



(17807) ARANESP, AMGEN Switzerland S.A.

Befristete Änderung/Erweiterung der Limitierung von ARANESP per 1. Juni 2019

1 Zulassung Swissmedic

ARANESP wurde von Swissmedic erstmals per 13. September 2002 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr.“

Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Krebspatienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen und unter einer Chemotherapie.“

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

„Zur Behandlung der Anämie bei erwachsenen Patienten mit geringem Transfusionsbedarf bei myelodysplastischen Syndromen der Risikogruppen low oder intermediate-1 und niedrigen endogenen Erythropoietin-Spiegeln.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1

A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes; U Platzbecker et al, Leukemia (2017), 1–7.

Eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie zu Darbepoetin alfa bei Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (ESA-) naiven Patienten mit Anämie und myelodysplastischen Syndromen (MDS) geringeren Risikos zur Beantwortung der Frage, wie wirksam und sicher subkutan verabreichtes Darbepoetin alfa bei MDS Patienten der Risikogruppen «low» oder «intermediate-1» gemäss dem International Prognostic Scoring System (IPSS) ist. Patienten wurden im Verhältnis 2:1 (mittels Sprachdialogsystem) zur Behandlung mit Darbepoetin alfa (n=98) oder Placebo (n=49) nach dem beim Screening vorhandenen Risiko gemäss IPSS («low» vs. «int-1») stratifiziert.

Wichtigste Einschlusskriterien waren, das Alter ≥ 18 Jahre, MDS der Risikogruppe «low» oder «intermediate-1» (Diagnose basierend auf den Kriterien der (World Health Organisation) WHO von 2008; Risikoklassifikation basierend auf IPSS), keine vorherige Therapie mit ESA oder Biologika zur Behandlung des MDS und Hb ≤ 10 g/dl innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung.

Wichtigste Ausschlusskriterien waren, ein hoher Transfusionsbedarf (Patient hat ≥ 4 Erythrozyteneinheiten in einem von zwei Zeiträumen mit 8 aufeinanderfolgenden Wochen vor der Randomisierung erhalten), Beliebige Erythrozytentransfusion innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung und endogenes Erythropoetin im Serum > 500 mU/ml beim Screening.

Die Patienten erhielten 24 Wochen lang während der doppelblinden Phase Darbepoetin alfa (500 μg) (n=98) oder ein optisch identisches Placebo (n=49), gefolgt von einer 48-wöchigen unverblindeten Behandlung mit Darbepoetin alfa (500 μg) für alle Patienten (aktive Behandlungsphase) sowie eine derzeit noch laufende Langzeit-Nachbeobachtung (mindestens 3 Jahre ab der ersten Dosis der Behandlungsintervention).

Als primäre Endpunkt wurde während der Einschlussphase die Inzidenz von Erythrozytentransfusionen ab Woche 5 bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase bestimmt.

Inzidenz von Erythrozytentransfusionen ab Woche 5 bis EOTP (primärer Endpunkt)			
	Placebo N = 49	Darbepoetin alfa N = 97	Behandlungs- unterschied
Patienten mit Transfusion von Woche 5 bis EOTP, n (%) ^a	29 (59.2)	35 (36.1)	
P-Wert			0.008

EOTP = Ende der Behandlungsphase
^aNicht adjustierte Analyse im primären Analysekollektiv mittels eines zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests
 Quelle: (Platzbecker et al, 2017)

Die mittleren Transfusionsepisoden lagen bei 1.4 (0.2) in der Darbepoetin alfa-Gruppe und 2.7 (0.5) in der Placebogruppe (P < 0.001). Die Patienten in der Darbepoetin alfa-Gruppe (nicht aber in der Placebogruppe) wiesen geringere Transfusionsraten mit geringeren endogenen Baseline-Erythropoetinkonzentrationen (eEPO)-Konzentrationen auf (23% Transfusionen mit ≤ 100 mU/ml Baseline-EPO vs. 57% Transfusionen mit > 100 mU/ml Baseline- EPO).

