

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
10 september 2007

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2797995

Datum
5 november 2007

Ons kenmerk
PAK/27077119

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 07/35: methoxypolyethyleenglycol-
epoëtine beta (Mircera®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 10 september 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot methoxypolyethyleenglycolepoëtine beta (Mircera®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/35.

Methoxypolyethyleenglycolepoëtine beta (Mircera®) 50 µg, 75 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg en 250 µg oplossing voor injectie is bestemd voor de behandeling van anemie die is gerelateerd aan een chronische nierziekte. Naar het oordeel van de CFH is methoxypolyethyleenglycolepoëtine beta hierbij therapeutisch gelijkwaardig aan epoëtine en darbepoëtine.

Volgens CFH-rapport 07/35 is methoxypolyethyleenglycolepoëtine beta onderling vervangbaar met epoëtine en darbepoëtine. Methoxypolyethyleenglycolepoëtine beta kan samen met epoëtine worden opgenomen in hetzelfde cluster op bijlage 1A met een standaarddosering van 4 µg.

Wij wijzen u er op dat aan erythropoëtine en analoga nadere voorwaarden zijn verbonden. Indien u besluit om methoxypolyethyleenglycolepoëtine beta op te nemen in het verzekerde pakket, dan adviseren wij u deze nadere voorwaarden ook hierop van toepassing te verklaren.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 07/35

**methoxypolyethyleenglycol epoetine beta
(Mircera®)**

vastgesteld in de CFH-vergadering van 22 oktober 2007

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

27060185

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

2	1.	Inleiding
2	2.	Nieuwe chemische verbinding
2	2.a.	methoxypolyethyleenglycol epoetine beta (Mircera [®])
2	2.a.1.	Voorstel fabrikant
3	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
3	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
5	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
5	2.a.5.	Standaarddosering
5	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
5	2.a.7.	Literatuur
6	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 10 september 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Mircera[®]

1. Inleiding

In Nederland zijn verschillende soorten epoëtine geregistreerd en beschikbaar voor de klinische praktijk. Het betreft epoëtine- α (Eprex[®]), epoëtine- β (NeoRecormon[®]) en darbepoëtine (Aranesp[®]). Deze geneesmiddelen zijn geregistreerd voor de indicaties zoals hieronder vermeld. Epoëtine- α en epoëtine- β bezitten dezelfde aminozuurvolgorde maar verschillen in de mate van glycosylering als gevolg van andere productieprocessen. In vergelijking met epoëtine- α heeft epoëtine- β een enigszins hoger molecuulgewicht, een kleiner aantal gesialineerde glycaanresten en een mogelijk langere terminale serumhalfwaardetijd. Darbepoëtine is een analogon van epoëtine en heeft twee extra plaatsen voor glycosylering waardoor de mate van glycosylering hoger is dan die van epoëtine- α en epoëtine- β . Als gevolg hiervan is de serumhalfwaardetijd langer dan die van epoëtine- α en epoëtine- β en op gewichtsbasis de farmacologische werkzaamheid mogelijk groter. In kwalitatieve zin zijn er geen relevante verschillen tussen de drie producten (Ng et al., 2003; Deicher en Hörl, 2004). In haar rapport van 3 augustus 2001, (Farmacie/21034253) heeft het College voor zorgverzekeringen (CVZ) geoordeeld dat darbepoëtine beschouwd kan worden als onderling vervangbaar met epoëtine, het recombinant humaan erythropoëtine.

In de brief van 10 september 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Mircera[®].

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta (Mircera[®])

Samenstelling

Injectievloeistof in voorgevulde spuit (0,3 ml) 50 microg/ml; 75 microg/ml, 100 microg/ml, 150 microg/ml, 200 microg/ml, 250 microg/ml.

Geregistreerde indicatie

Anemie gerelateerd aan chronische nierziekte (CKD).

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta te plaatsen in bijlage 1A in groep OB03XAAP waarin reeds epoëtine- α (Eprex[®]), epoëtine- β (NeoRecormon[®]) en darbepoëtine (Aranesp[®]) zijn opgenomen.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de onderlinge vervangbaarheid van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta komen epoëtine alfa en beta en darbepoëtine in aanmerking, die zijn opgenomen in het cluster 0B03XAAP op bijlage 1A.

De onderlinge vervangbaarheid wordt beoordeeld aan de hand van de volgende vijf criteria. Daarbij gelden de volgende overwegingen.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Geregistreerde indicaties van epoëtine- α en epoëtine- β :

- Anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (met inbegrip van hemodialyse en peritoneale dialyse)
- Anemie en vermindering van transfusiebehoefte bij patiënten die chemotherapie krijgen en met risico's voor transfusie
- Verhoging van de opbrengst van autoloog bloed bij patiënten met matige anemie (Hb 6,2-8,1 mmol/L, geen ijzertekort) voor een grote heelkundige ingreep met veel bloedverlies indien procedures voor conservering van bloed niet beschikbaar of onvoldoende zijn
- Beperking van allogene bloedtransfusies bij niet-ijzerdeficiënte volwassenen met matige anemie (Hb 6,2-8,1 mmol/L) voor een orthopedische ingreep met verwacht groot bloedverlies indien geen autologe bloeddonaatieprogramma beschikbaar is of autologe bloeddonaatie onvoldoende is bij electieve operaties met verwacht groot bloedverlies
- Preventie van anemie bij prematuren met geboortegewicht tussen 750 en 1500 g en zwangerschapsduur <34 weken.

Geregistreerde indicaties van darbepoëtine:

- Anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij volwassenen en kinderen > 11 jaar
- Symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

Conclusie: Methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is voor een beperkter indicatiegebied geregistreerd dan darpoëtine en epoëtine. De hoofdindicatie voor epoëtines is de toepassing bij anemie bij chronische nierinsufficiëntie. Uitgegaan kan worden van een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Alle middelen worden per injectie, subcutaan of intraveneus, toegediend.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Epoëtine alfa en beta kunnen bij volwassenen en bij kinderen worden gebruikt. Darpoëtine kan worden toegepast bij volwassenen en kinderen ≥ 11 jaar. Vanwege het ontbreken van gegevens over werkzaamheid en veiligheid wordt methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta niet aanbevolen < 18 jaar.

Conclusie: Er is geen sprake van verschil in leeftijdscategorie.

Klinisch relevante verschillen in eigenschappen

Methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta, darbepoëtine en epoëtine- α en epoëtine- β stimuleren de erytropoëse op een overeenkomstige wijze.

Op basis van de beschikbare gegevens kan worden gesteld dat van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta non-inferioriteit aangetoond is ten opzichte van epoëtine en darbepoëtine. Wel is de correctie van de Hb-waarde bij patiënten die niet eerder met epoëtines behandeld waren langzamer dan met epoëtine en darbepoëtine. Bij onderhoudsbehandeling met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta tweemaal per maand bestaat een grotere kans op een hemoglobine-waarde boven de toegestane grens. Niet bekend is of minder frequent doseren leidt tot meer of minder variabiliteit in Hb-waarden. Hoewel het bijwerkingenprofiel van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta vergelijkbaar is met dat van epoëtine en darbepoëtine lijkt de kans op vasculaire bijwerkingen methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta groter dan met epoëtine en darbepoëtine. In vergelijking tot de andere epoëtines heeft methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta een beperkt indicatiegebied. Ook kan methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta niet worden toegepast bij kinderen < 18 jaar. Verder zijn er geen grote verschillen in toepasbaarheid. Met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is beperkt ervaring opgedaan; ervaring met de andere middelen is ruim.

Conclusie: er bestaan tussen methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta en darbepoëtine, epoëtine alfa en beta geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van bovenstaande overwegingen kan methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta als onderling vervangbaar worden beschouwd met epoëtine alfa en beta en darbepoëtine.

2.a.5. Standaarddosering

Voor methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is geen DDD vastgesteld. De DDD voor epoëtine is 1000 IE en voor darbepoëtine 4,5 microg. Volgens de registratietekst moet bij overzetten van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta op darbepoëtine, epoëtine alfa en beta het volgende schema worden aangehouden:

< 40 microg/week i.v. of s.c. darbepoëtine of < 8000 IE/week i.v. of s.c. epoëtine alfa of beta: 120 microg/maand i.v. of s.c. methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta;
40-80 microg/week i.v. of s.c. darbepoëtine of 8000-16000 IE/week i.v. of s.c. epoëtine alfa of beta: 200 microg/maand i.v. of s.c. methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta.
>80 microg/week i.v. of s.c. darbepoëtine of >16000 IE/week i.v. of s.c. epoëtine alfa of beta: 360 microg/maand i.v. of s.c. methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta.

De fabrikant stelt voor de mediane dosering na 6 maanden onderhoudsbehandeling toe te passen; dit is 120 microg/maand. Dit betekent een DDD van 4 microg.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Bij de behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierziekte (CKD) is methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta (Mircera®) onderling vervangbaar met epoëtine en darbepoëtine.

Methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta kan in het cluster OB03XAAP op bijlage 1A worden opgenomen samen met het epoëtine, waarbij een standaarddosering van 4 microg kan worden aangehouden.

2.a.7. Literatuur

zie farmacotherapeutisch rapport methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta Mircera®).

3. Conclusie

Methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is onderling vervangbaar met epoëtine en darbepoëtine. Mircera® kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in groep 0B03XAAP V met een standaarddosis van 4 microg.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp



W.G.M. Toenders, farmaceutisch
adviseur

Farmacotherapeutisch rapport methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta (Mircera®) bij de indicatie anemie door chronische nierziekte

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta (Mircera®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta vergeleken met darbepoëtine en epoëtine. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Op basis van de beschikbare gegevens kan worden gesteld dat van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta non-inferioriteit aangetoond is ten opzichte van epoëtine en darbepoëtine. Wel is de correctie van de Hb-waarde bij patiënten die niet eerder met epoëtines behandeld waren langzamer dan met epoëtine en darbepoëtine. Bij onderhoudsbehandeling met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta tweemaal per maand bestaat een grotere kans op een hemoglobinewaarde boven de toegestane grens. Niet bekend is of minder frequent doseren leidt tot meer of minder variabiliteit in Hb-waarden. Hoewel het bijwerkingenprofiel van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta vergelijkbaar is met dat van epoëtine en darbepoëtine lijkt de kans op vasculaire bijwerkingen methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta groter dan met epoëtine en darbepoëtine. In vergelijking tot de andere epoëtines heeft methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta een beperkt indicatiegebied. Ook kan methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta niet worden toegepast bij kinderen < 18 jaar. Verder zijn er geen grote verschillen in toepasbaarheid. Met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is beperkte ervaring opgedaan; ervaring met de andere middelen is ruim.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van anemie door nierziekte heeft methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta een gelijke therapeutische waarde als epoëtine en darbepoëtine.

