



## **(17807) ARANESP, Amgen Switzerland AG**

### **Erweiterung der Limitierung von ARANESP per 1. August 2021**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

ARANESP wurde von Swissmedic 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-myeloidischen malignen Erkrankungen und unter einer Chemotherapie.*

Folgende Indikation wurde per 12. April 2018 von Swissmedic zugelassen (befristete Vergütung seit 1. Juni 2019):

- *«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 weiterhin wirksam:

Darbopoetin alfa ist ein gentechnologisch hergestelltes, hochgradig gereinigtes Glykoprotein. Es unterscheidet sich von rekombinantem humanem Erythropoetin durch den Einbau zusätzlicher Kohlenhydratreste.

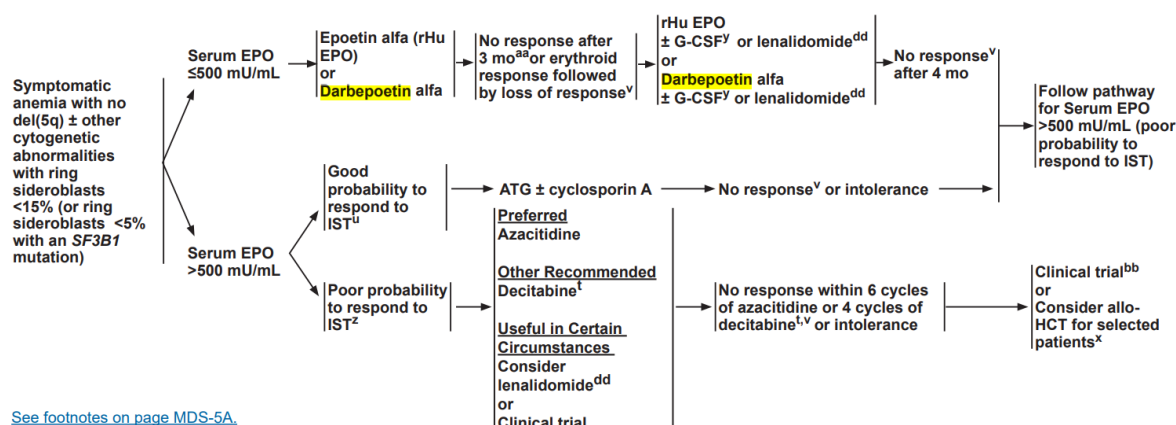
Erythropoetin ist der Hauptregulator der Erythropoese. Erythropoetin wird primär von der Niere gebildet und reguliert. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist die endogene Bildung von Erythropoetin vermindert. Darbopoetin alfa stimuliert die Erythropoese durch denselben Mechanismus wie das endogene Hormon.

#### **Studie 1**

Seit der letzten Beurteilung durch das BAG im Mai 2019 hat es keine Änderungen in der Wirksamkeit gegeben.

## Medizinische Leitlinien

### NCCN-Guidelines Version 3.2021 – 15. Januar 2021



### ESMO clinical practice guidelines for diagnosis treatment and follow-up (Myelodysplastic syndromes). November 2020

**First-line treatment of anaemia in lower-risk MDS. Patients without del(5q): ESAs.** ESAs, i.e. recombinant EPO or darbepoetin (DAR), remain the first choice treatment of anaemia in most lower-risk MDS without del(5q).<sup>88</sup> Weekly doses of 30 000-80 000 units of EPO or 150-300 mg of DAR injection yield 40%-60% erythroid responses according to IWG 2006 response criteria<sup>55</sup> when the baseline EPO level is low (<200-500 U/l) and transfusion requirement is absent or limited since low baseline serum EPO level and low or no RBC transfusion requirement are the two main prognostic factors of response to ESAs [1, A].<sup>86,88-90,92,93</sup> Efficacy of ESAs can be improved by the addition of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF),<sup>90,94</sup> but there are no data showing that one ESA is superior to another. Only one ESA, i.e. EPO alpha (and its biosimilars), is formally approved by the EMA for lower-risk MDS patients with serum EPO levels below 200 U/l.<sup>92</sup> Responses to ESA occur within 8-12 weeks of treatment. Median duration of response is 20-24 months.

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien vor. Ein systematischer Review und daraus folgende Meta-Analysen zur Darbepoetin-Nutzung 12 und 24 Wochen nach Behandlungsstart in MDS Patienten wurden 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.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Seit der letzten Beurteilung durch das BAG im Mai 2019 hat es keine Änderungen in der Wirksamkeit und der Sicherheit gegeben.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen weiterhin erfüllt:

#### 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

Seit der letzten Beurteilung durch das BAG im Mai 2019 hat es keine Änderungen bezüglich der Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden gegeben

## Beurteilung ausländischer Institute

Beurteilung ausländischer HTA Behörden liegen weiterhin 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

Seit der letzten Beurteilung durch das BAG im Mai 2019 hat es keine Änderungen in der Zweckmässigkeit gegeben.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung per 1. August 2021  
Für alle Dosierungen von ARANESP:  
**„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.“

### ***Für alle Dosierungen von ARANESP:***

### **„Myelodysplastisches Syndrom der Risikogruppen low oder intermediate-1: Befristete Limitation bis 31.05.2024**

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 20.55% 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.“,

- ohne Auflagen in der Hauptindikation,
- mit folgenden Auflagen in der Nebenindikation:
  - 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 20.55% 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.

- Die ZulassungsinhaberIn reicht dem BAG rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Gesuch um Änderung der Limitierung (GÄL) ein. Im Rahmen dieses GÄL werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Änderung der Limitierung wird die befristete Limitierung von ARANESP nicht mehr in der SL aufgeführt werden.,
- 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 Konversionsfaktors von 1:285 herangezogen.

Präparat	gal. Form	Dosis [je Einheit]	Einheit	Dosis pro Packung	Packungsgrösse	FAP	Äquimolare Dosis	IE pro Packung	Therapiekosten pro 1000 IE
Recormon	Inj Lös 2000 IE / 03 ml/ FS; 10 Fertspr 0.500 ml	2000	IE	12000	6	108.67	1000	12000	9.055833333
EpoTheta Teva	Inj Lös 1000/0.5ml 6 Fertspr 0.500 ml	1000	IE	6000	6	49.04	1000	6000	8.173333333
Eprex	Inj Lös 1000/0.5ml 6 Fertspr 0.500 ml	1000	IE	6000	6	55.42	1000	6000	9.236666667
Aranesp	Inj Lös 10 mcg / FS 4 Stk	10	mcg	40	4	91.23	3.5	11400	8.002631579
								TQV-Niveau	8.821944444
								TQV-Preis	100.8222222

Die TQV-Preise für die anderen Packungsgrössen und Dosierungen von ARANESP werden entsprechend dem TQV-Preis von ARANESP 10 mcg 4 Fertigspritzen linear berechnet:

Galen. Form / Dosierung	Packung	TQV (FAP)
Inj Lös 10 mcg	Fertspr 4 Stk	CHF 100.82
Inj Lös 20 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 201.64
Inj Lös 30 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 302.47
Inj Lös 40 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 403.29
Inj Lös 50 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 504.11
Inj Lös 60 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 604.93
Inj Lös 80 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 806.58
Inj Lös 100 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 1008.22
Inj Lös 150 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 1512.33
Inj Lös 300 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	CHF 756.17
Inj Lös 500 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	CHF 1260.28

- ohne Innovationszuschlag,
  - unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 15. Februar 2021 und 04. Mai 2021 mit Preisen aus A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK. Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.07/Euro; Fr. 1.20 /GBP; Fr. 0.1436 /DKK; Fr. 0.1021/SEK.
- Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

Galen. Form / Dosierung	Packung	APV (FAP)
Inj Lös 10 mcg	Fertspr 4 Stk	CHF 69.51
Inj Lös 20 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 136.57
Inj Lös 30 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 206.00
Inj Lös 40 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 271.70
Inj Lös 50 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 341.52
Inj Lös 60 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 410.31
Inj Lös 80 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 546.07
Inj Lös 100 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 678.57
Inj Lös 150 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	CHF 1006.18
Inj Lös 300 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	CHF 500.42
Inj Lös 500 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	CHF 819.62

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu einem FAP von:

Galen. Form / Dosierung	Packung	TQV-Preis [CHF]	APV (FAP) [CHF]	Wirtschaftlicher FAP Hauptindikation [CHF]
Inj Lös 10 mcg	Fertspr 4 Stk	100.82	69.51	<b>85.17</b>
Inj Lös 20 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	201.64	136.57	<b>169.11</b>
Inj Lös 30 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	302.47	206.00	<b>254.23</b>
Inj Lös 40 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	403.29	271.70	<b>337.49</b>
Inj Lös 50 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	504.11	341.52	<b>422.82</b>
Inj Lös 60 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	604.93	410.31	<b>507.62</b>
Inj Lös 80 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	806.58	546.07	<b>676.32</b>
Inj Lös 100 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	1'008.22	678.57	<b>843.40</b>
Inj Lös 150 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	1'512.33	1'006.18	<b>1'259.26</b>
Inj Lös 300 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	756.17	500.42	<b>628.29</b>
Inj Lös 500 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	1'260.28	819.62	<b>1'039.95</b>

- 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.

Das BAG sieht daher vor, den Rückvergütungssatz über den APV zu bestimmen. Der APV liegt unterhalb des wirtschaftlichen Preises in der Hauptindikation. Zur Berechnung der Rückvergütung in der Nebenindikation wird per gebräuchliche Packung (in diesem Fall die 150 mcg, 300mcg,

500mcg) die Abweichung zum FAP der Hauptindikation für diese Packungen berechnet. Entsprechend werden für die Nebenindikation von ARANESP die mittlere Abweichung der Differenz zwischen FAP in der Hauptindikation und APV für die gebräuchlichsten Packungen in der Nebenindikation bestimmt und die prozentuale Rückvergütung bestimmt.

Galen. Form / Dosierung	Packung	Wirtschaftlicher FAP Hauptindikation [CHF]	APV (FAP)	Differenz zu APV (gebräuchlichste Packg. Nebenindikation)
Aranesp				
Inj Lös 150 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	1'259.26	1'006.18	- 20.09731
Inj Lös 300 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	628.29	500.42	- 20.35249
Inj Lös 500 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	1'039.95	819.62	- 21.18651
		Mittelwert		-20.54544

- Die prozentuale Rückvergütung in der Nebenindikation beträgt **20.55%**.
- zu Preisen von:

Galen. Form / Dosierung	Packung	FAP	PP
Inj Lös 10 mcg	Fertspr 4 Stk	Fr. 85.17	Fr. 114.20
Inj Lös 20 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 169.11	Fr. 210.55
Inj Lös 30 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 254.23	Fr. 308.25
Inj Lös 40 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 337.49	Fr. 403.85
Inj Lös 50 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 422.82	Fr. 501.80
Inj Lös 60 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 507.62	Fr. 599.15
Inj Lös 80 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 676.32	Fr. 792.80
Inj Lös 100 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 843.40	Fr. 984.60
Inj Lös 150 mcg m Nadelschutz	Fertspr 4 Stk	Fr. 1'259.26	Fr. 1'442.60
Inj Lös 300 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	Fr. 628.29	Fr. 737.70
Inj Lös 500 mcg m Nadelschutz	Fertspr 1 Stk	Fr. 1'039.95	Fr. 1'202.05

## 5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Mai 2024