Sekundärer Endpunkt während der doppelblinden Behandlungsphase

Die Definition eines erythroiden Ansprechens der International Working Group (IWG) aus dem Jahr 2006 ist das Erreichen eines anfänglichen Anstiegs des Hämoglobin(Hb)-Wertes um ≥ 1.5 g/dl gegenüber Baseline (ohne eine Erythrozytentransfusion innerhalb der vorangegangenen 28 Tage) und ein durchschnittlicher Anstieg des Hb-Werts um ≥ 1.5 g/dl gegenüber Baseline, der nach dem anfänglichen Anstieg 8 Wochen lang aufrechterhalten wird (Cheson et al, 2006). Der Anteil der Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphase ein erythroides Ansprechen nach IWG 2006 erreichten, war in der Darbepoetin alfa-Gruppe signifikant höher (14.7%) als in der Placebogruppe (0%) (P = 0.016). Die number needed to treat (NNT) beträgt demnach 6,82. Alle Patienten mit einem erythroiden Ansprechen (n = 11) hatten einen Serum-eEPO-Wert zum Baselinezeitpunkt von < 100 mU/ml.

In der offenen aktiven Phase betrug die Anzahl der Patienten die die IWG Kriterien für hematologic improvement–erythroid response (HI-E) erreichten 34.7%, entsprechend einer NNT von 2.9. Von den Patienten welche in der aktiven Phase die Kriterien für ein hämatologisches Therapieansprechen erfüllten, wiesen 88% einen baseline Serum EPO von ≤ 100 mU/ml auf, 88% zu einem bestimmten Zeitpunkt eine 2 wöchentliche Verabreichung Darbepoetin, bei 76% der Patienten wurde zu einem Zeitpunkt eine Dosis ausgesetzt. Es wurden keine messbaren Unterschiede für Quality of Life (QoL)-Endpunkte gemessen (European Quality of Life Questionnaire EuroQol Group - 5 Dimensions (EQ-5D); Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subscale score).

Insgesamt erhielten 146 Patienten (98 Darbepoetin alfa, 48 Placebo) mindestens 1 Dosis Prüfpräparat und wurden in das Sicherheitsanalyse-Kollektiv einbezogen (Amgen, 2016). Während der doppelblinden Behandlungsphase betrug die mediane (Bereich) Anzahl der erhaltenen Dosen in der Darbepoetin alfa-Gruppe 8 (1 bis 8) und in der Placebogruppe 8 (2 bis 8). Die mediane Dauer (Bereich) der Dosierung betrug in der Darbepoetin alfa-Gruppe 25 (4 bis 26) Wochen und in der Placebogruppe 25 (7 bis 25) Wochen. Die mediane durchschnittliche verabreichte Dosis Darbepoetin alfa (500 μg) stand im Einklang mit der im Prüfplan festgelegten Dosis. Bei sechzehn Patienten (16.3%) in der Darbepoetin

alfa-Gruppe und keinen Patienten in der Placebogruppe wurde die Dosis während der doppelblinden Behandlungsphase reduziert; bei 2 Patienten (2.0%) in der Darbepoetin alfa-Gruppe wurde die Dosis zweimal reduziert. Elf Patienten (11.2%) in der Darbepoetin alfa-Gruppe und keinen Patienten in der Placebogruppe wurde eine Dosis aufgrund eines Überschreitens des Hb-Schwellenwerts von > 12.0 g/dl vorenthalten. Behandlungsbedingte unerwünschte Wirkungen (UE) waren bei mit Darbepoetin alfa behandelten Patienten und Patienten, die Placebo erhielten, ähnlich; genauso verhielt es sich bei den schwerwiegenden behandlungsbedingten UE.

Studie 2

Phase 2, single-arm trial to evaluate the effectiveness of darbepoetin alfa for correcting anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. Gabrilove J. et al., Br J Haematol. 2008;145:379-393.

Einarmige Phase-II-Studie zur Beantwortung folgender Fragen: Wie fallen die Raten eines starken und geringfügigen Ansprechens aus, wenn Darbepoetin alfa Patienten mit Niedrigrisiko-MDS mit und ohne vorherige ESA-Behandlung verabreicht wird? Wie wirksam ist Darbepoetin alfa bei Patienten mit MDS der Risikogruppen «low» oder «intermediate-1»?