2. Inleiding

Geneesmiddel	methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta (Mircera®)
Samenstelling	Injectievloeistof in voorgevulde spuit (0,3 ml) 50 microg; 75 microg, 100 microg, 150 microg, 200 microg, 250 microg.
Geregistreerde indicatie	Anemie gerelateerd aan chronische nierziekte (CKD)
Dosering	<p>Patiënten nog niet behandeld met een erytropoëse-stimulerend middel: begin dosering 0,6 microg/kg lichaamsgewicht i.v. of s.c. eenmaal per 2 weken ter verhoging van het hemoglobine tot >6,8 mmol/l. De dosis kan met 25% worden verhoogd bij toename hemoglobine/maand < 0,6 mmol/l; daarna verder verhogen tot het gewenste hemoglobinegehalte is bereikt. Bij bereiken van een hemoglobinegehalte van >6,8 mmol/l kan eenmaal per maand worden toegediend (met dosering van tweemaal de 2 wekelijkse dosering).</p> <p><u>Overzetten op methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta:</u> < 40 microg/week i.v. of s.c. darbepoëtine of < 8000 IE/week i.v. of s.c. epoëtine alfa of beta: 120 microg/maand i.v. of s.c. methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta; 40-80 microg/week i.v. of s.c. darbepoëtine of 8000-16000 IE/week i.v. of s.c. epoëtine alfa of beta: 200 microg/maand i.v. of s.c. methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta; > 80 microg/week i.v. of s.c. darbepoëtine of > 16000 IE/week i.v. of s.c. epoëtine alfa of beta: 360 microg/maand i.v. of s.c. methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta.</p>

	<p>De dosering kan worden aangepast door verhoging met ca 25% om het hemoglobinegehalte > 6,8 mmol/l te handhaven.</p> <p>Bij stijging van het hemoglobinegehalte > 1,2 mmol/l of indien het hemoglobinegehalte 7,5 mmol/l nadert de dosis met ca 25% verminderen. Bij blijvende stijging van het hemoglobinegehalte de behandeling staken tot het hemoglobinegehalte begint af te nemen; bij opnieuw starten beginnen met een dosering die 25% lager is dan voorgaande.</p>
Werkingsmechanisme	<p>Glycoproteïne dat via recombinant DNA-techniek wordt geproduceerd en geconjugeerd is aan een lineair methoxypolyethyleenglycol. Het is een continue erytropoëtine receptor activator met een tragere binding aan en een sneller dissociatie van de receptor ten opzichte van erytropoëtine. Het stimuleert de erytropoëse door interactie met de erytropoëtinerceptor op progenitorcellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt hoofdzakelijk geproduceerd en gereguleerd door de nier onder invloed van veranderingen in weefseloxygenatie.</p>

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Van chronische nierziekte wordt gesproken indien er nierschade is gedurende meer dan 3 maanden dat wil zeggen persisterende albuminurie, al dan niet met een verminderde glomerulaire filtratie (GFR < 60 ml/min/1.73m²), of bij verminderd GFR al dan niet met aanwijzingen voor nierschade¹. Volgens de Europese richtlijnen (Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure²) is behandeling van anemie bij patiënten met chronische nierziekte (CKD) met erytropoëse-stimulerende middelen een gebruikelijke behandeling en is werkzaam gebleken in verlichting van de symptomen en vermindering van complicaties van anemie. Volgens deze richtlijnen dienen erytropoëse-stimulerende worden toegepast bij alle patiënten met chronische nierziekte waarbij de Hb-waarde constant < 6,82 mmol/l en waarbij andere oorzaken van anemie zijn uitgesloten.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Erytropoësestimulerende middelen stimuleren de aanmaak van erythrocyten. Deze middelen worden geproduceerd via recombinant DNA-techniek en zijn immunologisch en biologisch gelijk of nauw verwant aan humaan erytropoëtine (EPO), een glycoproteïne, dat overwegend in de nier wordt aangemaakt en de erythrocytenproductie in het beenmerg reguleert. De hoeveelheid erytropoëtine die wordt geproduceerd is afhankelijk van de zuurstofvoorziening van de weefsels in relatie tot het zuurstofverbruik. Het Epo-systeem is een terugkoppelingsmechanisme. Bij zuurstoftekort van de weefsels wordt meer EPO geproduceerd en in de circulatie gebracht. Meer rode cellen worden aangemaakt; hierdoor daalt het zuurstoftekort van de weefsels en de Epo-productie wordt verminderd.

Op de markt zijn epoëtine- α en - β en darbepoëtine- α . Het werkingsmechanisme is van alle preparaten gelijk aan dat van epoëtine. Het verschil zit in de samenstelling en positie van het koolhydraatgedeelte; het eiwitgedeelte is identiek. Darbepoëtine heeft ten opzichte van epoëtine toegevoegde koolhydraatresiduen. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft het een langere eliminatiehalfwaardetijd dan het epoëtine, waardoor het minder frequent hoeft worden toegediend. Door de CFH is geconcludeerd dat bij langdurige behandeling de verlengde werking van darbepoëtine ten opzichte van epoëtine een voordeel kan zijn.

