

# MIRCERA® – jetzt auch zur Therapie der renalen Anämie bei Kindern ab 3 Monaten zugelassen

Im Folgenden finden Sie die wichtigsten Daten zu dem pädiatrischen Studienprogramm von Roche kurz und übersichtlich zusammengefasst. Außerdem gelangen Sie über diese Keyfact-Karte auch zu unserem Podcast, in dem Ihnen Prof. Dr. med. Franz Schaefer, Sektionsleiter für pädiatrische Nephrologie an der Universität Heidelberg und Leiter des KfH-Nierenzentrums, einen spannenden Einblick in das Thema chronische Nierenerkrankung bei Kindern bietet. Neben einer Einführung in das pädiatrische Studienprogramm beleuchtet er in dem Podcast u.a. auch, was die Zulassungserweiterung für pädiatrische CKD-Patient:innen und auch für den klinischen Alltag bedeutet.

## I Pädiatrisches Studienprogramm zur Umstellung von einem Erhaltungs-ESA auf MIRCERA® – Zusammenfassung<sup>1-3</sup>

*Fischbach M. et al. Efficacy and Long-Term Safety of C.E.R.A. Maintenance in Pediatric Hemodialysis Patients with Anemia of CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 81–90.<sup>1</sup>*

**Ziel der Studie:** Ermittlung eines Umrechnungsfaktors für die Umstellung von vorherigen Erythropoese-stimulierenden Mitteln (ESA) auf kontinuierliches Erythropoetin-Rezeptor-Aktivator-Methoxypolyethylenglykol-Epoetin beta (C.E.R.A. = MIRCERA®) und Dokumentation der Wirksamkeit und langfristigen Sicherheit von MIRCERA® bei pädiatrischen CKD-Patient:innen mit renaler Anämie unter Hämodialyse.

**Studiendesign:** Offene, multizentrische Phase-II-Studie mit pädiatrischen dialysepflichtigen CKD-Patient:innen (n = 64) mit renaler Anämie im Alter von 6 bis 17 Jahren. Die Studienteilnehmer:innen erhielten alle 4 Wochen MIRCERA® intravenös (IV) in einer Anfangsdosis, die durch die vorherige wöchentliche Verabreichung von Epoetin alfa/beta oder Darbepoetin bestimmt wurde. Nach einer 16-wöchigen Dosistitration und einer 4-wöchigen Evaluierungsphase konnten Patient:innen mit stabilem Hämoglobinwert an einer optionalen einjährigen Extensionsphase zur Sicherheit teilnehmen.

**Studienergebnisse:** Es konnte ein Umrechnungsfaktor (4 µg alle 4 Wochen für jede wöchentliche Dosis von 125 IE Epoetin alfa/beta oder 0,55 µg Darbepoetin) ermittelt werden, der es den Patient:innen ermöglichte, ihr Hämoglobin innerhalb der Zielwerte zu halten, wenn sie von einem anderen ESA zu MIRCERA® wechselten. Unter Verwendung dieses Umrech-

nungsfaktors betrug die bereinigte mittlere Hämoglobinveränderung vom Ausgangswert bis zur Auswertung -0,09 g/dl (95 % Konfidenzintervall, -0,45 bis 0,26); 81 % der Patient:innen hielten den Hämoglobinwert innerhalb von 10,0-12,0 g/dl und 75 % hielten den Hämoglobinwert innerhalb von 1,0 g/dl vom Ausgangswert.

Die Ergebnisse waren in allen Altersgruppen konsistent. 37 Patient:innen nahmen an der Extensionsphase zur Sicherheit teil und 17 beendeten die 73-wöchige Behandlung. Insgesamt 70 % der Patient:innen hatten bei der letzten Beobachtung einen Hämoglobinwert zwischen 10,0 und 12,0 g/dl, und 62 % lagen innerhalb von ±1,0 g/dl des Ausgangswertes. Die Sicherheit war ähnlich wie bei Studien an erwachsenen Patient:innen und es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

### Fazit

MIRCERA® konnte die Hämoglobinwerte bei pädiatrischen CKD-Patient:innen mit stabiler Anämie, die sich einer Hämodialyse unterziehen und von einer Erhaltungstherapie mit Epoetin alfa/beta oder Darbepoetin umgestellt wurden, aufrechterhalten. Die Sicherheit entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von MIRCERA® bei Erwachsenen.

