



(20636) OLUMIANT, Eli Lilly (Suisse) SA

Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2017

1 Zulassung Swissmedic

OLUMIANT (Baricitinib) wurde von Swissmedic per 19. Juni 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Olumiant ist indiziert als Kombinationstherapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs) einschliesslich Methotrexat (MTX) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA), die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen. Bei Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn eine Behandlung mit MTX nicht angebracht ist, darf Olumiant als Monotherapie angewendet werden.

In zuvor unbehandelten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA wurde die Wirksamkeit von Olumiant als Monotherapie oder in Kombination mit MTX nachgewiesen (siehe „Eigenschaften/Wirkungen“).

Olumiant hat in Kombination mit Methotrexat eine Reduktion der Progressionsrate mittels Röntgenuntersuchung gemessener Gelenkschäden und eine Verbesserung der körperlichen Funktion gezeigt.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel Olumiant (Baricitinib) ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen primär in Kombination mit Methotrexat befristet wirksam bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA), die auf eine Behandlung mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) einschliesslich Methotrexat nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen:

Studie 1 (RA-BEAM) – Taylor PC et al, Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis, in: N Engl J Med. 2017 Feb 16; 376(7): 652-662

In dieser randomisierten, dreiarmligen, doppelblinden, doppelt-dummy, placebo- und aktivkontrollierten Phase-III-Studie über 52 Wochen bei Patienten (N=1307) mit aktiver rheumatoider Arthritis und inadäquatem Ansprechen auf Methotrexat (MTX) wurde Placebo versus Baricitinib (1mal täglich 4mg) versus Adalimumab (40mg subkutan alle 14 Tage) verglichen. Als Backgroundtherapie erhielten die Patienten Methotrexat.

Mit Baricitinib 4mg konnte der Anteil an Patienten mit einer ACR20 response¹ in Woche 12 (=primärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht werden (70% vs. 40%, p < 0.001).

Im sekundären Endpunkt radiographische Progression des Gelenkschadens vom Ausgangswert (baseline) bis zu Woche 24, bestimmt mittels van der Heijde modification of the total Sharp score (mTSS, Bereich von 0 – 448, höhere Scores entsprechen einem grösseren Schaden) konnte eine statistisch signifikante Reduktion des strukturellen Gelenkschadens für Baricitinib im Vergleich zu Placebo und für

¹ 20% Verbesserung gemäss Kriterien des American College of Rheumatology (ACR20 response)

Adalimumab im Vergleich zu Placebo gezeigt werden, wobei die Mehrheit der Patienten keine oder eine geringe Veränderung im Ausreisser-getriebenen mTSS-Score aufwiesen.

Mit Baricitinib erreichte ein statistisch signifikant höherer **Anteil an Patienten** eine **Remission** gemäss SDAI (simplified disease activity index, Score von 0.1-86, wobei ein Score von ≤ 3.3 als Remission definiert wird und ein höherer Score einer grösseren Krankheitsaktivität entspricht, sekundärer Endpunkt) bis Woche 12 gegenüber Placebo.

Vergleich von Baricitinib mit Adalimumab:

Bezüglich Δ ACR20 und Δ DAS28-CRP²-Verbesserung in Woche 12 war Baricitinib (1mal täglich 4mg) gegenüber Adalimumab (40mg subkutan alle 14 Tage) überlegen (superior, dh. untere Grenze des CI $> 0\%$): Unterschied in der ACR20-Ansprechrates zwischen Baricitinib und Adalimumab 8.4 (95% CI 1.7-15.1, $p=0.014$), Unterschied in DAS28-CRP -0.28 (95% CI -0.44, -0.12, $p=0.001$).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen Baricitinib und Adalimumab zeigten sich bezüglich SDAI-Remission, DAS28-hsCRP (<2.6) und Δ mTSS in Woche 24.

Studie 2 (RA-BUILD) – Dougados M et al, Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study, in: Ann Rheum Dis. 2017 Jan; 76(1): 88-95

In dieser randomisierten, doppelblinden, dreiarmligen, placebokontrollierten Phase-III-Studie über 24 Wochen bei biologisch (biotechnologischen) DMARD (bDMARD)-naiven Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, welche auf mindestens ein konventionelles, synthetisches DMARD (csDMARDs) unvollständig angesprochen haben oder intolerant sind, wurde Placebo versus Baricitinib 1mal täglich 2mg versus Baricitinib 1mal täglich 4mg verglichen (N=684).

Mit Baricitinib 4mg konnte der Anteil an Patienten mit einer ACR20 response in Woche 12 (=primärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht werden (62% vs. 39%, $p \leq 0.001$).

Die Studienautoren stufen die Placebo-Ansprechrates als relativ hoch ein.

Mit Baricitinib 2mg und Baricitinib 4mg konnte ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine Remission gemäss SDAI bis Woche 12 (ein sekundärer Endpunkt) gegenüber Placebo erreichen.

Studie 3: (RA-BEACON) – Genovese MC et al, Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis, in: N Engl J Med. 2016 Mar 31; 374(13): 1243-52

In dieser randomisierten, doppelblinden, dreiarmligen, placebokontrollierten Phase-III-Studie über 24 Wochen bei Patienten (N=527) mit aktiver rheumatoider Arthritis wurde Placebo versus Baricitinib 1mal täglich 2mg versus Baricitinib 1mal täglich 4mg verglichen. Alle Patienten erhielten eine Basistherapie mit csDMARDs

Die eingeschlossenen Patienten waren bezüglich TNF- α -Blocker *refraktär* (die Patienten hatten vorgängig ≥ 1 TNF- α -Blocker erhalten und die TNF- α -Behandlung entweder aufgrund Nichtansprechen nach drei oder mehr Monaten oder inakzeptablen Nebenwirkungen abgebrochen).

Mit Baricitinib 4mg konnte der Anteil an Patienten mit einer ACR20 response in Woche 12 (=primärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant erhöht werden (55% vs. 27%, $p < 0.001$).

Mit Baricitinib 4mg konnte der Anteil an Patienten mit einer Remission gemäss SDAI bis Woche 12 (ein sekundärer Endpunkt) gegenüber Placebo nicht erhöht werden.

Studie 4: (RA-BEGIN) – Fleischmann R et al, Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment, in: Arthritis Rheumatol. 2017 Mar; 69(3): 506-517

In dieser randomisierten, doppelblinden, doppelt-dummy, dreiarmligen, aktivkontrollierten Phase-III-Studie über 52 Wochen bei csDMARD-naiven (bis zu drei Dosen MTX pro Woche waren erlaubt), bDMARD-naiven Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, welche auf mindestens ein konventionelles, synthetisches DMARD unvollständig angesprochen haben oder intolerant sind, wurde Methotrexat (orale Gabe, (7.5-10mg-)>20mg 1mal wöchentlich) versus Baricitinib 1mal täglich 4mg (Monotherapie) versus Baricitinib 1mal täglich 4mg plus Methotrexat verglichen (N=588).

² DAS28-CRP: disease activity score für 28 Gelenke unter Einbezug von hochsensitivem CRP)

Die mediane Dauer der Erkrankung betrug bei Studieneinschluss 0.2 Jahre und >91 % der Patienten waren DMARD-naive (8% erhielten limitierte Dosen von MTX). Die eingeschlossenen Patienten litten an aktiver Erkrankung mit einem Durchschnitt von 27 von 68 empfindlichen Gelenken und 16 von 66 geschwollenen Gelenken und einem mittleren HAQ-DI score³ von 1.6 und radiographischem Nachweis von Gelenkerosion (65% der Patienten).

Das primäre Studienziel wurde erreicht: Die ACR-Response-Rate in Woche 24 betrug für Baricitinib 77% und für MTX Monotherapie 62% ($p \leq 0.001$ für Nichtunterlegenheit). Baricitinib Monotherapie zeigte sich in Woche 24 gegenüber MTX Monotherapie knapp überlegen ($p \leq 0.01$). Verglichen mit MTX Monotherapie war sowohl Baricitinib Monotherapie als auch Baricitinib-MTX-Kombinationstherapie bezüglich ACR-Response statistisch signifikant überlegen. Baricitinib Monotherapie und Baricitinib-MTX-Kombinationstherapie erzielten verglichen mit MTX-Monotherapie eine statistisch signifikante Verbesserung des DAS28-CRP, des HAQ-DI und der SDAI-Remission. Was die Progression (change in SHS⁴) anbelangt, so erzielte nur die Kombinationstherapie Baricitinib-MTX einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt verglichen mit MTX-Monotherapie. Aufgrund mangelnder Power können keine schlüssigen Vergleiche gezogen werden für Baricitinib Monotherapie versus Baricitinib-Kombinationstherapie.