Bij de beoordeling van de therapeutische waarde van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is vergeleken met darbepoëtine en epoëtine alfa of beta.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 3-09-2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt:

methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta, epoëtine, darbepoëtine, anaemia, chronic kidney disease. Dit heeft niet geleid tot aanvullende literatuur.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Er zijn 11 klinische studies met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta uitgevoerd. Voor het bepalen van de optimale dosering zijn 4 dosefinding studies verricht; deze zijn niet meegenomen in de beoordeling van de werkzaamheid.

4.a. Werkzaamheid

Werkzaamheid van epoëtines wordt bepaald aan de hand van kwaliteit van leven gegevens (zie 4.c) en van de Hb-waarde als surrogaatparameter. Met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta zijn om de werkzaamheid te bepalen 6 pivotal fase III studies uitgevoerd: 2 zogenaamde correctiestudies (correctie van de Hb-waarde) bij patiënten die niet eerder epoëtine ontvingen met chronische nierziekte (CKD) (1 zonder en 1 met dialyse) en 4 studies bij patiënten die al een erythropoësestimulerend middel ontvingen. 2 studies zijn gepubliceerd (de PROTOS studie van Sulowitz en de MAXIMA studie van Levin), de AMICUS studie is geaccepteerd voor publicatie; informatie van de overige studies is afkomstig uit het Epar³.

Onderscheiden kunnen worden 2 typen studies: correctie/behoud studies waarin de werkzaamheid van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta subcutaan 2 maal per maand werd onderzocht en tevens of methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta subcutaan 2 maal per maand niet inferieur was aan de vergelijkende epoëtine preparaten. De 4 onderhoudsstudies waren non-inferioriteitsstudies, waarin bij dialyse patiënten is onderzocht of met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta i.v. of subcutaan 1 of 2 maal per maand de Hb-waarde op hetzelfde niveau gehandhaafd bleef bij patiënten die voorheen epoëtine alfa of beta of darbepoëtine gebruikten.

In de correctiestudies was de primaire analyse populatie de intention-to-treat (ITT) populatie; in de onderhoudsstudies was dit de per protocol (PP) populatie.

Effectiviteit

Er zijn geen prospectieve gegevens bekend waarin een effect op het overleven met epoëtines is aangetoond. Ook van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta ontbreken gegevens op dit punt.

Criteria

In de fase III correctiestudies waren de primaire effectparameters de Hb-respons ratio, gedefinieerd als het aantal patiënten met een verhoging in Hb ≥ 1.0 g/dl (0.6 mmol/l) t.o.v. de uitgangswaarde en een Hb-waarde ≥ 11 g/dl (6.8 mmol/l) zonder noodzaak voor bloedtransfusie in de correctiefase (en evt. evaluatiefase).

De primaire effectparameter in de fase III onderhoudsstudies is de verandering in Hb-concentratie (in g/dl) tussen de uitgangs- en evaluatieperiode; dit was in BA16738 een co-primaire effectparameter. Secundaire parameters waren het aantal patiënten met een gemiddelde Hb-concentratie gedurende de evaluatieperiode binnen ± 1 g/dl (0.6 mmol/l) van het gemiddelde uitgangs Hb en het percentage patiënten die een bloedtransfusie nodig hadden.

Klinische studies

In het Epar zijn 2 correctiestudies beschreven met in totaal 505 patiënten die niet eerder epoëtine ontvingen; in 1 studie was de comparator epoëtine en in de andere darbepoëtine. De open label fase III BA16736 of AMICUS studie door Klinger et al waarin de werkzaamheid van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta 2x/mnd i.v. in het corrigeren van anemie is onderzocht bij dialyse-patiënten met chronische nierziekte is geaccepteerd voor publicatie (alleen de correctiefase).⁴ De Hb-respons ratio is hoog en vergelijkbaar in beide armen in beide studies (zie tabel 1); in BA16738 is non-inferioriteit aangetoond t.o.v. darbepoëtine. In de AMICUS studie is in

een niet vooraf gespecificeerde post-hoc analyse non-inferioriteit aangetoond t.o.v. epoëtine. De toename van de Hb-waarde is langzamer dan met de vergelijkende behandeling; zowel met epoëtine als met darbepoëtine was het verschil (in de correctiestudies) statistisch significant ($p < 0.0001$). Een post-hoc analyse van de AMICUS studie liet zien dat Hb-waarden > 8.1 mmol/l gedurende de eerste 8 weken voorkwamen bij 8.2% met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta en bij 17.4% bij epoëtine. Ook in de BA16738 studie was het percentage patiënten met een Hb-waarde > 8.1 mmol/l groter gedurende de eerste 4 maanden dan de comparator darbepoëtine (zie tabel 19 Epar). Opgemerkt dat in de AMICUS studie de startdosering van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta 0.4 microg/kg/2 weken is, hetgeen lager is dan de in de SPC tekst aanbevolen startdosering van 0,6 microg/kg/2 weken.

Verder zijn in het Epar 4 onderhoudsstudies beschreven met in totaal 1894 patiënten; BA16740 (PROTOS studie), BA16739 (MAXIMA studie) zijn gepubliceerd en worden hieronder beschreven. Er waren geen klinisch relevante verschillen in demografische gegevens en mate van ijzersuppletie. Een Hb-waarde tussen 10.5-13 g/dl (6,5-8,1 mmol/l), ferritine ≥ 100 microg/l en TSAT $\geq 20\%$ was vereist voor inclusie in de onderhoudsstudies.

Door Sulowitz et al (PROTOS studie)⁵ en Levin et al (MAXIMA studie)^{6,7} zijn in 3-armige onderzoeken bij dialyse patiënten (≥ 18 jaar) met onderhoudsbehandeling op epoëtine alfa- of beta subcutaan epoëtine 1-3 maal per week het overzetten op methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta subcutaan 1 of 2 maal per maand vergeleken met voortzetting van de behandeling. De dosering werd aangepast om een Hb van ± 1.0 g/dl van de uitgangswaarde te behouden. Er was geen verschil tussen de behandelgroepen in het aantal patiënten die een Hb van ± 1.0 g/dl van de uitgangswaarde konden behouden. Geconcludeerd werd dat tijdens de evaluatieperiode (29-36 weken) de gemiddelde Hb spiegels vergelijkbaar waren tussen de groepen. PROTOS: epoëtine 11.5 g/dl (7.1 mmol/l), methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta 1x/mnd 11.5 g/dl (7.1 mmol/l) en methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta 2x/mnd 11.7 g/dl (7.3 mmol/l). MAXIMA: epoëtine 11.9 g/dl (7.4 mmol/l), methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta 1x/mnd 11.9 g/dl (7.4 mmol/l) en methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta 2x/mnd 11.9 g/dl (7.4 mmol/l). Ook in de onderhoudsstudies beschreven in het Epar was de verandering in Hb-waarde tussen de evaluatie- en uitgangperiode van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta vergelijkbaar met de comparators epoëtine en darbepoëtine. Non-inferioriteit van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta ten opzichte van epoëtine en darbepoëtine is aangetoond. Het aantal patiënten die een gemiddelde Hb waarde binnen ± 1 g/dl (0.6 mmol/l) behielden (secundaire effectparameter) was met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta vergelijkbaar met epoëtine of darbepoëtine in elke studie. Een hoger percentage patiënten die methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta tweemaal per maand ontvingen hadden een of meer Hb-waarden > 8.7 mmol/l. Er waren geen significante verschillen in aantal benodigde bloedtransfusies. Aanpassing van de dosering was bijna bij alle patiënten nodig.

Nadat in recente publicaties over epoëtines (CHOIR en CREATE^{8,9,10,11,12}) een verhoogd risico van overlijden en andere ernstige cardiovasculaire bijwerkingen is waargenomen bij Hb-waarden $> 7.5 - 8.1$ mmol/l is de bovenste limiet van Hb verlaagd van 8.7 mmol/l (zoals oorspronkelijke voorgesteld) naar 7.5 mmol/l. In de fase III correctiestudies hadden na 6 maanden 40% en 36% met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta tweemaal per maand een Hb-waarde > 13 g/dl (8.1 mmol/l) tegen 17% en 28% met respectievelijk epoëtine (alfa of beta) en darbepoëtine. In de onderhoudsstudies hadden een groter percentage patiënten met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta tweemaal per maand een Hb-waarde > 14 g/dl (8.7 mmol/l) dan met de comparator: 11% tegen 6% (BA16739), 16% tegen 6% (BA17283) en 34% tegen 16% (BA17284).

Discussie:

Op basis van deze gegevens kan worden gesteld dat van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta non-inferioriteit aangetoond is ten opzichte van epoëtine en darbepoëtine. In de correctiestudies hadden na 8 weken een lager percentage patiënten een Hb-waarde > 8.1 mmol/l met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta dan met de comparators. In hoeverre de lagere startdosering van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta in de AMICUS studie (0,4 microg/kg/2 weken tegen 0,6 microg/kg/2 weken in de SPC tekst) hierbij een rol speelt is niet duidelijk. Na 6 maanden was de situatie omgekeerd en was het percentage patiënten een Hb-waarde > 8.1 mmol/l met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta hoger dan met de comparators. Ook in de klinische onderhoudsstudies hadden een hoger percentage patiënten op methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta tweemaal per maand een hemoglobine waarde boven de toegestane grens. In de SPC tekst wordt dan ook toepassing van tweemaal per maand alleen in de correctiefase aanbevolen. Bij patiënten die niet eerder met epoëtines behandeld waren duurt het langer voordat met

methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta de beoogde Hb-waarde wordt bereikt (43-57 dagen tegen 29-31 dagen met darbepoëtine en epoëtine). Of er een relatie is met een lager percentage patiënten die in het begin van de behandeling (< 4 maanden) een Hb-waarde >8.1 mmol/l met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta hebben dan met de comparators is niet duidelijk. Ook is niet bekend of meer frequent doseren leidt tot meer of minder variabiliteit in Hb-waarden.

Tabel 1. klinische studies met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta

Studie, duur	Geneesmiddel	N	verandering Hb-waarde (g/dl) t.o.v. uitgangswaarde	verschil t.o.v. epoëtine	Respons in % t.o.v. uitgangswaarde
Sulowitz, PROLOS PP populatie	MPEGepoëtine 1x/mnd s.c.	153	- 0.131	- 0.022 (-0.262-0.217) - 0.141 (-0.098-0.380)	
	MPEGepoëtine 2x/mnd s.c.	154	0.032		
	Epoëtine s.c.	167	- 0.109		
Klinger, AMICUS, BA16736 ITT populatie	MPEGepoëtine 1x/mnd i.v.	135			93.3 [87.7-96.9]*
	epoëtine i.v.	46			91.3 [79.2-97.6]*
BA16738 ITT populatie	MPEGepoëtine 1x/mnd s.c.	162			97.5 [93.8-99.3]*
	darbepoëtine s.c.	162			96.3 [92.1-98.6]*
Levin, MAIXIMA BA16739 PP populatie	MPEGepoëtine 1x/mnd i.v.	172	0.01 ± 0.96		
	MPEGepoëtine 2x/mnd i.v.	188	-0.10 ± 1.06		
	epoëtine i.v.	188	-0.10 ± 0.92		
BA17283 PP populatie	MPEGepoëtine 2x/mnd i.v.	123	0.05 ± 0.96		
	darbepoëtine 1x/2 wkn i.v.	126	-0.10 ± 0.92		
BA17284 PP populatie	MPEGepoëtine 2x/mnd i.v./s.c.	123	0.14 ± 0.93		
	epoëtine i.v./s.c.	133	-0.01 ± 1.03		

*p< 0.001 MPEG= methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta

Conclusie:

Op basis van de beschikbare gegevens kan worden gesteld dat van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta non-inferioriteit aangetoond is ten opzichte van epoëtine en darbepoëtine. Wel is de correctie van de Hb-waarde bij patiënten die niet eerder met epoëtines behandeld waren langzamer dan met epoëtine en darbepoëtine. Bij onderhoudsbehandeling met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta tweemaal per maand bestaat een grotere kans op een hemoglobine-waarde boven de toegestane grens. Niet bekend is of minder frequent doseren leidt tot meer of minder variabiliteit in Hb-waarden.

4.b. Bijwerkingen

De bijwerkingen hangen voor een groot deel samen met de toename van het hemoglobine gehalte en zijn gerelateerd aan de toename van bloedvolume en viscositeit. De beoordeling van de bijwerkingen is gebaseerd op de 1B teksten en op de klinische studies opgenomen in het Epar. Volgens de 1B tekst van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is de meest voorkomende bijwerking hypertensie (vaak voorkomend). Soms komt hoofdpijn en vasculaire trombose voor; zelden zijn overgevoeligheid, huiduitslag (maculair en papulair), opvliegers en hypertensieve encefalopathie gemeld.

Het bijwerkingenprofiel van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is vergelijkbaar met dat van de andere epoëtine preparaten.^{13,14,15} De meest voorkomende bijwerkingen van darbepoëtine en epoëtine-α en epoëtine-β in klinische studies waren hypertensie en shunttrombose; de frequentie van genoemde bijwerkingen was gelijk. Wel werd bij s.c. toediening van darbepoëtine significant

meer pijn op de injectieplaats waargenomen. Bij epoëtine worden vooral in het begin van de behandeling griepachtige symptomen gemeld.^{16 17 18}

In de klinische studies die zijn meegenomen in de veiligheidsanalyse in het Epar was de frequentie van bijwerkingen met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta wat hoger (niet statistisch significant) dan in de comparator groepen wat betreft de hypertensie (2% tegen 1%), injectieplaats en algemene aandoeningen (1.2% tegen 0.1%), bloed en lymfatische aandoeningen (0.6% tegen 0.1%), huidaandoeningen (0.5% tegen 0.1%). Er zijn 9 meldingen van pulmonaire embolie tegen geen in de comparatorgroep. Ook waren er 4 aan methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta gerelateerde hartaandoeningen tegen geen in de comparator groepen. Een hoger percentage patiënten in methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta groep staakten de behandeling dan met de andere epoëtine preparaten; volgens het Epar was dit verschil voornamelijk afkomstig door niet aan veiligheid gerelateerde redenen. Het percentage patiënten met ernstige, geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen was vergelijkbaar; gastro-intestinale bloeding kwam meer voor in de methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta groep.

Met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta was 11% van de bijwerkingen die leiden tot overlijden gerelateerd aan een Hb-waarde ≥ 13 g/dl (8.1 mmol/l), 3% hadden een Hb ≥ 14 g/dl (8,7 mmol/l; in de comparator groepen was dit respectievelijk 6% en 1%. Door onderzoekers werd geen van de gevallen in verband gebracht met de onderzoeksmedicatie.

Discussie:

Het bijwerkingenprofiel van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is in principe te vergelijken is met dat van epoëtine en darbepoëtine. Een punt van zorg is het meer optreden (hoewel niet statistisch significant) van vasculaire bijwerkingen zoals hypertensie en pulmonaire trombose met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta dan met epoëtine en darbepoëtine.

Conclusie:

Hoewel het bijwerkingenprofiel van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta vergelijkbaar is met dat van epoëtine en darbepoëtine lijkt de kans op vasculaire bijwerkingen methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta groter dan met epoëtine en darbepoëtine.

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn geen gepubliceerde studies beschikbaar over de effecten van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta op de kwaliteit van leven. Van de andere middelen zijn wel gepubliceerde studies beschikbaar en is er voldoende bewijs dat behandeling met epoëtines leidt tot een verbetering van kwaliteit van leven.²

4.d. Ervaring

Methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is sinds september in Duitsland, Oostenrijk, Groot-Brittannië en Zweden in de handel. Alleen in klinische studies is ervaring opgedaan. Met epoëtine-alfa en beta en met darbepoëtine is ruime ervaring opgedaan.

Conclusie: Met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is beperkte ervaring opgedaan; ervaring met de andere middelen is ruim.

4.e. Toepasbaarheid

In vergelijking tot de andere epoëtines heeft methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta een beperkt indicatiegebied. Methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is niet geregistreerd voor anemie bij kankerpatiënten. Contra-indicaties en waarschuwingen bij het gebruik van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta zijn vergelijkbaar met die van de al beschikbare epoëtines. Methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta kan niet worden toegepast bij kinderen < 18 jaar.

Conclusie:

In vergelijking tot de andere epoëtines heeft methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta een beperkt indicatiegebied. Ook kan methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta niet worden toegepast bij kinderen < 18 jaar. Verder zijn er geen grote verschillen in toepasbaarheid.

4.f. Gebruiksgemak

Zowel methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta als darbepoëtine, epoëtine alfa en beta worden geleverd als voorgevulde injectiespuiten en kunnen zowel i.v. als s.c. worden toegepast. In ieder geval moet epoëtine alfa bij chronische nierinsufficiëntie intraveneus worden toegediend, omdat de subcutane toedieningsweg in verband is gebracht met het optreden van erythrocytaire aplasie. De doseringsfrequentie bij *onderhoudstherapie* bedraagt met methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta eenmaal per 4 weken, met darbepoëtine eenmaal per week of 2 weken, met epoëtine driemaal per week. Mogelijk kan bij bepaalde patiëntengroepen een minder frequentie toediening van voordeel zijn; aan de andere kant kan een langer doseringsinterval leiden tot verminderde therapietrouw. Onderzoeken op dit punt ontbreken echter.

Conclusie:

Er zijn geen verschillen in gebruiksgemak. Wat de voor- of nadelen zijn van een langer doseringsinterval zal nader moeten worden onderzocht.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Kostenoverzicht: Hematopoëtische groeifactoren		
stofnaam	preparaat	Per amp.
darbepoëtine	Aranesp inj.vl. 10 microg = 0,4 ml	€ 22,90
	Aranesp inj.vl. 15 microg = 0,375 ml	€ 34,35
	Aranesp inj.vl. 20 microg = 0,5 ml	€ 45,79
	Aranesp inj.vl. 30 microg = 0,3 ml	€ 68,69
	Aranesp inj.vl. 40 microg = 0,4 ml	€ 91,59
	Aranesp inj.vl. 50 microg = 0,5 ml	€ 114,48
	Aranesp inj.vl. 60 microg = 0,3 ml	€ 137,38
	Aranesp inj.vl. 80 microg = 0,4 ml	€ 183,17
	Aranesp inj.vl. 100 microg = 0,5 ml	€ 228,96
	Aranesp inj.vl. 130 microg = 0,65 ml	€ 297,75
	Aranesp inj.vl. 150 microg = 0,3 ml	€ 343,45
	Aranesp Sureclick inj.vl. 20 microg = 0,5 ml	€ 45,80
	Aranesp Sureclick inj.vl. 40 microg = 0,4 ml	€ 91,59
	Aranesp Sureclick inj.vl. 60 microg = 0,3 ml	€ 137,38
	Aranesp Sureclick inj.vl. 80 microg = 0,4 ml	€ 183,17
	Aranesp Sureclick inj.vl. 100 microg = 0,5 ml	€ 228,96
	Aranesp Sureclick inj.vl. 130 microg = 0,65 ml	€ 297,75
	Aranesp Sureclick inj.vl. 150 microg = 0,3 ml	€ 343,44
	epoëtine-alfa	Eprex inj.vl. 1.000 IE = 0,5 ml
Eprex inj.vl. 2.000 IE = 0,5 ml		€ 22,90
Eprex inj.vl. 3.000 IE = 0,3 ml		€ 34,34
Eprex inj.vl. 4.000 IE = 0,4 ml		€ 45,79
Eprex inj.vl. 5.000 IE = 0,5 ml		€ 84,46
Eprex inj.vl. 6.000 IE = 0,6 ml		€ 68,69
Eprex inj.vl. 7.000 IE = 0,7 ml		€ 78,47
Eprex inj.vl. 8.000 IE = 0,8 ml		€ 91,59
Eprex inj.vl. 9.000 IE = 0,9 ml		€ 152,04
Eprex inj.vl. 10.000 IE = 1 ml		€ 114,48
Eprex inj.vl. 30.000 IE = 0,75 ml		€ 343,44