Stratifizierte, einarmige, unverblindete, multizentrische Phase-II Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Darbepoetin alfa zur Behebung einer Anämie bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen, mit einer Testphase (Tag 1 bis Ende von Woche 13) und einer Behandlungsphase (Tag 1 bis Wochen 27 oder 28, je nachdem, ob der Patient Darbepoetin alfa alle 2 Wochen oder alle 3 Wochen erhalten hat); die Behandlungsdauer sollte 52 Wochen nicht überschreiten.

Wichtigste Eignungskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- MDS der Risikogruppe «low» oder «intermediate-1» (IPSS-Kriterien) mit den Einstufungen refraktäre Anämie, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten oder refraktäre Anämie mit Blastenexzess
- Ausreichende Eisenspeicher
- Hb \leq 11 g/dl
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status-Score von 0 bis 2

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Frühere Knochenmark- oder Stammzelltransplantation
- Transfusionsabhängige Thrombozytopenie in der Anamnese
- Chronische myelomonozytäre Thrombozytopenie
- Frühere oder laufende Behandlung mit Biologika, ausgenommen ESA (die Behandlung mit Letzteren musste mindestens 7 Tage und höchstens 30 Tage vor der Aufnahme in die Studie abgesetzt worden sein) oder granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) - dieser konnte in den 30 Tagen vor der Aufnahme angewendet worden sein
- Erhalt von Methotrexat oder einer gegen MDS gerichteten Therapie, wie z. B. Chemotherapie, Antikörper-basierte Krebstherapien, Hormontherapien oder Interferone und Interleukine, innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening
- Erhalt einer Strahlentherapie im Jahr vor dem Screening oder geplante Chemotherapie oder Strahlentherapie innerhalb von 28 Wochen nach der Aufnahme in die Studie

Darbepoetin alfa wurde bei allen Patienten mit einer Dosierung und Häufigkeit von 500 µg alle 3 Wochen eingeleitet. Die Darbepoetin alfa-Dosis konnte nach 6 Wochen (in Woche 7) zu 500 µg alle 2 Wochen eskaliert werden, und zwar bei Patienten, die keinen Anstieg des Hb-Werts von \geq 1 g/dl gegenüber Baseline erreichten oder keinen Hb-Wert im Bereich von 11 bis 12 g/dl aufrechterhalten konnten. Alle nachfolgenden Darbepoetin alfa-Dosen wurden mit derselben Häufigkeit gegeben, die in Woche 7 angewendet wurde, und zwar unabhängig von Dosisreduzierungen. Dosisreduzierungen konnten entsprechend Protokoll vorgenommen werden.

Primärer Endpunkt:

Während der 13-wöchigen Testphase der prozentuale Anteil der Patienten, die eines von zwei Szenarien erreichten:

- Ein starkes erythroides Ansprechen: entweder ein Anstieg des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl gegenüber Baseline ohne Erythrozytentransfusion in den vorangegangenen 28 Tagen oder eine Transfusionsunabhängigkeit bei Patienten, die beim Screening transfusionsabhängig waren; oder
- Ein geringfügiges erythroides Ansprechen: entweder ein Anstieg des Hb-Werts um ≥ 1 auf < 2 g/dl gegenüber Baseline ohne Erythrozytentransfusion in den vorangegangenen 28 Tagen oder eine 50%ige Reduzierung des Transfusionsbedarfs bei Patienten, die beim Screening transfusionsabhängig waren.

Ein starkes erythroides Ansprechen wurde bei 49% der ESA-naiven Patienten erreicht, während 22% ein geringfügiges erythroides Ansprechen erreichten. In der zuvor mit ESA behandelten Gruppe erreichten 26% der Patienten ein starkes erythroides Ansprechen und 18% ein geringfügiges erythroides Ansprechen.

Entsprechen den Angaben in der Publikation wurde in der Phase 3 Studie nur ein geringer Anteil Patienten mit myelodysplastic syndrome associated mit isolierter 5q deletion (del (5q)) untersucht n (%): Placebo 2 (4.1%), Darbepoetin alfa 11 (11.3%).

	ESA-naiv Patienten N = 144	Zuvor mit ESA behandelte Patienten N = 62
Ansprechen bis Woche 13 (primärer Endpunkt)		
Starkes erythroides Ansprechen, % (95%-KI)	49% (40 bis 57)	26% (15 bis 37)
Geringfügiges erythroides Ansprechen, % (95%-KI)	22% (15 bis 59)	18% (8 bis 27)

KI = Konfidenzintervall; ESA = Erythropoese-stimulierende Substanz; KM = Kaplan-Meier

Sekundäre Endpunkte:

	ESA-naiv Patienten N = 144	Zuvor mit ESA behandelte Patienten N = 62
Ansprechen nach 53/55 Wochen (sekundärer Endpunkt)		
Starkes erythroides Ansprechen, % (95%-KI)	59% (51 bis 67)	34% (22 bis 46)
Geringfügiges erythroides Ansprechen, % (95%-KI)	15% (9 bis 20)	16% (7 bis 25)
Inzidenz von Transfusionen während verschiedener Studienphasen		
Transfusionen in den Wochen 1 bis 13, KM % (95%-KI)	17% (11 bis 23)	35% (22 bis 47)
Transfusionen in den Wochen 1 bis 28, KM % (95%-KI)	18% (12 bis 25)	37% (24 bis 50)
Transfusionen über die gesamte Studie hinweg, KM % (95%-KI)	28% (20 bis 36)	42% (29 bis 56)

KI = Konfidenzintervall; ESA = Erythropoese-stimulierende Substanz; KM = Kaplan-Meier.

Die Rate der Patienten die nach 53/55 Wochen ein starkes Erythroides Ansprechen zeigte, war in der ESA-naiven Patientengruppe mit 59% fast doppelt so hoch wie in der Gruppe der ESA vorbehandelten Patienten (34%), trotz einer Dosissteigerung von alle 3 Wochen (Q3W) auf alle 2 Wochen (Q2W) bei 39% der ESA-naiven Patienten und 55% der ESA vorbehandelten Patienten.

Im 53/55-Wochen-Behandlungszeitraum meldeten 93% der ESA-naiven Patienten und 89% der mit ESA vorbehandelten Patienten ein UE (Gabrilove et al, 2008). Die bei den 206 Patienten in dieser Studie am häufigsten berichteten UE waren Erschöpfung (37%), peripheres Ödem (18%), Dyspnoe (17%) und Schwindelgefühl (16%) (Tabelle 2). UE, die bei einem deutlich höheren Anteil der mit ESA vorbehandelten Patienten als bei den ESA-naiven Patienten auftraten, waren Erschöpfung (47% vs. 33%), Anämie (16% vs. 7%) und Infektion der oberen Atemwege (15% vs. 4%). UE, die bei einem deutlich höheren Anteil der ESA-naiven Patienten als bei den mit ESA vorbehandelten auftraten, waren Schwindelgefühl (19% vs. 10%) und Schmerzen in Extremitäten (13% vs. 5%). Schwerwiegende UE traten bei 28% der ESA-naiven Patienten sowie 34% der mit ESA vorbehandelten Patienten. Die häufigsten schwerwiegenden UE waren Infektion (z. B. Pneumonie oder Sepsis). Behandlungsbedingte UE wurden nur bei 2 Patienten gemeldet (bei 1 Patienten in der ESA-naiven Gruppe trat eine mittelschwere transitorische ischämische Attacke auf, und bei einem Patienten in der ESA-naiven

Gruppe trat schwere Hypertonie auf). Thromboembolische Ereignisse (einschliesslich tiefer Venenthrombose oder sonstiger Thrombosen) traten bei 4 Patienten (2%) auf. Alle diese Ereignisse klangen wieder ab und standen nach Ansicht des Prüfarztes nicht im Zusammenhang mit dem Prüfmedikament. Während der Studie meldeten 10 Patienten (5%) eine Krankheitsprogression (6 Patienten hatten eine Progression zu akuter myeloischer Leukämie oder anderen Leukämien). Acht Patienten in der ESA-naiven Gruppe und 7 Patienten in der Gruppe mit vorheriger ESA-Behandlung starben an Pneumonie, Sepsis, Neoplasmen (d. h. Krankheitsprogression), Herzerkrankungen, Atemstillstand und unbekanntem Ursachen. Bei keinem der Patienten in der Studie wurden Darbepoetin alfa-neutralisierende Antikörper nachgewiesen.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die erhobenen Daten zur Sicherheit von Darbepoetin alfa bei Patienten mit MDS stehen mit dem bekannten Sicherheitsprofil in Einklang. Im Zusammenhang mit MDS wurden keine neuen Sicherheits-signale beobachtet. Weitere Daten zur Langzeitsicherheit werden fortlaufend in der Nachbeobachtungsphase der Phase 3 Studie erhoben. In der Phase 2 Studie wurden auch mit ESA vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Es zeigte sich in der Phase 2 Studie folgendes Verhältnis für prior ESA Patienten: Patienten mit SAE (Serious Adverse Events) 34% vs. Patienten mit Major Erythroid Response nach 13 Wochen 26% und nach 53/55 Wochen 34%.

