Ajustement pour atteindre la cible | Hb < 10,5 g/dL | Hb entre 10,5 et 11,9 g/dL | Hb entre 12,0 et 12,9 g/dL | Hb $\geq 13,0$ g/dL |
| <-0,8 | ↑ | ↑ | ↑ | = | Traitement interrompu et repris à Hb $\leq 11,9$ g/dL à une dose réduite de 2 paliers |
| -0,8 à 0,8 | ↑ | ↑ | = | ↓ | |
| >0,8 | = | = | | ↓ | |

En présence d'une hématopoïèse excessive :

- En présence d'une augmentation de l'Hb $> 2,0$ g/dL en 2 semaines, la dose de traitement devait être réduite d'un palier,
- En présence d'une augmentation de l'Hb $> 3,0$ g/dL en 4 semaines, la dose de traitement devait être réduite d'un palier.

En présence d'une Hb $\geq 13,0$ g/dL

À tout moment au cours de la période de traitement, dans le cas où le taux d'Hb était supérieur ou égal à 13,0 g/dL, le traitement devait être interrompu immédiatement. Le traitement pouvait être repris quand le taux d'Hb était redescendu à $\leq 11,9$ g/dL, à une dose réduite de deux paliers. Après la reprise du traitement, les évaluations d'ajustements de doses étaient réalisées toutes les 4 semaines.

Traitement par époétine alfa

L'administration d'EPO-α était réalisée par l'investigateur ou un membre qualifié du site chez les patients en hémodialyse. Chez les patients en dialyse péritonéale, l'EPO-α pouvait être auto-administrée par voie sous-cutanée par le patient ou un aidant.

L'EPO-α devait être administrée à la posologie initiale de 3x/semaine, à l'exception des patients avec une posologie moins fréquente à l'entrée dans l'étude.

Pour les patients traités par DA ou MIRCERA à l'entrée dans l'étude, la dose initiale d' EPO-α devait être calculée sur la base du tableau de conversion ci-dessous.

| Dose d'ASE à l'inclusion | Ratio de conversion | Exemples de dose convertie d'EPO-α (UI/semaine) |
|--------------------------------|---------------------|---|
| Darbépoétine alfa (UI/semaine) | x 200 | 40 µg/semaine x 200 = 8 000 UI/semaine |
| Mircera (µg/mois) | x 70 à 80 | 100 µg/mois x 70 = 7 000 UI/semaine 200 µg/mois x 80 = 16 000 UI/semaine |

Pour les patients non traités par un ASE à l'entrée dans l'étude et randomisés dans le groupe EPO-α, la dose initiale était de 50 UI/kg 3x/semaine.

L'ajustement de dose d'époétine alfa devait être réalisé sur la base des RCP en vigueur dans les différents pays des centres investigateurs, pas plus fréquemment que toutes les 4 semaines.

Arrêt de traitement

Les motifs d'arrêt du traitement étaient les suivants :

- Décision du patient,
- Décision du praticien dans l'intérêt du patient incluant :
 - o Randomisation incorrecte en cas de violation des critères d'inclusion / d'exclusion mettant en jeu le pronostic du patient,
 - o Evénement indésirable pouvant mettre en jeu le pronostic du patient,
 - o Non-observance importante aux procédures de l'étude,
 - o Grossesse,
 - o Besoin de plus d'un cycle de traitement par ASE chez les patients traités par roxadustat,
 - o Patients ayant reçu une greffe d'organe.

Après la période de traitement, les patients devaient effectuer une visite de fin de traitement puis ils entraient dans une période de suivi d'une durée de 4 semaines. A la fin de cette période de 4 semaines, ils devaient effectuer une visite de fin d'étude.

Supplémentation en fer par voie orale / administration par voie IV

- Supplémentation en fer par voie orale recommandée dans cette étude (sauf intolérance). Posologie à la discrétion de l'investigateur.
- Administration de fer par voie IV autorisée (critères identiques à l'étude PYRENEES)

Traitements concomitants

Cf. 8.1.2.1.1 l'étude PYRENEES.

Traitements non autorisés

Identiques à l'étude SIERRAS (cf. 8.1.2.1.2) + **les analogues de l'EPO au cours de la période de traitement, à l'exception du traitement de secours.**

Traitement de secours

Identiques à l'étude SIERRAS (cf. 8.1.2.1.2).

Critère de jugement principal (EMA)

Evolution du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 28 et 36, sans utilisation de traitement de secours dans les 6 semaines précédentes et dans les 8 semaines de la période d'évaluation (analyse sur la population PPS)

Critères de jugement secondaires (risque alpha contrôlé)

Critères de jugement hiérarchisés :
 1. Evolution du taux de LDLc après 24 semaines (test de supériorité - covariance) ;
 2. Evolution de l'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 18 à 52 chez les patients avec CRP > LSN (test de supériorité - covariance) ;

| | |
|--|--|
| | <ol style="list-style-type: none"> 3. Proportion de temps total avec une Hb \geq 10 g/dL entre les semaines 28 et 52 (test de non-infériorité - covariance) ; 4. Proportion de temps total avec une Hb entre 10 et 12 g/dL entre les semaines 28 et 52 (tes de non-infériorité - covariance) ; 5. Utilisation moyenne mensuelle de fer (mg) administré par voie intraveineuse entre les semaines 36 et la visite de fin d'étude (test de supériorité - covariance) ; 6. Délai jusqu'à 1^{ère} transfusion sanguine au cours du traitement (test de non-infériorité - régression de Cox). |
| Taille de l'échantillon | <p>Afin de mettre en évidence une non-infériorité statistiquement significative du traitement par roxadustat comparé au traitement par époétine alfa, avec une puissance de 99%, une différence anticipée roxadustat-époétine alfa de -0,30 g/dL, et une marge de non-infériorité fixée à -0,75 g/dL, le nombre de sujets nécessaires était de 600 patients au sein de la population PPS.</p> |
| Méthode d'analyse des résultats | <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT constituée de tous les patients randomisés ; - Population FAS (Full Analysis Set) constituée de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et ayant au moins une évaluation disponible du taux d'hémoglobine post-traitement ; - Population PPS (Per Protocol Set) constituée de tous les patients randomisés ayant reçu au moins 8 semaines de traitement, ayant des évaluations disponibles du taux d'hémoglobine post-traitement et n'ayant pas rencontré l'un des critères d'exclusion définis au protocole. Les patients de la population PPS avec une déviation au protocole majeure ont été inclus jusqu'au moment de la déviation au protocole ; - Population de tolérance (Safety Analysis Set [SAF]) constituée de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude. <p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p><i>Critère de jugement principal</i> Le critère de jugement principal a été évalué selon un modèle mixte de mesures répétées (MMRM). L'analyse de non-infériorité a été réalisée sur la population PPS (Per Protocol Set). Un intervalle de confiance bilatéral a été utilisé pour mesurer l'évolution entre l'inclusion et la moyenne des valeurs entre les semaines 28 et 36. La non-infériorité sur le critère de jugement était statistiquement significative si l'hypothèse nulle était rejetée, c'est-à-dire que la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral de la différence des moindres carrés était supérieure à -0,75 g/dL. Une analyse de supériorité a été également effectuée dans la population FAS, mais non incluse dans la procédure séquentielle de test. Si l'hypothèse nulle était rejetée, les critères de jugements secondaires étaient testés selon une procédure séquentielle hiérarchique permettant de maintenir un risque alpha de 0,05.</p> <p><i>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</i> Identique à l'étude PYRENEES (cf. 8.1.2.1.1).</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> Le protocole initial de l'étude a fait l'objet de plusieurs amendements ayant conduit, entre autres, à des modifications des critères d'inclusion et d'exclusion, une harmonisation des objectifs de l'étude avec ceux des autres études et des évolutions des méthodes d'analyse des critères de jugement.</p> |

7.1.2.1.4 Etude HIMALAYAS

Provenzano R et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2021.

Clinicaltrials.gov

N° d'enregistrement : NCT02052310 (étude FGCL-4592-063 – HYMALAYAS).

| | |
|---|---|
| Objectif principal de l'étude | Evaluer l'efficacité et la tolérance du roxadustat pour le traitement de l'anémie chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale, sous dialyse depuis moins de 4 mois |
| Type d'étude | <p>Etude de phase 3, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée, comparative versus époétine alfa.</p> <p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir roxadustat ou époétine alfa selon les critères de stratification suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'hémoglobine (Hb) à la sélection ($\leq 8,0$ g/dL versus $> 8,0$ g/dL), - Antécédents de maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou thromboemboliques (Oui versus Non), - Région géographique (Etats-Unis vs. autre). |
| Date et durée de l'étude | <p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 11 février 2014 Date de fin de l'étude (dernière évaluation) : 21 septembre 2018 Etude conduite dans 400 centres au niveau international</p> |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patient adulte (≥ 18 ans) dialysé depuis plus de 2 semaines et moins de 4 mois (patients incidents), - Hb $\leq 10,0$ g/dL, - Taux de ferritine ≥ 100 ng/L, - TSAT $\geq 20\%$, |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Durée totale d'un traitement antérieur par ASE efficace ≤ 3 semaines au cours des 12 semaines précédentes l'inclusion (selon l'ASE, la dernière dose devait avoir été administré au moins 2 à 14 jours avant la période de screening) - Administration de fer IV au cours des 12 semaines précédant la randomisation - Transfusion de globules rouges dans les 4 semaines précédant la randomisation - Antécédents hématologiques connus (syndrome myélodysplasique, myélome multiple, thalassémie, troubles de la coagulation...) - Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV (selon NYHA), infarctus, syndrome coronaire aigu, AVC, crise d'épilepsie ou événement thrombotique/ thromboembolique au cours des 12 semaines précédant la randomisation - Hypertension artérielle non contrôlée - Antécédents de cancer (sauf si rémission depuis plus de 5 ans / diagnostic ou suspicion de carcinome rénal au cours des 12 semaines précédant la randomisation - Occlusion veineuse rétinienne, rétinopathie diabétique proliférative, œdème maculaire, dégénérescence maculaire, connus et non traités - Antécédent de greffe d'organe ou prévision de transplantation |
| Schéma de l'étude | <p>Le schéma de l'étude est divisé en trois phases principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sélection : Jusqu'à 6 semaines* avant la première dose de traitement. Période de traitement en ouvert : Durée variable¹. Elle commence après la randomisation (1:1) et se termine par la fin du traitement. Période de suivi : 4 semaines après la dernière dose de traitement ou la fin de traitement, menant à la Viste de fin d'étude. <p>Les patients sont randomisés (ratio 1:1) en deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe 1 : roxadustat 3x/semaine Groupe 2 : époétine alfa <p>La durée de la période de traitement en ouvert était variable : entre 52 semaines (minimum) et jusqu'à 3 ans après la randomisation du dernier patient (maximum).</p> |
| Traitements étudiés | <p>Après la période de sélection (jusqu'à 6 semaines), les patients éligibles entraient dans la période de traitement en ouvert (durée variable en fonction du nombre d'événements de type cardiovasculaire). Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe roxadustat</u> : roxadustat par voie orale, 3 fois par semaine. - <u>Groupe époétine alfa</u> : époétine alfa, selon le RCP en vigueur au niveau local <p>Traitement par roxadustat La dose initiale était administrée en fonction du poids corporel du patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poids ≤ 70 kg : 70 mg |

- Poids > 70 et jusqu'à 160 kg : 100 mg.

Phase correctrice

Après randomisation, les patients débutaient la phase correctrice. L'objectif de cette première phase était de corriger l'hémoglobine pour atteindre un taux d'Hb compris entre 10,0 et 12,0 g/dL. Cette phase avait une durée variable pour chacun des patients.

Phase d'entretien

L'objectif de cette seconde phase était de maintenir une hémoglobine comprise entre 10,0 g/dL et 12,0 g/dL.

Ajustement des doses

L'ajustement de la dose de roxadustat a été réalisé à partir de la Semaine 4, après que le patient a été traité par dose stable de roxadustat pendant 4 semaines, puis toutes les 4 semaines en fonction du taux d'hémoglobine et de la fluctuation constatée au cours des 4 semaines précédentes.

Les paliers d'augmentation étaient les suivants : 20, 40, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300 et 400 mg. La dose maximale était de 3,0 mg/kg ou de 400 mg par administration, la dose la plus faible étant retenue.

| Phase correctrice | | | |
|---|----------------------------|--|--|
| Evolution du taux d'Hb au cours des 4 dernières semaines (g/dL) | | Hb < 11,0 g/dL (laboratoire central) | Hb > 13,0 g/dL |
| < -1,0 | | ↑ | Traitement interrompu puis repris quand taux d'Hb < 12 g/dL à une dose réduite de 2 paliers Evaluation hebdomadaire de l'Hb jusqu'à reprise du traitement |
| -1,0 à 1,0 | | ↑ | |
| > 1,0 | | = | |
| Phase d'entretien | | | |
| Hb < 10,5 g/dL | Hb entre 10,5 et 11,9 g/dL | Hb entre 12,0 et 12,9 g/dL | Hb ≥ 13,0 g/dL |
| < -1,0 | ↑ | Traitement interrompu Puis repris quand Hb < 12 g/dL à une dose réduite de 2 paliers Evaluation hebdomadaire de l'Hb jusqu'à reprise du traitement | Traitement interrompu Puis repris quand Hb < 12 g/dL à une dose réduite de 2 paliers Evaluation hebdomadaire de l'Hb jusqu'à reprise du traitement |
| -1,0 à 1,0 | ↑ | | |
| > 1,0 | = | | |

En présence d'une augmentation du taux d'hémoglobine > 2,0 g/dL en 4 semaines

À tout moment au cours de la période de traitement, dans le cas où l'augmentation du taux d'hémoglobine était > 2,0 g/dL en 4 semaines, la dose de traitement devait être réduite d'un palier. Par la suite, l'évaluation de l'ajustement de dose suivant a été réalisé 4 semaines après et à des intervalles de 4 semaines ensuite.

Traitement par époétine alfa

Chez les patients en HD, l'époétine alfa a été administrée par voie IV 3 fois par semaine selon la posologie du RCP en vigueur.

Chez les patients en hémodialyse à domicile ou en dialyse péritonéale, l'époétine alfa était administrée par une personne formée à l'administration (le patient lui-même ou un aidant) selon la posologie en vigueur.

L'ajustement de dose d'époétine alfa devait être réalisé sur la base des RCP en vigueur dans les différents pays des centres investigateurs, toutes les 4 semaines au maximum.

L'objectif était de maintenir un taux d'hémoglobine compris entre 10,0 et 12,0 g/dL.

Motifs d'arrêt de traitement

Cf. 8.1.2.1.3 étude ROCKIES.

Supplémentation en fer par voie orale / administration par voie IV

Cf. 8.1.2.1.3 étude ROCKIES.

| | |
|--|---|
| | <p><u>Traitements concomitants</u> Cf. 8.1.2.1.3 étude ROCKIES.</p> <p><u>Traitements non autorisés</u> Cf. 8.1.2.1.3 étude ROCKIES.</p> <p><u>Traitement de secours</u> Cf. 8.1.2.1.3 étude ROCKIES.</p> |
| <p>Critère de jugement principal (EMA)</p> | <p>Taux de répondeurs au traitement après 24 semaines (analyse sur la population PPS), la réponse étant définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une Hb \geq 11,0 g/dL et une augmentation depuis l'inclusion \geq 1,0 g/dL chez les patients avec une Hb $>$ 8,0 g/dL à l'inclusion, <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une augmentation depuis l'inclusion \geq 2,0 g/dL chez les patients avec une Hb \leq 8,0 g/dL à l'inclusion, <p>évaluée lors de 2 visites consécutives pendant les 24 premières semaines, sans recours à une thérapie de secours dans les 6 semaines précédant l'évaluation (transfusion sanguine, traitement par ASE chez les patients du groupe roxadustat).</p> |
| <p>Critères de jugement secondaires (risque alpha contrôlé)</p> | <p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evolution du taux de LDLc entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 12 à 24 (test de supériorité -analyse MMRM) ; 2. Evolution de l'Hb entre l'inclusion et la moyenne des semaines 18 à 24 chez les patients avec CRP $>$ LSN (test de non-infériorité - analyse de covariance) ; 3. Utilisation mensuelle de fer intraveineux (mg) par patient au cours des semaines 28 à 52 (test de supériorité - analyse de covariance) 4. Délai jusqu'à première transfusion sanguine au cours du traitement (test de non-infériorité - modèle de régression de Cox stratifié) ; 5. Evolution de la pression artérielle moyenne entre l'inclusion et la moyenne des semaines 8 à 12 (test de supériorité - analyse MMRM) 6. Délai jusqu'à première exacerbation d'hypertension au cours des semaines 28 à 52 (test de non-infériorité - modèle de régression de Cox stratifié). <p>Les évaluations de non-infériorité ont été réalisées sur la population PPS et les évaluations de supériorité sur la population FAS.</p> |
| <p>Taille de l'échantillon</p> | <p>Afin de mettre en évidence une non-infériorité du traitement par roxadustat comparé au traitement par époétine alfa sur le critère de jugement principal, avec une puissance de 99%, un taux de répondeurs de 80% dans les deux bras de traitement, et une marge de non-infériorité fixée à -15%, le nombre de sujets nécessaires était de 600 patients au sein de la population PPS.</p> |
| <p>Méthode d'analyse des résultats</p> | <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT constituée de tous les patients randomisés ; - Population de tolérance (Safety Analysis Set [SAF]) constituée de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude ; - Population FAS (Full Analysis Set) constituée de tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et ayant au moins une évaluation disponible du taux d'hémoglobine post-traitement ; - Population PPS (Per Protocol Set) constituée de tous les patients randomisés ayant reçu au moins 8 semaines de traitement et ayant au moins une évaluation du taux d'hémoglobine post-traitement et sans déviation majeure au protocole tels que définis au protocole. <p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p><i>Critère de jugement principal (population PPS)</i></p> <p>Un intervalle de confiance bilatéral à 95% pour la différence entre les deux traitements a été calculé selon la méthode de Miettinen et Nurminen.</p> <p>La non-infériorité sur le critère de jugement était statistiquement significative si l'hypothèse nulle était rejetée, c'est-à-dire que la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral de la différence entre les deux groupes était supérieure à -15%.</p> <p>Si l'hypothèse nulle était rejetée, les critères de jugements secondaires étaient testés selon une procédure séquentielle hiérarchique permettant de maintenir un risque alpha de 0,05.</p> |

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Afin de contrôler le risque alpha dû aux analyses multiples des critères secondaires, une procédure séquentielle hiérarchique a été utilisée pour tester la non-infériorité ou la supériorité (en fonction des critères) du traitement par roxadustat comparé au traitement par époétine alfa (cf. liste des critères présentées ci-avant) permettant de maintenir un risque $\alpha = 0,05$ pour chaque analyse.

L'analyse des premiers critères secondaires de non-infériorité a été réalisée sur la population PPS. Les autres critères de jugement secondaires ont été sur la population FAS.

Aucun contrôle du risque α n'a été réalisé pour les autres critères de jugement secondaires.

Principaux amendements au protocole

Le protocole initial de l'étude a fait l'objet de 4 amendements au total ayant conduit, entre autres, à des modifications des critères d'inclusion et d'exclusion, une modification de la durée minimale de l'étude, et d'autres modifications mineures du protocole de suivi et de mesures.

7.1.2.2 Résultats

► Répartition des patients

Un total de 4 714 patients dialysés a été randomisé dans l'une des 4 études de phase 3 et a reçu au moins une dose de traitement à l'étude : 2 354 patients dans le groupe roxadustat et 2 360 patients dans le groupe ASE.

Globalement, une proportion plus importante de patients du groupe roxadustat a arrêté le traitement comparé au groupe ASE (41,2% versus 32,4%), de même pour les sorties d'études (28,3% vs 21,7%). Cela a été observé dans toutes les études à l'exception de l'étude HIMALAYAS qui n'incluait que des patients dialysés incidents. Les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement dans les deux groupes ont été le décès du patient (8,6% vs 7,5%), les événements indésirables (6,3% vs. 3,6%), la décision patient (5,7% vs. 3,7%), le retrait du patient (5,4% vs. 4,4%)¹⁶ et la décision médecin (3,2% vs. 1,4%). Ces motifs d'arrêt ont été globalement plus fréquents dans le groupe roxadustat que le groupe ASE.