Die hohe Screening-Fehlerrate von rund 50% reduziert die externe Validität der Studie. Die Limitierung der MTX-Dosierung auf 20mg / Woche widerspricht der klinischen Praxis, wonach bei inadäquatem Ansprechen auf MTX die Dosierung angepasst bzw. erhöht werden kann. Es sind deshalb keine Aussagen möglich, ob mit der Möglichkeit zur MTX-Dosisanpassung MTX nichtunterlegen oder überlegen im Vergleich zur Baricitinib-Monotherapie gewesen wäre.

Sicherheit/Verträglichkeit

In der RA-BEAM-Studie zeigte sich folgendes Bild:

Woche 0-52 für Baricitinib	Baricitinib Anzahl Fälle (%)	Adalimumab Anzahl Fälle (%)	Placebo 0-Woche 24
Serious adverse event	38 (8%)	13 (4%)	22 (5%)
Therapieabbruch wegen adverse event	36 (7%)	13 (4%)	17 (3%)
Infektionen (u.a. Herpes simplex und Herpes Zoster)	233 (48%)	145 (44%)	134 (27%)
Neutrophile (LSM change from baseline) per mm ³	-1230 ± 90	-1500 ± 110	-300 ± 100
Platelet counts (LSM change from baseline) per mm ³	13'000 ± 3000	-36'000 ± 4000	-8'000 ± 3000
Creatininphosphokinase IU/Liter	67 ± 4	18 ± 6	5 ± 4
LDL-Cholesterin mg/dl	18 ± 1	8 ± 2	-3 ± 01
HDL-Cholesterin mg/dl	8 ± 0.6	3.6 ± 0.8	-0.1 ± 0.6

In der genehmigten Fachinformation bestehen Warnhinweise zu Infektionen, Tuberkulose, Virusreaktivation (Screening auf Virus-Hepatitis), hämatologische Auffälligkeiten, Impfungen (Daten zum Ansprechen auf Lebendimpfstoffe und inaktivierte Impfstoffe fehlen), Lipiden, Anstiege der hepatischen Transaminasen, Tumorerkrankungen. Das Interaktionspotenzial ist beachtlich. Swissmedic verlangt zusätzlich zur Umsetzung des EU-RMP die Abgabe von Warnhinweiskarten an Patienten durch die behandelnden Spezialisten.

³ HAQ-DI-Score: Health Assessment Questionnaire-Disability Index

⁴ SHS: Sharp-van der Heijde Scoring method

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Folgende Packungsgrössen sollen angeboten werden:

- Olumiant 28 Filmtabletten zu 2mg
- Olumiant 28 Filmtabletten zu 4mg

Bei Patienten, welche mit Baricitinib 4mg einmal täglich eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht haben, kann eine Erhaltungsdosis von 2mg ausreichend sein (vgl. Fachinformation, Rubrik Dosierung/Anwendung).

Medizinischer Bedarf

Nach wie vor besteht ein medizinischer Bedarf für wirksame Behandlungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, welche mit csDMARDs und trotz vorgängiger Behandlung mit verschiedenen bDMARDs eine inadäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität erreichen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Als Kombinationstherapie mit konventionellen, synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARDs) einschliesslich Methotrexat (MTX) bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die auf eine Behandlung mit einem konventionellen DMARDs nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Der Einsatz von Baricitinib in Monotherapie nach Nichtansprechen oder Unverträglichkeit auf csDMARDs bleibt Patienten vorbehalten, welche nachweislich Methotrexat nicht vertragen haben oder welche eine Kontraindikation für Methotrexat aufweisen. Die Therapie bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.“
- Aufgrund des Preisvergleiches mit Humira, Cimzia, Simponi, Actemra, Orencia, Xeljanz auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten berechnet anhand der Kurkosten für 5 Jahre: (TQV-Niveau = Fr. 1'345.21).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 1'065.97), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Schweden, Österreich. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1452, 1 GBP = Fr. 1.26, 1 EUR = Fr. 1.08, 1 SEK = Fr. 0.1124.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
OLUMIANT 2mg, 28 Filmtabletten	Fr. 1'205.59	Fr. 1'383.75
OLUMIANT 4mg, 28 Filmtabletten	Fr. 1'205.59	Fr. 1'383.75

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. August 2019.