

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (06/04/2009)

EPOETINA BETA METOXIPOLIETILENGLICOL

Datos del solicitante

Dra. XXX del Servicio de Nefrología solicita la inclusión de Metoxipolietilenglicol epoetina beta para el tratamiento de la anemia asociada a la enfermedad renal crónica, en pacientes trasplantados, diálisis peritoneal y prediálisis.

Datos del medicamento

DCI: METOXIPOLIETILENGLICOL EPOETINA BETA

Grupo terapéutico: B03XA OTROS ANTIANÉMICOS

Forma farmacéutica: JERINGA PRECARGADA

Composición cualitativa y cuantitativa: Cada jeringa precargada contiene 0,3ml

Vía de administración: Subcutánea, Intravenosa

Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVP
659519	MIRCERA®	50MG	ROCHE FARMA	154.38 €
659520	MIRCERA®	75MG	ROCHE FARMA	204.55 €
659521	MIRCERA®	100MG	ROCHE FARMA	252.72 €
659522	MIRCERA®	150MG	ROCHE FARMA	349.11 €
659523	MIRCERA®	200MG	ROCHE FARMA	441.53 €
659525	MIRCERA®	250MG	ROCHE FARMA	530.13 €

Farmacología

Acción farmacológica:

ANTIANÉMICO. Agente estimulador de la eritropoyesis. La epoetina beta pegilada es una eritropoyetina de origen recombinante, que al igual que la hormona natural eritropoyetina (cuya

deficiencia es la causa fundamental de anemia en pacientes con disfunción renal crónica), estimula la producción de glóbulos rojos y el nivel de hemoglobina en sangre al interactuar con el receptor de eritropoyetina de las células progenitoras medulares. La epoetina beta pegilada, es un activador

continuo del receptor de eritropoyetina, que en comparación con la eritropoyetina natural presenta una asociación más lenta y una disociación más rápida del receptor, con el subsiguiente aumento de la semivida de eliminación, que le confiere, en comparación con el resto de los agentes estimuladores de eritropoyesis, un mayor nivel de permanencia en el organismo, reduciéndose con ella el número de dosis necesarias para tratar este tipo de anemias. Su peso molecular es de unos 60KDa, de los que 30KDa representan al componente proteínico y glucídico.

Farmacocinética:

Subcutánea/Intravenosa:

- Absorción: tras administración subcutánea se observan Cmax de 95 horas (pacientes no dializados) y 72 horas (pacientes dializados). Posee una biodisponibilidad del 54% (pacientes no dializados) y 62% (pacientes dializados).
- Eliminación: tras la administración subcutánea la semivida de eliminación terminal es de 142 horas (pacientes no dializados) y 139 horas (pacientes dializados).

Tras administración intravenosa a pacientes dializados, el aclaramiento fue de 0,0082 ml/min/Kg y la semivida de eliminación de 134 horas. La epoetina beta pegilada no se excreta por hemodiálisis.

Indicaciones clínicas:

ANEMIA. Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal, únicamente si es sintomática y tiene un impacto en el estado de salud del paciente.

Posología:

- Adultos, vía subcutánea/intravenosa: Individualización de la posología con la administración de la menor dosis posible que permita mantener los valores de hemoglobina dentro del rango entre 10 g/dl y 12 g/dl. No debe mantenerse el nivel de hemoglobina de CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

forma continuada por encima de 12 g/dl, y se deberá evitar a su vez, un aumento de hemoglobina superior a 2 g/dl durante cuatro semanas.

Como regla general, se recomienda seguir la siguiente pauta de administración:

*Pacientes no tratados con agentes estimuladores de eritropoyesis (AEE): Dosis inicial de 0,6 mcg/Kg de peso administrada cada dos semanas en inyección única, con el fin de aumentar la hemoglobina por encima de 10 g/dl. Si la tasa de aumento de hemoglobina es inferior a 1,0 g/dl durante un mes, se podrá incrementar esta dosis en un 25%. Posteriormente este incremento del 25% se podrá realizar en intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración de hemoglobina deseada. Si se alcanzan concentraciones de hemoglobina por encima de 10 g/dl, se podrá administrar epoetina beta pegilada una vez al mes, utilizando una dosis doble de la dosis administrada anteriormente cada dos semanas.