Les principales causes d'arrêts de traitement sont présentées dans le Tableau 11 ci-après.

Tableau 11. Répartition des patients et principales causes d'arrêt dans les 4 études réalisées chez les patients dialysés

| Catégories | Nombre de patients n, (%) | | | | | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | PYRENNEES (SAF) | | SIERRAS (ITT) | | HIMALAYAS (ITT) | | ROCKIES (ITT) | |
| | Roxa | ASE | Roxa | EPO- α | Roxa | EPO- α | Roxa | EPO- α |
| Population d'analyse de la tolérance | 414 | 420 | 370 | 370 | 522 | 517 | 1048 | 1053 |
| Terminé | 249 (60,1%) | 309 (73,6%) | 127 (34,3%) | 183 (49,3%) | 307 (58,8%) | 309 (59,3%) | 696 (66,2%) | 796 (75,5%) |
| Sortie d'étude | 117 (28,3%) | 91 (21,7%) | ND | ND | ND | ND | 69 (6,6%) | 65 (6,2%) |
| Arrêt de traitement | 165 (39,9%) | 111 (26,4%) | 243 (65,7%) | 188 (50,7%) | 215 (41,2%) | 212 (40,7%) | 352 (33,5%) | 257 (24,4%) |
| Raison principale d'arrêt de traitement | | | | | | | | |
| Randomisé/inclus mais n'ayant reçu aucun traitement | 0 | 0 | ND | | ND | | ND | |
| Événement indésirable | 15 (3,6%) | 6 (1,4%) | 27 (7,3%) | 9 (2,4%) | 29 (5,6%) | 22 (4,2%) | 54 (5,1%) | 22 (2,1%) |
| Progression de la maladie | 23 (5,6%) | 25 (6,0%) | ND | | ND | | ND | |

¹⁶ La distinction entre « retrait » et « décision » du patient n'est pas précisée dans les documents fournis par le laboratoire.
HAS - Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation
AVIS version définitive 57/95

| Catégories | Nombre de patients n, (%) | | | | | | | |
|--|---------------------------|------------|---------------|------------|-----------------|------------|---------------|-------------|
| | PYRENEES (SAF) | | SIERRAS (ITT) | | HIMALAYAS (ITT) | | ROCKIES (ITT) | |
| | Roxa | ASE | Roxa | EPO-α | Roxa | EPO-α | Roxa | EPO-α |
| Décès | 62 (15,0%) | 47 (11,2%) | 70 (18,9%) | 62 (16,7%) | 64 (12,3%) | 54 (10,4%) | ND | |
| Manque d'efficacité | 7 (1,7%) | 0 | 6 (1,6%) | 1 (0,3%) | 6 (1,1%) | 1 (0,2%) | ND | |
| Perdu de vue | 0 | 0 | 6 (1,6%) | 3 (0,8%) | 4 (0,8%) | 2 (0,4%) | ND | |
| Non-observance au traitement de l'étude | 0 | 1 (0,2%) | ND | | ND | | ND | |
| Non-observance sévère au protocole | ND | ND | ND | | ND | | 6 (0,6%) | 3 (0,3%) |
| Déviations au protocole | 0 | 0 | 4 (1,1%) | 0 | 1 (0,2%) | 6 (1,2%) | ND | |
| Retrait du patient/sur décision patient | 50 (12,1%) | 26 (6,2%) | 41 (11,1%) | 29 (7,8%) | 37 (7,1%) | 49 (9,4%) | 135 (12,8%) | 88 (8,3%) |
| Etude/site terminé par le sponsor de l'étude | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (1,0%) | 13 (2,5%) | ND | |
| Décision du médecin | 7 (1,7%) | 2 (0,5%) | 30 (8,1%) | 15 (4,0%) | 14 (2,7%) | 7 (1,3%) | ND | |
| Développement de critères spécifiques d'arrêt de l'étude | ND | | ND | | ND | | 32 (3,0%) | 0 |
| Transplantation rénale | 0 | 0 | 31 (8,4%) | 39 (10,5%) | 23 (4,4%) | 29 (5,6%) | ND | |
| Autre | 1 (0,2%) | 4 (1,0%) | 28 (7,6%) | 30 (8,1%) | 32 (6,1%) | 29 (5,6%) | 125 (11,9%) | 142 (13,5%) |

Au sein de la population dialysée, deux sous-populations ont également été analysées :

- Sous-population de patients en dialyse stable, n=3 188.
- Sous-population de patients incidents pour la dialyse (nouvellement dialysés), n=1526.

La proportion de patients traités par ASE ayant arrêté le traitement a été cohérente dans les deux sous-populations de patients (31,6% dans le pool de patients incidents et 32,7% dans le pool de patients stables). Dans ces deux sous-populations comme dans la population globale des patients dialysés, la proportion d'arrêt était plus élevée dans le groupe roxadustat que dans le groupe ASE, avec néanmoins une différence entre les groupes nettement moindre parmi les patients dialysés incidents (33,8% vs 31,6%) en comparaison aux patients dialysés stables (44,7% vs 32,7%). Les données sont présentées dans le Tableau 12 ci-après.

Tableau 12 : Répartition des patients et principales causes d'arrêt au sein des pool de patients incidents/stables pour la dialyse (Population de tolérance SAF)

| Catégories | Nombre de patients n, (%) | | | | | |
|--|---------------------------|-------------|----------------------------|------------|--------------------------|-------------|
| | Pool de patients dialysés | | Pool de patients incidents | | Pool de patients stables | |
| | Roxa | ASE | Roxa | EPO-α | Roxa | EPO-α |
| Population d'analyse de la tolérance | 2354 | 2360 | 760 | 766 | 1594 | 1594 |
| Terminé | 1384 (58,8) | 1596 (67,6) | 503 (66,2) | 524 (68,4) | 881 (55,3) | 1072 (67,3) |
| Arrêt de traitement | 970 (41,2) | 764 (32,4) | 257 (33,8) | 242 (31,6) | 713 (44,7) | 522 (32,7) |
| Raison principale d'arrêt de traitement | | | | | | |
| Événement indésirable | 148 (6,3) | 85 (3,6) | 35 (4,6) | 25 (3,3) | 113 (7,1) | 60 (3,8) |
| Décès | 203 (8,6) | 176 (7,5) | 69 (9,1) | 61 (8,0) | 134 (8,4) | 115 (7,2) |
| Manque d'efficacité | 19 (0,8) | 2 (0,1) | 6 (0,8) | 1 (0,1) | 13 (0,8) | 1 (0,1) |
| Perdu de vue | 10 (0,4) | 5 (0,2) | 5 (0,7) | 2 (0,3) | 5 (0,3) | 3 (0,2) |
| Patient réalloué/changé (ou perdu de vue) | 54 (2,3) | 65 (2,8) | 24 (3,2) | 29 (3,8) | 30 (1,9) | 36 (2,3) |
| Non observance au protocole | 12 (0,5) | 11 (0,5) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 10 (0,6) | 6 (0,4) |

| Catégories | Nombre de patients n, (%) | | | | | |
|--|---------------------------|-----------|----------------------------|----------|--------------------------|-----------|
| | Pool de patients dialysés | | Pool de patients incidents | | Pool de patients stables | |
| | Roxa | ASE | Roxa | EPO-α | Roxa | EPO-α |
| Retrait du patient | 128 (5,4) | 102 (4,4) | 42 (5,5) | 51 (6,7) | 86 (5,4) | 53 (3,3) |
| Décision du patient | 135 (5,7) | 88 (3,7) | 14 (1,8) | 11 (1,4) | 121 (7,6) | 77 (4,8) |
| Etude terminée par le sponsor de l'étude | 5 (0,2) | 13 (0,6) | 5 (0,7) | 13 (1,7) | 0 | 0 |
| Développement de critères spécifiques d'arrêt de l'étude | 32 (1,4) | 0 | 1 (0,1) | 0 | 31 (1,9) | 0 |
| Décision du médecin | 75 (3,2) | 34 (1,4) | 18 (2,4) | 7 (0,9) | 57 (3,6) | 27 (1,7) |
| Transplantation rénale | 115 (4,9) | 147 (6,2) | 26 (3,4) | 33 (4,3) | 89 (5,6) | 114 (7,2) |
| Grossesse | 0 | 1 (0,0) | 0 | 1 (0,1) | 0 | 0 |
| Autre | 34 (1,4) | 31 (1,3) | 10 (1,3) | 2 (0,3) | 24 (1,5) | 29 (1,8) |
| Non reporté | 0 | 2 (0,1) | 0 | 1 (0,1) | 0 | 1 (0,1) |

► Populations d'analyse

Les effectifs des différentes populations d'analyses pour chacune des études sont présentés dans le Tableau 13 ci-après.

Dans l'ensemble des études, peu des patients randomisés (population ITT) ont été exclus pour constituer les populations de tolérance ($\geq 99,2\%$) ou la population FAS ($\geq 98,5\%$). Selon l'étude, la population PP correspondait à 80 à 95% de la population en ITT dans les groupes roxadustat et à 82 à 94% dans les groupes ASE, avec quelques légères différences entre les groupes au sein de chaque étude. Les causes les plus fréquentes d'exclusion de la population ITT ont été :

- Etude PYRENNEES : moins de 12 semaines de traitement (4,6% des patients du groupe roxadustat et 2,1% des patients du groupe EPO-α et DA) et aucune mesure valide de l'hémoglobine post-inclusion dans le délai prédéfini au protocole (1,9% vs. 0,2% respectivement),
- Etude HYMALAYAS : moins de 8 semaines de traitement (5,0% des patients du groupe roxadustat et 4,4% des patients du groupe EPO-α) et violations majeures du protocole (2,7% vs. 6,5% respectivement),
- Etude SIERRAS : moins de 8 semaines de traitement (8,1% des patients du groupe roxadustat et 2,7% des patients du groupe EPO-α) et violations majeures du protocole (5,4% vs. 2,2% respectivement),
- Etude ROCKIES : rencontre d'un critère de déviation importante au protocole (14,6% de patients du groupe roxadustat vs. 15,1% des patients du groupe EPO-α).

Tableau 13. Populations d'analyse des études réalisées chez les patients dialysés

| Populations d'analyse | Nombre de patients (%) | | | | | | | |
|--------------------------------------|------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| | Etudes vs. ASE | | | | | | | |
| | PYRENNEES | | SIERRAS | | HYMALAYAS | | ROCKIES | |
| | Roxa | ASE | Roxa | EPO-α | Roxa | EPO-α | Roxa | EPO-α |
| Population ITT | 415 (100) | 421 (100) | 370 (100) | 371 (100) | 522 (100) | 521 (100) | 1051 (100) | 1055 (100) |
| Population de tolérance (SAF) | 414 (99,8) | 420 (99,8) | 370 (100) | 370 (99,7) | 522 (100) | 517 (99,2) | 1048 (99,7) | 1053 (99,8) |
| Population FAS | 413 (99,5) | 420 (99,8) | 369 (99,7) | 370 (99,7) | 522 (100) | 513 (98,5) | 1038 (98,8) | 1045 (99,1) |
| Population PP | 386 (93,0) | 397 (94,3) | 334 (90,3) | 352 (94,9) | 490 (93,9) | 468 (89,8) | 842 (80,1) | 869 (82,4) |

Dans la sous-population de patients dialysés incidents, la population PP représentait 88,6% des patients de la population ITT des groupes roxadustat et 86,9% pour les groupes ASE. Dans la sous-

population de patients dialysés stables, la population PP représentait 86,3% des patients de la population ITT des groupes roxadustat et 88,7% pour les groupes ASE.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques générales des patients et de la MRC dans chacune des études sont présentées dans le Tableau 14 ci-dessous.

Plus de 90% des patients inclus dans ces études étaient sous hémodialyse et moins de 10% sous dialyse péritonéale.

En comparaison aux autres études, la moyenne d'âge des patients était plus élevée dans l'étude PYRENEES qui n'a inclus que des patients sous dialyse stable.

Les valeurs d'hémoglobine à l'inclusion ont été inférieures dans l'étude HIMALAYAS, la seule étude qui visait uniquement une correction du taux d'hémoglobine chez des patients dialysés depuis moins de 4 mois (critère d'inclusion d'hémoglobine inférieur comparé aux autres études).

Tableau 14. Caractéristiques des patients à l'inclusion - Patients dialysés (études individuelles)

| Paramètres Catégories | PYRENEES (SAF) | | SIERRAS (SAF) | | HIMALAYAS (SAF) | | ROCKIES (ITT) | |
|--|-------------------|------------------|------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|------------------|---------------------------|
| | Roxa n = 414 | ASE n = 420 | Roxa n = 370 | EPO- α n = 370 | Roxa n = 522 | EPO- α n = 517 | Roxa n = 1051 | EPO- α n = 1055 |
| Sexe, n (%) | | | | | | | | |
| Homme | 245 (59,2) | 235 (56,0) | 187 (50,5) | 214 (57,8) | 309 (59,2) | 306 (59,2) | 625 (59,5) | 626 (59,3) |
| Femme | 169 (40,8) | 185 (44,0) | 183 (49,5) | 156 (42,2) | 213 (40,8) | 211 (40,8) | 426 (40,5) | 429 (40,7) |
| Age (années) | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 61,0 (13,8) | 61,8 (13,4) | 57,6 (13,63) | 58,4 (13,34) | 53,8 (14,74) | 54,3 (14,49) | 53,5 (15,30) | 54,5 (14,97) |
| Intervalle d'âge, n (%) | | | | | | | | |
| < 65 ans | 222 (53,6) | 229 (54,5) | 253 (68,4) | 246 (66,5) | 381 (73,0) | 388 (75,0) | 798 (75,9) | 783 (74,2) |
| 65 – 74 ans | 114 (27,5) | 115 (27,4) | 80 (21,6) | 76 (20,5) | 100 (19,2) | 94 (18,2) | 174 (16,6) | 177 (16,8) |
| ≥ 75 ans | 78 (18,8) | 76 (18,1) | 37 (10,0) | 48 (13,0) | 41 (7,9) | 35 (6,8) | 79 (7,5) | 95 (9,0) |
| Poids (kg) | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 76,29 (15,88) | 76,18 (17,25) | 84,28 (22,30) | 86,58 (22,98) | 76,01 (18,50) | 76,67 (19,10) | 75,1 (21,20) | 75,1 (19,65) |
| IMC (kg/m²) \pm | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 26,87 (4,86) | 26,95 (5,59) | 30,21 (7,39) | 30,51 (7,55) | 26,73 (5,84) | 26,99 (6,02) | 27,01 (6,75) | 26,93 (6,36) |
| Groupe phénotypique, n (%) | | | | | | | | |
| Caucasien | 405 (97,8) | 407 (96,9) | 165 (44,6) | 184 (49,7) | 415 (79,5) | 396 (76,6) | 597 (56,8) | 598 (56,7) |
| Africain/afro-américain | 6 (1,4) | 6 (1,4) | 158 (42,7) | 156 (42,2) | 44 (8,4) | 50 (9,7) | 148 (14,1) | 158 (15,0) |
| Asiatique | 1 (0,2) | 3 (0,7) | 21 (5,7) | 15 (4,1) | 43 (8,2) | 51 (9,9) | 208 (19,8) | 198 (18,8) |
| Indien d'Amérique ou natif d'Alaska | 0 | 0 | 10 (2,7) | 7 (1,9) | 1 (0,2) | 4 (0,8) | 50 (4,8) | 62 (5,9) |
| Natif d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique | 0 | 0 | 1 (0,3) | 3 (0,8) | 0 | 0 | 5 (0,5) | 3 (0,3) |
| Autre | 2 (0,5) | 4 (1,0) | 15 (4,1) | 5 (1,4) | 19 (3,6) | 16 (3,1) | 43 (4,1) | 36 (3,4) |
| Type de dialyse à l'inclusion, n (%) | | | | | | | | |
| Hémodialyse | 379 (91,5) | 405 (96,4) | 354(95,7) | 353 (95,4) | 469 (89,8) | 461(89,2) | 938 (89,4) \pm | 938 (88,9) |
| Dialyse péritonéale | 35 (8,5) | 15 (3,6) | 16 (4,3) | 17 (4,6) | 53 (10,2) | 56 (10,8) | 111 (10,6) | 117 (11,1) |
| Étiologies d'IRC les plus fréquentes, n (%) | | | | | | | | |
| Néphropathie diabétique | 74(17,9) | 95 (22,6) | 199 (53,8) | 222 (60,0) | 185 (35,4) | 181 (35,0) | 342 (32,7) | 315 (30,1) |
| Néphropathie hypertensive | 124 (30,0) | 120 (28,6) | 207 (55,9) | 205 (55,4) | 175 (33,5) | 178(34,4) | 179 (17,1) | 204 (19,5) |
| Glomérulonéphrite chronique | ND | | ND | | ND | | 189 (18,1) | 179 (17,1) |
| Glomérulonéphrite non spécifiée | 56 (13,5) | 56 (13,3) | 10 (2,7) | 13 (3,5) | 97 (18,6) | 96 (18,6) | ND | |
| Pyélonéphrite | 48 (11,6) | 40 (9,5) | 5 (1,4) | 2 (0,5) | 91 (17,4) | 88 (17,0) | | |
| Maladie polykystique des reins | 26 (6,3) | 37 (8,8) | 13 (3,5) | 9 (2,4) | 34 (6,5) | 37 (7,2) | | |

| Paramètres Catégories | PYRENNEES (SAF) | | SIERRAS (SAF) | | HIMALAYAS (SAF) | | ROCKIES (ITT) | |
|--|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | Roxa n = 414 | ASE n = 420 | Roxa n = 370 | EPO-α n = 370 | Roxa n = 522 | EPO-α n = 517 | Roxa n = 1051 | EPO-α n = 1055 |
| Autre | 55 (13,3) | 57 (13,6) | 45 (12,2) | 32 (8,6) | 48 (9,2) | 48 (9,3) | 73 (7,0) | 85 (8,1) |
| LDL Cholestérol (mg/dL) | | | | | | | | |
| n | 413 | 420 | 369 | 370 | 522 | 513 | 836 | 905 |
| Moyenne (ET) | 106,3 (39,4) | 102,2 (39,3) | 84,53 (34,01) | 84,45 (34,12) | 109,12 (38,83) | 109,22 (35,91) | 88,26 (ND) | 88,20 (ND) |
| Pression artérielle moyenne (mmHg) | | | | | | | | |
| n | 414 | 420 | 370 | 370 | 521 | 517 | 1048 | 1053 |
| Moyenne (ET) | 95,22 (11,49) | 95,14 (11,55) | 101,36 (12,62) | 100,34 (12,35) | 99,33 (10,15) | 99,07 (9,94) | 99,09 (10,64) | 98,80 (10,87) |
| Carence martiale à l'inclusion, n (%) | | | | | | | | |
| Ferritine ≥ 100 ng/mL et TSAT ≥ 20% | 355 (86,0) | 366 (87,1) | 360 (97,3) | 362 (97,8) | 406 (77,8) | 403 (77,9) | ND | |
| Ferritine < 100 ng/mL ou TSAT < 20% | 4 (1,0) | 2 (0,5) | 10 (2,7) | 8 (2,2) | 116 (22,2) | 114 (22,1) | | |
| Hs-CRP, n (%) | | | | | | | | |
| ≤ LSN | 210 (50,7) | 226 (53,8) | 178 (48,1) | 192 (51,9) | 289 (55,4) | 288 (55,7) | 422 (40,2) | 431 (40,9) |
| > LSN | 204 (49,3) | 194 (46,2) | 189 (51,1) | 176 (47,6) | 228 (43,7) | 224 (43,3) | 306 (29,1) | 319 (30,2) |
| Information manquante | 0 | 0 | 3 (0,8) | 2 (0,5) | 5 (1,0) | 5 (1,0) | 323 (30,7) | 305 (28,9) |