Gepoolte Analyse der Sicherheitsdaten aus der Phase-III-Studie 20090160 (ARCADE) und der Phase-II-Studie 20030207

	Primärer Evaluationszeitraum		Erweiterte Behandlungsphase		
	Aranesp® (N = 304)	Placebo (N = 48)	Aranesp® Q3W (N = 140)	Aranesp® Q2W (N = 191)	Gesamt (N = 331)
Unerwünschte Ereignisse, n (%)					
Grad ≥ 3	66 (22)	13 (27)	19 (14)	47 (25)	66 (20)
Grad ≥ 4	16 (5)	6 (13)	7 (5)	14 (7)	21 (6)
Schwerwiegende UE	57 (19)	8 (17)	18 (13)	34 (18)	52 (16)
Behandlungsbedingte UE	2 (1)	0 (0)	2 (1)	1 (1)	3 (1)
UE, die zum Absetzen des Prüfpräparats führten	18 (6)	2 (4)	7 (5)	10 (5)	17 (5)
Tödliche UE	8 (3)	2 (4)	4 (3)	3 (2)	7 (2)
UE von Interesse					
Hypertonie	8 (3)	2 (4)	5 (4)	1 (0.5)	6 (2)
Embolie/Thrombose	4 (1)	0 (0)	5 (4)	5 (3)	10 (3)

UE = unerwünschtes Ereignis; Q2W = alle zwei Wochen; Q3W = alle drei Wochen

Quelle: (Platzbecker et al, 2017)

Medizinische Leitlinien

Leitlinien empfehlen ESAs für MDS Patienten ohne Chromosom 5 Deletion mit Serum Leveln EPO ≤ 500 mU/ml. Eine mögliche Kombination mit granulocyte colony-stimulatin factors (G-CSF) wird als Option dargestellt.

NCCN: Treatment options for MDS without del(5q) with blood cell growth factors is recommended. The two main options are epoetin alfa and darbepoetin alfa. These drugs are red blood cell growth factors— also called ESAs. ESAs act like EPO and stimulate the body to make more red blood cells. Thus, they work best when there is a lower level of natural EPO in the blood. ESAs may be given alone or along with G-CSF. G-CSF is a white blood cell growth factor. Studies show that adding G-CSF can improve how well ESAs work for some patients.

ESMO: “ESAs, i.e. recombinant EPO or darbepoetin (DAR), remain the first choice treatment of anaemia in most lower risk MDS without del(5q). Weekly doses of 30 000–80 000 units of EPO or 150–300 µg of DAR alfa injection yield ~60% of erythroid responses, according to IWG 2006 response criteria [64], when the baseline EPO level is low and transfusion requirement is absent or limited, which is now the case in most patients where this treatment is considered. The efficacy of ESAs can be further

improved by the addition of G-CSF, and there are no data showing that one ESA is superior to another. Responses to ESA occur within 8–12 weeks of treatment. Median duration of response to ESA is ~2 years, with longer responses in patients with major response according to IWG 2000 criteria, IPSS low or intermediate-1, marrow blasts <5% and no multi-lineage dysplasia.”

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien vor. Ein systematischer Review und daraus folgende Meta-Analyse zur Darbepoetin-Nutzung 12 und 24 Wochen nach Behandlungsstart in MDS Patienten wurde zur Unterstützung der Daten eingereicht. Untersucht wurden prospektive interventionelle Studien. 9 der 10 Studien, welche die Einschlusskriterien erfüllten waren single arm phase 2 Studien und ein RCT welcher Responderaten über verschiedene DA dosen untersuchte, keine doppelblinde Vergleichsstudie wurde gefunden oder eingeschlossen. Erfasst wurden u.a. Erythroid Response, Veränderungen im Hämoglobinspiegel, Transfusionsstatus und Lebensqualität.

Die erhobenen Daten zur Sicherheit von Darbepoetin alfa bei Patienten mit MDS stehen mit dem bekannten Sicherheitsprofil in Einklang. Im Zusammenhang mit MDS wurden keine neuen Sicherheits-signale beobachtet. Weitere Daten zur Langzeitsicherheit werden fortlaufend in der Nachbeobachtungsphase der Phase 3 Studie erhoben. In der Phase 2 Studie wurden auch mit ESA vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Es zeigte sich in der Phase 2 Studie folgendes Verhältnis für prior ESA Patienten: Patienten mit SAE (Serious Adverse Events) 34% vs. Patienten mit Major Erythroid Response nach 13 Wochen 26% und nach 53/55 Wochen 34%.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde eine randomisierte doppelblinde Phase 3 Studie, eine ein-armige Phase 2 Studie eingereicht. Die eingereichten Daten aus den zwei klinischen Studien (einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie und einer einarmigen Phase-II-Studie), in denen die Therapie mit Darbepoetin alfa als Behandlung einer MDS bedingten Anämie untersucht wurde, zeigen, dass ARANESP bei Patienten mit MDS der Risikogruppen «low» oder «intermediate-1» die Hb-Werte erhöhen und den Transfusionsbedarf reduzieren kann. Entsprechend den Angaben in der Publikation wurde in der Phase 3 Studie nur ein geringer Anteil Patienten mit del (5q) untersucht n (%): Placebo 2 (4.1%), Darbepoetin alfa 11 (11.3%). Aus den Informationen der Phase 2 Studie lässt sich nicht ableiten, wie hoch der Anteil der Patienten mit del (5q) war. Die erhobenen Daten zur Sicherheit von Darbepoetin alfa bei Patienten mit MDS stehen mit dem bekannten Sicherheitsprofil in Einklang. Im Zusammenhang mit MDS wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. In der doppelblinden placebokontrollierten Phase 3 Studie wurden nur ESA naive Patienten untersucht. Studienergebnisse der Phase 2 zeigen eine verstärkte Wirksamkeit in ESA naiven Patienten gegenüber mit ESA vorbehandelten Patienten. In der Phase 2 Studie wurden auch mit ESA vorbehandelte Patienten eingeschlossen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die 500 mcg und die 300 mcg Dosierungen sind in einer Einer-Packung verfügbar. Gleichermassen steht eine Vielzahl weiterer Dosierungen (je 10,20,30,40,50,60,80,100,150 mcg) in einer 4-er Packung zur Verfügung, die bei Bedarf ein präzises Einstellen potentieller tieferer benötigter Dosierungen ermöglichen.

Die Anfangsdosis beträgt 500 mcg Darbepoetin alfa einmal alle drei Wochen. Eine Erhöhung der Dosierung wird erreicht durch eine Verkürzung der Gabe: Die Dosis wird von 500 mcg alle drei Wochen auf 500 mcg alle zwei Wochen gesteigert. Eine Reduktion der Dosierung wird erreicht durch eine Reduktion der Dosis von 500 mcg auf 300 mcg und gegebenenfalls auf tiefere Dosierungen unter Einhalten des vorherigen Dosisabstands.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA: Die ZulassungsinhaberIn hat die Applikation zur Ergänzung der Indikation von ARANESP zur Behandlung von erwachsenen Anämie-Patienten mit myelodystplastischem Syndrom zurückgezogen.

Beurteilung ausländischer Institute

Beurteilung ausländischer HTA Behörden liegen nicht vor.

Medizinischer Bedarf

Die bevorzugte Alternative zur RBCT ist die Behebung der MDS-bedingten Anämie mittels ESA-Therapie. ESA können bei MDS-Patienten der Risikogruppen «low» bis «intermediate-1» angewendet werden, um die Notwendigkeit von Bluttransfusionen zu reduzieren und die Krankheitsprogression zu verzögern. ARANESP (Darbepoetin alfa) ist das einzige lang wirkende rekombinante humane Erythropoetin, das für die Behandlung von Anämie bei MDS-Patienten der Risikogruppen «low» bis «intermediate-1» zugelassen ist.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der Platz in der Therapie ist entsprechend Leitlinien klar definiert, der medizinischer Bedarf in der Schweiz ist gegeben, erforderliche Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

4. Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der **Hauptindikation** «Zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr.» für ARANESP:
- Der TQV wird auf Basis der kleinsten Packung und tiefsten Dosierung durchgeführt. Zur Berechnung des TQV wird die Dosisäquivalenz zwischen Internationalen Einheiten (IE) rHuEPO (Epotheta, Eprex und Recormon) zu Mikrogramm (mcg) Darbepoetin alfa (ARANESP) unter Verwendung des Konversions-faktors von 1:285 herangezogen.

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten pro äquimolare Dosis
ARANESP Amgen	Inj Lsg 10 mcg 4 Stk.	Fr. 92.24	3.5	Fr. 8.07
EpoTheta Teva	Inj Lös 1000 IE/0.5ml Fertspr 6 Stk	Fr. 49.04	1000	Fr. 8.17
Eprex Jansen Cilag	Inj Lös 1000 IE/0.5ml (Protecs) 6 Fertspr 0.500 ml	Fr. 55.42	1000	Fr. 9.24
Recormon Roche Pharma AG	Inj Lös 2000 E/0.3ml Fertspr 6 Stk	Fr. 108.67	1000	Fr. 9.06
			TQV-Niveau	Fr. 8.8219
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 100.82

- ohne Innovationszuschlag
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn am 08. Mai 2019 eingereichten Auslandspreisvergleichs mit Preisen aus A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK (vergleiche folgende Tabelle).

Für den APV der jeweiligen Packungen werden folgende Wechselkurse berücksichtigt:
Fr. 1.15 /Euro; Fr. 1.31 /GBP; Fr. 0.1549 /DKK; Fr. 0.1126 /SEK

Der FAP wird für die einzelnen Packungen in der Hauptindikation jeweils über die Bestimmung des TQV und APV für jede Packung bestimmt. Im Anschluss wird der Preis der Nebenindikation bestimmt und per Packung (in diesem Fall die 150 mcg, 300mcg, 500mcg) die Abweichung zum FAP der Hauptindikation für diese Packungen berechnet.

Um der vorhandenen Preis-Linearität nach wie vor Rechnung zu tragen und überlineare Preise zu vermeiden, hat das BAG zur Bestimmung des Senkungssatzes den Mittelwert der Differenz der neuen FAP zu den alten FAP der Berechnung der neuen Preise zugrunde gelegt.

Galen. Form / Dosierung	Packung	TQV-Preis [Fr.]	APV [Fr.]	Neuer FAP Hauptindikation	Differenz zu FAP alt	Lineare Preise Haupt-Indikation
Inj Lös 10 mcg	Fertspr 4 Stk	100.82	83.12	Fr. 91.97		Fr. 91.23
Inj Lös 20 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	201.50	164.10	Fr. 182.80	-0.292714657	Fr. 182.32
Inj Lös 30 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	302.46	247.97	Fr. 275.22	-0.841359471	Fr. 273.68
Inj Lös 40 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	403.27	327.14	Fr. 365.20	-0.543871061	Fr. 364.89
Inj Lös 50 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	504.09	411.47	Fr. 457.78	-1.015168747	Fr. 456.12
Inj Lös 60 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	604.91	494.28	Fr. 549.59	-0.73949242	Fr. 547.35
Inj Lös 80 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	806.54	657.5	Fr. 732.02	-0.693035269	Fr. 729.79
Inj Lös 100 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	1008.18	816.62	Fr. 912.40	-0.796982001	Fr. 912.24
Inj Lös 150 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	1'512.27	1'210.31	Fr. 1'361.29	-1.08208441	Fr. 1'368.36
Inj Lös 300 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	756.14	601.48	Fr. 678.81	-1.610427754	Fr. 684.19
Inj Lös 500 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	1'260.23	985.81	Fr. 1'123.02	-1.876359168	Fr. 1'140.31
				Mittelwert	-2.598564605	

Nebenindikation:

In der Nebenindikation «Zur Behandlung der Anämie bei erwachsenen Patienten mit geringem Transfusionsbedarf bei myelodysplastischen Syndromen der Risikogruppen low oder intermediate-1 und niedrigen endogenen Erythropoetin-Spiegeln» liegt kein Vergleichspräparat für einen TQV vor, da es sich bei ARANESP um die einzige bisher in der Indikation zugelassene Therapie zur Behandlung der Anämie bei erwachsenen Patienten mit geringem Transfusionsbedarf bei myelodysplastischen Syndromen der Risikogruppen low oder intermediate-1 und niedrigen endogenen Erythropoetin-Spiegeln handelt. **Daher ist es nicht möglich einen TQV durchzuführen.**

- zu Preisen von:

Präparat	Galen. Form / Dosierung	Packung	FAP	PP
ARANESP	Inj Lös 10 mcg	Fertspr 4 Stk	Fr. 91.23	Fr. 121.15
ARANESP	Inj Lös 20 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 182.32	Fr. 225.70
ARANESP	Inj Lös 30 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 273.68	Fr. 330.60
ARANESP	Inj Lös 40 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 364.89	Fr. 435.30
ARANESP	Inj Lös 50 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 456.12	Fr. 540.05
ARANESP	Inj Lös 60 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 547.35	Fr. 644.75
ARANESP	Inj Lös 80 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 729.79	Fr. 854.20
ARANESP	Inj Lös 100 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 912.24	Fr. 1'062.00
ARANESP	Inj Lös 150 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 1'368.36	Fr. 1'562.25
ARANESP	Inj Lös 300 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	Fr. 684.19	Fr. 801.85
ARANESP	Inj Lös 500 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	Fr. 1'140.31	Fr. 1'312.15

- mit einer Limitierung:

„Renale Anämie bei Niereninsuffizienz.

Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorpatienten/innen mit einem Hämoglobinwert von < 10.5 g/dl, bei welchen eine Chemotherapie über eine Mindestdauer von 2 Monaten vorgesehen ist.

Myelodysplastischen Syndrom der Risikogruppen low oder intermediate-1: Befristete Limitation bis 31.05.2021

Zur Behandlung der Anämie bei Erwachsenen Patienten ohne del (5q) mit geringem Transfusionsbedarf bei myelodysplastischen Syndromen der Risikogruppen low oder intermediate-1 und niedrigen endogenen Erythropoietin-Spiegeln (<500mU/ml). Zur Behandlung von Patienten mit bestehender Resistenz gegen oder Unverträglichkeit von Lenalidomid bei Erwachsenen Patienten mit del (5q) mit geringem Transfusionsbedarf bei myelodysplastischen Syndromen der Risikogruppen low oder intermediate-1 und niedrigen endogenen Erythropoietin-Spiegeln (<500mU/ml). Falls nach 13 Wochen kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abzubrechen.

Behandlung von Patienten mit del (5q) nur nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Krankenversicherer, nach vorheriger Konsultation des Vertrauensarztes.

Amgen Switzerland AG vergütet im Rahmen der Behandlung von Patienten bei myelodysplastischen Syndromen nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung ARANESP 11.57% des Fabrikabgabepreises. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu den Rückvergütungsbeträgen zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 6 Monaten nach Verabreichung erfolgen. "

- mit folgenden Auflagen:

Mit Befristung der neuen Indikation zum 31. Mai 2021 werden im Rahmen der Überprüfung der Befristung sowohl die Hauptindikation als auch die Nebenindikation im Jahr 2021 erneut überprüft. Damit wird die 3 jährliche Überprüfung der Aufnahmebedingungen in die SL (3JPÜ) im Jahr 2021 für ARANESP ausgesetzt. Die nächste 3JPÜ findet dann regulär im Jahr 2024 statt. Die Zulassungsinhaberin ist dazu aufgefordert vor Ablauf der Befristung rechtzeitig ein Dossier zur unbefristeten Aufnahme mit Daten zu TQV und APV der Hauptindikation als auch der Nebenindikation einzureichen. Sollten sich Änderungen in Wirksamkeit und Zweckmässigkeit ergeben sind auch diese Unterlagen vorgängig einzureichen.

5. Die Änderung/Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Mai 2021