* Pacientes tratados actualmente con otros AEE: Estos pacientes podrán cambiar su tratamiento a epoetina beta pegilada, administrada una vez al mes en inyección única, calculando la dosis inicial de la misma en base a la dosis semanal previa de los AEE (darbepoetina, epoetina) utilizados en el momento del cambio, siendo administrada la primera dosis de apoetina beta pegilada cuando estuviera prevista la dosis siguiente de los anteriores AEE. Así se deberá tener en cuenta la siguiente aproximación:

a) Dosis semanal IV/subcutánea previa de darbepoetina alfa de <40 mcg/semana o dosis semanal IV/subcutánea previa de epoetina de <8000 UI/semana equivale a dosis mensual IV/subcutánea de epoetina beta pegilada de 120 mcg/mes.

b) Dosis semanal IV/subcutánea previa de darbepoetina alfa de 40-80 mcg/semana o dosis semanal IV/subcutánea previa de epoetina de

8000-16000 UI/semana equivale a dosis mensual IV/subcutánea de epoetina beta pegilada de 200 mcg/mes.

c) Dosis semanal IV/subcutánea previa de darbepoetina alfa de >80 mcg/semana o dosis semanal IV/subcutánea previa de epoetina de >16000 UI/semana equivale a dosis mensual IV/subcutánea de epoetina beta pegilada de 360 mcg/mes.

Si se precisa ajuste de dosis para mantener la concentración de hemoglobina por encima de 10 g/dl, podrá incrementar la dosis mensual en aproximadamente un 25%.

* En ambos tipos de pacientes Si la tasa de aumento de hemoglobina es superior a 2 g/dl durante un mes, o si el nivel de hemoglobina ha aumentado y está alcanzando los 12 g/dl, se reducirá la dosis un 25%, interrumpiéndose el tratamiento en el caso de que el nivel de hemoglobina siguiera subiendo, y reanudándolo con dosis de aproximadamente un 25% inferiores a las dosis administradas previamente en el caso de que comenzara a descender el nivel de hemoglobina. La disminución de hemoglobina esperada durante la interrupción del tratamiento será de aproximadamente 0,35 g/dl la semana. Los ajustes posológicos no deben realizarse con frecuencia mayor que mensual.

- Niños: No existen datos de seguridad y eficacia para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN:

- La jeringa precargada puede ser administrada por vía subcutánea o intravenosa. Así podrá autoinyectarse preferiblemente:

* bajo la piel del abdomen, brazo o muslo preferiblemente en pacientes no sometidos a hemodiálisis.

* a través de la vía para hemodiálisis si el paciente está en hemodiálisis

CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

Sólo podrá utilizar una jeringa para una única inyección, no administrándose más de una dosis por jeringa precargada.

- Dosis omitidas: la dosis olvidadas se administrarán cuanto antes, reanudándose la frecuencia de toma prescrita.

Precauciones

HIPERTENSIÓN ARTERIAL. Control riguroso de la presión arterial antes, durante y después del tratamiento con epoetina beta pegilada, ya que ésta puede elevar la presión arterial. En caso de existir hipertensión y que ésta no pudiera ser controlada a través de medicamentos utilizados a tal efecto o a través de una dieta adecuada, deberá reducirse o interrumpirse el tratamiento.

- **HEMOGLOBINOPATÍA, CRISIS EPILÉPTICA, HEPATOPATÍA, HEMORRAGIA** o antecedentes de hemorragia con necesidad de transfusiones o con niveles plaquetarios mayores de 500x10⁹/l y pacientes sometidos a diálisis peritoneal. No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con epoetina beta pegilada en pacientes con estos trastornos.

- **NEOPLASIA.** Por la posible expresión de receptores de eritropoyetina en la superficie de células tumorales, la epoetina beta pegilada, como factor de crecimiento estimulador de eritrocitos, podría estimular también estas células malignas tumorales. Un exceso de mortalidad inexplicable se ha confirmado tras la administración de epoetinas en pacientes con diversos cánceres agrupados en dos ensayos clínicos controlados.