Les caractéristiques générales des patients et de la MRC dans chacune des sous-populations de patients dialysés sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 15. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans chacune des sous-populations de patients dialysés (données groupées)

| Paramètres Catégories | Pool global de patients dialysés | | Pool de patients incidents | | Pool de patients stables | |
|--|-------------------------------------|-----------------|----------------------------|----------------|--------------------------|-----------------|
| | Roxa n = 2354 | ESA n = 2360 | Roxa n = 760 | ESA n = 766 | Roxa n = 1594 | ESA n = 1594 |
| Type de dialyse à l'inclusion, n (%) | | | | | | |
| Hémodialyse | 2137 (90,8) | 2156 (91,4) | 680 (89,5) | 674 (88,0) | 1457 (91,4) | 1482 (93,0) |
| Dialyse péritonéale | 215 (9,1) | 204 (8,6) | 80 (10,5) | 92 (12,0) | 135 (8,5) | 112 (7,0) |
| Délai depuis initiation de la dialyse, n (%) | | | | | | |
| > 6 mois | 1494 (63,5) | 1507 (63,9) | 0 | 0 | 1103 (93,5) | 1111 (94,6) |
| >4 to ≤ 6 mois | 99 (4,2) | 86 (3,6) | 0 | 0 | 76 (6,4) | 62 (5,3) |
| ≤ 4 mois | 760 (32,3) | 766 (32,5) | 760 (100) | 766 (100) | 0 | 0 |
| Principales étiologies d'IRC les plus fréquentes, n (%) | | | | | | |
| Néphropathie diabétique | 799 (33,9) | 813 (34,4) | 275 (36,2) | 268 (35,0) | 524 (32,9) | 545 (34,2) |
| Néphropathie hypertensive | 684 (29,1) | 707 (30,0) | 232 (30,5) | 241 (31,5) | 452 (28,4) | 466 (29,2) |
| Autre | 1155 (49,1) | 1126 (47,7) | 395 (52,0) | 395 (51,6) | 760 (47,7) | 731 (45,9) |
| Hémoglobine (g/dL) | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 9,83 (1,28) | 9,86 (1,28) | 8,82 (1,22) | 8,86 (1,20) | 10,31 (1,00) | 10,34 (1,02) |
| Médiane | 10,05 | 10,10 | 8,88 | 8,87 | 10,47 | 10,50 |
| Min, Max | 4,3, 12,3 | 5,0, 12,2 | 5,3, 12,0 | 5,0, 12,0 | 4,3, 12,3 | 5,4, 12,2 |
| Carence martiale à l'inclusion, n (%) | | | | | | |
| Ferritine ≥ 100 ng/mL et TSAT ≥ 20% | 2042 (86,7) | 2052 (86,9) | 603 (79,3) | 605 (79,0) | 1439 (90,3) | 1447 (90,8) |
| Ferritine < 100 ng/mL ou TSAT < 20% | 305 (13,0) | 304 (12,9) | 155 (20,4) | 161 (21,0) | 150 (9,4) | 143 (9,0) |
| Hs-CRP, n (%) | | | | | | |
| ≤ LSN | 1095 (46,5) | 1133 (48,0) | 406 (53,4) | 400 (52,2) | 689 (43,2) | 733 (46,0) |
| > LSN | 927 (39,4) | 913 (38,7) | 285 (37,5) | 299 (39,0) | 642 (40,3) | 614 (38,5) |
| Information manquante | 332 (14,1) | 314 (13,3) | 69 (9,1) | 67 (8,7) | 263 (16,5) | 247 (15,5) |

► Critère de jugement principal

- **Etudes PYRENNEES, SIERRAS et ROCKIES : variation du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 28 et 36, sans recours à une thérapie de secours dans les 6 semaines précédentes et au cours de la période d'évaluation.**

La limite inférieure de l'IC bilatéral 95% de la différence des moindres carrés étant supérieure à -0,75 g/dL, la non-infériorité du roxadustat comparé aux ASE a été démontrée dans l'ensemble des études (critère de jugement principal des études PYRENNEES, SIERRAS et ROCKIES et critère de jugement secondaire clé de l'étude HYMALAYAS). Les résultats sont présentés dans le Tableau 16 ci-après.

Tableau 16. Résultats sur le critère de jugement principal des études PYRENNEES, SIERRAS et ROCKIES : variation de l'hémoglobine entre l'inclusion et la valeur moyenne des Semaines 28 à 36, sans recours à un traitement de secours (population PPS)

| Catégories | Conversion ASE | | | | Correction de l'Hb | |
|---|---------------------------|--------------|---------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | PYRENNEES | | SIERRAS | | HYMALAYAS | |
| | Roxa n=386 | ASE n=397 | Roxa n=303 | EPO-α n=324 | Roxa n=490 | EPO-α n=468 |
| Hémoglobine à l'inclusion (g/dL) | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 10,75 (0,62) | 10,77 (0,63) | 10,33 (0,64) | 10,35 (0,61) | 8,43 (1,04) | 8,43 (0,96) |
| Médiane | 10,73 | 10,78 | 10,30 | 10,33 | 8,60 | 8,56 |
| Hémoglobine moyenne entre les Semaines 28-36 (g/dL) | | | | | | |
| n | 354 | 381 | 263 | 293 | 490 | 468 |
| Moyenne (ET) | 11,23 (0,67) | 10,98 (0,78) | 10,89 (0,87) | 10,33 (0,77) | 11,13 (0,99) | 10,92 (1,00) |
| Variation entre l'inclusion et la valeur moyenne des Semaines 28-36 (g/dL) | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 0,48 (0,81) | 0,21 (0,94) | 0,54 (1,02) | -0,03 (0,80) | 2,7 (1,39) | 2,49 (1,26) |
| Différence (MMRM) (g/dL) | | | | | | |
| Moyenne des moindres carrés | 0,43 | 0,19 | 0,63 | 0,09 | 2,50 | 2,31 |
| Différence [IC95%] | 0,24 [0,13 ; 0,34] | | 0,55 [0,40 ; 0,69] | | 0,20 [0,07 ; 0,32] | |

Les résultats exploratoires dans les sous-groupes de patients dialysés d'intérêt ont été les suivants :

- Pool de patients dialysés incidents : variation moyenne de +2,17 g/dL dans le groupe roxadustat versus +1,89 g/dL dans le groupe ASE, soit une différence de +0,28 [0,11- 0,45].
- Pool de patients dialysés stables : variation moyenne de +0,58 g/dL dans le groupe roxadustat versus +0,28 g/dL dans le groupe ASE, soit une différence de +0,30 [0,23- 0,37].

- **Etude HYMALAYAS : proportion de patients répondeurs au traitement au cours des 24 premières semaines.**

Dans l'étude HYMALAYAS à visée de correction de l'hémoglobine, la non-infériorité du roxadustat en comparaison à l'EPO-α a été démontrée en termes de proportion de patients répondeurs au traitement au cours des 24 premières semaines (limite inférieure de l'IC à 95% > à -15%).

Tableau 17. Résultats sur le critère de jugement principal de l'étude HYMALAYAS : proportion de patients répondeurs au traitement au cours des 24 premières semaines (population PPS)

| | HYMALAYAS | |
|------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| | Roxa n=490 | EPO-α n=468 |
| Taux de répondeurs | | |
| n (%) | 432 (88,2) | 395 (84,4) |
| IC95% | 85,0 ; 90,9 | 80,8 ; 87,6 |
| Différence roxadustat – EPO | 3,5% IC95%[-0,7 ; 7,7] | |

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les principaux résultats des critères de jugement secondaires sont présentés dans le Tableau 18.

La non-infériorité du roxadustat en comparaison au traitement par ASE a été démontrée sur l'ensemble des critères d'évaluation prédéfinis liés à la normalisation et au maintien du taux d'hémoglobine dans les 4 études cliniques réalisées chez les patients dialysés.

Par ailleurs, l'étude ROCKIES a mis en évidence une supériorité statistiquement significative du traitement par roxadustat comparé au traitement par ASE sur l'évolution du taux d'Hb entre l'inclusion et la moyenne des semaines 18-24 chez les patients avec une CRP > LSN (différence de +0,2 g/dL entre les groupes).

La supériorité du roxadustat comparé au traitement par ASE a également été démontrée dans les 4 études en termes de variation de LDLc entre l'inclusion et les semaines 12-28, 12-24 ou jusqu'à la semaine 24, avec une différence comprise entre -0,37 et -0,47 mmol/L en faveur du roxadustat.

Il a par ailleurs été démontré en comparaison au traitement ASE :

- une supériorité du roxadustat en termes d'utilisation mensuelle de fer intraveineux dans les 2 études de conversion ASE PYRENNEES et SIERRAS, ainsi que dans l'étude ROCKIES (supériorité non démontrée dans l'étude HIMALAYAS visant à corriger l'hémoglobine chez des patients dialysés stables)
- une non-infériorité du roxadustat en termes de délai jusqu'à transfusion sanguine dans les études SIERRAS et ROCKIES (non évalué ou exploratoire dans les autres études)
- la non-infériorité du roxadustat en termes de délai jusqu'à la 1^{ère} poussée d'hypertension à 36 semaines et la variation de la pression artérielle à S20-28 dans l'étude PYRENNEES (non démontrée dans l'étude SIERRAS et évaluation exploratoire dans les autres études).

Tableau 18. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés des études conduites chez les patients dialysés.

| Critères d'efficacité | PYRENNEES (conversion ASE) N= 414 vs 420 | SIERRAS (conversion ASE) N= 370 vs 371 | HIMALAYAS (correction Hb) N= 522 vs 521 | ROCKIES (correction Hb ou conversion ASE) N=1051 vs 1055 |
|--|--|---|---|--|
| | Patients dialysés stables | Patients dialysés stables + incidents | Patients dialysés incidents | Patients dialysés stables + incidents |
| Efficacité sur le taux d'hémoglobine | | | | |
| Variation de l'hémoglobine entre l'inclusion et la moyenne des Semaines 28 à 52 (g/dL) Différence [IC95%] | | | [2]* 2,62 vs 2,44 0,16 [0,03, 0,30] Non-infériorité | |
| Taux de répondeurs avec une Hb moyenne entre 10,0 à 12,0 g/dL au cours des semaines 28 à 36 (%) Différence [IC95%] | [2] 84,2 vs 82,4 -0,38 [-0,45, -0,30] Non-infériorité | [2] 64,1 vs 60,8 Non-infériorité | - | - |
| Variation de l'hémoglobine entre l'inclusion et la moyenne des semaines 18 à 24 chez les patients avec CRP > LSN (g/dL) Différence [IC95%] | - | [4] 0,56 vs -0,15 0,71 [0,52, 0,89] Non-infériorité | [4] 2,36 vs 2,54 0,0 [-0,19, -0,02] Non-infériorité [Semaines 18 - 24] | [4] 0,80 vs 0,59 0,20 [0,04, 0,36] Supériorité [Semaines 28 - 52] |
| Proportion de temps total avec un taux d'Hb ≥ 10 g/dL entre les semaines 28 et 52 (%) Différence [IC95%] | - | - | - | 0,79 vs 0,76 0,03 [0,0, 0,05] Non-infériorité |
| Proportion de temps total avec un taux d'Hb compris entre 10-12 g/dL entre les semaines 28 et 52 (%) Différence [IC95%] | - | - | - | [2] 0,65 vs 0,63 0,02 [-0,01, 0,05] Non-infériorité |
| Efficacité sur le cholestérol | | | | |
| Variation du taux de LDL cholestérol entre l'inclusion et la moyenne des semaines 12 à 28 (mmol/L) Différence [IC95%] | [3] -0,47 vs -0,07 -0,38 [-0,45, -0,30] Supériorité | [3] -0,32 vs 0,06 -0,38 [-0,46 vs -0,30] Supériorité | [3] -0,62 vs -0,14 -0,47 [-0,55, -0,39] Supériorité [Semaines 12 - 24] | [3] -0,38 vs -0,05 -0,33 [-0,39, -0,27] Supériorité [24 semaines] |

| Critères d'efficacité | PYRENEES (conversion ASE) N= 414 vs 420 Patients dialysés stables | SIERRAS (conversion ASE) N= 370 vs 371 Patients dialysés stables + incidents | HYMALAYAS (correction Hb) N= 522 vs 521 Patients dialysés incidents | ROCKIES (correction Hb ou conversion ASE) N=1051 vs 1055 Patients dialysés stables + incidents |
|--|---|---|--|---|
| Utilisation de traitement de secours et de fer par voie IV | | | | |
| Utilisation mensuelle de fer intraveineux (mg) Différence [IC95%] | [4] 12,0 vs 44,8 -31,9 [-41,4, 22,4] Supériorité [J1 à S36] | [5] 17,1 vs 37,0 HR ? Supériorité [Semaines 28 - 52] | [5] 59,1 vs 64,0 HR ? Supériorité non démontrée [arrêt de la séquence de test] [Semaines 28 - 52] | [5] 58,7 vs 91,3 HR ? Supériorité [S36 à fin d'étude] |
| Délai jusqu'à transfusion sanguine (incidence pour 100 patient-années) HR [IC95%] | - | [6] 7,3 vs 10,2 0,66 [0,46, 0,97] Non-infériorité | [6] Exploratoire | [6] 41,7 vs 41,7 0,83 [0,64, 1,07] Non-infériorité |
| Résultats déclarés par les patients (PRO) | | | | |
| Variation de la dimension Fonction physique (PF) du questionnaire SF-36 entre l'inclusion et la moyenne des semaines 12 à 28 (points) Différence [IC95%] | [5] 41,7 vs 41,7 0,21 [0,65, 1,06] Non-infériorité | - | - | - |
| Variation de la dimension Vitalité (VT) du questionnaire SF-36 entre l'inclusion et la moyenne des semaines 12 à 28 (points) Différence [IC95%] | [6] 0,96 vs 0,15 0,86 [-0,12, 1,8] Non-infériorité | - | - | - |
| Efficacité sur la pression artérielle moyenne | | | | |
| Variation de la pression artérielle moyenne entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 20 à 28 (mmHg) Différence [IC95%] | [7] -0,60 vs 0,27 -0,85 [-2,0, -0,27] Non-infériorité [9] Supériorité non démontrée [arrêt de la séquence de test] | [7] 0,10 vs -0,59 0,69 [-0,76, 2,14] Supériorité non démontrée [arrêt de la séquence de test] | [7] Exploratoire | - |
| Délai jusqu'à la 1 ^{ère} poussée d'hypertension entre les semaines 1 à 36 (incidence pour 100 patient-années) HR [IC95%] | [8] 32,8 vs 37,2 0,92 [0,67 ; 1,25] Non-infériorité | [8] Exploratoire | [8] Exploratoire | - |

*Les nombres indiqués entre crochets représentent l'ordre dans la séquence de tests prédéfinie.

Les critères pour lesquels il est indiqué « exploratoire » font référence à l'arrêt de la séquence hiérarchisée de test pré-spécifiée au protocole pour cause de non-atteinte de la significativité statistique d'un test antérieure.

▮ Analyses en sous-groupes après regroupement des études

Pour rappel, en plus des résultats des analyses individuelles, le laboratoire a fourni des analyses groupées exploratoires des données d'efficacité des études de phase 3 chez les patients dialysés :

- Patients dialysés incidents (HIMALAYAS, SIERRAS, ROCKIES),
- Patients dialysés stables (SIERRAS, ROCKIES, PYRENEES).

Les données prises en compte dans ces analyses sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 19 : Etudes intégrées dans l'analyse groupée d'efficacité

| Regroupement de patients Sous-analyse | Etudes incluses dans l'analyse groupée d'efficacité | | |
|--|---|---|---------|
| Pool de patients dialysés Sous-groupe des patients incidents | HYMALAYAS | SIERRAS | ROCKIES |
| | | Patients avec ≥ 2 semaines et ≤ 4 mois de dialyse au moment de la randomisation | |
| Pool de patients dialysés Sous-groupe des patients stables | PYRENEES | SIERRAS | ROCKIES |
| | | Patients avec > 4 mois de dialyse au moment de la randomisation | |

Dans les deux sous-populations de patients DD nécessitant un traitement de leur anémie pour corriger leur taux d'Hb et ceux convertis à un traitement par ASE, la variation du taux d'Hb entre l'inclusion et les semaines 28 à 36 a été de même ordre dans le groupe roxadustat que celle observée dans le groupe ASE : différence en faveur du roxadustat de 0,28 g/dL dans le pool de patients dialysés incidents et de 0,30 g/dL dans le groupe de patients dialysés stables.

La proportion de patients ayant obtenu une réponse sur leur taux d'Hb au cours des 24 premières semaines est apparue similaire dans les groupes roxadustat et ASE dans ces 2 sous-populations : 59,9% versus 59,6% dans la sous-population de patients dialysés incidents et 70,9% versus 67,7% dans la sous-population de patients dialysés stables.

► Temps passé avec un taux d'hémoglobine > 12 g/dL

A noter que le temps moyen passé avec un taux d'hémoglobine > 12 g/dL ou > 13 g/dL a été plus élevé dans le groupe roxadustat que les groupes ASE dans l'étude PYRENNEES (données non disponibles pour les autres études) :

- taux d'hémoglobine > 12 g/dL : 17,09% versus 9,95% du temps dans le groupe ASE ;
- taux d'hémoglobine > 13 g/dL : 1,86% versus 0,78% dans le groupe ASE.

Jusqu'à la semaine 52, le traitement par roxadustat a dû être suspendu en raison d'une hémoglobine > 13 g/dL chez 23,8 % des patients contre 12,8 % des patients sous ASE dans le sous-groupe de patients dialysés incidents, et respectivement chez 11,7 % contre 3,4 % dans le sous-groupe la sous-population de patients dialysés stables.

07.2 Qualité de vie

► Patients non dialysés

La qualité de vie des patients dialysés a été analysée dans les 4 études de phase 3 déposées. L'étude DOLOMITES versus ASE ayant été conduite en ouvert, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

Dans les 3 études versus placebo conduites en double-aveugle, la qualité de vie a été analysée dans des analyses hiérarchisées, à l'aide du questionnaire générique SF-36 :

- compte tenu de l'arrêt de la séquence de test, les résultats issus des études ALPS et OLYMPUS ont un caractère exploratoire et ne permettent aucune conclusion.
- dans l'étude ANDES, une supériorité du roxadustat par rapport au placebo a été démontrée en termes de variation du score de vitalité (VT) de l'échelle SF-36 entre l'inclusion et la moyenne des semaines 12 à 28 : +1,90 vs +1,02 point, soit une différence de +1,22 [IC95% : 0,15 ; 2,3] en faveur du roxadustat. Aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes n'ont pas été discutées a priori. En conclusion, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

► Patients dialysés

La qualité de vie des patients dialysés a été analysée dans les 4 études de phase 3 déposées. A l'exception de l'étude PYRENNEES, ces analyses ont été réalisées à titre exploratoire. Dans l'étude PYRENNEES, elle a été évaluée dans des analyses hiérarchisées à l'aide du questionnaire générique SF-36. Compte tenu du caractère ouvert source de ces 4 études, source de biais important dans le cadre de l'évaluation de la qualité de vie, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

En plus des données issues des études individuelles, des analyses groupées de la tolérance ont été réalisées :

- Données groupées des patients non dialysés,
- Données groupées des patients dialysés,
- A la demande de l'EMA, une analyse groupée des événements indésirables totaux et des événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE : critère composite incluant la mortalité toutes causes confondues [ACM], l'infarctus du myocarde et l'AVC) et des MACE+ (critère composite incluant l'ACM, l'infarctus du myocarde, l'AVC et l'hospitalisation pour un angor instable ou une insuffisance cardiaque congestive) :
 - o **Données groupées des études contrôlées versus placebo conduites sur la correction du taux d'Hb chez des patients NDD** [inclut les patients des études OLYMPUS, ANDES et ALPS,
 - o **Données groupées des études contrôlées versus ASE conduites sur la correction du taux d'Hb chez des patients NDD et ID-DD** [inclut les patients des études DOLOMITES, HIMALAYAS et les patients ID-DD des études SIERRAS et ROCKIES,
 - o **Données groupées des études contrôlées versus ASE conduites sur la conversion ASE chez des patients DD stables** [inclut les patients de l'étude PYRENEES et les patients DD stables des études ROCKIES et SIERRAS.