## *Warady B. A. et al. Subcutaneous C.E.R.A. for the Maintenance Treatment of Anemia in Pediatric Patients With CKD: A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study. AJKD 2023; 81: 684-694<sup>2</sup>*

**Ziel der Studie:** Ermittlung der optimalen Anfangsdosis der subkutanen MIRCERA®-Gabe bei pädiatrischen CKD-Patient:innen mit renaler Anämie.

**Studiendesign:** Offene, einarmige, multizentrische Phase-2-Studie mit CKD-Patient:innen (n = 38) mit renaler Anämie im Alter von 3 Monaten bis 17 Jahren (dialysepflichtig oder noch nicht), die eine Therapie mit ESA erhielten. Die subkutane MIRCERA®-Verabreichung erfolgte alle 4 Wochen (die Anfangsdosis basierte auf festgelegten Umrechnungsfaktoren nach Fischbach M et al.<sup>1</sup>).

Primärer Endpunkt: Die Veränderung der Hämoglobinkonzentration zwischen dem Ausgangswert und dem Bewertungszeitraum für jede/n Patientin/Patienten. Darüber hinaus wurden sekundäre Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheit bewertet.

**Studienergebnisse:** Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht: Die mittlere Veränderung der Hämoglobinkonzentration betrug 0,48 g/dl; das 95%-Konfidenzintervall (0,15-0,82) und die Standardabweichung ( $\pm 1,03$ ) lagen innerhalb der vorgegebenen Grenzen (-1 bis 1 g/dl bzw.  $< 1,5$  g/dl). Die mittleren

Hämoglobinkonzentrationen wurden bei 24 von 38 Patient:innen innerhalb des Zielbereichs von 10-12 g/dl und bei 19 von 38 Patient:innen innerhalb von  $\pm 1$  g/dl des Ausgangswertes gehalten, und die mediane subkutane MIRCERA®-Dosis nahm im Laufe der Zeit ab. Die Wirksamkeit in wichtigen Subgruppen (Altersgruppe, Dialyseart, vorherige ESA-Behandlung) stimmte mit dem primären Endpunkt überein. 25 Studienteilnehmer:innen entschieden sich, an der Extensionsphase zur Sicherheit teilzunehmen. Die Sicherheit entsprach den Ergebnissen früherer Studien, es gab keine neu auftretenden Sicherheitssignale.

### Fazit

Pädiatrische CKD-Patient:innen mit renaler Anämie (dialysepflichtig oder noch nicht) können sicher und wirksam von Erhaltungs-ESA auf subkutane C.E.R.A. umgestellt werden, unter Verwendung definierter Dosis-Umrechnungsfaktoren zur Bestimmung der optimalen Anfangsdosis.

## *Kohlhas et al. Real-world evidence on the dosing and safety of C.E.R.A. in pediatric dialysis patients: findings from the International Pediatric Dialysis Network registries. Pediatr Nephrol 2023; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37566114/><sup>3</sup>*

**Ziel der Studie:** Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von MIRCERA® bei Patient:innen  $< 18$  Jahren unter realen Bedingungen, wobei Daten aus den Registern IPPN und IPHN verwendet wurden.

**Studiendesign:** Reale Beobachtungsstudie mittels Daten aus den IPPN (International Pediatric Peritoneal Dialysis (PD) Network)- und IPHN (International Pediatric Hemodialysis (HD) Network)-Registern. Es wurden Patient:innen (n = 229) unter PD (n = 177) oder HD (n = 52) eingeschlossen, die bei mindestens einer Visite  $< 18$  Jahre alt waren und mindestens eine Visite unter MIRCERA® hatten.

Demografische Daten, klinische Merkmale, Dialyseinformationen, Behandlung, Laborparameter, Anzahl und Ursachen von Krankenhausaufenthalten und Todesfällen wurden bei mit MIRCERA® behandelten Patient:innen aus beiden Registern erfasst (IPPN: 2007-2021; IPHN: 2013-2021).