- Se evaluará el estado de hierro de los pacientes antes y durante el tratamiento, ya que todos los pacientes con valores de ferritina sérica inferiores a 100 microgramos/l o con una saturación de transferrina por debajo del 20% podrán necesitar tratamiento suplementario con hierro para garantizar una eritropoyesis eficaz. Por otra parte además de las carencias de hierro, las de ácido fólico o vitamina B12 también

reducen la eficacia de los agentes estimuladores de eritropoyetina, así como las infecciones intercurrentes, los estados inflamatorios o traumáticos, las pérdidas de sangre ocultas, la hemólisis, las enfermedades hematológicas, la mielofibrosis y la intoxicación por aluminio. Si aún no presentando estos problemas el paciente sufre una caída de los niveles de hemoglobina asociados a reticulocitopenia y anticuerpos antieritropoyéticos, se deberá realizar examen de médula ósea para excluir presencia de aplasia eritrocitaria pura.

- Determinación de las concentraciones de hemoglobina. Las concentraciones de hemoglobina no deben ser superiores a 12 g/dl en pacientes con insuficiencia renal, por posible aumento del riesgo de fallecimiento y acontecimientos cardiovasculares graves.
- Reacciones autoinmunes. Posible aparición de aplasia eritrocitaria pura debida a la presencia de anticuerpos anti-eritropoyetina que muestran reacción cruzada con los agentes estimuladores de eritropoyetina. En caso de sospecha de presencia de estos anticuerpos no se deberá utilizar epoetina beta pegilada.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sales de sodio. Para conocer el contenido exacto en sodio, se recomienda revisar la composición.

* Las formas farmacéuticas parenterales con un contenido en sodio inferior a 1 mmol/dosis (23

mg/dosis) se considerarán exentas en sodio.

* Las formas farmacéuticas orales y parenterales con cantidades de sodio superiores a 1 mmol/dosis (23 mg/dosis) deberán usarse con precaución en pacientes con dietas pobres en sodio.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones ni existen pruebas de que la epoetina beta pegilada altere el metabolismo de otros medicamentos.

Reacciones Adversas

Se observaron reacciones adversas en el 6% de los pacientes tratados con epoetina beta pegilada tras la observación de los datos de varios ensayos clínicos. De estas reacciones adversas, que en general fueron de intensidad leve a moderada, la hipertensión fue la más frecuente. Además se observaron reacciones adversas:

- Vasculares: frecuente (1%-10%): HIPERTENSION ARTERIAL; rara (0,01%-0,1%): SOFOCOS.
- Neurológicas/psicológicas: poco frecuentes (0,1%-1%): CEFALEA; rara (0,01%-0,1%): ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA.
- Alérgicas/dermatológicas: rara (0,01%-0,1%): erupciones exantemáticas maculopapular y reacciones de hipersensibilidad.
- Hematológica: posible ligero descenso plaquetario dentro de los límites normales, llegando a estar por debajo de los 100.000/mcl en el 7% de los pacientes tratados con epoetina beta pegilada.

Evaluación de la eficacia

Durante el desarrollo clínico Epoetina beta metoxipoli-etilenglicol se ha evaluado en 11 ensayos clínicos en fases II y III, tanto en pacientes naive para el tratamiento con eritropoyetinas (estudios de corrección) como en pacientes previamente tratados con darbepoetina o epoetina alfa y beta (estudios de

mantenimiento), en pacientes en diálisis o en prediálisis, y tras la administración intravenosa o subcutánea.

Se han realizado 6 estudios pivotaes en fase III: 2 estudios de corrección en pacientes naive (ARCTOS Y AMICUS) y 4 estudios de mantenimiento en pacientes en diálisis (estudios

MÁXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA).

Todos los estudios tuvieron la misma metodología: estudios randomizados, abiertos, multicéntricos, de grupos paralelos con comparador activo. En todos los casos los estudios constaban de tres fases: una fase de screening donde se evaluaba la adherencia al tratamiento y parámetros como la reserva de hierro, una fase de titulación de dosis y una fase de evaluación y algunos de ellos una posterior de seguridad.