7.3.1.1 Exposition au traitement

Un total de 12 048 patients a été traité dans le cadre des études de phase 2 et 3 du programme de développement clinique, parmi lesquels 5 985 étaient des patients non dialysés et 6 063 étaient des patients dialysés :

- Pool de patients NDD (comparaison vs. placebo) : 2 386 patients traités par roxadustat et 1 884 traités par placebo
- Patients NDD (comparaison vs. ASE) : 525 patients traités par roxadustat et 423 traités par darbépoétine alfa
- Pool de patients DD : 2 354 patients traités par roxadustat et 2 360 traités par ASE.

► Patients non dialysés

La durée médiane d'exposition dans les études comparatives versus placebo a été plus importante dans les groupes roxadustat comparé aux groupes placebo : 87,1 vs. 57,1 semaines au sein du pool NDD de patients non dialysés. Ceci était dû à la moindre proportion de patients arrêtant le traitement dans les groupes roxadustat. En censurant à la date de dialyse, cet écart était moins important (62,0 vs. 51,3 semaines).

Dans l'étude DOLOMITES, les durées médianes d'exposition ont été similaires dans les deux groupes de traitement : 50,3 vs. 48,1 semaines respectivement dans le groupe roxadustat et le groupe DA.

Tableau 20 : Résumé des données d'exposition chez les patients non dialysés

| Catégories | Pool de patients non dialysés (NDD) | | Etudes comparatives vs. placebo | | | | | | Etude comparative vs. ASE (DA) | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|------------------|---------------------|--------------------------------|----------------|
| | Pool NDD | | ALPS | | ANDES | | OLYMPUS | | DOLOMITES | |
| | Roxa n = 2386 | Placebo n = 1884 | Roxa n = 391 | Placebo n = 203 | Roxa n = 611 | Placebo n = 305 | Roxa n = 1384 | Placebo n = 1376 | Roxa n = 323 | DA n = 293 |
| Durée d'exposition (semaines) | | | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 84,6 (48,8) | 64,3 (44,8) | 63,1 (34,9) | 51,0 (30,9) | 96,9 (58,7) | 64,5 (47,8) | 85,0 (45,0) | 66,0 (45,4) | 57,3 (28,8) | 53,6 (25,9) |
| Médiane | 87,1 | 57,1 | 59,7 | 51,7 | 95,6 | 52,1 | 90,1 | 63,1 | 50,3 | 48,1 |
| Min, Max | 0, 235 | 0, 208 | 0, 105 | 1, 104 | 0 | 0, 208 | 0, 200 | 0, 176 | 0, 105 | 0, 103 |
| Patient-années (PA) | | | | | | | | | | |
| | 3870,65 | 2323,16 | 472,7 | 198,3 | 1134,9 | 377,3 | 2263,1 | 1747,6 | 354,6 | 301,0 |

► Patients dialysés

La durée médiane d'exposition au traitement a été légèrement supérieure pour les groupes ASE comparé au groupe roxadustat pour le pool de patients dialysés (DD) : 103,1 vs. 94,1 semaines respectivement pour le groupe ASE et le groupe roxadustat, avec respectivement 4463,30 versus 3952,44 patients années. Dans le pool DD, la durée d'exposition était > 104 à 156 chez 23,4% des patients versus 26,9% et > 156 semaines chez 12,8% versus 16,3% des patients.

Le même résultat a été observé au sein du pool de patients incidents (dialyse < 4 mois) : 59,9 vs. 54,6 semaines respectivement.

Au sein du pool de patients en dialyse stable, la durée médiane d'exposition a été comparable dans les deux groupes : 103,7 semaines dans le groupe roxadustat vs. 103,9 semaines dans le groupe ASE.

Tableau 21 : Résumé des données d'exposition chez les patients dialysés

| Catégories | Pool de patients dialysés (DD) | | Etudes comparatives vs. ASE | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
| | Pool DD | | PYRENNEES | | | SIERRAS | | HYMALAYAS | | ROCKIES | |
| | Roxa n = 2354 | ASE n = 2360 | Roxa n = 414 | DA n = 163 | EPO-α n = 257 | Roxa n = 370 | EPO-α n = 370 | Roxa n = 522 | EPO-α n = 517 | Roxa n = 1048 | EPO-α n = 1053 |
| Durée d'exposition (semaines) | | | | | | | | | | | |
| Moyenne (ET) | 87,6 (55,19) | 98,7 (53,60) | 80,3 (33,5) | 87,7 (27,7) | 90,5 (27,1) | 88,1 (59,65) | 107,1 (57,38) | 89,0 (59,07) | 96,0 (61,88) | 89,6 (58,2) | 100,9 (55,2) |
| Médiane | 94,1 | 103,1 | 103,7 | 102,1 | 103,1 | 83,0 | 125,3 | 84,4 | 95,7 | 91,5 | 112 |
| Min, Max | 0, 228 | 0, 227 | 0,1, 104,7 | 0,1, 104,1 | 4,1, 104,4 | 0,1, 183,7 | 0,7, 180,4 | 0,4, 227,90 | 0,1, 226,9 | 0, 196 | 0, 195 |
| Patient-années (PA) | | | | | | | | | | | |
| | 3952,44 | 4463,30 | 637,2 | 274,0 | 445,8 | 624,5 | 759,3 | 890,7 | 951,6 | 1800,1 | 2032,7 |

7.3.1.2 Résumé des événements indésirables

► Patients non dialysés

Au sein du pool NDD, le taux d'incidence (patient-année) des événements indésirables (EI) dans les groupes roxadustat et placebo a été respectivement de :

- **Tous EI : 222,6 versus 211,5/100 PA** (avec une fréquence de 89,4% versus 85,4%)
- **EI graves : 45,9 versus 43,9/100 PA** (avec une fréquence de 54,8% versus 44,9%)
- **EI ayant entraîné le décès : 6,9 versus 5,5/100 PA.** (avec une fréquence de 11,6% versus 7,1%)

Dans l'étude DOLOMITES, la fréquence des EI, dans les groupes roxadustat et darbépoétine alfa a été respectivement de ¹⁷ :

- **Tous EI : 85,8% versus 84,6%,**
- **EI graves : 52,9% versus 47,8%,**
- **EI ayant entraîné le décès : 7,1% versus 6,8%.**

Le taux d'incidence en patient-année n'a pas été fourni.

Globalement, l'ensemble des EI ont été plus fréquents dans les groupes roxadustat que dans les groupes comparateurs (placebo ou darbépoétine alfa), dont les EI graves, des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et ceux ayant entraîné le décès.

Dans l'étude DOLOMITES, la fréquence des EI graves a notamment été de 52,9% sous roxadustat versus 47,8% sous DA, celle des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ou la sortie d'étude respectivement de 5,3% versus 3,1% et celle des EI ayant entraîné le décès respectivement de 7,1% versus 6,8%.

Le résumé détaillé des EI est présenté dans le Tableau 22 ci-après.

¹⁷ Source : tableau 39 de l'EPAR

Tableau 22. Résumé des événements indésirables dans les études de phase 3 chez les patients non dialysés (population de tolérance)

| Catégories | Pool de patients non dialysés (NDD) | | Etudes comparatives vs. placebo | | | | | | Etude comparative vs. ASE (DA) | |
|--|-------------------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|------------------|---------------------|--------------------------------|---------------|
| | | | ALPS | | ANDES | | OLYMPUS | | DOLOMITES | |
| | Roxa n = 2386 | Placebo n = 1884 | Roxa n = 391 | Placebo n = 203 | Roxa n = 611 | Placebo n = 305 | Roxa n = 1384 | Placebo n = 1376 | Roxa n = 323 | DA n = 293 |
| Tous EI | | | | | | | | | | |
| n | 2132 | 1608 | 343 | 176 | 564 | 273 | 1225 | 1159 | 277 | 248 |
| (%) | (89,4) | (85,4) | (87,7) | (86,7) | (92,3) | (89,5) | (88,5) | (84,2) | (85,8) | (84,6) |
| Taux d'incidence (PA) | 222,6 | 211,5 | | | | | | | | |
| EI liés au traitement | | | | | | | | | | |
| n | 301 | 153 | 81 | 27 | 95 | 39 | 125 | 87 | 70 | 58 |
| (%) | (12,6) | (8,1) | (20,7) | (13,3) | (15,5) | (12,8) | (9,0) | (6,3) | (21,7) | (19,8) |
| Taux d'incidence (PA) | 8,3 | 6,6 | | | | | | | | |
| EIG | | | | | | | | | | |
| n | 1308 | 845 | 241 | 115 | 321 | 120 | 746 | 610 | 171 | 140 |
| (%) | (54,8) | (44,9) | (61,6) | (56,7) | (52,5) | (39,3) | (53,9) | (44,3) | (52,9) | (47,8) |
| Taux d'incidence (PA) | 45,9 | 43,9 | | | | | | | | |
| EIG liés au traitement | | | | | | | | | | |
| n | 55 | 18 | 25 | 4 | 14 | 6 | 16 | 8 | 17 | 6 |
| (%) | (2,3) | (1,0) | (6,4) | (2,0) | (2,3) | (2,0) | (1,2) | (0,6) | (5,3) | (2,0) |
| Taux d'incidence (PA) | 1,9 | 0,9 | | | | | | | | |
| EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ou la sortie d'étude | | | | | | | | | | |
| n | 157 | 92 | 23 | 8 | 50 | 22 | 76 | 57 | 17 | 9 |
| (%) | (6,6) | (4,9) | (5,9) | (3,9) | (8,2) | (7,2) | (5,5) | (4,1) | (5,3) | (3,1) |
| Taux d'incidence (PA) | 3,9 | 3,8 | | | | | | | | |
| EI liés au traitement ayant entraîné l'arrêt du traitement ou la sortie d'étude | | | | | | | | | | |
| n | 34 | 13 | 8 | 1 | 14 | 2 | ND | | 4 | 0 |
| (%) | (1,4) | (0,7) | (2,0) | (0,5) | (2,3) | (0,7) | | | (1,2) | (0) |
| Taux d'incidence (PA) | 0,8 | 0,5 | | | | | | | | |
| EI ayant entraîné le décès | | | | | | | | | | |
| n | 276 | 134 | 40 | 19 | 43 | 11 | 193 | 104 | 23 | 20 |
| (%) | (11,6) | (7,1) | (10,2) | (9,4) | (7,0) | (3,6) | (13,9) | (7,6) | (7,1) | (6,8) |
| Taux d'incidence (PA) | 6,9 | 5,5 | | | | | | | | |

EI les plus fréquents

Etudes versus placebo

Dans le pool de patients non dialysés, le taux d'incidence des EI totaux a été de 226,6/100 patient-années [PA] dans le groupe roxadustat et de 211,5/100 PA dans le groupe placebo. Les EI avec un taux d'incidence plus élevé (différence ≥ 1 patient/100 PA) dans le groupe roxadustat comparé au groupe placebo incluait :

- l'hypertension, (9,0 vs. 6,6/100 PA),
- les EI gastro-intestinaux (34,9 versus 30,3/100 PA) avec notamment les diarrhées (6,6 vs. 5,5/100 PA), la nausée (6,5 vs. 5,1/100 PA),
- les infections/infestations (51,3 versus 47,4/100 PA) avec notamment les infections du tractus urinaire (6,6 vs. 5,1/100 PA),
- les troubles urinaires et rénaux (25 versus 22,9/100 PA)
- l'hyperkaliémie (7 versus 5,7/100 PA)
- les troubles psychiatriques (6,0 versus 3,8/100 PA)

- et l'insomnie (3,4 vs. 1,8/100 PA). Le seul EI dont l'incidence a été plus élevée (≥ 1 patient/100 PA) dans le groupe placebo a été l'anémie (4,2 vs. 1,3/100 PA).

Etude versus darbépoétine alfa

Dans l'étude DOLOMITES, la fréquence des EI totaux a été de 85,8% dans le groupe roxadustat et de 84,6% dans le groupe DA. Les EI avec une fréquence supérieure dans le groupe roxadustat (différence $\geq 2\%$ entre les groupes) ont été :

- Nausée (8,0% vs. 5,8%),
- Spasmes musculaires (7,1% vs. 4,1%),
- Hyperphosphatémie (7,1% vs. 3,1%),
- Bronchite (6,2% vs. 4,1%),
- Constipation (5,9% vs. 3,8%),
- Céphalées (5,6% vs. 3,4%),
- Insomnie (5,3% vs. 2,0%)
- Dyspnée (5,3% vs. 2,4%),
- Douleurs aux extrémités (3,7% vs. 1,7%),
- Thrombose de fistule artério-veineuse (3,7% vs. 1,4%),
- Surcharge liquidienne (3,7% vs. 1,7%),
- Augmentation des lipases (3,4% vs. 1,4%),
- Hypokaliémie (3,1% vs. 0,7%).

A l'inverse, il a été observé une fréquence supérieure dans le groupe DA en comparaison au roxadustat (différence $\geq 2\%$ entre les groupes) des EI suivants :

- hypertension (28,0% vs. 24,1%),
- infections/infestations (41,3% versus 38,4%) avec notamment les infections du tractus urinaire (6,5% versus 4,3%).

► Patients dialysés

Au sein du pool de patients dialysés (DD), le taux d'incidence (patient-année) EI dans les groupes roxadustat et ASE a été respectivement de :

- **Tous EI : 51,6 versus 45,5** (fréquence de 86,6% versus 86,0%)
- **EI graves : 32,6 versus 28,2** (fréquence de 54,7% versus 53,4%)
- **EI ayant entraîné le décès : 1,2 versus 0,2** (fréquence de 2,0% versus 0,2%)

Globalement, d'après l'analyse poolée des 4 études conduites chez les patients dialysés, les EI ont été plus fréquents dans les groupes roxadustat que dans les groupes comparateurs ASE, notamment les EI graves, ceux ayant entraîné l'arrêt du traitement ou la sortie d'étude ou ceux ayant entraîné le décès.

Le résumé détaillé des EI est présenté dans le Tableau 23 ci-après.

Tableau 23. Résumé des événements indésirables dans les études de phase 3 chez les patients dialysés (population de tolérance)

| Catégories | Pool de patients dialysés (DD) | | Etudes comparatives vs. ASE | | | | | | | |
|--|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|----------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|------------------|---------------------------|
| | | | PYRENNEES | | SIERRAS | | HYMALAYAS | | ROCKIES | |
| | Roxa n = 2354 | ASE n = 2360 | Roxa n = 414 | ASE n = 420 | Roxa n = 370 | EPO- α n = 370 | Roxa n = 522 | EPO- α n = 517 | Roxa n = 1048 | EPO- α n = 1053 |
| Tous EI | | | | | | | | | | |
| n | 2039 | 2030 | 359 | 361 | 338 | 336 | 447 | 439 | 891 | 890 |
| (%) | (86,6) | (86,0) | (86,7) | (86,0) | (91,4) | (90,8) | (85,6) | (84,9) | (85,0) | (84,5) |
| Taux d'incidence (PA) | 51,6 | 45,5 | | | | | | | | |
| EI liés au traitement | | | | | | | | | | |
| n | 289 | 143 | 77 | 35 | 54 | 31 | 58 | 37 | 99 | 39 |
| (%) | (12,3) | (6,1) | (18,6) | (8,3) | (14,6) | (8,4) | (11,1) | (7,2) | (9,4) | (3,7) |
| Taux d'incidence (PA) | 7,3 | 3,2 | | | | | | | | |
| EIG | | | | | | | | | | |
| n | 1288 | 1260 | 210 | 189 | 236 | 243 | 230 | 215 | 604 | 606 |
| (%) | (54,7) | (53,4) | (50,7) | (45,0) | (63,8) | (65,7) | (44,1) | (41,6) | (57,6) | (57,5) |
| Taux d'incidence (PA) | 32,6 | 28,2 | | | | | | | | |
| EIG liés au traitement | | | | | | | | | | |
| n | 70 | 38 | 33 | 10 | 6 | 8 | 9 | 10 | 23 | 10 |
| (%) | (3,0) | (1,6) | (8,0) | (2,4) | (1,6) | (2,2) | (1,7) | (1,9) | (2,2) | (0,9) |
| Taux d'incidence (PA) | 1,8 | 0,9 | | | | | | | | |
| EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ou la sortie d'étude | | | | | | | | | | |
| n | 253 | 175 | 35 | 16 | 22 | 14 | 31 | 16 | 57 | 26 |
| (%) | (10,7) | (7,4) | (8,5) | (3,8) | (5,9) | (3,8) | (5,9) | (3,1) | (5,4) | (2,5) |
| Taux d'incidence (PA) | 6,4 | 3,9 | | | | | | | | |
| EI liés au traitement ayant entraîné l'arrêt du traitement ou la sortie d'étude | | | | | | | | | | |
| n | 46 | 9 | 9 | 1 | 9 | 0 | 6 | 1 | ND | ND |
| (%) | (2,0) | (0,4) | (2,2) | (0,2) | (2,4) | | (1,1) | (0,2) | | |
| Taux d'incidence (PA) | 1,2 | 0,2 | | | | | | | | |
| EI ayant entraîné le décès | | | | | | | | | | |
| n | 359 | 359 | 67 | 55 | 47 | 50 | 51 | 52 | 167 | 187 |
| (%) | (15,3) | (15,2) | (16,2) | (13,1) | (12,7) | (13,5) | (9,8) | (10,1) | (15,9) | (17,8) |
| Taux d'incidence (PA) | 9,1 | 8,0 | | | | | | | | |

Dans l'analyse poolée des patients DD, les EI avec un taux d'incidence plus élevé (différence ≥ 1 patient/100 PA) dans le groupe roxadustat comparé aux groupes ASE incluaient¹⁸ :

- les EI gastro-intestinaux dans leur ensemble (23,1 versus 19,0/100 PA),
- les infections/infestations (29,3 versus 26,1/100 PA) avec notamment les infections du tractus urinaire (6,6 vs. 5,1/100 PA),
- les complications procédurales (22,3 versus 19,4/100 PA) incluant les thrombose de fistule artério-veineuse (5,7 versus 3,9/100 PA – 9,5% vs. 7,5%),
- l'hypertension (8,3 vs. 6,9/100 PA),
- l'hypotension (5,1 vs. 3,9/100 PA).

7.3.1.3 EI graves

► Patients non dialysés

Au sein du pool de patients non dialysés, le taux d'incidence global des EIG a été légèrement plus élevé dans le groupe roxadustat (45,9/100 PA) comparé au groupe placebo (43,9/100 PA). Les SOC

¹⁸ Source : tableau 39 de l'EPAR.

les plus fréquentes ont été les affections du rein et des voies urinaires (15,1 vs. 14,0/100 PA) et les infections et infestations (12,4 vs. 10,6/100 PA). Le seul EIG associé à un taux d'incidence plus élevé (différence ≥ 1 patient/100 PA) dans le groupe roxadustat a été le sepsis (1,4 vs. 0,3/100 PA). Dans l'étude DOLOMITES, l'incidence des EIG a été plus élevée dans le groupe roxadustat : 52,9% versus 47,8% que dans le groupe DA. Les EIG avec une fréquence supérieure à $\geq 1\%$ dans le groupe roxadustat ont été la pneumonie (5,3% vs. 3,4%), la thrombose de fistule artério-veineuse (2,2% vs. 0,7%) et l'hyperkaliémie (2,2% vs. 1,0%). Les EIG associés avec un taux d'incidence plus élevé (différence ≥ 1 patient/100 PA) dans le groupe roxadustat ont été le sepsis (1,4 vs. 0,3/100 PA) et la thrombose de fistule artérioveineuse (1,3 vs. 0,3/100 PA). Les EIG avec une incidence supérieure à $\geq 1\%$ dans le groupe DA ont été l'insuffisance cardiaque congestive (3,4% vs. 0,3%), l'infarctus du myocarde aigu (2,7% vs. 1,2%) et le sepsis (2,7% vs. 0,9%).

► Patients dialysés

Au sein du pool de patients dialysés, le taux d'incidence global des EIG a été plus élevé sous roxadustat : 32,6/100 PA versus 28,2/100 PA dans le groupe ASE.