**Studienergebnisse:** Die mediane Beobachtungszeit unter MIRCERA®-Exposition betrug 6 Monate für PD- und 12 Monate für HD-Patient:innen. 121 PD-Patient:innen (68 %) und 36 HD-

Patient:innen (69 %) hatten  $\geq 1$  Krankenhausaufenthalt, von denen 102/121 (84 %) bzw. 32/36 (89 %) nicht-elektive Krankenhausaufenthalte (hauptsächlich aufgrund von Infektionen und technischen Komplikationen) hatten. Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthalts pro Patient:in lag bei 13,5 Monaten in der PD-Kohorte und bei 18,3 in der HD-Kohorte. Es gab sieben Todesfälle (unter PD: 5; unter HD: 2), was einer Gesamtsterblichkeitsrate von 19,8 Fällen pro 1.000 Beobachtungsjahre entspricht. Die Todesursachen waren Infektionen (n = 2), intrakranielle Blutungen (n = 2), Herzinsuffizienz (n = 2) und ein Fall von plötzlichem Tod zu Hause. Die Hb-Werte blieben im Laufe der Zeit stabil, wobei 47 % der PD- und 48 % der HD-Patient:innen bei ihrer letzten Untersuchung einen Hb-Wert im Bereich von 10-12 g/dl aufwiesen und die entsprechenden Mittelwerte bei der letzten Untersuchung 10,9 g/dl (PD) bzw. 10,4 g/dl (HD) betragen. Die mediane monatliche MIRCERA®-Dosis bei der ersten Untersuchung betrug 100  $\mu$ g in der PD- und 107  $\mu$ g in der HD-Kohorte, während sie bei der letzten Untersuchung 100  $\mu$ g (PD) und 80  $\mu$ g (HD) betrug. Während die absolute MIRCERA®-Dosis mit dem Alter zunahm, nahmen die gewichtsbezogenen Dosen

in beiden Kohorten mit dem Alter deutlich ab. Die altersbedingten Dosierungsunterschiede waren geringer, wenn die Dosen auf die Körperoberfläche (BSA, body surface area) und nicht auf das Körpergewicht bezogen wurden.

Real-world-Daten aus dem IPPN- und dem IPHN-Register zeigen, dass die Behandlung mit MIRCERA® bei pädiatrischen, dialysepflichtigen Patient:innen mit CKD zu einer effizienten Aufrechterhaltung des Hb-Wertes führt und dies bei günstigem Sicherheitsprofil. Analysen hinsichtlich der Hospitalisierungsrate und -ursachen sowie der Patientensterblichkeit ergaben keine Sicherheitssignale.

## II Podcast „CKD und renale Anämie bei Kindern“

**Prof. Dr. med. Franz Schaefer, Heidelberg, spricht über chronische Nierenerkrankungen bei Kindern und u. a. über das pädiatrische Studienprogramm zum langwirksamen ESA MIRCERA®.**

### Die wichtigsten Aussagen aus dem Podcast

„... Im Stadium 5 bereiten wir die Kinder auf die Dialysebehandlung oder die Nierentransplantation vor. Zu der Zeit sind schon große Einschränkungen gegeben. Diese betreffen insbesondere die Ernährung [...] Daneben haben die Kinder ein gestörtes Körperwachstum und eine allgemeine gestörte Entwicklung. Besonders durch die Dialyse geht viel Zeit verloren. Man muss schauen, wie man diese Kinder behandelt, so dass das soziale Leben und das Schulleben möglichst wenig beeinträchtigt sind.“

„Das Wichtigste ist, dass man den Familien erklärt, warum bestimmte Einschränkungen sein müssen. Aber auch, was möglich ist, und wie man mit der chronischen Niereninsuffizienz leben kann. Wir legen in den pädiatrischen Nierenzentren großen Wert auf die psychosoziale Betreuung der Kinder.“

„Im Kindesalter stehen hauptsächlich Wachstum und Entwicklung als Komplikation im Vordergrund. Dies fängt bereits im Säuglingsalter an, in dem die Babys kein physiologisches Hungergefühl entwickeln, durch die Akkumulation von Sättigungshormonen im Blut [...]“

„ESA sind zentral in der Behandlung der renalen Anämie [...] Die Einführung der Erythropoetin-Therapie war ein riesiger Quantensprung [...]“