Todos los pacientes reclutados eran mayores de 18 años. En los estudios de corrección las concentraciones basales de Hb eran de 8 a 11 g/dL, mientras que en los estudios de mantenimiento la Hb basal debía encontrarse entre 10,5 g/dL y 13 g/dL, debiendo permanecer estable (variaciones absolutas de inferiores a 1 g/dL) durante el periodo de screening. En la siguiente tabla se resumen las dosis empleadas y los comparadores en los seis estudios.

Estudio	Comparador	Epoetina beta pegilada	Vía
BA16736 (AMICUS) 25 semanas	epoetina alfa o beta (3 veces/semana)	0,4 mcg/kg cada 2 sem	IV
BA16738 (ARCTOS) 52 semanas	darbepoetina (semanal)	0,6 mcg/kg cada 2 sem	SC
BA16739 (MÁXIMA) 56 semanas	Epoetina <8.000 UI/semana 8.000-16.000UI/semana >16.00 UI/semana	60 mcg/2sem ó 120 mcg/4 sem 100 mcg/2sem ó 200mcg/4 sem 180 mcg/2sem ó 360mcg/4 sem	IV
BA167409 (PROTOS) 56 semanas	Epoetina <8.000 UI/semana 8.000-16.000UI/semana >16.00 UI/semana	60 mcg/2sem ó 120 mcg/4 sem 100 mcg/2sem ó 200mcg/4 sem 180 mcg/2sem ó 360mcg/4 sem	SC
BA17283 (STRIATA) 40 semanas	Darbepoetina <40 mcg/semana 40-80 mcg/semana >80 mcg/semana	60 mcg/2sem 100 mcg/2sem 180 mcg/2sem	IV
BA16284 (RUBRA) 56 semanas	Epoetina <8.000 UI/semana 8.000-16.000UI/semana >16.00 UI/semana	60 mcg/2sem 100 mcg/2sem 180 mcg/2sem	IV ó SC

La variable primaria en los estudios de corrección fue la tasa de respuesta definida como un incremento en la hemoglobina igual a 1 g/dL y una hemoglobina igual a 11 g/dL desde el inicio hasta el momento de evaluación. En los estudios

de corrección esta variable se analizó en la población "por intención de tratar". La siguiente tabla resume los resultados de los estudios de corrección basados en el análisis por intención de tratar:

Estudio	Tratamiento	N (pacientes aleatorizados)	Respuesta IC (95%)
BA16736	epoetina beta metoxipoli-etilenglicol	135	93,33 (87,72 – 96,91)
	epoetina	46	91,30 (79,21 – 97,58)
BA16738	epoetina beta metoxipoli-etilenglicol	162	97,53 (93,80 – 99,32)
	epoetina	162	96,30 (92,11 – 98,63)

Otras variables secundarias en los estudios de corrección incluyeron: el porcentaje de pacientes con una Hb > a 13 g/dL, el tiempo hasta alcanzar

la concentración de Hb diana o número de transfusiones sanguíneas.

Porcentaje de pacientes con Hb > 13 g/dL: fue

superior durante los primeros 4 meses con la terapia alternativa en el estudio BA16736, invirtiéndose la tendencia en el 5º y 6º mes en el brazo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol. En el estudio BA16738 el porcentaje de pacientes con Hb > 13 g/dL fue superior en los grupos comparadores, invirtiéndose la tendencia en el brazo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol a partir del 5º mes.

En los dos estudios de corrección la mediana de tiempo hasta la respuesta fue estadísticamente superior en el caso de Epoetina beta metoxipolietilenglicol: En el estudio BA16736 la mediana fue de 57 días para Epoetina beta metoxipolietilenglicol y 31 días para la epoetina, y en el estudio BA16738 de 43 días para Epoetina beta metoxipolietilenglicol frente a 29 días para darbepoetina. El número de transfusiones fue bajo y comparable en ambos grupos de ambos estudios.

La variable de eficacia primaria en los estudios de mantenimiento fue el cambio en la

concentración media de hemoglobina entre los periodos basal y el periodo de evaluación. En los estudios de mantenimiento el objetivo fue demostrar la no-inferioridad de la nueva molécula con respecto a la terapia anterior, por lo que la variable principal se evaluó mediante análisis por protocolo.

Se consideró que se cumplían criterios de no-inferioridad si el límite inferior del intervalo de confianza al 95% era superior a -0,75 g/dL. El cambio en la concentración de hemoglobina entre los periodos basales y de evaluación fue comparable entre las ramas de tratamiento en cada uno de los cuatro estudios. Los diferentes regímenes de Epoetina beta metoxipolietilenglicol fueron equiparables en cuanto a sus efectos sobre la concentración de Hb. Los resultados del análisis por protocolo para la variable primaria se presentan en la siguiente tabla.

Estudio	Tratamiento	N (por protocolo)	Cambio medio de Hg (SD) g/dl	p
BA16739	Mircera/2semanas	188	-0,10 (1,06)	<0,0001
	Mircera/mes	172	0,01 (0,96)	
	Epoetina	180	-0,10 (0,92)	
BA167409	Mircera/2semanas	154	0,00 (0,96)	<0,0001
	Mircera/mes	153	-0,11 (0,97)	
	Epoetina	167	-0,12 (1,04)	
BA17283	Mircera/2semanas	123	0,05 (0,96)	<0,0001
	Darbepoetina	126	-0,10 (0,92)	
BA16284	Mircera/2semanas	123	0,14 (0,93)	<0,0001
	Darbepoetina	133	-0,01 (1,03)	

Con respecto a las variables de eficacia secundarias los resultados fueron los siguientes:

Niveles de hemoglobina:

Entre el 66 % y el 76% de los pacientes mantuvieron concentraciones de ± 1 g/dL de hemoglobina en el periodo de mantenimiento con respecto al basal. Estos porcentajes fueron similares entre los grupos. Los resultados en el

análisis por intención de tratar y en el análisis por protocolo fueron similares.

El porcentaje de pacientes que presentaron una Hb > 14 g/dL fue superior en los pacientes en tratamiento con Epoetina beta metoxipolietilenglicol, con respecto a los comparadores. Dividiendo estos resultados por periodos se observó que la diferencia era más acusada durante el periodo de titulación de dosis

con respecto al periodo de evaluación-seguridad. En todos los estudios durante el periodo de titulación de dosis este porcentaje fue más del doble en la rama de tratamiento con Epoetina beta metoxipolietilenglicol cada 2 semanas que en los respectivos comparadores. Estas

diferencias se redujeron en el periodo posterior de evaluación.

Con respecto al número de transfusiones, en total entre el 6% y el 12% de los pacientes en el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol y entre un 8 y un 11% de los pacientes en los grupos comparadores recibieron transfusiones sanguíneas.

Evaluación de la seguridad

Un total de 2737 pacientes fueron incluidos en la población para el análisis de seguridad, que se obtuvo de 4 estudios en fase II y de los 6 estudios pivotaes en fase III. 1789 pacientes recibieron Epoetina beta metoxipolietilenglicol y 948 recibieron un comparador de referencia. La mayoría de estos pacientes participaron en los 4 estudios de mantenimiento (76% y 78% para Epoetina beta metoxipolietilenglicol y los comparadores respectivamente). El 82% de los pacientes estaban en diálisis, un 14 % estaba en diálisis peritoneal y el resto no estaba en diálisis. El número de abandonos es más alto en el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol, aunque este número más elevado se debió a causas no relacionadas con la seguridad del tratamiento (14% en el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol y 9% en el grupo comparador). La causa más frecuente fue la realización del trasplante renal. La mayor parte de los abandonos por razones de seguridad fue debido a los fallecimientos.

Los **efectos adversos** más comunes fueron la hipertensión (13%), diarrea (11%), nasofaringitis

(11%), dolor de cabeza (9%) e infecciones del tracto respiratorio (9%) que se presentaron con igual frecuencia en ambos grupos de tratamiento. Los efectos adversos que se presentaron en al menos el 2% de los pacientes y que fueron más frecuentes en el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol, fueron los tres siguientes: Hipotensión relacionada con la administración (8,2% vs 5,6%), hemorragia gastrointestinal (2,0% vs 0,7%) y taquicardia (2,1% vs 1,0%).

Se observaron 9 casos de embolismo pulmonar en el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol y ninguno en el grupo comparador.

El número de muertes fue del 7% para el grupo de Epoetina beta metoxipolietilenglicol y del 6% para el grupo comparador. La causa de muerte más frecuente fue la insuficiencia cardiaca, que ocurrió en el 0,8% de los pacientes en cada grupo. Dos muertes fueron relacionadas con los tratamientos: insuficiencia cardiaca y sepsis. El resto de los fallecimientos no se consideró relacionado con los tratamientos.

Evaluación económica

En la siguiente tabla se muestra el coste por tratamiento de un año de los dos fármacos incluidos en la guía farmacoterapéutica del CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

hospital para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica, junto con el nuevo fármaco que se propone. Se

muestran dos pautas diferentes de epoetina alfa, semana.
siendo la más habitual la de 2.000UI 3 veces a la

	Epoetina beta pegilada	Epoetina alfa	Epoetina alfa	Darbepoetina alfa
Precio Unitario (PVL+IVA)	378,64€	17,99€	26,68€	87,12€
Posología	200mcg/mes	2.000UI/3veces semana	3.000UI/3 veces semana	50mcg/semana
Coste tratamiento/año	4543,68€	2590,56€	3841,92€	4181,76€

Conclusiones

Epoetina beta metoxipolietilenglicol ha demostrado eficacia en la corrección de la anemia en pacientes naive no tratados previamente con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y no inferioridad con respecto a los AEE disponibles en el mercado en el mantenimiento de los niveles de Hb actualmente aceptados. En el desarrollo clínico se ha incluido un número elevado de pacientes en varios estudios que han evaluado tanto la administración SC como IV en pacientes en diálisis o en prediálisis.

Con respecto a sus comparadores Epoetina beta metoxipolietilenglicol presenta la ventaja de un menor número de administraciones en diálisis, en la fase de corrección (una vez cada dos semanas frente a una vez cada semana de darbepoetina) y en fase de mantenimiento (una vez al mes frente a una vez cada 2 semanas) a pesar de ello darbepoetina ya se podía administrar una vez cada dos semanas y una vez al mes en pacientes en las diferentes

fases no en diálisis; y Epoetina beta metoxipolietilenglicol tiene el inconveniente de tardar un tiempo significativamente más prolongado en alcanzar las concentraciones objetivo. Tanto con Epoetina beta metoxipolietilenglicol como darbepoetina la dosis no cambia al cambiar la vía de administración. La administración a intervalos mensuales simplifica el manejo de la anemia renal que unido a un coste de adquisición similar al resto de AEE podrían permitir mejorar la relación coste-beneficio en el manejo de la anemia renal.

No se puede prescindir de los otros factores eritropoyéticos, incluidos en la guía farmacoterapéutica porque según la circunstancia clínica de cada paciente, está indicado el empleo de factores con vida media corta (epoetina), media (darbepoetina) o larga (epoetina beta metoxipolietilenglicol).

Bibliografía

1. Ficha técnica de Epoetina beta pegilada
2. Ficha técnica Epoetina beta
3. Ficha técnica de Darbepoetina alfa
4. Informe Génesis Epoetina beta pegilada. Hospital Universitario Son Dureta. Julio 2008.
5. Informe Génesis Epoetina beta pegilada.

Hospital General Universitario de Alicante. Septiembre 2008.

6. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or

- peritoneal dialysis: a randomized trial. Klinger M., Arias M. et al. AMICUS study investigators.
7. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. Macdougall IC, Walker R et al. ARCTOS study investigators.
 8. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). Levin NW, Fishbane F, et al. MAXIMA study investigators.
 9. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. Sulowicz W, Locatelli F, et al. PROTOS study investigators.
 10. C.E.R.A. maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks. Spinowitz B, Coyne DW, et al. RUBRA study investigators.
 11. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. Canaud B, Mingardi G, et al. STRIATA study investigators.