Le seul EIG (≥ 1 patient/100 PA) avec un taux d'incidence supérieur dans le groupe roxadustat a été la thrombose de fistule artério-veineuse (2,9 vs. 1,7/100 PA).

Les EIG observés avec une fréquence plus élevée pour le roxadustat par rapport aux ASE (différence $\geq 1\%$), ont été la thrombose de la fistule artérioveineuse (4,9 vs 3,3 % ou 2,9 vs. 1,7/100 PA) et la thrombose veineuse profonde (1,2 vs 0,3 %).

7.3.1.4 Décès

► Patients non dialysés

Le taux d'incidence des EI ayant entraîné le décès du patient a été de 6,9/100 PA dans le groupe roxadustat versus 5,5/100 PA dans le groupe placebo.

Le taux d'incidence de la SOC infections et infestations a été supérieur dans le groupe roxadustat (1,8 vs. 0,7/100 PA), principalement en raison du taux d'incidence supérieur de sepsis (0,6 vs. 0,1/100 PA) et de choc septique (0,4 vs. 0,1/100 PA) observé dans le groupe roxadustat.

Au sein de l'étude DOLOMITES, la fréquence des EI ayant entraîné le décès du patient a été de 7,1% dans le groupe roxadustat et de 6,8% dans le groupe DA.

► Patients dialysés

Dans le pool de patients dialysés, le taux d'incidence des EI ayant entraîné le décès du patient a été de 9,1/100 PA dans le groupe roxadustat et de 8,0/100 PA dans le groupe ASE.

D'après les analyses en sous-groupes, le taux d'incidence des EI ayant entraîné le décès a été de :

- dans le sous-groupe de patients dialysés stables : 9,8/100 PA dans le groupe roxadustat et 8,2/100 PA dans le groupe ASE.
- dans le sous-groupe de patients dialysés incidents : 5,8/100 PA dans le groupe roxadustat et 6,5/100 PA dans le groupe ASE.

7.3.1.1 Arrêt de traitement ou sortie d'étude en raison d'un événement indésirable

► Patients non dialysés

Les taux d'incidence des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ou la sortie d'étude ont été comparables dans le groupe roxadustat (3,9/100 PA) et dans le groupe placebo (3,8/100 PA).

Aucun événement indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement ou la sortie d'étude n'a été rapporté chez plus de 1% des patients.

Dans l'étude DOLOMITES, la proportion de patients avec au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 5,3% dans le groupe roxadustat et de 3,1% dans le groupe DA. Les SOC rapportées chez plus de 1% des patients du groupe roxadustat ont été *tumeurs bénignes, malignes et non précisées* (1,5% vs. 1,7%) et *infections et infestations* (1,2% vs. 0,7%).

► Patients dialysés

Le taux d'incidence des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude ou la sortie d'étude a été plus important dans le groupe roxadustat (6,4/100 PA) comparé au groupe ASE (3,9/100 PA).

Les classes de systèmes d'organes ayant le plus fréquemment entraîné un arrêt de traitement ou une sortie d'étude ont été *affections cardiaques* (1,7 vs. 1,3/100 PA) et *infections et infestations* (1,3 vs. 0,6/100 PA). La plus grande différence entre les groupes a été observée pour les *infections et infestations* (1,3 vs. 0,6/100 PA) et pour les *infections gastro-intestinales* (0,7 vs. 0,1/100 PA). Des résultats cohérents ont été observés dans les sous-groupes de patients dialysés stables et incidents.

7.3.1.2 Événements cardiovasculaires adjudiqués et mortalité totale

Les résultats sur les MACE, MACE+ et la mortalité totale (ACM) ont été présentés pour trois sous-ensembles de patients, considérés comme des sous-groupes d'intérêt par le CHMP :

1. les données poolées des études contrôlées versus placebo conduites sur la correction du taux d'Hb chez des **patients NDD** (patients des études OLYMPUS, ANDES et ALPS),
2. les données poolées des études contrôlées versus ASE conduites sur la correction du taux d'Hb chez des **patients NDD et ID-DD** (patients des études DOLOMITES, HIMALAYAS et les patients ID-DD des études SIERRAS (10% des patients) et ROCKIES (20% des patients)),
3. les données poolées des études contrôlées versus ASE conduites sur la conversion ASE chez des **patients DD stables** (patients de l'étude PYRENEES et patients DD stables des études ROCKIES (80% des patients) et SIERRAS (90% des patients)).

Une analyse poolée sur l'ensemble des **patients dialysés (incidents et stables)** avait également prédéfinie.

► **Patients non dialysés : études versus placebo sur la correction du taux d'Hb**

Les analyses ci-après portent sur l'ensemble des patients inclus dans les études de phase III conduites versus placebo (ALPS, ANDES et OLYMPUS).

Chez les patients NDD, l'analyse des données MACE, MACE+ et ACM, provenant des analyses « sous traitement », incluait toutes les données depuis le début du traitement de l'étude jusqu'à 28 jours après la fin du traitement (la fin du suivi). Les HR des analyses sous traitement étaient de 1,26, 1,17 et 1,16. D'après les RCP « *L'analyse sous traitement a utilisé un modèle de Cox pondéré par l'inverse de la probabilité d'être censuré (inverse probability of censoring weighting ou IPCW), qui vise à corriger les différences de durée de suivi entre le roxadustat et le placebo, y compris les facteurs identifiés contribuant à l'augmentation du risque et à l'arrêt prématuré du traitement, en particulier les déterminants du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et le taux d'Hb à l'inclusion et au cours du temps. On ne peut assurer qu'il ne demeure pas des facteurs de confusion dans ce modèle* ».

Les analyses ITT ont inclus toutes les données depuis le début du traitement à l'étude jusqu'à la fin du suivi de la tolérance post-traitement. Les HR étaient de 1,10, 1,07 et 1,08 avec des limites supérieures des IC à 95 % de 1,27, 1,21 et 1,26 respectivement. D'après le RCP, « *ces analyses ITT ont été incluses afin de refléter la distribution déséquilibrée du risque en faveur du placebo dans l'analyse sous traitement. Toutefois, une dilution de l'effet du traitement à l'étude est généralement observée dans les analyses ITT. Un biais ne peut pas être complètement écarté, notamment en raison de l'instauration du traitement de secours par un ASE après l'arrêt du traitement à l'étude* ».

Dans l'ensemble des analyses conduites dans le pool de patients non dialysés (NDD), tous les HR ont été supérieurs à 1 aussi bien pour les MACE, MACE+ et la mortalité totale. L'augmentation du nombre d'événements fatals survenus avec le roxadustat par rapport au placebo (11,6 vs 5,5 % ; taux d'incidence /100 patient-années 6,9 vs 5,5) était principalement due à des troubles cardiaques (2,2 vs 2,0 % vs placebo (taux d'incidence 1,3 vs 1,5) et 3,7 vs 3,1 % vs ASE) et à des infections et infestations (3,0 vs 1,0 % (taux d'incidence 1,8 vs 0,7) et 1,5 vs 2,0 % vs ASE). Ces résultats ont notamment été portés par ceux de l'étude OLYMPUS, étude ayant inclus le plus de patients. Les résultats sur ces critères observés dans chacune des études sont présentés en annexe 1.

Tableau 24. Sécurité CV et mortalité dans le pool NDD de correction du taux d'Hb contrôlé versus placebo

| | MACE | | MACE+ | | ACM | |
|--|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|
| | Roxadustat n = 2 386 | Placebo n = 1 884 | Roxadustat n = 2 386 | Placebo n = 1 884 | Roxadustat n = 2 386 | Placebo n = 1 884 |
| Analyse « sous traitement » (OT-28) | | | | | | |
| Nombre de patients présentant des évènements (%) | 344 (14,4) | 166 (8,8) | 448 (18,8) | 242 (12,8) | 260 (10,9) | 122 (6,5) |
| FAIR (pour 100 patient-années) | 8,7 | 6,8 | 11,6 | 10,1 | 6,4 | 5,0 |
| HR (IC à 95 %) | 1,26 (1,02 ; 1,55) | | 1,17 (0,99 ; 1,40) | | 1,16 (0,90 ; 1,50) | |
| Analyse ITT | | | | | | |
| Nombre de patients avec évènement (%) | 480 (20,1) | 350 (18,6) | 578 (24,2) | 432 (22,9) | 400 (16,8) | 301 (16) |
| FAIR (pour 100 patient-années) | 10,6 | 10,3 | 13,2 | 13,2 | 8,3 | 8,1 |
| HR (IC à 95 %) | 1,10 (0,96 ; 1,27) | | 1,07 (0,94 ; 1,21) | | 1,08 (0,93 ; 1,26) | |

ACM : all cause mortality (mortalité toutes causes confondues) ; IC : intervalle de confiance ; FAIR : follow-up adjusted incidence rate (taux d'incidence ajusté au suivi (nombre de patients avec évènement/100 patient-années) ; HR : hazard ratio ; ITT : intent to treat (en intention de traiter) ; MACE : major adverse cardiovascular event (évènement indésirable cardiovasculaire majeur ; décès, infarctus du myocarde non fatal et/ou AVC) ; MACE+ : évènement indésirable cardiovasculaire majeur incluant les hospitalisations pour un angor instable et/ou une insuffisance cardiaque congestive.
Source : tableau 9 du RCP

► **Patients non dialysés et dialysés incidents (dialyse < 4 mois) – correction du taux d'Hb (études contrôlées versus ASE)**

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque en termes de tolérance cardiovasculaire ou de mortalité avec le roxadustat par rapport à un ASE dans cette sous-population.

L'analyse des données MACE, MACE+ et ACM observées sous traitement ont montré des HR de 0,79, 0,78 et 0,78, avec des limites supérieures des IC à 95 % de 1,02, 0,98 et 1,05, respectivement.

Tableau 25 : Sécurité CV et mortalité dans le pool NDD et dialysés incidents de correction du taux d'Hb contrôlé versus ASE

| | MACE | | MACE+ | | ACM | |
|--|---------------------------|------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|------------------|
| | Roxadustat n = 1 083 | ASE n = 1 059 | Roxadustat n = 1 083 | ASE n = 1 059 | Roxadustat n = 1 083 | ASE n = 1 059 |
| Analyse « sous traitement » (OT-7) | | | | | | |
| Nombre de patients présentant des évènements (%) | 105 (9,7) | 136 (12,8) | 134 (12,4) | 171 (16,1) | 74 (6,8) | 99 (9,3) |
| TI (/100 patients-années) | 6,5 | 8,2 | 8,3 | 10,3 | 4,6 | 6,0 |
| HR (IC à 95 %) | 0,79 (0,61 ; 1,02) | | 0,78 (0,62 ; 0,98) | | 0,78 (0,57 ; 1,05) | |

ACM : all cause mortality (mortalité toutes causes confondues) ; IC : intervalle de confiance ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse ; HR : hazard ratio ; TI : taux d'incidence (nombre de patients avec évènement/100 patient-années) ; MACE : major adverse cardiovascular event (évènement indésirable cardiovasculaire majeur ; décès, infarctus du myocarde non fatal et/ou AVC) ; MACE+ : évènement indésirable cardiovasculaire majeur incluant les hospitalisations pour un angor instable et/ou une insuffisance cardiaque congestive.
Source : tableau 10 du RCP et EPAR

A noter qu'il n'a notamment pas été observé de surrisque de MACE, MACE + ou mortalité totale dans l'étude DOLOMITES, seule étude conduite versus ASE chez des patients non dialysés non traités par ASE (sous traitement (OT-7)).

Les résultats détaillés par étude sont présentés en annexe 2.

► **Patients dialysés stables (dialyse > 4 mois) en conversion d'une ASE versus ASE**

Dans le sous-groupe de patients DD stables convertis d'un ASE au roxadustat, les résultats de l'analyse des critères MACE, MACE+ et ACM observés sous traitement ont montré des HR de 1,18,

1,03 et 1,23, avec des limites supérieures des IC à 95 % pour les HR de 1,38, 1,19 et 1,49, respectivement. La différence entre les groupes est apparue significative sur la mortalité totale.

D'après le RCP, « **ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car pour les patients qui ont été convertis d'un traitement par ASE au traitement par roxadustat au début de l'étude, l'impact d'un risque inhérent au passage à un nouveau traitement par rapport au maintien du traitement existant avec un taux d'Hb stabilisé peut fausser les résultats observés et par conséquent toute comparaison de l'effet du traitement estimé ne peut être établie avec fiabilité** ».

Les résultats des analyses demandées par l'EMA portant sur le sous-groupe de patients DD stables convertis d'un ASE sont présentés dans le Tableau 26 ci-après.

Tableau 26. Sécurité CV et mortalité dans le pool DD stable de conversion ASE versus ASE

| | MACE | | MACE+ | | ACM | |
|---|---------------------------|------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|------------------|
| | Roxadustat n = 1 594 | ASE n = 1 594 | Roxadustat n = 1 594 | ASE n = 1 594 | Roxadustat n = 1 594 | ASE n = 1 594 |
| Analyse « sous traitement » (OT-7) | | | | | | |
| Nombre de patients avec évènements (%) | 297 (18,6) | 301 (18,9) | 357 (22,4) | 403 (25,3) | 212 (13,3) | 207 (13,0) |
| TI (/100 patients années) | 10,4 | 9,2 | 12,5 | 12,3 | 7,4 | 6,3 |
| HR (IC à 95 %) | 1,18 (1,00 ; 1,38) | | 1,03 (0,90 ; 1,19) | | 1,23 (1,02 ; 1,49) | |
| <small>ACM : all-cause mortality (mortalité toutes causes confondues) ; IC : intervalle de confiance ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse ; HR : hazard ratio ; TI : taux d'incidence (nombre de patients avec évènement/100 patient-années) ; MACE : major adverse cardiovascular event (évènement indésirable cardiovasculaire majeur ; décès, infarctus du myocarde non fatal et/ou AVC) ; MACE+ : évènement indésirable cardiovasculaire majeur incluant les hospitalisations pour un angor instable et/ou une insuffisance cardiaque congestive. Source : tableau 11 du RCP</small> | | | | | | |

Les résultats des analyses « sous traitement (OT-7) » ont été confortés par ceux des analyses « sous traitement (OT-28) » (+ 28 jours après dernière dose), avec pour les MACE un HR=1,21 (IC95% : 1,00 - 1,38), pour les MACE+ un HR=1,08 (IC95% : 0,94 - 1,24) et pour la mortalité toutes causes un HR=1,24 (IC95% : 1,05 - 1,48).

► **Dans l'ensemble des patients dialysés (pool DD)**

Les résultats des analyses portant sur l'ensemble des patients dialysés (incidents + stables) ont été :

- taux d'incidence des MACE dans l'analyse prédéfinie sous traitement OT-7 (+7 jours après la dernière dose) : HR=1,09 (IC95% : 0,95 - 1,26) en défaveur du roxadustat par rapport à un ASE, malgré un nombre d'évènements inférieur pour le roxadustat (n=371 (15,8%) vs n=398 (16,9%)).
- taux de mortalité de 6,7 vs 6,2 pour 100PA avec HR=1,13 [IC95% : 0,95-1,34] pendant le traitement (OT-7) en défaveur du roxadustat par rapport à un ASE, malgré un nombre total de décès inférieur pour le roxadustat (11,2 % vs 11,7 %),

Les EI fatals sont survenus chez 359 patients (15,3 %) vs 359 patients (15,2 %) avec un taux d'incidence de 9,1 vs 8,0 pour 100PA. Cette différence a été principalement portée par les troubles cardiaques (3,0 vs 2,7), les infections et infestations (1,7 vs 1,3) notamment avec septicémie (1,0 vs 0,8) et les troubles généraux et anomalies au site d'administration (1,7 vs 1,4).

Les résultats détaillés par étude sont présentés en annexe 3.

7.3.1.3 Autres événements d'intérêt particulier

La fréquence (%) et le taux d'incidence (/100 patients-année) des événements d'intérêt particulier prédéfinis au protocole est présenté dans le Tableau 27 ci-après.

Tableau 27. Événements indésirables d'intérêt particulier - Pools de patients NDD et DD (population de tolérance SAF)

| Classifications MedDRA normalisées ou termes préférentiels | Pool NDD | | Pools DD | |
|--|------------------------|---------------------|------------------------|-----------------|
| | Roxadustat n = 2386 | Placebo n = 1884 | Roxadustat n = 2354 | ASE n = 2360 |
| Pancréatite aiguë (SMQ) | | | | |
| n (%) | 17 (0,7) | 7 (0,4) | 23 (1,0) | 22 (0,9) |
| Taux d'incidence | 0,4 | 0,3 | 0,6 | 0,5 |
| Affections hépatiques d'origine médicamenteuse (SMQ) (événements sévères) | | | | |
| n (%) | 50 (2,1) | 23 (1,2) | 57 (2,4) | 58 (2,5) |
| Taux d'incidence | 1,2 | 0,9 | 1,4 | 1,3 |
| Insuffisance hépatique, fibrose et cirrhose et autres affections associées à une lésion hépatique (SMQ) | | | | |
| n (%) | 34 (1,4) | 20 (1,1) | 47 (2,0) | 43 (1,8) |
| Taux d'incidence | 0,8 | 0,8 | 1,2 | 1,0 |
| Hépatite non-infectieuse (SMQ) | | | | |
| n (%) | 11 (0,5) | 2 (0,1) | 7 (0,3) | 16 (0,7) |
| IR | 0,3 | 0,1 | 0,2 | 0,4 |
| Tumeurs hépatiques bénignes (incl kystes et polypes) (SMQ) (événements sévères) | | | | |
| n (%) | 8 (0,3) | 1 (0,1) | 6 (0,3) | 4 (0,2) |
| IR | 0,2 | 0,0 | 0,2 | 0,1 |
| Tumeurs hépatiques, malignes et non précisées (SMQ) (événements sévères) | | | | |
| n (%) | 1 (0,0) | 1 (0,1) | 0 | 0 |
| Taux d'incidence | 0,0 | 0,0 | 0 | 0 |
| Explorations, signes et symptômes associés au foie (SMQ) (événements sévères) | | | | |
| n (%) | 88 (3,7) | 50 (2,7) | 105 (4,5) | 78 (3,3) |
| Taux d'incidence | 2,2 | 2,1 | 2,7 | 1,7 |
| Tumeurs malignes (SMQ) | | | | |
| n (%) | 47 (2,0) | 35 (1,9) | 58 (2,5) | 51 (2,2) |
| Taux d'incidence | 1,2 | 1,4 | 1,5 | 1,1 |
| Tumeurs hématologiques malignes (SMQ) | | | | |
| n (%) | 4 (0,2) | 6 (0,3) | 6 (0,3) | 5 (0,2) |
| Taux d'incidence | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,1 |
| Tumeurs non hématologiques malignes (SMQ) | | | | |
| n (%) | 43 (1,8) | 29 (1,5) | 52 (2,2) | 47 (2,0) |
| Taux d'incidence | 1,1 | 1,2 | 1,3 | 1,0 |
| Rhabdomyolyse/myopathie (SMQ) | | | | |
| n (%) | 7 (0,3) | 7 (0,4) | 8 (0,3) | 2 (0,1) |
| Taux d'incidence | 0,2 | 0,3 | 0,2 | 0,0 |
| Affections rétinienne (SMQ) | | | | |
| n (%) | 75 (3,1) | 42 (2,2) | 38 (1,6) | 37 (1,6) |
| Taux d'incidence | 1,9 | 1,7 | 1,0 | 0,8 |

Une analyse post-hoc de la survenue d'autres EI d'intérêt particulier (sur la base des EI connus sous ASE ou de par leur fréquence de survenue dans les pools NDD et DD) a été réalisée et les EI les plus fréquents ont été inclus dans le RCP.

Chez les patients non dialysés, il a notamment été observé une fréquence plus élevée dans les groupes roxadustat en comparaison au placebo :

- d'événements thrombotiques,
- d'infections et Infestations notamment d'infections fatales,
- d'hyperkaliémie,
- d'hypertension,
- de nausées,

- de thromboses de l'accès vasculaire.

Chez les patients dialysés, il a notamment été observé une fréquence plus élevée dans les groupes roxadustat en comparaison à un ASE :

- de nausées (8,4% versus 3,7%),
- de thromboses de l'accès vasculaire (12,8% versus 10,2%).

Ces EI sont présentés dans le Tableau 28 ci-après.

Tableau 28. EI d'intérêt particulier (analyse post-hoc) au sein des pools NDD et DD (population de tolérance SAF)

| SMQ, SOC ou terme préférentiel | Pool NDD (études vs placebo) | | Pools DD | |
|--|---------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------|
| | Roxadustat n = 2386 | Placebo n = 1884 | Roxadustat n = 2354 | ASE n = 2360 |
| Lésion hépatique aiguë (terme préférentiel) | | | | |
| n (%) | 121 (5,1) | 53 (2,8) | 1 (0,0) | 1 (0,0) |
| Taux d'incidence | 3,1 | 2,2 | 0,0 | 0,0 |
| Convulsions (SMQ) | | | | |
| n (%) | 26 (1,1) | 4 (0,2) | 47 (2,0) | 37 (1,6) |
| Taux d'incidence | 0,6 | 0,2 | 1,2 | 0,8 |
| Epilepsie (terme préférentiel) | | | | |
| n (%) | 18 (0,8) | 3 (0,2) | 38 (1,6) | 30 (1,3) |
| Taux d'incidence | 0,4 | 0,1 | 1,0 | 0,7 |
| Hémorragie gastro-intestinale (SMQ) | | | | |
| n (%) | 109 (4,6) | 55 (2,9) | 134 (5,7) | 160 (6,8) |
| Taux d'incidence | 2,8 | 2,3 | 3,4 | 3,6 |
| Hyperbilirubinémie (SMQ) | | | | |
| n (%) | 72 (3,0) | 32 (1,7) | 82 (3,5) | 65 (2,8) |
| Taux d'incidence | 1,8 | 1,3 | 2,1 | 1,5 |
| Hyperkaliémie (SMQ) | | | | |
| n (%) | 276 (11,6) | 139 (7,4) | 160 (6,8) | 167 (7,1) |
| Taux d'incidence | 7,4 | 6,0 | 4,0 | 3,7 |
| Hypertension (SMQ) | | | | |
| n (%) | 426 (17,9) | 235 (12,5) | 458 (19,5) | 459 (19,4) |
| Taux d'incidence | 12,1 | 10,4 | 11,6 | 10,3 |
| Infection fatale (SMQ) | | | | |
| n (%) | 55 (2,3) | 16 (0,8) | 59 (2,5) | 57 (2,4) |
| Taux d'incidence | 1,4 | 0,7 | 1,5 | 1,3 |
| Infections et Infestations (SOC) | | | | |
| n (%) | 1255 (52,6) | 798 (42,4) | 1157 (49,2) | 1166 (49,4) |
| Taux d'incidence | 51,3 | 47,4 | 29,3 | 26,1 |
| Infections et infestations (SOC) (événements fatals) | | | | |
| n (%) | 71 (3,0) | 18 (1,0) | 66 (2,8) | 59 (2,5) |
| Taux d'incidence | 1,8 | 0,7 | 1,7 | 1,3 |
| Sepsis (SMQ) | | | | |
| n (%) | 127 (5,3) | 39 (2,1) | 204 (8,7) | 191 (8,1) |
| Taux d'incidence | 3,2 | 1,6 | 5,2 | 4,3 |
| Sepsis (SMQ) (événements fatals) | | | | |
| n (%) | 49 (2,1) | 9 (0,5) | 54 (2,3) | 42 (1,8) |
| Taux d'incidence | 1,2 | 0,4 | 1,4 | 0,9 |
| Nausée (terme préférentiel) | | | | |
| n (%) | 243 (10,2) | 119 (6,3) | 198 (8,4) | 163 (6,9) |
| Taux d'incidence | 6,5 | 5,1 | 5,0 | 3,7 |
| Embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde (adjudiqué positif) | | | | |
| n (%) | 32 (1,3) | 6 (0,3) | 40 (1,7) | 18 (0,8) |
| Taux d'incidence | 0,8 | 0,2 | 1,0 | 0,4 |
| Thrombose veineuse profonde (adjudiqué positif) | | | | |
| n (%) | 25 (1,0) | 4 (0,2) | 31 (1,3) | 6 (0,3) |
| Taux d'incidence | 0,6 | 0,2 | 0,8 | 0,1 |
| Embolie pulmonaire (adjudiqué positif) | | | | |

| SMQ, SOC ou terme préférentiel | Pool NDD (études vs placebo) | | Pools DD | |
|--|---------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|
| | Roxadustat n = 2386 | Placebo n = 1884 | Roxadustat n = 2354 | ASE n = 2360 |
| n (%) | 10 (0,4) | 3 (0,2) | 13 (0,6) | 12 (0,5) |
| Taux d'incidence | 0,2 | 0,1 | 0,3 | 0,3 |
| Effets indésirables cutanés sévères (SMQ) | | | | |
| n (%) | 10 (0,4) | 1 (0,1) | 6 (0,3) | 6 (0,3) |
| Taux d'incidence | 0,2 | 0,0 | 0,2 | 0,1 |
| Thrombose de l'accès vasculaire (adjudiqué positif) | | | | |
| n (%) | 58 (2,4) | 7 (0,4) | 301 (12,8) | 240 (10,2) |
| Taux d'incidence | 1,5 | 0,3 | 7,6 | 5,4 |

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'EVRENZO (roxadustat) (version 4.0 en date de mai 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 29 : Liste des risques importants et informations manquantes – PGR version 4.0 (mai 2021)

| | |
|-------------------------------|---|
| Risques importants identifiés | - Événements vasculaires thrombotiques - Convulsions - Sepsis |
| Risques importants potentiels | - Infections graves |
| Informations manquantes | - Données chez la femme enceinte ou allaitante |

7.3.3 Données issues du RCP

7.3.3.1 Rubrique « 4.8 Effets indésirables »

« Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'EVRENZO a été évaluée chez 3 542 patients non dépendants de la dialyse (NDD) et 3 353 patients dépendants de la dialyse (DD) présentant une anémie et une MRC, qui ont reçu au moins une dose de roxadustat.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) associés au roxadustat sont l'hypertension (13,9 %), la thrombose de l'accès vasculaire (12,8 %), la diarrhée (11,8 %), l'œdème périphérique (11,7 %), l'hyperkaliémie (10,9 %) et la nausée (10,2 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ($\geq 1\%$) associés au roxadustat ont été le sepsis (3,4 %), l'hyperkaliémie (2,5 %), l'hypertension (1,4 %) et la thrombose veineuse profonde (1,2 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont répertoriés dans cette rubrique par catégorie de fréquence.

Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3. Effets indésirables

| Classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC) | Catégorie de fréquence | Effet indésirable |
|--|------------------------|-------------------|
| Infections et infestations | Fréquent | Sepsis |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Hyperkaliémie |

| Classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC) | Catégorie de fréquence | Effet indésirable |
|---|------------------------|--|
| Affections psychiatriques | Fréquent | Insomnie |
| Affections du système nerveux | Fréquent | Convulsions, céphalée |
| Affections vasculaires | Très fréquent | Hypertension, thrombose de l'accès vasculaire (TAV)* |
| | Fréquent | Thrombose veineuse profonde (TVP) |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Nausée, diarrhée |
| | Fréquent | Constipation, vomissement |
| Affections hépatobiliaires | Peu fréquent | Hyperbilirubinémie |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Peu fréquent | Embolie pulmonaire |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Œdème périphérique |

*Cet effet indésirable est associé aux patients atteints d'une MRC qui étaient dialysés pendant leur traitement par roxadustat.

Description de certains effets indésirables

Évènements vasculaires thrombotiques

Chez les patients atteints d'une MRC NDD, les événements de TVP ont été peu fréquents et sont survenus chez 1,0 % (0,6 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, et chez 0,2 % (0,2 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe placebo. Chez les patients atteints d'une MRC DD, les événements de TVP sont survenus chez 1,3 % (0,8 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, et chez 0,3 % (0,1 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe ASE (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d'une MRC NDD, une embolie pulmonaire a été observée chez 0,4% (0,2 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, comparativement à 0,2 % (0,1 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe placebo. Chez les patients atteints d'une MRC DD, une embolie pulmonaire a été observée chez 0,6 % (0,3 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, comparativement à 0,5 % (0,3 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe ASE (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d'une MRC DD, une thrombose de l'accès vasculaire a été observée chez 12,8 % (7,6 patients avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, comparativement à 10,2 % (5,4 patients avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe ASE (voir rubrique 4.4).

Convulsions

Chez les patients atteints d'une MRC NDD, des convulsions sont survenues chez 1,1 % (0,6 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, et chez 0,2% (0,2 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe placebo (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d'une MRC DD, des convulsions sont survenues chez 2,0% (1,2 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, et chez 1,6 % (0,8 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe ASE (voir rubrique 4.4).

Sepsis

Chez les patients atteints d'une MRC NDD, un sepsis a été observé chez 2,1 % (1,3 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, comparativement à 0,4% (0,3 patient avec événements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe placebo.

Chez les patients dialysés, un sepsis a été observé chez 3,4 % (2,0 patients avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe roxadustat, comparativement à 3,4 % (1,8 patient avec évènements sur 100 patient-années d'exposition) dans le groupe ASE (voir rubrique 4.4) ».

7.3.3.2 Rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »

Risque cardiovasculaire et de mortalité

Globalement, en se basant sur les données de comparaison directe des traitements par roxadustat et ASE, le risque cardiovasculaire et de mortalité associé au traitement par roxadustat a été estimé comparable au risque cardiovasculaire et de mortalité du traitement par ASE (voir rubrique 5.1). Dans la mesure où, pour les patients non dialysés présentant une anémie associée à une MRC, ce risque n'a pas pu être estimé avec une confiance suffisante par rapport au placebo, la décision de traiter ces patients par roxadustat doit être basée sur des critères similaires à ceux qui seraient appliqués avant un traitement par ASE. De plus, plusieurs facteurs participant à ce risque ont été déterminés, notamment l'absence de réponse au traitement et le changement de traitement chez les patients dialysés stables sous traitement par un ASE (voir rubriques 4.2 et 5.1). En cas d'absence de réponse, le traitement par roxadustat ne doit pas être poursuivi après la 24^{ème} semaine de traitement (voir rubrique 4.2). Le changement de traitement des patients dialysés stables sous traitement par un ASE ne doit être envisagé que s'il existe une raison clinique valable (voir rubrique 4.2). Chez les patients non dialysés stables sous un traitement par ASE et présentant une anémie associée à une MRC, ce risque n'a pas pu être évalué puisque cette population de patients n'a pas été étudiée. La décision de traiter ces patients par roxadustat doit être basée sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour chaque patient.

Évènements vasculaires thrombotiques

Le risque rapporté d'évènements vasculaires thrombotiques (EVT) doit être soigneusement mis en balance avec les bénéfices retirés du traitement par roxadustat, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque préexistants d'EVT, y compris une obésité et un antécédent d'EVT (ex. thrombose veineuse profonde [TVP] et embolie pulmonaire [EP]). La thrombose veineuse profonde a été rapportée comme fréquente et l'embolie pulmonaire comme peu fréquente chez les patients ayant participé aux études cliniques. La majorité des évènements de type TVP et EP était grave. Lors des études cliniques, la thrombose de l'accès vasculaire (TAV) a été rapportée comme très fréquente parmi les patients atteints d'une MRC dialysés (voir rubrique 4.8).

Chez les patients atteints d'une MRC dialysés, les taux de TAV chez les patients traités par roxadustat étaient plus élevés dans les 12 premières semaines après l'instauration du traitement, à des taux d'Hb supérieurs à 12 g/dL et dont l'Hb a augmenté de plus de 2 g/dL en 4 semaines. Il est recommandé de surveiller le taux d'Hb et d'adapter la dose en suivant les règles d'adaptation posologique (voir tableau 2), afin d'éviter que ce taux soit supérieur à 12 g/dL et augmente de plus de 2 g/dL sur 4 semaines.

Les patients présentant des signes et des symptômes d'EVT doivent être rapidement évalués et traités suivant le traitement de référence. La décision d'interrompre ou d'arrêter définitivement le traitement doit être basée sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour chaque patient.

Convulsions

Les convulsions ont également été rapportées comme fréquentes parmi les patients inclus dans les études cliniques ayant reçu du roxadustat (voir rubrique 4.8). Le roxadustat doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie (convulsions ou crises d'épilepsie), des épilepsies ou des affections médicales associées à une prédisposition à une activité convulsive telle que les infections du système nerveux central (SNC). La décision d'interrompre ou d'arrêter définitivement le traitement doit être basée sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque pour chaque patient.

Infections graves

Les infections graves les plus fréquemment rapportées ont été la pneumonie et les infections des voies urinaires. Les patients présentant des signes et des symptômes d'infection doivent être rapidement évalués et traités suivant le traitement de référence.

Sepsis

Le sepsis était l'une des infections graves les plus fréquemment rapportées et incluait des événements fatals. Les patients présentant des signes et des symptômes de sepsis (ex. une infection qui se propage dans tout le corps et s'accompagne d'une pression artérielle basse et d'un risque de défaillance d'organe) doivent être rapidement évalués et traités suivant le traitement de référence.

Réponse inadéquate au traitement

Une réponse inadéquate au traitement par roxadustat doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Les carences nutritionnelles doivent être corrigées. Des infections intercurrentes, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des maladies hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi compromettre la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes doit être envisagée comme élément de l'évaluation. Si les causes habituelles de non-réponse ont été exclues et si le patient présente une réticulocytopenie, un examen de la moelle osseuse doit être envisagé. Le traitement par Evrenzo ne doit pas être poursuivi au-delà de 24 semaines en cas de réponse inadéquate pour laquelle une cause résoluble n'a pas été trouvée.

Insuffisance hépatique

La prudence est de mise lorsque le roxadustat est administré à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (ChildPugh classe B). L'utilisation d'Evrenzo n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (ChildPugh classe C) (voir rubrique 5.2).

Grossesse et contraception

Le roxadustat ne doit pas être instauré chez les femmes qui prévoient une grossesse, pendant la grossesse ou lorsqu'une anémie associée à la MRC est diagnostiquée pendant la grossesse. Dans ces cas, un autre traitement doit être débuté, le cas échéant. Si une grossesse débute au cours du traitement par roxadustat, celui-ci doit être interrompu et un autre traitement instauré, le cas échéant. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant une semaine au minimum après la dernière dose d'Evrenzo (voir rubriques 4.3 et 4.6) ».

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'EVRENZO (roxadustat) dans le traitement de l'anémie associée à une maladie rénale chronique (MRC) repose sur 8 études multicentriques, randomisées, comparatives, dont 4 études conduites chez des patients non dépendants de la dialyse (NDD) et 4 études chez des patients dépendants de la dialyse (DD). La durée de traitement prévue dans ces différentes études était d'au moins 52 semaines.

7.4.1 Efficacité (dont qualité de vie)

► Patients non dialysés

Le roxadustat a été évalué dans 3 études en double aveugle versus placebo (ALPS ; ANDES ; OLYMPUS) et une étude conduite en ouvert (DOLOMITES) versus darbépoétine alfa. Ces études avaient pour objectif de corriger, puis de maintenir le taux d'Hb dans l'intervalle cible de 10 à 12 g/dL (études de correction du taux d'Hb).

Toutes ces études ont inclus des patients non traités par ASE, atteints d'une MRC de stade 3-5, et présentant un taux d'hémoglobine ≤ 10 ou $10,5$ g/dL à l'inclusion. Les taux de ferritine devaient être

≥ 30 ng/mL (ALPS; ANDES), ≥ 50 ng/mL (OLYMPUS) ou ≥ 100 ng/mL (DOLOMITES). L'âge moyen au moment de la randomisation était compris entre 62 et 67 ans.

Dans ces 4 études, le critère de jugement principal était la proportion de patients répondeurs au traitement après 24 semaines, sans recours à un traitement de secours, définis comme suit :

- patients avec une Hb > 8,0 g/dL à l'inclusion : taux d'Hb ≥ 11,0 g/dL et augmentation depuis l'inclusion ≥ 1,0 g/dL OU
- patients avec une Hb ≤ 8,0 g/dL à l'inclusion : une augmentation depuis l'inclusion ≥ 2,0 g/dL.

Données versus placebo : résultats groupés des 3 études

Dans l'ensemble des études comparatives versus placebo, la proportion de patients répondeurs au cours des 24 premières semaines de traitement sans prise de traitement de secours a été supérieure dans le groupe roxadustat comparé au groupe placebo avec, selon l'étude, un taux compris entre 77,0% et 86,0% dans les groupes roxadustat et entre 6,6% et 9,9% dans les groupes placebo.

S'agissant des critères secondaires hiérarchisés, la supériorité du roxadustat par rapport au placebo a également été démontrée notamment en termes de :

- variation de l'Hb entre l'inclusion et les semaines 28 à 36 (évaluée dans 2 études : différence entre les groupes de +1,6 et +1,9 g/dL) ,
- variation de l'Hb entre l'inclusion et les semaines 28-52 chez les patients avec CRP > LSN (évaluée dans 2 études : différence de +1,1 et +1,9 g/dL),
- variation du taux de LDL cholestérol entre l'inclusion et les semaines 12 à 28 (évaluée dans 3 études : différence comprise entre -0,36 et -0,71 mmol/L),
- recours à un traitement de secours (transfusions, ASE, fer IV) dans les 3 études, évalué pour 100 patient-années (HR=0,19 [IC95% : 0,14 - 0,28] dans l'étude ANDES, HR=0,26 [IC95% : 0,23 - 0,28] dans l'étude OLYMPUS et 14,6/100 PA versus 59,6/100 PA dans ALPS).
- recours à une transfusion de globules rouges dans l'étude OLYMPUS uniquement (non évalué ou exploratoire dans les autres études).

Données versus darbépoétine alfa (DA) : 1 étude

La non-infériorité du roxadustat par rapport à la DA a été démontrée sur le critère de jugement principal, avec une proportion de patients répondeurs au cours des 24 premières semaines de traitement de 89,5% dans le groupe roxadustat et de 78,0% dans le groupe DA, soit une différence de 11,5% (IC95% [5,7-17,4]) (population PPS).

S'agissant des critères secondaires hiérarchisés, conformément aux hypothèses prédéfinies dans le protocole :

- la non-infériorité du roxadustat par rapport à la DA a notamment été démontrée en termes de :
 - o variation de l'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 28 à 36, avec une différence moyenne de 0,015 g/dL (IC95% : -0,131 ; 0,162) entre les groupes. Le taux moyen d'Hb était respectivement de 9,547 g/dL et 9,544 g/dL à l'inclusion et respectivement de 11,431 g/dL et 11,390 g/dL entre les semaines 28 à 36.
 - o variation de la pression artérielle (différence entre les groupes de -0,42 mmHg).
- la supériorité du roxadustat par rapport à la DA a été démontrée en termes de :
 - o évolution du taux de LDL-c entre l'inclusion et les semaines 12 à 28 (différence moyenne de -0,40 mmol/L en faveur du roxadustat)
 - o recours à l'administration de fer IV sur les 36 premières semaines (taux d'incidence de 9,9 pour 100/PA versus 21,2/100 PA, HR=0,46 soit une réduction de 54%).

D'après l'EPAR, le taux de recours à un traitement de secours (transfusions de globules rouges, et ASE uniquement pour les patients du groupe roxadustat) a été de 8,1/100 patient-années dans le groupe roxadustat versus 6,4/100 PA dans le groupe DA (critère exploratoire). Cette différence est avant tout liée au recours aux ASE autorisé dans le groupe roxadustat. Les données suggèrent en effet une fréquence similaire de recours aux transfusions sanguines (6,2% des patients y ont eu recours dans le groupe roxadustat versus 6,5% dans le groupe DA).

► Patients dialysés

Le roxadustat a été évalué dans 4 études ouvertes, randomisées, versus un agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE) (époétine alfa et/ou darbépoétine alfa), chez des patients hémodialysés ou sous dialyse péritonéale. Celles-ci ont évalué l'efficacité et la sécurité du roxadustat selon différentes approches :

- 1 étude de correction du taux d'Hb (HIMALAYAS),
- 2 études de maintien du taux d'Hb dans la cible après conversion d'un traitement par ASE au roxadustat (PYRENEES; SIERRAS).
- 1 étude évaluant les deux approches (correction et conversion) (ROCKIES).