	Eprex inj.vl. 40.000 IE = 1 ml	€ 457,92
<u>epoëtine-beta</u>	Neorecormon inj.poed. 10.000 IE (+ solv.)	€ 114,48
	Neorecormon inj.poed. 20.000 IE (+ solv.)	€ 228,97
	Neorecormon inj.poed. 60.000 IE (+ solv.)	€ 686,90
	Neorecormon inj.vl. 1.000 IE = 0,3 ml	€ 11,45
	Neorecormon inj.vl. 2.000 IE = 0,3 ml	€ 22,90
	Neorecormon inj.vl. 3.000 IE = 0,3 ml	€ 34,34
	Neorecormon inj.vl. 4.000 IE = 0,3 ml	€ 45,79
	Neorecormon inj.vl. 5.000 IE = 0,3 ml	€ 57,24
	Neorecormon inj.vl. 6.000 IE = 0,3 ml	€ 68,69
	Neorecormon inj.vl. 10.000 IE = 0,6 ml	€ 114,48
	Neorecormon inj.vl. 20.000 IE = 0,6 ml	€ 228,96
	Neorecormon inj.vl. 30.000 IE = 0,6 ml	€ 343,45
<u>methoxypolyethyleen-glycol epoëtine-beta</u>	Mircera inj.vl. 50 microg = 0,3 ml	€ 152,63
	Mircera inj.vl. 75 microg = 0,3 ml	€ 228,94
	Mircera inj.vl. 100 microg = 0,3 ml	€ 305,26
	Mircera inj.vl. 200 microg = 0,3 ml	€ 610,52
	Mircera inj.vl. 250 microg = 0,3 ml	€ 763,14

5.b. Bijzonderheden

De eliminatiehalfwaardetijd van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta bedraagt 134-142 uur. Dit is aanzienlijk langer dan de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoëtine (i.v. ca. 21 uur, s.c. ca. 73 uur) en van epoëtine (i.v. 4-12 uur, s.c. ca. 24 uur).

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta

6.a. Claim van de fabrikant

Vergelijkbaar met de bestaande erythropoësestimulerende middelen met een langer aanhoudende werking door het PEG molecuul, waardoor minder vaak behandeld hoeft te worden.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De werkzaamheid van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is vergelijkbaar met die van epoëtine en darbepoëtine, maar voorzichtigheid is geboden vanwege een mogelijk verhoogd risico op vasculaire bijwerkingen.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is uitsluitend geregistreerd voor de behandeling van anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie. De werkzaamheid van methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta is vergelijkbaar met die van epoëtine en darbepoëtine. Nadelen zijn dat de correctie van de Hb-waarde bij patiënten die niet eerder met epoëtines behandeld waren langzamer is dan met epoëtine en darbepoëtine. Op basis van ervaring en vanwege onzekerheid over mogelijk verhoogde kans op trombo-embolische complicaties wordt de voorkeur gegeven aan epoëtine of darbepoëtine.

8. Literatuur

-
- ¹ Wee PM, Jorna ATM. Behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie; richtlijn voor internisten. Ned Tijdschr Geneeskd 2004; 148: 719-24.
- ² Locatelli F et al. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transpl 2004; 19 (suppl 2): ii1-47.
- ³ Epar Mircera; update 06-2007. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/m.htm>
- ⁴ Klinger M, Vargemezis V, Besarab A, et al on behalf of the AMICUS study investigators. Efficacy of intravenous polyethylen-glycol epoetin beta administered every two weeks compared with epoetin administered three times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Geaccepteerd voor publicatie Am J Kidney Dis nov/dec 2007.*
- ⁵ Sulowicz, Locatelli F, Ryckelynck J-P, et al. Once monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and convert directly from epoetin one to three times weekly. Cli. J. Am Soc Nephrol 2007; 2; 637-46.
- ⁶ Levin NW, Fishbane S, Cañedo FV, et al, on behalf of the MAXIMA study investigators. Methoxypolyethylene glycol-epoetin beta given intravenously every 2 or 4 weeks for control of haemoglobin in patients with chronic kidney disease who are on dialysis (MAXIMA): a randomised non-inferiority trial. Lancet 2007; 370: 1415-21.
- ⁷ Walker RG, Strippoli GFM. Pegylated epoetin in anaemia of renal disease: non-inferiority for an unvalidated surrogate (Comment). Lancet 2007; 370:1395-1396.
- ⁸ Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006; 355: 2071-84.
- ⁹ Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006; 355: 2085-98.
- ¹⁰ Berns JS, Fishbane S. CHOIR, CREATE, and anemia treatment in patients with CKD. Semin Dial. 2007; 20: 277-9.
- ¹¹ Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. Nephrol Dial Transplant. 2007 Feb;22(2):309-12. Erratum in: Nephrol Dial Transplant. 2007; 22: 977.
- ¹² Remuzzi G, Ingelfinger JR. Correction of anemia--payoffs and problems. N Engl J Med. 2006; 355: 2144-6.
- ¹³ SPC tekst epoëtine alfa. <http://www.cbg-meb.nl/>
- ¹⁴ SPC tekst epoëtine beta. <http://www.cbg-meb.nl/>
- ¹⁵ SPC tekst darbepoëtine alfa. <http://www.cbg-meb.nl/>
- ¹⁶ Aangangsel 1b darbepoëtine, aangangsel 1b epoëtine
- ¹⁷ EPAR rapport darbepoëtine alfa
- ¹⁸ Macdougall IC. Novel erythropoiesis stimulating protein. Seminars in Nephrol 2000;20(4):375-81.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 oktober 2007.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4.F van het Farmacotherapeutisch Kompas.