



(19301, 20638) STELARA, Janssen-Cilag AG

Änderung der Limitierung per 1. Juli 2017

1 Zulassung Swissmedic

Die neue Indikation von STELARA wurde von Swissmedic per 2. Juni 2017 wie folgt zugelassen:

„STELARA ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque- Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien oder PUVA nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

STELARA ist als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist. STELARA verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis.

STELARA ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn indiziert, bei denen konventionelle Therapien oder die Behandlung mit einem TNF α -Antagonisten ungenügend angesprochen haben, nicht mehr ansprechen, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 (Morbus Crohn: UNITI-1) – Feagan B. et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease N Engl J Med 2016;375:1946-60

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Patienten hatten auf eine Anti-TNF α -Vortherapie entweder nicht angesprochen oder diese nicht vertragen. 741 Patienten wurden in der Studie randomisiert.

Die Patienten erhielten in der Anfangsphase (Woche 0) eine IV à 130 mg Ustekinumab, 6 mg Ustekinumab pro KG oder Placebo. In der Hauptphase (Patienten mit einer Antwort auf Ustekinumab): s.c. Injektion von 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen, s.c. Injektion von 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo bis Woche 40.

Der Prozentanteil der Patienten, die eine Antwort in Woche 6 hatten, war signifikant höher in der Gruppe, welche Ustekinumab mit einer Dosierung von 130 mg oder 6 mg/KG hatten gegenüber der Placebo-Gruppe.

	Placebo (n=247)	Ustekinumab 130 mg (n=245)	Ustekinumab 6 mg/KG (n=249)	Kommentar
Klinisches Ansprechen Woche 6*	21.5%	34.3% ^a	33.7% ^b	^a zu Placebo: 95%KI 5.0 bis 20.7; p=0.002 ^b zu Placebo 95%KI 4.5 bis 20.1; p=0.003

*Klinisches Ansprechen (primärer Endpunkt) definiert als Reduzierung des CDAI-Scores um ≥ 100 Punkte oder als CDAI-Score < 150 in Woche 6

Studie 2 (Morbus Crohn: UNITI-2) – Feagan B. et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease N Engl J Med 2016;375:1946-60

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Patienten hatten mindestens eine gescheiterte herkömmliche Therapie (Kortikosteroide oder Immunmodulatoren [Azathioprin, Mercaptopurin oder Methotrexat]) und entweder noch gar keine Anti-TNF α -Vortherapie (68.6%) oder aber eine durchgeführt Vortherapie, welche nicht gescheitert ist (31.4%). 628 Patienten wurden in der Studie randomisiert.

Die Intervention ist wie bei der Studie 1.

Der Patientenanteil, die eine Antwort in Woche 6 hatten, war signifikant höher in der Gruppe, welche Ustekinumab mit einer Dosierung von 130 mg oder 6 mg/KG hatten gegenüber der Placebo-Gruppe.

	Placebo (n=209)	Ustekinumab 130 mg (n=209)	Ustekinumab 6 mg/KG (n=209)	Kommentar
Klinisches Ansprechen Woche 6*	28.7%	51.7% ^a	55.5% ^b	^a zu Placebo: 95%KI 13.8 bis 32.1; p<0.001 ^b zu Placebo 95%KI 17.7 bis 35.9; p<0.001

*Klinisches Ansprechen definiert als Reduzierung des CDAI-Scores um ≥ 100 Punkte oder als CDAI-Score < 150 in Woche 6.

Studie 3 (Morbus Crohn: IM-UNITI) – Feagan B. et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease N Engl J Med 2016;375:1946-60

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Patienten, welche die UNITI-1 oder UNITI-2 abgeschlossen haben, durften an der IM-UNITI Hauptphase teilnehmen. 397 Patienten wurden in der Studie randomisiert

Die Patienten erhielten in der Hauptphase (Patienten mit einer Antwort auf Ustekinumab) eine s.c. Injektion von 90 mg Ustekinumab alle 8 Wochen, s.c. Injektion von 90 mg Ustekinumab alle 12 Wochen oder Placebo bis Woche 40.

Der Patientenanteil, die eine Remission in Woche 44 hatten, war in der Ustekinumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo signifikant höher.

	Placebo (n=131)	Ustekinumab 90 mg alle 8 Wochen (n=128)	Ustekinumab 90 mg alle 12 Wochen (n=129)	Kommentar
Klinische Remission in Woche 44*	35.9%	53.1% ^a	48.8% ^b	^a zu Placebo: 95%CI 5.3 bis 29.2; p=0.005 ^b zu Placebo 95%CI 1.1 bis 24.9; p=0.04

*Klinische Remission (primärer Endpunkt) in Woche 44 definiert als CDAI-Score < 150 Punkte.

Der Patientenanteil mit einer klinischen Antwort in Woche 44 war signifikant höher in den Ustekinumab-Gruppen (8 oder 12 Wochen Intervall) im Vergleich zu Placebo.

Die Remissionsrate in Woche 44 war signifikant höher bei Patienten, die alle 8 Wochen mit Ustekinumab behandelt wurden (aber nicht jene, die eine Behandlung alle 12 Wochen erhielten) als bei den Patienten, die Placebo erhielten.

Die Rate der Kortikosteroid freie Remission in Woche 44 war signifikant höher in der Gruppe, welche eine Behandlung alle 8 Wochen, aber nur nominal höher in der Gruppe, welche eine Behandlung alle 12 Wochen erhielten, gegenüber Placebo. Die absolute Zwischengruppen Differenz für die Subgruppe der Patienten, welche die Kriterien des primären und sekundären Nichtansprechens zu TNF α -Antagonisten oder welche unakzeptable Nebenwirkungen aufwiesen (44.8% der primären Population der UNITI-1) war ähnlich aber nicht signifikant zu jener Population eingeschlossen in der Analyse des primären Endpunktes (Patienten von UNITI-1 und UNITI-2).

Sicherheit/Verträglichkeit:

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (>5%) im kontrollierten Teil der klinischen Psoriasis-, Psoriasis-Arthritis und Morbus Crohn Studien zu STELARA waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Die meisten dieser Ereignisse wurden als leicht eingestuft und ein Absetzen der Therapie war nicht erforderlich. Insgesamt war das Sicherheitsprofil von STELARA bei Patienten mit Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und Morbus Crohn ähnlich.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Gemäss der Fachinformation wird empfohlen die Behandlung mit einer intravenösen Einzeldosis STELARA, die auf das Körpergewicht abgestimmt ist, zu beginnen.

Körpergewicht des Patienten zum Dosierungszeitpunkt	Dosis	Anzahl an STELARA 130 mg Durchstechflaschen
≤55 kg	260 mg	2
>55 kg bis ≤85 kg	390 mg	3
>85 kg	520 mg	4

Nach 8 Wochen folgt die erste subkutane Dosis von 90 mg. Patienten, die auf die subkutane Gabe von 90 mg alle 12 Wochen unzureichend ansprechen, profitieren möglicherweise von einer Steigerung der Dosierungshäufigkeit auf alle 8 Wochen. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit STELARA angesprochen haben, können Kortikosteroide entsprechend reduziert oder abgesetzt werden.

Für die neuen Indikationen braucht es eine neue Dosierungsform:

- Eine 130 mg Durchstechflasche zur Herstellung einer Infusionslösung für die Induktionstherapie des Morbus Crohn

Medizinischer Bedarf

Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Für Patienten mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität sind konventionelle Therapien schnell nicht mehr ausreichend. Die TNF α -Inhibitoren haben das Behandlungsspektrum zwar deutlich erweitert, sind aber nur in einem Teil der Patienten wirksam, von denen einige im Laufe der Therapie nicht mehr ansprechen. Zudem ist bei Versagen auf TNF α -Inhibitoren das Ansprechen auf einen zweiten TNF α -Inhibitor deutlich geringer.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG die Grundlagen zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Zweckmässigkeit des Arzneimittels, des therapeutischen Quervergleichs und des Innovationszuschlags sowie den durchschnittlichen Fabrikabgabepreis der Referenzländer.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Durchschnittlicher Fabrikabgabepreis der Referenzländer: Fertigspritze 45 mg/ml: Fr. 3'303.84, Fertigspritze 90 mg/ml: Fr. 3'304.02, Durchstechflasche 130 mg: Fr. 3'291.40

- Mit einer Limitierung:
„Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen UVB und PUVA oder eine der folgenden drei systemischen Therapien (Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) keinen therapeutischen Erfolg gezeigt haben. Falls vor der 3. Injektion kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abzubrechen.“

Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist.

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, bei denen konventionelle Therapien oder die Behandlung mit einem TNF α -Antagonisten ungenügend angesprochen haben, nicht mehr ansprechen, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden. Eine Verkürzung des Dosierungsintervalls auf acht Wochen bei Patienten mit hoher mukosaler und systemischer Entzündungsaktivität sowie eine Weiterbehandlung mit STELARA von einem Jahr bedürfen der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Gastroenterologie, Dermatologie oder Rheumatologie oder Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.“

- Aufgrund des Preisvergleiches in der Hauptindikation Psoriasis mit COSENTYX, ENBREL, HUMIRA und TALTZ und einem TQV in der Indikation Morbus Crohn mit ENTYVIO, HUMIRA, CIMZIA und REMICADE auf der Grundlage der Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Der TQV (Hauptindikation) beträgt Fr. 4'216.36
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Fertigspritze 45 mg/ml	Fr. 3'441.44	Fr. 3'773.50
Fertigspritze 90 mg/ml	Fr. 3'441.44	Fr. 3'773.50
Durchstechflasche 130 mg	Fr. 3'441.44	Fr. 3'773.50

5 Die Änderung der Limitation ist befristet bis zum 30. Juni 2020