A l'inclusion, tous les patients devaient avoir un taux de ferritine \geq 100 ng/mL et être traités par un ASE depuis au moins 8 semaines avant la randomisation sauf l'étude HIMALAYAS qui excluait les patients qui avaient reçu un traitement par ASE dans les 12 semaines précédant la randomisation. L'âge médian au moment de la randomisation était compris entre 55 et 69 ans. Plus de 90% des patients inclus dans ces études étaient sous hémodialyse et moins de 10% sous dialyse péritonéale.

Le critère principal de jugement était :

- l'évolution du taux d'Hb entre l'inclusion et la moyenne des semaines 28-36, sans prise de traitement de secours dans les 6 semaines précédentes et au cours de la période d'évaluation, pour les études ROCKIES, SIERRAS et PYRENEES,
- le taux de répondeurs au traitement après 24 semaines sans recours à une thérapie de secours dans les 6 semaines précédant l'évaluation pour l'étude HIMALAYAS.

Résultats groupés

La non-infériorité du roxadustat comparé aux ASE a été démontrée dans l'ensemble des études en termes de variation du taux d'Hb entre l'inclusion et la valeur moyenne des semaines 28 et 36 (critère de jugement principal des études PYRENEES, SIERRAS et ROCKIES et critère de jugement secondaire hiérarchisé de l'étude HIMALAYAS).

Dans l'étude HIMALAYAS, la non-infériorité du roxadustat en comparaison à l'EPO- α a été démontrée en termes de proportion de patients répondeurs au traitement au cours des 24 premières semaines.

S'agissant des critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- la non-infériorité du roxadustat en comparaison au traitement par ASE a été démontrée sur l'ensemble des critères d'évaluation prédéfinis liés à la normalisation et au maintien du taux d'hémoglobine dans les 4 études cliniques. Il a notamment été mis en évidence dans une étude (non-infériorité dans les autres) une supériorité du roxadustat comparé au traitement par ASE sur l'évolution du taux d'Hb entre l'inclusion et la moyenne des semaines 18-24 chez les patients avec une CRP > LSN (différence de +0,2 g/dL entre les groupes).
- la supériorité du roxadustat a également été démontrée dans les 4 études en termes de variation de LDLc entre l'inclusion et les semaines 12-28, 12-24 ou jusqu'à la semaine 24, avec une différence comprise entre -0,37 et -0,47 mmol/L en faveur du roxadustat.

Il a par ailleurs été démontré en comparaison au traitement par ASE :

- la supériorité du roxadustat en termes d'utilisation mensuelle de fer intraveineux dans les 2 études de conversion PYRENEES et SIERRAS, ainsi que dans l'étude ROCKIES (supériorité non démontrée dans l'étude HIMALAYAS chez des patients dialysés incidents)
- la non-infériorité du roxadustat en termes de délai jusqu'à transfusion sanguine dans les études SIERRAS et ROCKIES (non évalué ou exploratoire dans les autres études)
- la non-infériorité du roxadustat en termes de délai jusqu'à la 1^{ère} poussée d'hypertension à 36 semaines et la variation de la pression artérielle à S20-28 dans l'étude PYRENEES (non démontrée dans l'étude SIERRAS et évaluation exploratoire dans les autres études).

Globalement, une proportion plus élevée de patients des groupes roxadustat a arrêté le traitement comparé aux groupes ASE (41,2% versus 32,4%), de même pour les sorties d'études (28,3% vs 21,7%). Les causes les plus fréquentes d'arrêt de traitement dans les deux groupes ont été le décès du patient (8,6% vs 7,5%), les événements indésirables (6,3% vs. 3,6%), la décision patient (5,7% vs. 3,7%), le retrait du patient (5,4% vs. 4,4%).

► Qualité de vie

Aucune conclusion ne peut être tirée des données disponibles sur la qualité de vie, que ce soit chez les patients dialysés ou non dialysés en raison du caractère ouvert des études et/ou de l'analyse exploratoire de ce critère.

7.4.2 Tolérance

La sécurité d'EVRENZO (roxadustat) a été évaluée chez 3 542 patients non dépendants de la dialyse (NDD) et 3 353 patients dépendants de la dialyse (DD) présentant une anémie et une MRC, qui ont reçu au moins une dose de roxadustat.

7.4.2.1 Profil général

Pour rappel, d'après le RCP :

- les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) associés au roxadustat sont l'hypertension (13,9 %), la thrombose de l'accès vasculaire (12,8 %), la diarrhée (11,8 %), l'œdème périphérique (11,7 %), l'hyperkaliémie (10,9 %) et la nausée (10,2 %).
- Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 1 %) associés au roxadustat ont été le sepsis (3,4 %), l'hyperkaliémie (2,5 %), l'hypertension (1,4 %) et la thrombose veineuse profonde (1,2 %).

Les risques importants identifiés dans le PGR sont les événements vasculaires thrombotiques, les convulsions, le sepsis. Les infections graves sont mentionnées comme risque important potentiel.

► Patients non dialysés

Dans les études versus placebo (n=2 386 dans les groupes roxadustat et n=1 884 dans les groupes comparateurs), les EI plus fréquents sous roxadustat ont notamment inclus l'hypertension, les EI gastro-intestinaux, les infections, l'insomnie et l'hyperkaliémie. Des convulsions sont survenues chez 1,1 % (0,6 /100 PA) dans le groupe roxadustat et chez 0,2% (0,2 /100 PA) dans le groupe placebo.

Le taux d'incidence global des EI graves a été sensiblement plus élevé dans le groupe roxadustat (45,9/100 PA) comparé au groupe placebo (43,9/100 PA). Les EIG associés à un taux d'incidence plus élevé (différence ≥ 1 patient/100 PA) dans le groupe roxadustat ont été le sepsis (1,4 vs. 0,3/100 PA) et la thrombose de fistule artérioveineuse (1,3 vs. 0,3/100 PA).

Le taux d'incidence des EI ayant entraîné le décès a été de 6,9/100 PA dans le groupe roxadustat versus 5,5/100 PA dans le groupe placebo, différence notamment portée par les infections et infestations plus fréquentes dans le groupe roxadustat (1,8 vs. 0,7/100 PA) et principalement les sepsis (0,6 vs. 0,1/100 PA) et chocs septiques (0,4 vs. 0,1/100 PA).

Les taux d'incidence des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ou la sortie d'étude ont été comparables sous roxadustat (3,9/100 PA) et sous placebo (3,8/100 PA). Aucun EI n'a entraîné l'arrêt du traitement ou la sortie d'étude chez plus de 1% des patients.

Dans l'étude DOLOMITES versus darbépoéline alfa, la fréquence des EI graves a été de 52,9% sous roxadustat (n=323) versus 47,8% sous DA (n=293). Les EIG associés avec un taux d'incidence plus élevé (différence ≥ 1 patient/100 PA) dans le groupe roxadustat ont été le sepsis (1,4 vs. 0,3/100 PA) et la thrombose de fistule artérioveineuse (1,3 vs. 0,3/100 PA).

Les EIG les plus fréquents dans le groupe DA ont été l'insuffisance cardiaque congestive (3,4% vs. 0,3%), l'infarctus du myocarde aigu (2,7% vs. 1,2%) et le sepsis (2,7% vs. 0,9%).

La fréquence des EI ayant entraîné le décès a été de 7,1% dans le groupe roxadustat et de 6,8% dans le groupe DA.

Les arrêts de traitement et sorties d'études en raison d'un EI ont été plus fréquents sous roxadustat que sous DA (5,3% versus 3,1%), essentiellement en raison « d'infections et infestations » (1,2% vs. 0,7%).

► Patients dialysés

D'après l'analyse groupée des 4 études conduites chez les patients dialysés, les EI ont été globalement plus fréquents dans les groupes roxadustat (n=2 354) que dans les groupes

comparateurs ASE (n=2 360) (51,6 versus 45,5/100 patient-années), notamment les EI graves (32,6 versus 28,2/100 patient-années), ceux ayant entraîné l'arrêt du traitement ou la sortie d'étude (1,2 versus 0,2/100 patient-années), et ceux ayant entraîné le décès (9,1/100 PA versus 8,0/100 PA).

Les EI les plus fréquents sous roxadustat ont notamment inclus les EI gastro-intestinaux (23,1 versus 19,0/100 PA) dont les nausées (8,4% versus 3,7%), les infections/infestations (29,3 versus 26,1/100 PA) avec notamment les infections du tractus urinaire, les thromboses de l'accès vasculaire (12,8% versus 10,2% - 7,6 vs 5,4/100 PA) et l'hypertension (8,3 vs. 6,9/100 PA). Des convulsions sont survenues chez 2,0% (1,2/100 PA) dans le groupe roxadustat, et chez 1,6 % (0,8/100 PA) dans le groupe ASE.

Les EIG observés avec une fréquence plus élevée pour le roxadustat par rapport aux ASE (différence ≥ 1 %), ont été la thrombose de la fistule artérioveineuse (4,9 vs 3,3 %) et la thrombose veineuse profonde (1,2 vs 0,3 %).

7.4.2.2 Risque cardiovasculaire et mortalité

Les données présentées reposent essentiellement sur des analyses groupées distinguant 3 sous-populations :

► Regroupement des patients non dialysés : données versus placebo

Dans l'ensemble des analyses conduites sur le regroupement de données des patients non dialysés (NDD) issues des 3 études, la comparaison du roxadustat (n=2 386) au placebo (n=1 884) a montré :

- une différence significative versus placebo en défaveur du roxadustat dans l'analyse sous traitement OT+28¹⁹ pour le critère MACE : HR=1,26 (IC95% :1,02 ; 1,55), mais non retrouvée en ITT, malgré un HR>1.
- des HR > 1 pour les MACE+ et la mortalité totale²⁰ (à la fois dans les analyses « sous traitement OT+28 » et ITT), avec néanmoins une borne inférieure de l'IC inférieure à 1 ne permettant pas de démontrer une différence statistiquement significative entre les groupes.

En notant que dans l'étude OLYMPUS, celle ayant inclus le plus de patients, l'analyse sous-traitement OT+28 a mis en évidence une augmentation statistiquement significative à la fois en termes de MACE (HR 1,38 (IC95% :1,07 ; 1,79)), de MACE+ (HR 1,26 (IC95% :1,03 ; 1,56)) et de mortalité totale (HR 1,40 (IC95% :1,02 ; 1,91)) (données dans la population ITT non disponibles). Les différences ont été non significatives dans les 2 autres études.

► Regroupement des patients non dialysés et dialysés incidents (dialyse < 4 mois) : données versus ASE

Il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires (MACE et MACE+) ou de mortalité totale avec le roxadustat (n=1 083) par rapport à un ASE (n=1 059).

► Regroupement des patients dialysés stables (dialyse > 4 mois) en conversion d'une ASE : données versus ASE

Les analyses « sous traitement OT+7 » ont montré un risque plus élevé de mortalité totale dans les groupes roxadustat (n=1 594) que dans les groupes ASE (n=1 594), avec un HR=1,23 (IC95% :1,02 ; 1,49).

La différence entre les groupes sur les MACE et MACE+ n'est pas apparue significative (respectivement HR=1,18 (IC95% :1,00 ; 1,38) et HR=1,03 (IC95% :0,90 ; 1,19)).

L'ensemble de ces résultats a été conforté par les analyses réalisées dans la population sous-traitement OT+28, en notant que ces dernières mettent également en évidence un surrisque statistiquement significatif de MACE en plus du surrisque de mortalité totale.

7.4.3 Discussion

¹⁹ Données depuis le début du traitement jusqu'à 28 jours après la fin du traitement.

²⁰ MACE : critère composite incluant la mortalité toutes causes, l'infarctus du myocarde et l'AVC.

MACE+ : critère composite incluant l'ACM, l'infarctus du myocarde, l'AVC et l'hospitalisation pour un angor instable ou une insuffisance cardiaque congestive.

Bien que l'efficacité du roxadustat ait été démontrée à la fois chez les patients non dialysés et chez les patients dialysés, principalement sur la variation du taux d'Hb à court terme (supériorité versus placebo et non-infériorité versus ASE), avec un moindre recours au fer IV démontré dans 4 des 5 études versus ASE (non démontrée dans l'étude HIMALAYA incluant des patients dialysés incidents), le profil de tolérance soulève des remarques.

Il existe des incertitudes quant à l'existence d'un surrisque d'événements cardiovasculaires et de mortalité avec le roxadustat :

- La mise en évidence chez les patients dialysés stables (dialyse > 4 mois) en conversion d'une ASE d'un surrisque de mortalité totale sous roxadustat versus ASE dans l'analyse groupée, mais aussi dans l'étude PYRENNEES qui n'a inclus que des patients stables en conversion, et ce dans les 2 types d'analyse réalisées (sous traitement OT+7 et OT+28), implique une potentielle perte de chance pour ces patients à passer d'un traitement par ASE à un traitement par roxadustat.
- Chez les patients non dialysés, non traités par ASE, et ayant besoin d'une correction de leur anémie : les résultats sur les MACE des deux types d'analyses réalisées en comparaison au placebo ne sont pas totalement homogènes et chacune d'elles présente des limites en termes de méthode. A noter que dans l'une des 3 études conduites versus placebo, celle ayant inclus le plus de patients, l'analyse sous-traitement OT+28 (ITT non disponible) a mis en évidence une augmentation statistiquement significative de MACE, de MACE+ et de mortalité totale. Ces résultats, ainsi que le surrisque cardiovasculaire démontré dans la population de patients dialysés stables et le besoin à disposer de traitements bien tolérés, ne permettent pas d'éliminer une potentielle perte de chance pour un patient non dialysé à être traité par roxadustat.
- A noter que ce risque cardiovasculaire et de mortalité n'a pas été évalué chez les patients non dialysés stables sous traitement par ASE, non inclus dans les études cliniques. De même, les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer ce risque chez les patients dialysés stables (dialyse \geq 4 mois) n'étant pas en cours de traitement par un ASE, de même que chez les patients dialysés incidents (dialyse < 4 mois) en cours de traitement par ASE.

D'après les RCP, plusieurs facteurs participant à ce risque cardiovasculaire et de mortalité ont été déterminés au cours des études cliniques, notamment l'absence de réponse au traitement et le changement de traitement chez les patients dialysés stables sous traitement par un ASE.

Il a par ailleurs été observé une incidence des EI graves plus élevée sous roxadustat que sous ASE, et notamment des thromboses de la fistule artérioveineuse, aussi bien chez les patients non dialysés que chez les patients dialysés (données groupées). L'incidence des thromboses de l'accès vasculaire, toutes gravités confondues, ont été globalement plus fréquentes que sous ASE, en particulier chez les patients dialysés pour lesquels la perméabilité de l'accès vasculaire est essentielle pour effectuer la dialyse.

Davantage de patients ont également présenté un taux d'hémoglobine supérieur aux recommandations (> 12 et > 13 g/dL) avec le roxadustat en comparaison aux ASE notamment. Les interruptions de traitement en raison d'une hémoglobine > 13 g/dL ont ainsi été plus fréquentes dans les groupes roxadustat. Les données ne permettent pas d'établir si cela pourrait être associé aux paliers et ajustements de posologie du roxadustat par voie orale potentiellement moins précis que ceux des ASE administrés par voie IV ou SC. Néanmoins, le potentiel impact clinique de cette observation n'est pas connu.

Enfin, le traitement par le roxadustat a été associé à une légère diminution du LDL-C, notamment en comparaison aux ASE, aussi bien chez les patients dialysés que ceux non dialysés. Néanmoins, d'après l'EPAR, celle-ci s'accompagnerait d'une faible diminution de HDL. L'impact clinique de ces faibles diminutions sur le risque cardiovasculaire n'est pas connu.

A noter qu'il pourrait exister un bénéfice dans la sous-population de patients ayant une CRP élevée, considérés comme résistants aux ASE. Néanmoins celui-ci n'est à ce jour pas établi, puisque la supériorité du roxadustat par rapport à un ASE sur la variation de l'hémoglobine n'a été démontrée que dans une seule étude, l'étude ROCKIES qui incluait des patients dialysés incidents et stables.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie, ni sur l'organisation des soins.
En conséquence, EVRENZO (roxadustat) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

7.5.2 Dans d'autres indications

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|---|---|---------------------------|
| Anémie induite par la chimiothérapie | | |
| NCT04076943 | A Phase 2 Open Label Study Investigating the Efficacy and Safety of Roxadustat (FG-4592) for Treatment of Anemia in Patients Receiving Chemotherapy Treatment for Non-Myeloid Malignancies | Non disponible |
| Anémie au cours du Syndrome Myélodysplasique | | |
| NCT03263091 | A phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Roxadustat (FG-4592) for Treatment of Anemia in Patients With Lower Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) With Low Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden (LTB) | Non disponible |
| NCT03303066 | A Phase 2/3 Trial of FG-4592 for Treatment of Anemia in Subjects With Lower Risk Myelodysplastic Syndrome | Non disponible |

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique^{21,22}

La maladie rénale chronique (MRC) est responsable d'une anémie dont la prévalence et la gravité augmente avec sa sévérité.

La correction du taux d'hémoglobine doit permettre d'éviter des transfusions sanguines, de limiter les complications cardio-vasculaires de l'anémie, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie.

Chez tout patient ayant une maladie rénale chronique et une hémoglobinémie ≤ 10 g/dL sur deux dosages à 5 jours d'intervalle, il est recommandé de :

- Rechercher une cause extra-rénale de l'anémie, la première des causes étant la carence en fer :
 - o Saignement gastro-intestinal, gynécologique ou lié à un incident ou accident du circuit extracorporel lors des séances de dialyse ;
 - o Carence en fer ou en vitamines ;
 - o Hyperparathyroïdie secondaire ;
 - o Hémolyse ;
 - o Anomalie de l'hémoglobine.
- Traiter la carence en fer, si elle existe.

²¹ Haute Autorité de Santé - Bon usage du médicament, «Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulants l'érythropoïèse,» Juin 2013.

²² KDIGO, «Clinical Practice Guideline for Anaemia in Chronic Kidney Disease» Kidney Int Suppl , vol. 2, pp. 279-335, 2012.

Un traitement par un agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE : époétine alpha, bêta ou delta, ou darbépoétine alpha) ne sera proposé :

- qu'après s'être assuré de l'absence d'une cause curable de l'anémie autre que l'insuffisance rénale et le cas échéant qu'en cas d'efficacité insuffisante du traitement par supplémentation en fer,
- et si et seulement si l'anémie est symptomatique (asthénie, dyspnée, angor). La seule baisse du taux d'hémoglobine ne suffit pas.

La dose administrée doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les limites visées de 10 à 12 g/dL chez l'adulte et de 9,5 à 11 g/dL chez l'enfant (RCP européen des érythropoïétines).

Il faut éviter d'augmenter l'hémoglobinémie au-dessus de 12 g/dL. En effet, une hémoglobinémie > 13 g/dL sous ASE est associée à des risques accrus d'infarctus du myocarde, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose de la fistule artério-veineuse d'hémodialyse, sans apporter de bénéfice symptomatique supplémentaire.

Deux exceptions :

- chez un patient dialysé atteint d'hypoxémie secondaire à une maladie pulmonaire, le taux cible d'Hb peut être supérieur à 12 g/dL ;
- chez un patient drépanocytaire homozygote, le taux cible ne doit pas dépasser 8 g/dL (pour une Hb S à 30 %).

Les transfusions doivent être évitées autant que possible chez les malades insuffisants rénaux chroniques et chez les patients en attente de transplantation (risque d'allo-immunisation).

Une résistance à l'érythropoïétine peut être soupçonnée si le taux cible d'hémoglobine n'est pas atteint malgré une dose > 300 UI/kg par semaine d'époétine ou > 1,5 µg/kg par semaine de darbépoétine, ou si de telles doses sont nécessaires de façon continue pour maintenir le taux cible.

Dans ce cas, il convient de :

- vérifier l'observance thérapeutique et la réalité de l'administration, que le patient soit en pré-dialyse, en dialyse péritonéale ou en hémodialyse ;
- rechercher les causes de réponse incomplète aux ASE : maladie infectieuse ou inflammatoire ; carence en fer, en folates, en vitamine B12 ou plus rarement en vitamine B6 ; hyperparathyroïdie ; intoxication aluminique (aujourd'hui rare).

Place d'EVRENZO (roxadustat) dans la stratégie thérapeutique :

- **Traitement de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique uniquement chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois**

Compte tenu des données disponibles en comparaison aux ASE, et notamment de l'absence d'un surrisque cardiovasculaire et de mortalité dans les études cliniques, la Commission considère qu'EVRENZO (roxadustat) est un traitement de 1ère intention, au même titre que les ASE, chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois.

Du fait des incertitudes sur l'existence d'un surrisque cardiovasculaire et de mortalité chez les patients non dialysés en comparaison au placebo, la décision de traiter ces patients par roxadustat doit être basée sur des critères similaires à ceux qui seraient appliqués avant un traitement par ASE.

Il convient d'évaluer toutes les autres causes d'anémie et de s'assurer que les réserves en fer sont suffisantes avant d'instaurer le traitement par roxadustat.

- **Autres populations de l'AMM :**

Compte tenu :

- d'une augmentation de la mortalité statistiquement significative observée chez les patients dialysés depuis au moins 4 mois dont le traitement par ASE a été remplacé par le roxadustat,

en comparaison au maintien de l'ASE, alors que le roxadustat a seulement démontré sa non-infériorité en termes d'efficacité (maintien du taux d'hémoglobine à court terme) dans cette situation,

- et dans ce contexte, de l'absence de données cliniques suffisantes pour évaluer le risque cardiovasculaire et de mortalité dans les autres populations couvertes par l'AMM, à savoir chez les patients non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois dont le traitement par ASE serait remplacé par le roxadustat, ainsi que chez les patients dialysés depuis au moins 4 mois qui ne sont pas déjà traités par un ASE,

la Commission considère qu'EVRENZO (roxadustat) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique chez :

- tous les patients qui reçoivent déjà un traitement par ASE, qu'ils soient dialysés ou non,
- les patients dialysés depuis au moins 4 mois qui ne sont pas déjà traités par un ASE.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution permanente et présente depuis au moins 3 mois du débit de filtration glomérulaire qui reflète la capacité de filtration des reins. L'insuffisance rénale chronique est responsable d'une anémie dont l'importance augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale. L'anémie est associée à une augmentation du risque de mortalité, de morbidité, de risque d'hospitalisation et elle altère la qualité de vie des patients. Chez les patients en IRC terminale, c'est-à-dire avec un débit de filtration inférieur à 15 mL/min/1,73 m², la mise sous dialyse ou la transplantation doivent être envisagées.

► EVRENZO (roxadustat) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- important uniquement chez les patients adultes non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois, et n'étant pas en cours de traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE)
- mal établi dans les autres populations de l'AMM, compte tenu :
 - de l'augmentation de la mortalité statistiquement significative observée chez les patients dialysés depuis au moins 4 mois convertis d'un ASE au roxadustat, en comparaison au maintien de l'ASE, dans un contexte où seule la non-infériorité de l'efficacité a été démontrée sur la correction et/ou le maintien du taux d'hémoglobine à court terme,
 - de l'absence de données cliniques suffisantes pour évaluer le risque cardiovasculaire et de mortalité chez les patients non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois convertis d'un ASE au roxadustat, et chez les patients dialysés depuis au moins 4 mois n'étant pas en cours de traitement par un ASE.

► Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (ASE et transfusions).

► EVRENZO (roxadustat) est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois.

Ce traitement n'a pas de place dans les autres populations de l'AMM (cf. rubrique 08 de l'avis).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré par rapport aux ASE sur la correction et le contrôle de l'hémoglobine et d'une surmortalité par rapport aux ASE observée chez les patients dialysés en conversion d'un traitement par ASE, avec des incertitudes élevées quant à un surrisque d'événements cardiovasculaires majeurs,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
- et malgré l'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins attendu du fait de l'administration per os et du moindre recours au fer IV démontré chez les patients non dialysés et les patients dialysés stables,

EVRENZO (roxadustat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EVRENZO (roxadustat) dans le traitement des patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une MRC est :

- **IMPORTANT uniquement** chez les patients qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois,
- **INSUFFISANT** dans les autres populations de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, c'est à dire :
 - o tous les patients qui reçoivent déjà un traitement par ASE, qu'ils soient dialysés ou non,
 - o les patients dialysés depuis au moins 4 mois qui ne sont pas déjà traités par un ASE.

La Commission donne un avis :

- **favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une MRC **uniquement** chez les patients qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois,
- **défavorable** à l'inscription dans les autres populations de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Traitement de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois

Compte tenu :

- de la démonstration d'une efficacité non inférieure aux ASE sur la correction et le contrôle de l'hémoglobine,
- du besoin médical partiellement couvert,
- du moindre recours au fer IV démontré chez les patients non dialysés en comparaison aux ASE et de son administration per os qui devrait permettre d'améliorer le parcours de soins des patients,

Mais au regard :

- d'un risque d'événements indésirables graves plus élevé que sous ASE, notamment de thrombose de la fistule artério-veineuse, particulièrement délétère chez les patients dialysés,
- d'arrêts de traitement globalement plus fréquents notamment en raison d'un événement indésirable,
- des incertitudes sur l'existence d'un surrisque d'événements cardiovasculaires majeurs versus placebo chez les patients non dialysés n'étant pas en cours de traitement par ASE avant inclusion, avec une augmentation statistiquement significative des MACE et de la mortalité totale retrouvée dans 1 des 3 études versus placebo, et une augmentation des MACE retrouvée dans 1 des 2 analyses groupées réalisées versus placebo
- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,

la Commission de la transparence considère qu'EVRENZO (roxadustat) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en comparaison aux agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une MRC chez les patients adultes non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois et n'étant pas en cours de traitement par un ASE.

Autres populations de l'AMM

Sans objet

09.3 Population cible

La population cible d'EVRENZO (roxadustat) correspond aux patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique (MRC) non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois, et n'étant pas en cours de traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE).

Patients avec une anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique (MRC) non dialysés et n'étant pas en cours de traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse

Selon une étude non-interventionnelle rétrospective française DAKOTAH (non publiée), réalisée par le laboratoire à partir de la base EGB (échantillon général des bénéficiaires)²³, le taux de prévalence des patients anémiés atteints d'insuffisance rénale et non dialysés a été estimé à 0,38% en 2017. Après extrapolation à la population adulte française de 51 283 237 personnes au 1^{er} janvier 2021 (données INSEE), la population de patients anémiés atteints d'une maladie rénale chronique et non dialysés est estimée à 194 876 patients. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion des patients non traités par ASE dans cette population.

Patients avec une anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique (MRC) dialysés depuis moins de 4 mois et n'étant pas en cours de traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse

D'après les données issues du registre REIN de l'Agence de Biomédecine²⁴, 10 967 nouveaux malades ont débuté la dialyse en 2019 en France. Parmi ces patients, 47% étaient traités par un agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE) au moment de la mise sous dialyse.

On peut donc estimer au maximum à 5 800 patients le nombre de patients dialysés incidents non traités par ASE. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de patients présentant une anémie symptomatique dans cette population.

Au total, et malgré les limites de ces approches, la population cible d'EVRENZO (roxadustat) est estimée au maximum à 200 000 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²³ Patients inclus sur la période comprise entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2017 avec un historique minimum de 1 an à la date d'inclusion. La date d'inclusion dans l'étude était définie comme la date du premier traitement médicamenteux de l'anémie ou la date d'hospitalisation avec un historique d'anémie au cours de la période d'observation.

²⁴ Agence de la Biomédecine. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN). Rapport annuel 2019.

| | |
|---|---|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 21/09/2021 Date d'examen : 2/02/2022 Date d'adoption : 16/02/2022 Date d'audition du laboratoire : 30/03/2022 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Non |
| Expertise externe | Oui |
| Présentations concernées | <u>EVRENZO 20 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 12 comprimés (CIP : 34009 302 336 6 5) <u>EVRENZO 50 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 12 comprimés (CIP : 34009 302 336 7 2) <u>EVRENZO 70 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 12 comprimés (CIP : 34009 302 336 8 9) <u>EVRENZO 100 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 12 comprimés (CIP : 34009 302 336 9 6) <u>EVRENZO 150 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 12 comprimés (CIP : 34009 302 337 0 2) |
| Demandeur | ASTELLAS PHARMA France |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Date initiale (procédure centralisée) : 18/08/2021 Plan de gestion de risque (PGR) : version 4.0 en date de mai 2021 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en néphrologie. |
| Code ATC | B Sang et organes hématopoïétiques B03 Préparations antianémiques B03X Autres préparations antianémiques B03XA Autres préparations antianémiques B03XA05 Roxadustat |

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe 1 : Sécurité cardiovasculaire et mortalité dans les études de phase III conduites chez les patients non dialysés versus placebo (Source : EPAR)

| Category | NDD Pool | | | | | |
|--|------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| | MACE | | MACE+ | | ACM | |
| | Roxadustat n = 2386 | Placebo n = 1884 | Roxadustat n = 2386 | Placebo n = 1884 | Roxadustat n = 2386 | Placebo n = 1884 |
| On-treatment Cox model (OT-28) | | | | | | |
| Number of events/PY/FAIR/100 PY † | | | | | | |
| All studies | 344/3962.1/8.7 | 166/2431.4/6.8 | 448/3860.4/11.6 | 242/2384.3/10.1 | 260/4037.6/6.4 | 122/2460.4/5.0 |
| FGCL-4592-060 | 56/1156.4/4.8 | 15/399.2/3.8 | 86/1125.4/7.6 | 28/394.6/7.1 | 38/1179.8/3.2 | 11/400.1/2.7 |
| 1517-CL-0608 | 52/489.4/10.6 | 20/211.1/9.5 | 61/487.2/12.5 | 23/207.9/11.1 | 37/500.4/7.4 | 16/212.7/7.5 |
| D5740C00001 | 236/2316.4/10.2 | 131/1821.1/7.2 | 301/2247.7/13.4 | 191/1781.7/10.7 | 185/2357.3/7.8 | 95/1847.6/5.1 |
| Original IPCW Cox regression, HR (95% CI) | | | | | | |
| All studies ‡ | 1.26 (1.02, 1.55) | | 1.17 (0.99, 1.40) | | 1.16 (0.90, 1.50) | |
| FGCL-4592-060 § | 1.04 (0.63, 1.71) | | 0.93 (0.62, 1.42) | | 0.75 (0.41, 1.39) | |
| 1517-CL-0608 § | 1.05 (0.62, 1.78) | | 1.06 (0.65, 1.73) | | 0.91 (0.50, 1.66) | |
| D5740C00001 § | 1.38 (1.07, 1.79) | | 1.26 (1.03, 1.56) | | 1.40 (1.02, 1.91) | |

* 1517 CL 0608 : étude ALPS
 FGCL 4592 060 : étude ANDES
 D5740C00001 : étude OLYMPUS

Annexe 2 : Sécurité cardiovasculaire et mortalité des données chez les patients non dialysés et dialysés incidents (dialyse < 4 mois) – correction du taux d'Hb (études contrôlées versus ASE)
(Source : EPAR)

| Category | Hb Correction Pool | | | | | |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | MACE | | MACE+ | | ACM | |
| | Roxadustat n = 1083 | ESA n = 1059 | Roxadustat n = 1083 | ESA n = 1059 | Roxadustat n = 1083 | ESA n = 1059 |
| On-treatment Cox model (OT-7) | | | | | | |
| Number of events/PEY/ IR /100 PEY † | | | | | | |
| All Studies | 105/1617.5/6.5 | 136/1662/8.2 | 134/1617.5/8.3 | 171/1662/10.3 | 74/1617.5/4.6 | 99/1662/6.0 |
| Study FGCL-4592-063 | 57/890.7/6.4 | 66/951.6/6.9 | 62/890.7/7.0 | 84/951.6/8.8 | 41/890.7/4.6 | 47/951.6/4.9 |
| Study FGCL-4592-064 ID-DD | 2/23.1/8.6 | 6/21.7/27.6 | 6/23.1/25.9 | 7/21.7/32.2 | 1/23.1/4.3 | 4/21.7/18.4 |
| Study 1517-CL-0610 | 31/519.3/6.0 | 39/472.5/8.3 | 46/519.3/8.9 | 50/472.5/10.6 | 22/519.3/4.2 | 29/472.5/6.1 |
| Study D5740C00002 ID-DD | 15/184.4/8.1 | 25/216.2/11.6 | 20/184.4/10.8 | 30/216.2/13.9 | 10/184.4/5.4 | 19/216.2/8.8 |
| Cox regression, HR (95% CI) | | | | | | |
| All Studies ‡ | 0.79 (0.61, 1.02) | | 0.78 (0.62, 0.98) | | 0.78 (0.57, 1.05) | |
| Study FGCL-4592-063 § | 0.93 (0.65, 1.33) | | 0.79 (0.57, 1.09) | | 0.97 (0.64, 1.48) | |
| Study FGCL-4592-064 ID-DD § | 0.23 (0.04, 1.28) | | 0.55 (0.16, 1.86) | | 0.20 (0.02, 1.93) | |
| Study 1517-CL-0610 § | 0.70 (0.44, 1.12) | | 0.81 (0.54, 1.22) | | 0.67 (0.39, 1.17) | |
| Study D5740C00002 ID-DD § | 0.66 (0.34, 1.29) | | 0.73 (0.41, 1.32) | | 0.56 (0.26, 1.23) | |

Hb correction pool (All patients from Studies FGCL-4592-063 and 1517-CL-0610 and only patients who initiated dialysis < 4 months (≤ 121 days) prior to randomisation for Studies FGCL-4592-064 and D5740C00002).

OT-7: events that occurred during the treatment period and within 7 days of the last dose of study medication.

Active control was epoetin alfa (Studies D5740C00002, FGCL-4592-063 and FGCL-4592-064) and darbepoetin alfa (Study 1517-CL-0610).

MACE is a composite of ACM, myocardial infarction and stroke and MACE+ is a composite including all components of MACE as well as hospitalisation for either unstable angina or congestive heart failure.

ACM: all-cause mortality; BL: baseline; CI: confidence interval; CV: cardiovascular; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ESA: erythropoiesis-stimulating agent; Hb: haemoglobin; HR: hazard ratio; ID-DD: incident dependent-dialysis; IR: incident rate; MACE: major adverse CV event; PEY: patient exposure years.

† PEY for each patient = (last dose date - first dose date + 1) / 365.25. IR/100 PEY = 100 x number of subjects with events / PEY.

‡ HR comparing roxadustat to active control was derived using a meta-analysis method which combines individual study log-HRs with weights inversely proportional to the variance of the study-specific log-HRs

§ HR in Study 1517-CL-0610 was obtained using a single Cox model stratified by region (Central and Eastern Europe vs Western Europe and Israel) and CV history (yes vs no), and adjusted on age, BL Hb and log-transformed eGFR as continuous covariates with treatment as a fixed effect. HR in Studies FGCL-4592-063 / FGCL-4592-064 and D5740C00002 was obtained using a Cox model adjusting for age, history of CV, cerebrovascular or thromboembolic diseases (yes vs no), and other study-specific stratification factors, which are, for Study FGCL-4592-063: region (US vs ex-US) and screening Hb values (≤ 8 vs > 8 g/dL); for Study FGCL-4592-064: mean

- * FGCL-4592-063 : étude HIMALAYAS (patients dialysés incidents)
- FGCL-4592-064 : étude SIERRAS (patients dialysés « incidents » de l'étude, soit 10% des patients inclus)
- D5740C00002 : étude ROCKIES (patients dialysés « incidents » de l'étude, soit 20% des patients inclus)
- 1517-CL-0610 : étude DOLOMITES (patients non dialysés)

Annexe 3 : Sécurité cardiovasculaire et mortalité des données chez les patients dialysés stables (dialyse > 4 mois) en conversion d'un ASE versus poursuite ASE
(Source : EPAR)

| Category | ESA Conversion Pool (Stable DD) | | | | | |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | MACE | | MACE+ | | ACM | |
| | Roxadustat n = 1594 | ESA n = 1594 | Roxadustat n = 1594 | ESA n = 1594 | Roxadustat n = 1594 | ESA n = 1594 |
| Cox model (OT-7) | | | | | | |
| Number of events/PEY/IR/100 PEY † | | | | | | |
| All studies | 297/2854.2/10.4 | 301/3273.8/9.2 | 357/2854.2/12.5 | 403/3273.8/12.3 | 212/2854.2/7.4 | 207/3273.8/6.3 |
| FGCL-4592-064 | 66/601.4/11.0 | 70/737.5/9.5 | 88/601.4/14.6 | 106/737.5/14.4 | 39/601.4/6.5 | 35/737.5/4.7 |
| 1517-CL-0613 | 65/637.2/10.2 | 59/719.7/8.2 | 72/637.2/11.3 | 66/719.7/9.2 | 57/637.2/8.9 | 45/719.7/6.3 |
| D5740C00002 | 166/1615.7/10.3 | 172/1816.5/9.5 | 197/1615.7/12.2 | 231/1816.5/12.7 | 116/1615.7/7.2 | 127/1816.5/7.0 |
| Cox regression, HR (95% CI) | | | | | | |
| All studies ‡ | 1.18 (1.00, 1.38) | | 1.03 (0.90, 1.19) | | 1.23 (1.02, 1.49) | |
| FGCL-4592-064 § | 1.18 (0.84, 1.66) | | 0.99 (0.74, 1.31) | | 1.46 (0.92, 2.32) | |
| 1517-CL-0613 § | 1.37 (0.96, 1.96) | | 1.36 (0.97, 1.90) | | 1.64 (1.10, 2.43) | |
| D5740C00002 § | 1.11 (0.90, 1.37) | | 0.97 (0.80, 1.17) | | 1.04 (0.81, 1.34) | |
| Cox model (OT-28) | | | | | | |
| Number of events/PEY/IR/100 PEY † | | | | | | |
| All studies | 347/2854.2/12.2 | 341/3273.8/10.4 | 408/2854.2/14.3 | 439/3273.8/13.4 | 269/2854.2/9.4 | 260/3273.8/7.9 |
| FGCL-4592-064 | 82/601.4/13.6 | 79/737.5/10.7 | 103/601.4/17.1 | 114/737.5/15.5 | 58/601.4/9.6 | 49/737.5/6.6 |
| 1517-CL-0613 | 73/637.2/11.5 | 63/719.7/8.8 | 80/637.2/12.6 | 70/719.7/9.7 | 65/637.2/10.2 | 52/719.7/7.2 |
| D5740C00002 | 192/1615.7/11.9 | 199/1816.5/11.0 | 225/1615.7/13.9 | 255/1816.5/14.0 | 146/1615.7/9.0 | 159/1816.5/8.8 |
| Cox regression, HR (95% CI) | | | | | | |
| All studies ‡ | 1.21 (1.04, 1.41) | | 1.08 (0.94, 1.24) | | 1.24 (1.05, 1.48) | |
| FGCL-4592-064 § | 1.30 (0.95, 1.77) | | 1.07 (0.82, 1.40) | | 1.53 (1.04, 2.25) | |
| 1517-CL-0613 § | 1.44 (1.02, 2.02) | | 1.42 (1.03, 1.96) | | 1.62 (1.12, 2.34) | |
| D5740C00002 § | 1.11 (0.91, 1.35) | | 1.00 (0.84, 1.20) | | 1.05 (0.84, 1.32) | |

Stable DD subpool: Studies D5740C00002, FGCL-4592-064 and 1517-CL-0613 patients who had been on dialysis at least 4 months (> 121 days) prior to randomization.

OT-7/28: events that occurred during the treatment period and within 7/28 days of the last dose of study medication.

* 1517 CL 0613: étude PYRENNEES (patients dialysés stables)

FGCL-4592-064 : étude SIERRAS (patients dialysés stables de l'étude, soit 90% des patients inclus)

D5740C00002 : étude ROCKIES (patients dialysés stables de l'étude, soit 80% des patients inclus)