„Die DOLPHIN-Studie war die erste Phase-2-Studie bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren. Da wurden HD-Patienten von der etablierten Epo-Therapie auf MIRCERA® IV. umgestellt [...] es zeigte sich, dass das Medikament sehr gut wirksam ist und auch die Sicherheit von MIRCERA® ebenso gut ist, wie von den etablierten Erythropoetin (Epo)-Präparaten [...]“

„... SKIPPER hat dann Patienten ab 3 Monaten eingeschlossen und auch PD-Patienten sowie noch nicht-dialysepflichtige CKD-Patienten [...] Und diese Studie hat gezeigt, dass sich MIRCERA® sehr gut einsetzen lässt, auch subkutan in der Behandlung der Anämie bei Prädialyse-Patienten und bei PD-Patienten.“

„Real-Life Daten konnten wir dann noch beitragen [...] und haben auch da gesehen, dass die Anämie-Korrektur sehr gut in Real World funktioniert [...] wir können relativ gute Empfehlungen geben bezüglich der Dosierungen für MIRCERA® für HD- und PD-Patienten.“

„... ich denke, die Verfügbarkeit von MIRCERA® in der Behandlung von Kindern mit renaler Anämie wird zu einer Entlastung führen – sowohl für die Familien der Kinder als auch für die behandelnden Teams.“



Scannen Sie mit Ihrem Smartphone oder Tablet den QR-Code und hören Sie direkt in den Podcast „CKD und renale Anämie bei Kindern“ rein.

Zum Podcast



## Referenzen

- 1) Fischbach M. et al. Efficacy and Long-Term Safety of C.E.R.A. Maintenance in Pediatric Hemodialysis Patients with Anemia of CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13: 81–90.
- 2) Warady B. A. et al. Subcutaneous C.E.R.A. for the Maintenance Treatment of Anemia in Pediatric Patients With CKD: A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study. AJKD 2023; 81: 684–694; DOI:<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.11.006>
- 3) Kohlhas et al. Real-world evidence on the dosing and safety of C.E.R.A. in pediatric dialysis patients: findings from the International Pediatric Dialysis Network registries. Pediatr Nephrol 2023; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37566114/>

**MIRCERA® 30 Mikrogramm/0,3 ml, 50 Mikrogramm/0,3 ml, 75 Mikrogramm/0,3 ml, 100 Mikrogramm/0,3 ml, 120 Mikrogramm/0,3 ml, 150 Mikrogramm/0,3 ml, 200 Mikrogramm/0,3 ml, 250 Mikrogramm/0,3 ml, 360 Mikrogramm/0,6 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Wirkst.:** Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta. **Zus.:** *Wirkstoff:* 1 Fertigspritze enth. 30, 50, 75, 100, 120, 150, 200, 250 od. 360 Mikrogramm Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta (Protein hergest. durch rekombinante DNS-Technologie in Ovarialzellen d. chinesischen Hamsters u. kovalent gebunden an ein lineares Methoxy-Polyethylenglycol [PEG]) in einer Konz. v. 100, 167, 250, 333, 400, 500, 667, 883 od. 600 Mikrogramm/ml. *Sonstige Bestandteile:* Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumsulfat, Mannitol (E421), Methionin, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke. **Anw.:** Zur Behandl. der symptomatischen Anämie bei erw. Pat. mit chron. Nierenerkr. (CKD). Zur Behandl. der symptomatischen Anämie bei päd. Pat. im Alter von 3 Mon. bis unter 18 Jahren mit chron. Nierenerkr. (CKD), die von einer anderen Erythropoese-stimulierenden Substanz (EPO) umgestellt werden, nachd. ihr Hämoglobinspiegel mit d. vorherigen EPO stabilisiert wurde. Die Sicherh. u. Wirksamk. von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta bei Kindern im Alter v. unter 3 Mon. und in and. Indikationen, einschl. Anämie bei Krebspatienten, ist nicht nachgew.. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestandt., unkontrollierter Hypertonus. **Nebenw.:** Hypertonie, Thrombozytopenie, Kopfschm., Thrombose, Thrombose a. d. Stelle e. Gefäßzugangs, Überempf.-keit, hypertensive Enzephalopathie, Hitzewallung, Lungenembolie, Ausschlag makulo-papulös, Erythroblastopenie/Pure Red Cell Aplasia (PRCA), anaphylakt. Reaktion, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juli 2023

## Herausgeber

Roche Pharma AG  
79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland