



(20636) OLUMIANT, Eli Lilly (Suisse) SA

Erweiterung der Limitierung von OLUMIANT mit Wiedererwägungsverfügung per 1. April 2021

1 Zulassung Swissmedic

OLUMIANT 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 haben.

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.“

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

„Atopische Dermatitis

OLUMIANT ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD), wenn eine Therapie mit topischen Medikamenten keine angemessene Krankheitskontrolle ermöglicht oder nicht empfohlen wird.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Baricitinib ist ein selektiver und reversibler Inhibitor von Janus-Kinasen (JAK), mit höherer Selektivität für JAK 1 und JAK 2. In Tests mit isolierten Enzymen hemmte Baricitinib die Aktivität JAK1, JAK2, Tyrosin Kinase 2 und JAK3 mit IC50 Werten von 5.9, 5.7, 53 bzw. > 400 nM.

Die Janus-Kinasen sind Enzyme, die intrazelluläre Signale von Rezeptoren auf der Zelloberfläche für verschiedene Zytokine und Wachstumsfaktoren, die an der Hämatopoese, der Entzündung und der Immunfunktion beteiligt sind, weiterleiten. Innerhalb der intrazellulären Signalkaskade werden STATs (signal transducers and activators of transcription) von JAKs phosphoryliert und aktiviert, welches die

Genexpression in der Zelle aktiviert. Baricitinib moduliert diese Signalkaskade durch die Hemmung der enzymatischen Aktivität von JAK1 und JAK2, welches die Phosphorylierung und Aktivierung der STATs vermindert.

Die atopische Dermatitis (AD) stellt eine chronische, oft schubweise verlaufende, entzündliche Hauterkrankung dar, die sich mit ekzematösen Hautveränderungen manifestiert und von starkem Juckreiz begleitet ist. Die Pathogenese der AD beruht auf einer genetischen Disposition, die sowohl die Hautbarrierefunktion als auch die Entzündung vom T Helfer 2-Typ determiniert. Die in der Haut ablaufende Entzündung verschlechtert wiederum die Barrierefunktion. Zusätzlich zu genetischen Faktoren beeinflussen Umweltfaktoren die Hautbarriere und Entzündung.

Die AD wird je nach Schweregrad nach einem Stufenschema behandelt beginnend mit wirkstofffreier topischer Basistherapie. Als nächste Stufe werden niedrig potente topische Glucokortikoide (TCS) und/oder topische Calcineurininhibitoren zusätzlich eingesetzt, in der dritten Stufe höher potenten TCS und/oder topische Calcineurininhibitoren. Erst bei persistierendem, schwer ausgeprägtem Ekzem, das mit topischen Massnahmen alleine nicht ausreichend behandelt werden kann, werden systemische immunmodulierende Therapeutika wie Dupilumab oder Cyclosporin eingesetzt.

Studie 1

Simpson EL et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. Br J Dermatol. 2020 Aug;183(2):242-255

Die zwei unabhängigen Studien BREEZE AD1 UND BREEZE AD2 werden in dieser Publikation zusammengefasst.

Es handelt sich um multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studien über einen Zeitraum von 16 Wochen. Es wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit einer AD-Diagnose seit ≥ 12 Monaten eingeschlossen, deren EASI-Score ≥ 16 und deren vIGA-AD-Score ≥ 3 betrug sowie $\geq 10\%$ der Körperoberfläche betroffen waren. Innerhalb der letzten 6 Monate vor Screening lagen dokumentierte inadäquate Reaktionen auf topische Therapien oder kein Ansprechen auf systemische immunsuppressive Therapien vor. Ausgeschlossen wurden Patienten mit anderen Hauterkrankungen, einem Ekzema herpeticatum (EH) innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening oder zwei oder mehr Episoden des EH, einer VTE oder ein MACE innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening, klinisch signifikanten Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Randomisierung sowie selektierte Labor-Abnormalitäten.

Als Intervention wurde das Arzneimittel einmal täglich eingenommen: Placebo : Baricitinib 1mg : Baricitinib 2mg : Baricitinib 4mg im Verhältnis 2:1:1:1.

Die Probanden teilten sich wie folgt auf die einzelnen Gruppen auf:

BREEZE AD1				BREEZE AD2			
Placebo	Bari. 1mg	Bari. 2mg	Bari. 4mg	Placebo	Bari. 1mg	Bari. 2mg	Bari. 4mg
249	127	123	125	244	125	123	123

Als primärer Endpunkt wurde das Erreichen des vIGA von 0 oder 1 erfasst:

	PBO	Bari 1mg	Bari 2mg	Bari 4mg
BREEZE-AD1	(N=249)	(N=127)	(N=123)	(N=125)
vIGA-AD 0 oder 1, % (n)	4.8% (12)	11.8% (15)	11.4% (14)	16.8% (21)
95% KI	2.8%, 8.2%	7.3%, 18.6%	6.9%, 18.2%	11.3%, 24.3%
p-Wert vs. Placebo		0.014	0.02	<0.001
OR (95% KI) vs. Placebo		2.7 (1.2, 6.0)	2.6 (1.2, 5.8)	4.1 (1.9, 8.7)

	PBO	Bari 1mg	Bari 2mg	Bari 4mg
BREEZE-AD2	(N=244)	(N=125)	(N=123)	(N=123)
vIGA-AD 0 oder 1, % (n)	4.5% (11)	8.8% (11)	10.6% (13)	13.8% (17)
95% KI	2.5%, 7.9%	5.0%, 15.1%	6.3%, 17.2%	8.8%, 21.0%
p-Wert vs. Placebo		0.108	0.042	0.003

OR (95% KI) vs. Placebo		2.1 (0.9, 5.0)	2.6 (1.1, 5.9)	3.6 (1.6, 8.1)
-------------------------	--	----------------	----------------	----------------

Als wichtigste sekundäre Endpunkte wurden folgende Resultate erfasst:

1. Prozentuale Änderung des EASI-Scores gegenüber der Baseline
2. Anzahl der Patienten, die ein EASI 75 erreichten
3. Anzahl der Patienten, die ein EASI 90 erreichten
4. Anzahl der Patienten, die ein SCORAD 75 erreichten

PROs (von Patienten berichtete Outcomes):

5. ≥ 4 Punkte Verbesserung des Juckreizes (NRS) gegenüber Baseline an den Wochen 1, 2, 4 und 16
6. Reduktion der Anzahl des Aufwachens in der Nacht aufgrund des Juckreizes an den Wochen 1 und 16 gegenüber der Baseline
7. Änderung des Hautschmerzes NRS an Woche 16 gegenüber Baseline

	BREEZE AD1			
	PBO (N=244)	Bari 1mg (N=125)	Bari 2mg (N=123)	Bari 4mg (N=123)
EASI75, % (n)	8.8% (22)	17.3% (22)	18.7% (23)	24.8% (31)
95% KI	5.9%, 13.0%	11.7%, 24.8%	12.8%, 26.5%	18.1%, 33.0%
p-Wert vs. Placebo		0.032	0.006	<0.001
OR (95% KI) vs. Placebo		2.0 (1.1, 3.9)	2.5 (1.3, 4.7)	3.7 (2.0, 6.9)
EASI90, % (n)	4.8% (12)	8.7% (11)	10.6% (13)	16.0% (20)
95% KI	2.8%, 8.2%	4.9%, 14.8%	6.3%, 17.2%	10.6%, 23.4%
p-Wert vs. Placebo		0.21	0.029	<0.001
OR (95% KI) vs. Placebo		1.7 (0.7, 4.1)	2.5 (1.1, 5.7)	4.1 (1.9, 8.9)
Prozentuale Änderung gegenüber Baseline in total EASI score, LSM (SE)	-34.8 (3.6)	-48.2 (4.5)	-51.9 (4.3)	-59.4 (3.8)
LSM Differenz zu Placebo (SE)		-13.4 (5.8)	-17.1 (5.6)	-24.5 (5.2)
LSM Differenz zu Placebo, 95% CI		-24.8, -2.0	-28.1, -6.1	-34.8, -14.2
p-Wert vs. Placebo		0.021	0.002	<0.001
SCORAD75, % (n)	1.2% (3)	5.5% (7)	7.3% (9)	10.4% (13)
95% KI	0.4%, 3.5%	2.7%, 10.9%	3.9%, 13.3%	6.2%, 17.0%
p-Wert vs. Placebo		0.025	0.004	<0.001
OR (95% KI) vs. Placebo		4.3 (1.2, 15.2)	6.1 (1.8, 21.0)	8.8 (2.7, 28.6)
≥ 4 -Punkte-Verbesserung im Itch NRS in Woche 16, % (n)	7.2% (16)	10.5% (11)	12.0% (12)	21.5% (23)
95% KI	4.5%, 11.4%	6.0%, 17.8%	7.0%, 19.8%	14.8%, 30.2%
p-Wert vs. Placebo		0.246	0.169	<0.001
OR (95% KI) vs. Placebo		1.6 (0.7, 3.6)	1.7 (0.8, 3.8)	3.6 (1.8, 7.2)
≥ 4 -Punkte-Verbesserung im Itch NRS in Woche 4, % (n)	2.7% (6)	9.5% (10)	12.0% (12)	22.4% (24)
95% KI	1.2%, 5.8%	5.3%, 16.6%	7.0%, 19.8%	15.6%, 31.2%
p-Wert vs. Placebo		0.009	0.002	0.001
OR (95% KI) vs. Placebo		3.8 (1.4, 10.5)	4.6 (1.7, 12.2)	10.0 (4.1, 24.6)
≥ 4 -Punkte-Verbesserung im Itch NRS in Week 2, % (n)	0	5.7% (6)	8.0% (8)	15.9% (17)
95% KI	0.0%, 0.0%	2.6%, 11.9%	4.1%, 15.0%	10.2%, 24.0%
p-Wert vs. Placebo		0.019	0.009	<0.001

OR (95% KI) vs. Placebo		29.0 (1.8, >100)	40.1 (2.5, >100)	88.3 (5.7, >100)
≥ 4-Punkte-Verbesserung im Itch NRS in Woche 1, % (n)	0	1.9% (2)	0	6.5% (7)
95% KI	0.0%, 0.0%	0.5%, 6.7%	0.0%, 0.0%	3.2%, 12.9%
p-Wert vs. Placebo		0.097	0.681	0.01
OR (95% KI) vs. Placebo		10.7 (0.7, >100)	2.1 (0.1, 78.1)	31.9 (2.3, >100)
Änderung gegenüber der Baseline des ADSS in Woche 16, LSM (SE)	-0.84 (0.2)	-1.21 (0.2)	-1.04 (0.2)	-1.42 (0.2)
LSM Differenz zu Placebo (SE)		-0.4 (0.2)	-0.2 (0.2)	-0.6 (0.2)
LSM Differenz zu Placebo, 95% CI		-0.8, 0.1	-0.7, 0.2	-1.0, -0.2
p-Wert vs. Placebo		0.103	0.352	0.006
Änderung gegenüber der Baseline des ADSS in Woche 1, LSM (SE)	0.11 (0.1)	-0.32 (0.2)	-0.30 (0.2)	-0.91 (0.2)
LSM Differenz zu Placebo (SE)		-0.4 (0.2)	-0.4 (0.2)	-1.0 (0.2)
LSM Differenz zu Placebo, 95% CI		-0.8, -0.1	-0.8, 0.0	-1.4, -0.7
p-Wert vs. Placebo		0.019	0.031	<0.001
Änderung des Hautschmerzes NRS, LSM (SE)	-0.84 (0.2)	-1.92 (0.3)	-1.58 (0.3)	-1.93 (0.3)
LSM Differenz zu Placebo (SE)		-1.1 (0.4)	-0.74 (0.4)	-1.1 (0.4)
LSM Differenz zu Placebo, 95% CI		-1.8, -0.3	-1.5, 0.0	-1.8, -0.4
p-Wert vs. Placebo		0.005	0.051	0.002

ADSS, Atopic Dermatitis Sleep Scale; LSM: least squares mean; NRS, Numeric Rating Scale; SE: standard error

	BREEZE AD2			
	PBO (N=244)	Bari 1mg (N=125)	Bari 2mg (N=123)	Bari 4mg (N=123)
EASI75, % (n)	6.1% (15)	12.8% (16)	17.9% (22)	21.1% (26)
95% KI	3.8%, 9.9%	8.0%, 19.8%	12.1%, 25.6%	14.9%, 29.2%
p-Wert vs. Placebo		0.046	<0.001	<0.001
OR (95% KI) vs. Placebo		2.4 (1.1, 4.9)	3.5 (1.7, 7.0)	4.4 (2.2, 8.8)
EASI90, % (n)	2.5% (6)	6.4% (8)	8.9% (11)	13.0% (16)
95% KI	1.1%, 5.3%	3.3%, 12.1%	5.1%, 15.3%	8.2%, 20.1%
p-Wert vs. Placebo		0.053	0.007	<0.001
OR (95% KI) vs. Placebo		2.8 (1.0, 8.0)	3.9 (1.4, 10.4)	6.2 (2.4, 15.9)
Prozentuale Änderung gegenüber Baseline in total EASI score, LSM (SE)	-28.9 (4.3)	-41.7 (5.3)	-54.8 (5.0)	-54.9 (4.6)
LSM Differenz zu Placebo (SE)		-12.8 (6.8)	-25.9 (6.5)	-26.0 (6.2)
LSM Differenz zu Placebo, 95% CI		-26.2, 0.7	-38.8, -13.0	-38.3, -13.7
p-Wert vs. Placebo		0.062	<0.001	<0.001
SCORAD75, % (n)	1.6% (4)	4.8% (6)	7.3% (9)	11.4% (14)
95% KI	0.6%, 4.1%	2.2%, 10.1%	3.9%, 13.3%	6.9%, 18.2%
p-Wert vs. Placebo		0.086	0.006	<0.001

OR (95% KI) vs. Placebo		2.9 (0.9, 9.8)	5.0 (1.6, 15.5)	7.4 (2.5, 21.8)
≥4-Punkte-Verbesserung im Itch NRS in Woche 16, % (n)	4.7% (10)	6.0% (6)	15.1% (16)	18.7% (20)
95% KI	2.6%, 8.4%	2.8%, 12.5%	9.5%, 23.1%	12.4%, 27.1%
p-Wert vs. Placebo		0.505	0.002	<0.001
OR (95% KI) vs. Placebo		1.4 (0.5, 3.9)	3.6 (1.6, 8.3)	4.9 (2.2, 10.9)
≥4-Punkte-Verbesserung im Itch NRS in Woche 4, % (n)	2.3% (5)	8.0% (8)	11.3% (12)	18.7% (20)
95% KI	1.0%, 5.4%	4.1%, 15.0%	6.6%, 18.8%	12.4%, 27.1%
p-Wert vs. Placebo		0.016	0.001	<0.001
OR (95% KI) vs. Placebo		3.9 (1.3, 11.6)	5.5 (2.0, 15.5)	9.9 (3.7, 26.4)
≥4-Punkte-Verbesserung im Itch NRS in Week 2, % (n)	0.9% (2)	3.0% (3)	6.6% (7)	10.3% (11)
95% KI	0.3%, 3.4%	1.0%, 8.5%	3.2%, 13.0%	5.8%, 17.5%
p-Wert vs. Placebo		0.141	0.007	<0.001
OR (95% KI) vs. Placebo		3.3 (0.7, 16.5)	7.1 (1.7, 29.5)	11.0 (2.8, 42.9)
≥4-Punkte-Verbesserung im Itch NRS in Woche 1, % (n)	0.5% (1)	0	2.8% (3)	3.7% (4)
95% KI	0.1%, 2.6%	0.0%, 0.0%	1.0%, 8.0%	1.5%, 9.2%
p-Wert vs. Placebo		0.839	0.089	0.033
OR (95% KI) vs. Placebo		0.7 (0.04, 14.3)	4.8 (0.8, 28.9)	6.7 (1.2, 38.0)
Änderung gegenüber der Baseline des ADSS in Woche 16, LSM (SE)	-0.50 (0.1)	-0.78 (0.1)	-1.03 (0.1)	-1.13 (0.1)
LSM Differenz zu Placebo (SE)		-0.3 (0.2)	-0.5 (0.2)	-0.6 (0.2)
LSM Differenz zu Placebo, 95% CI		-0.6, 0.1	-0.9, -0.2	-1.0, -0.3
p-Wert vs. Placebo		0.123	0.003	<0.001
Änderung gegenüber der Baseline des ADSS in Woche 1, LSM (SE)	-0.02 (0.1)	-0.37 (0.1)	-0.37 (0.1)	-0.58 (0.1)
LSM Differenz zu Placebo (SE)		-0.4 (0.1)	-0.4 (0.1)	-0.6 (0.1)
LSM Differenz zu Placebo, 95% CI		-0.6, -0.1	-0.6, -0.1	-0.8, -0.3
p-Wert vs. Placebo		0.003	0.003	<0.001
Änderung des Hautschmerzes NRS, LSM (SE)	-0.86 (0.3)	-1.09 (0.3)	-2.61 (0.3)	-2.49 (0.3)
LSM Differenz zu Placebo (SE)		-0.2 (0.4)	-1.8 (0.4)	-1.6 (0.4)
LSM Differenz zu Placebo, 95% CI		-1.1, 0.6	-2.5, -1.0	-2.4, -0.9
p-Wert vs. Placebo		0.58	<0.001	<0.001

ADSS, Atopic Dermatitis Sleep Scale; LSM: least squares mean; NRS, Numeric Rating Scale; SE: standard error

Studie 2

Reich K. et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Dec 1;156(12):1333-1343

In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten randomisierten Phase 3-Studie BREEZE AD7 wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit einer AD-Diagnose seit ≥ 12 Monaten eingeschlossen, deren EASI-Score ≥ 16 und deren vIGA-AD-Score ≥ 3 betrug sowie $\geq 10\%$ der Körperoberfläche betroffen waren.

Innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening musste eine dokumentierte inadäquate Reaktion auf topische Therapie vorliegen. Ausgeschlossen waren Patienten mit anderen Hauterkrankungen, einem Ekzema herpeticum (EH) innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening oder zwei oder mehr Episoden des EH, einer VTE oder ein MACE innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening sowie klinisch signifikanten Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Als Intervention wurde eine einmal tägliche Einnahme von Placebo oder des Verums (2 Dosisstärken) festgelegt. 109 Patienten erhielten Placebo, 109 Patienten Baricitinib 2mg und 111 Patienten erhielten Baricitinib 4mg. Vor der Randomisierung hatten die Patienten topische Therapien 2 Wochen und systemische Therapien 4 Wochen vorher gestoppt. 14 Tage vor Randomisierung starteten die Patienten mit Emollientien, diese wendeten sie während der ganzen Studiendauer von 16 Wochen an. Alle Patienten hatten zudem moderate und/oder schwach potenten topische Kortikosteroide (TCS; z.B. 0.1% Triamcinolon Crème oder 2.5% Hydrocortison Salbe) für aktive Läsionen. Topische Calcineurininhibitoren und/oder Crisaborol waren, sofern entsprechend zugelassen, erlaubt anstelle der TCS.

Als primärer Endpunkt wurde das Erreichen des vIGA von 0 oder 1 in Woche 16 erfasst:

	Placebo und TCSs (n = 109)	2 mg Baricitinib und TCSs (n = 109)			4 mg Baricitinib und TCSs (n = 111)		
		Alle	Vergleich mit Placebo (95% KI)	p-Wert	Alle	Vergleich mit Placebo (95% KI)	p-Wert
vIGA-AD Score 0 oder 1, n (%)	16 (15)	26 (24)	1.9 (0.9 to 3.9)	0.08	34 (31)	2.8 (1.4 to 5.6)	0.004

Es wurden diverse sekundäre Endpunkte definiert, die Resultate sind untenstehend aufgeführt:

	Placebo + TCS (N=109)	Baricitinib 2-mg + TCS (N=109)			Baricitinib 4-mg + TCS (N=111)		
			Vergleich mit Placebo (95% KI)	p-Wert		Vergleich mit Placebo (95% KI)	p-Wert
vIGA-AD VON 0 oder 1 in Woche 4	6 (6%)	19 (17%)	3.8 (1.5 to 10.0)	0.006	22 (20%)	4.6 (1.8 to 11.9)	0.002
EASI50	45 (41%)	70 (64%)	2.6 (1.5 to 4.5)	<0.001	78 (70%)	3.6 (2.0 to 6.3)	<0.001
vIGA-AD von 0	3 (3%)	4 (4%)	1.3 (0.3 to 5.3)	0.72	9 (8%)	3.0 (0.9 to 10.6)	0.08
Änderung gegenüber Baseline in SCORAD, LSM (SE)	-21.4 (1.9)	-29.9 (1.9)	-8.5 (-13.7 to -3.2)	0.002	-35.8 (1.8)	-14.4 (-19.6 to -9.1)	<0.001
SCORAD90b	1 (1%)	4 (4%)	3.2 (0.5 to 19.4)	0.2	8 (7%)	7.0 (1.3 to 38.5)	0.025
Änderung gegenüber Baseline der betroffenen KOF, LSM (SE)	-18.0 (1.9)	-27.0 (1.8)	-9.0 (-14.1 to -3.9)	<0.001	-29.7 (1.8)	-11.7 (-16.8 to -6.6)	<0.001
Prozentuale Änderung gegenüber Baseline des Juckreizes NRS, LSM (SE)							
Tag 2	-4.8 (2.3)	-12.9 (2.3)	-8.1 (-14.6 to -1.6)	0.014	-18.0 (2.3)	-13.2 (-19.7 to -6.7)	<0.001
Woche 1	-11.5 (2.0)	-20.3 (2.0)	-8.9 (-14.3 to -3.5)	0.001	-25.0 (2.0)	-13.5 (-18.9 to -8.1)	<0.001
Woche 4				<0.001			<0.001

	-22.6 (2.7)	-42.0 (2.7)	-19.5 (-26.9 to -12.0)		-53.5 (2.7)	-31.0 (-38.4 to -23.5)	
Woche 16	-27.0 (3.4)	-43.4 (3.3)	-19.5 (-26.9 to -12.0)- 16.4 (-25.6 to -7.3)	<0.001	-51.2 (3.3)	-24.2 (-33.4 to -15.0)	<0.001

Änderung gegenüber Baseline des Juckreiz NRS, LSM (SE)							
Tag 2	-0.4 (0.1)	-1.0 (0.1)	-0.6 (-1.0 to -0.2)	0.002	-1.2 (0.1)	-0.8 (-1.2 to -0.4)	<0.001
Woche 1	-0.9 (0.1)	-1.5 (0.1)	-0.6 (-1.0 to -0.3)	<0.001	-1.8 (0.1)	-0.9 (-1.3 to -0.6)	<0.001
Woche 4	-1.6 (0.2)	-3.0 (0.2)	-1.4 (-1.9 to -0.9)	<0.001	-3.8 (0.2)	-2.2 (-2.7 to -1.7)	<0.001
Woche 16	-2.0 (0.2)	-3.2 (0.2)	-1.2 (-1.8 to -0.6)	<0.001	-3.7 (0.2)	-1.7 (-2.3 to -1.1)	<0.001
Änderung gegenüber Baseline des totalen POEM Scores, LSM (SE)	-5.6 (0.8)	-8.5 (0.7)	-2.9 (-5.0 to -0.8)	0.006	-10.8 (0.7)	-5.2 (-7.3 to -3.2)	<0.001
Änderung gegenüber Baseline des totalen PGI-S- AD Scores, LSM (SE)	-0.7 (0.1)	-1.1 (0.1)	-0.4 (-0.6 to -0.1)	0.005	-1.2 (0.1)	-0.5 (-0.8 to -0.2)	<0.001
Änderung gegenüber Baseline des HADS Scores, LSM (SE)							
Angst- und Depressionszustände kombiniert	-3.2 (0.6)	-4.8 (0.5)	-1.6 (-3.1 to -0.1)	0.042	-5.1 (0.5)	-1.9 (-3.5 to -0.4)	0.011
Angstzustände	-1.9 (0.3)	-2.7 (0.3)	-0.8 (-1.6 to 0.0)	0.051	-2.8 (0.3)	-0.9 (-1.7 to -0.1)	0.028
Depressionszustände	-1.3 (0.3)	-2.1 (0.3)	-0.7 (-1.6 to 0.1)	0.083	-2.3 (0.3)	-1.0 (-1.9 to -0.2)	0.016
Änderung gegenüber Baseline des DLQI Scores, LSM (SE)	-5.6 (0.6)	-7.5 (0.6)	-1.9 (-3.6 to -0.3)	0.022	-8.9 (0.6)	-3.3 (-4.9 to -1.7)	<0.001
Änderung gegenüber Baseline des WPAI-AD Scores, LSM (SE)							
Abwesenheiten	-6.3 (1.9)	-4.3 (1.7)	2.0 (-3.1 to 7.1)	0.44	-5.3 (1.7)	1.0 (-4.1 to 6.0)	0.71
Fehlzeiten	-13.2 (3.2)	-21.3 (3.0)	-8.1 (-16.8 to 0.5)	0.07	-23.9 (3.0)	-10.7 (-19.3 to -2.2)	0.014
Verlust Arbeitsproduktivität	-14.3 (3.3)	-22.2 (3.1)	-7.9 (-16.8 to 1.0)	0.08	-25.0 (3.1)	-10.7 (-19.6 to -1.9)	0.018
Beeinträchtigung Aktivität	-16.8 (2.6)	-26.6 (2.5)	-9.8 (-16.7 to -2.9)	0.006	-27.3 (2.5)	-10.5 (-17.4 to -3.6)	0.003
Änderung gegenüber Baseline des EQ-5D-5L Scores, LSM (SE)							
VAS	11.0 (1.9)	15.1 (1.8)	4.1 (-1.0 to 9.2)	0.113	17.1 (1.8)	6.1 (1.0 to 11.2)	0.02
Gesundheitszustand-Index (US)	0.09 (0.01)	0.12 (0.01)	0.02 (-0.01 to 0.06)	0.176	0.14 (0.01)	0.05 (0.02 to 0.09)	0.004
Gesundheitszustand-Index (UK)	0.13 (0.02)	0.17 (0.02)	0.03 (-0.01 to 0.08)	0.176	0.21 (0.02)	0.07 (0.02 to 0.12)	0.003

HADS=Hospital Anxiety Depression Scale

Studie 3

Bieber t. et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Failed, Are Intolerant to, or Have Contraindication to Cyclosporine: Results From a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial (BREEZE-AD4) - NCT03428100

Poster, präsentiert an: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV Virtual); 29-31 October 2020

In der multizentrischen, doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase 3-Studie BREEZE AD4 wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit einer AD-Diagnose seit ≥ 12 Monaten eingeschlossen, deren EASI-Score \geq

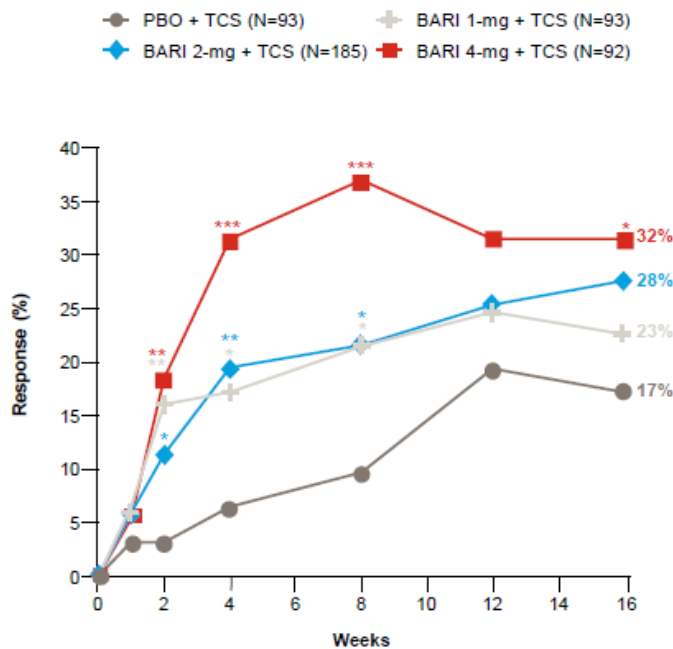
16 und deren VIGA-AD-Score ≥ 3 betrug sowie $\geq 10\%$ der Körperoberfläche betroffen waren. Zudem musste ein unzureichendes Ansprechen, Kontraindikationen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Cyclosporin in der Vorgeschichte bekannt sein. Ausgeschlossen wurden Patienten mit anderen Hauterkrankungen, einem Ekzema herpeticum (EH) innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening oder zwei oder mehr Episoden des EH, einer VTE oder ein MACE innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening, klinisch signifikanten Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Randomisierung sowie selektierte Labor-Abnormitäten.

Als Intervention wurde Baricitinib oder Placebo einmal täglich eingenommen zusätzlich zu einem topischen Kortikosteroid (TCS) während 16 Wochen. Die Patienten teilten sich wie folgt auf die einzelnen Gruppen auf:

Placebo + TCS	Baricitinib 1mg +TCS	Baricitinib 2mg + TCS	Baricitinib 4mg + TCS
93	93	185	92

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Probanden erfasst, welcher einen EASI75 erreichte in Woche 16:

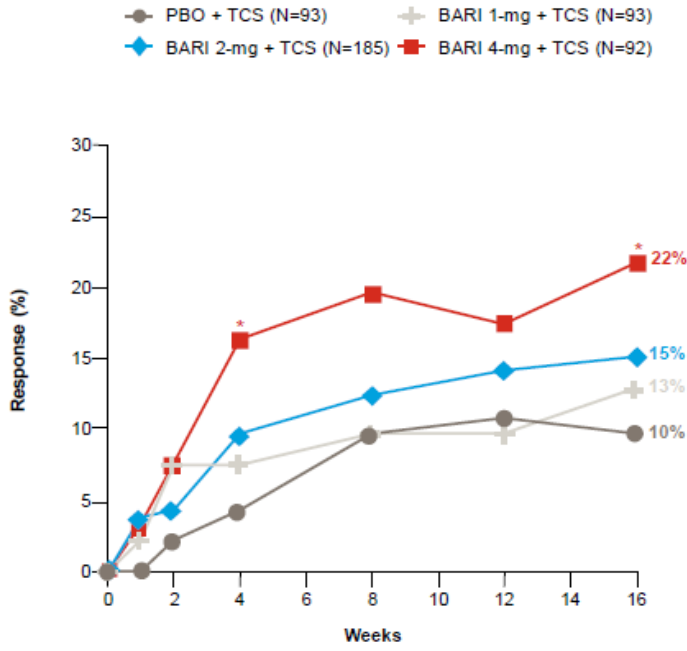
EASI75 Response at Week 16



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. PBO

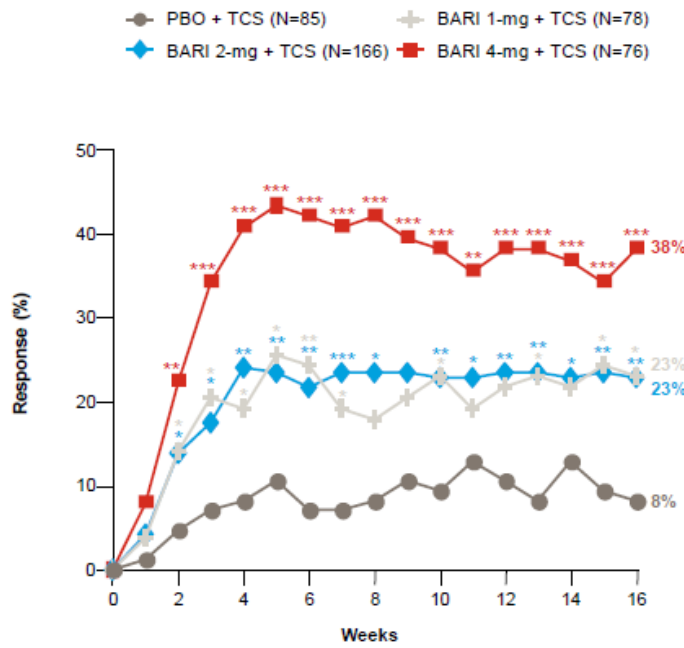
Sekundäre Endpunkte waren die VIGA-AD-Antwort in Woche 16, die Besserung des Juckreiz NRS ≥ 4 Punkte in Woche 16 und die Änderung des ADSS gegenüber der Baseline:

vIGA-AD™ (0,1) Response at Week 16



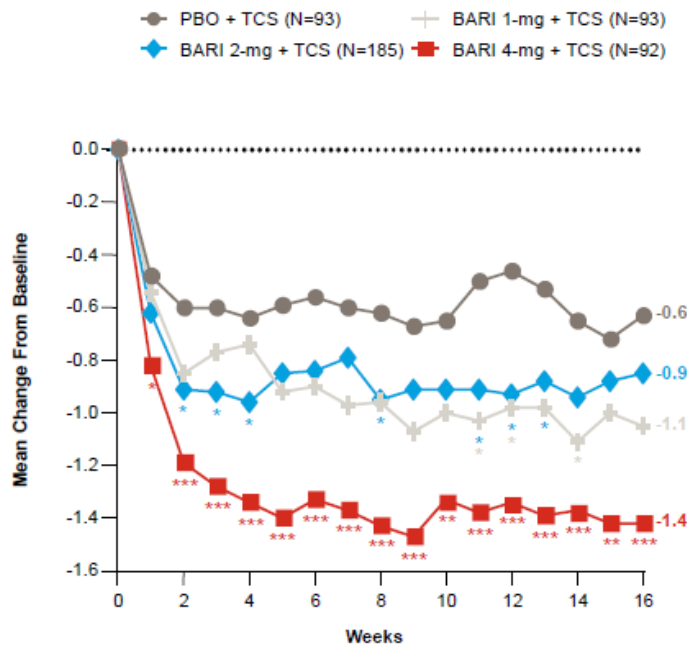
* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 vs. PBO

Itch NRS \geq 4-Point Improvement at Week 16



* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 vs. PBO
Data are presented for patients with baseline Itch NRS \geq 4

ADSS Item 2^a Mean Change From Baseline at Week 16



* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 vs. PBO

^a Assesses the frequency of nighttime awakenings due to itch the previous night on a scale of 0-29

Weiter wurden folgende sekundäre Endpunkte erfasst:

	PBO + TCS (N=93)	Bari 1mg + TCS (N=93)	Bari 2mg + TCS (N=185)	Bari 4mg + TCS (N=92)
EASI50, n (%)	33 (35)	42 (45)	95 (51)*	48 (52)*
EASI90, n (%)	6 (7)	8 (9)	19 (10)	13 (14)
SCORAD 75, n (%)	1 (1)	6 (6)	15 (8)*	6 (7)
% KOF betroffen CFB, LSM (SE)	-19.8 (2.3)	-26.0 (2.2)*	-25.3 (1.5)*	28.2 (2.1)**
Hautschmerz NRS CFB, LSM (SE)	-1.6 (0.3)	-2.3 (0.3)	-2.4 (0.2)*	-3.0 (0.3)***
DLQI (0,1), n (%) ^a	9 (10)	12 (13)	33 (18)	27 (30)**
DLQI mean CFB	-5.0 (0.8)	-6.2 (0.7)	-6.6 (0.5)	-8.0 (0.7)**
POEM ≥4, n (%)	31 (34)	40 (43)	101 (55)**	52 (57)**
POEM mean CFB	-4.2 (0.9)	-6.2 (0.9)	-7.3 (0.6)**	-9.3 (0.9)***

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 vs. Placebo

CFB: Change from Baseline; LSM: least squares mean; POEM: Patient Oriented Eczema Measure

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Anzahl der während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment emergent adverse event, TEAE) in den Studien BREEZE AD1 und BREEZE AD2 wurden mit 54%, 54%, 58% und 58% der Patienten bzw. 56%, 53%, 58% und 54% beziffert für Patienten mit Placebo, Bari 1mg, Bari 2mg und Bari 4mg. Als häufigste UAW wurden Nasopharyngitiden, Infektionen der oberen Atemwege, CPK-Erhöhungen sowie Kopfschmerzen genannt. Im Vergleich zu Placebo wurden keine wesentlich höheren Werte verzeichnet. Die Zusammenfassung der UAW ist nachfolgend aufgeführt:

	BREEZE-AD1				BREEZE-AD2			
	PBO	Baricitinib 1 mg	Baricitinib 2 mg	Baricitinib 4 mg	PBO	Baricitinib 1 mg	Baricitinib 2 mg	Baricitinib 4 mg
	(N = 249)	(N = 127)	(N = 123)	(N = 125)	(N = 244)	(N = 124)	(N = 123)	(N = 123)
Summary of safety								
TEAE, any	135 (54.2)	69 (54.3)	71 (57.7)	73 (58.4)	137 (56.1)	66 (53.2)	71 (57.7)	66 (53.7)
TEAE, by severity								
Mild	67 (26.9)	36 (28.3)	41 (33.3)	48 (38.4)	91 (37.3)	37 (29.8)	47 (38.2)	44 (35.8)
Moderate	61 (24.5)	28 (22.0)	27 (22.0)	23 (18.4)	37 (15.2)	23 (18.5)	19 (15.4)	19 (15.4)
Severe	7 (2.8)	5 (3.9)	3 (2.4)	2 (1.6)	9 (3.7)	6 (4.8)	5 (4.1)	3 (2.4)
Serious AEs	6 (2.4)	1 (0.8)	0	2 (1.6)	9 (3.7)	9 (7.3)	3 (2.4)	1 (0.8)
AEs leading to discontinuation	4 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	7 (5.6)	3 (2.4)	2 (1.6)
MACE ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Infectious AEs								
Nasopharyngitis	26 (10.4)	22 (17.3)	12 (9.8)	12 (9.6)	30 (12.3)	13 (10.5)	16 (13.0)	10 (8.1)
Upper respiratory tract infection	6 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (3.2)	5 (2.0)	6 (4.8)	5 (4.1)	4 (3.3)
Herpes								
Herpes simplex ^b	3 (1.2)	7 (5.5)	4 (3.3)	9 (7.2)	11 (4.5)	6 (4.8)	7 (5.7)	5 (4.1)
Herpes zoster ^c		One case			Two cases			
Urinary tract infection	4 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)	3 (1.2)	0	0	2 (1.6)
Gastroenteritis	1 (0.4)	1 (0.8)	0	3 (2.4)	3 (1.2)	0	0	0
Rhinitis	2 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (2.4)	1 (0.4)	2 (1.6)	0	0
Skin infection requiring antibiotic treatment	11 (4.4)	1 (0.8)	6 (4.9)	4 (3.2)	19 (7.8)	6 (4.8)	9 (7.3)	6 (4.9)
Noninfectious AEs								
Headache	16 (6.4)	7 (5.5)	14 (11.4)	10 (8.0)	5 (2.0)	6 (4.8)	9 (7.3)	11 (8.9)
Blood CPK increased	2 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (0.4)	4 (3.2)	1 (0.8)	7 (5.7)
Diarrhoea	7 (2.8)	9 (7.1)	0	4 (3.2)	4 (1.6)	2 (1.6)	3 (2.4)	3 (2.4)
Abdominal pain, upper	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.4)	7 (2.9)	3 (2.4)	4 (3.3)	4 (3.3)
Ocular AEs^d								
Conjunctivitis/keratitis	4 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (0.8)	6 (4.8)	2 (1.6)	0

Data reported as n (%) unless otherwise noted. AE, adverse event; CPK, creatine phosphokinase; MACE, major adverse cardiovascular event; PBO, placebo; TEAE, treatment-emergent adverse event. Events occurring at a $\geq 2\%$ frequency in any treatment group. ^aA major adverse cardiovascular event was defined as cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke, as adjudicated by an independent clinical event committee. ^bHerpes simplex include all herpes simplex related terms and not events occurring at a $\geq 2\%$ frequency in any treatment group. ^cHerpes zoster cases are not yet unblinded to investigators and treatment groups cannot be reported. ^dIdentified using conjunctival disorders SMQ20000175.

In der BREEZE AD7-Studie wurde eine grössere Anzahl Patienten mit TEAE unter Bari 4mg (64 von 111 bzw. 58%) und unter Bari 2mg (61 von 109 bzw. 56%) verzeichnet als unter Placebo (41 von 108 bzw. 38%). Die am häufigsten genannten UAW ($\geq 2\%$ in allen Behandlungsgruppen) waren Nasopharyngitiden, Follikulitis, oraler Herpes, Infektionen der oberen Atemwege, Akne, Diarrhoe und Rückenschmerzen. Die Häufigkeiten schwerer UAW waren ähnlich über alle Behandlungsarme. Mehr Patienten unter Bari 4mg mussten die Therapie abbrechen (5 von 111 bzw. 5%) gegenüber Bari 2mg und Placebo (beide Male keine Abbrüche).

Die Zusammenfassung der UAW ist nachfolgend aufgeführt:

Table 3. Safety Overview in the Safety Population^a

Variable	Patients, No. (%)		
	Placebo and TCSs (n = 108)	2 mg of Baricitinib and TCSs (n = 109)	4 mg of Baricitinib and TCSs (n = 111)
Any treatment-emergent adverse event	41 (38)	61 (56)	64 (58)
Treatment-emergent adverse event by severity			
Mild	20 (19)	34 (31)	33 (30)
Moderate	18 (17)	21 (19)	25 (23)
Severe	3 (3)	6 (6)	6 (5)
Serious adverse event	4 (4)	2 (2)	4 (4)
Adverse event leading to permanent treatment discontinuation ^b	1 (1)	0	5 (5)
Death	0	0	0
Infectious adverse events with frequency of at least 2% in any treatment group ^c			
Nasopharyngitis	13 (12)	12 (11)	17 (15)
Upper respiratory tract infection	2 (2)	8 (7)	3 (3)
Folliculitis	0	4 (4)	6 (5)
Oral herpes virus infection	0	4 (4)	4 (4)
Herpes simplex virus infection	3 (3)	1 (1)	3 (3)
Vaginal infection ^d	0	1/39 (3)	0
Non-infectious adverse events with frequency of at least 2% in any treatment group ^c			
Oropharyngeal pain	3 (3)	2 (2)	2 (2)
Acne	1 (1)	1 (1)	4 (4)
Back pain	1 (1)	0	4 (4)
Diarrhea	1 (1)	1 (1)	3 (3)
Pyrexia	3 (3)	0	1 (1)
Allergic rhinitis	3 (3)	0	0
Blood CPK level increase	0	3 (3)	0
Oligomenorrhoea ^d	0	0	1/36 (3)
Adverse event of special interest			
Any treatment-emergent infection	26 (24)	41 (38)	37 (33)
Serious infection	2 (2)	0	0
Herpes zoster virus infection	1 (1)	2 (2)	0
Opportunistic infection	1 (1)	0	0
Tuberculosis	0	0	0
Deep vein thrombosis ^e	0	0	0
Pulmonary embolism ^e	0	0	1 (1)
MACE ^{e,f}	0	0	0
Gastrointestinal perforation	0	0	0
Malignant tumors other than NMSC	0	0	0
NMSC	0	0	0

In der BREEZE AD4-Studie wurden mehr TEAE festgestellt als in den anderen Studien, aber die Nasopharyngitiden bildeten auch hier die häufigsten UAW:

Overview of AEs, Weeks 0-16

n (%)	PBO + TCS (N=93)	BARI 1-mg + TCS (N=93)	BARI 2-mg + TCS (N=184)	BARI 4-mg + TCS (N=92)
Any TEAE	50 (53.8)	58 (62.4)	125 (67.9)	69 (75.0)
Mild	34 (36.6)	29 (31.2)	71 (38.6)	34 (37.0)
Moderate	12 (12.9)	23 (24.7)	49 (26.6)	31 (33.7)
Severe	4 (4.3)	6 (6.5)	5 (2.7)	4 (4.3)
Serious AEs	2 (2.2)	4 (4.3)	3 (1.6)	6 (6.5)
Death	0	0	0	0
AEs leading to study discontinuation	1 (1.1)	0	3 (1.6)	1 (1.1)
Skin infection	0	0	0	1 (1.1)
Abdominal pain	0	0	1 (0.5)	0
Fatigue	0	0	1 (0.5)	0
Increased blood alkaline phosphatase	1 (1.1)	0	0	0
Atopic dermatitis	0	0	1 (0.5)	0

Most Frequent TEAEs, Preferred Terms With $\geq 3\%$ Occurrence in the BARI 4-mg Group, Weeks 0-16

Preferred Term, n (%)	PBO + TCS (N=93)	BARI 1-mg + TCS (N=93)	BARI 2-mg + TCS (N=184)	BARI 4-mg + TCS (N=92)
Nasopharyngitis	12 (12.9)	10 (10.8)	26 (14.1)	24 (26.1)
Headache	6 (6.5)	8 (8.6)	11 (6.0)	7 (7.6)
Influenza	2 (2.2)	3 (3.2)	8 (4.3)	6 (6.5)
Abdominal pain upper	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.6)	5 (5.4)
Diarrhea	3 (3.2)	1 (1.1)	6 (3.3)	5 (5.4)
Oral herpes	3 (3.2)	3 (3.2)	4 (2.2)	5 (5.4)
Herpes simplex	1 (1.1)	0	4 (2.2)	4 (4.3)
Peripheral edema	0	0	0	4 (4.3)
Abdominal pain	3 (3.2)	1 (1.1)	6 (3.3)	3 (3.3)
Back pain	3 (3.2)	2 (2.2)	4 (2.2)	3 (3.3)
Conjunctivitis	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	3 (3.3)
Skin infection	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (3.3)
Urinary tract infection	0	1 (1.1)	4 (2.2)	3 (3.3)

Die Fachinformation nennt folgende UAW:

In klinischen Studien zur atopischen Dermatitis waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei $\geq 2\%$ der Patienten unter Olumiant in Monotherapie oder in Kombination mit topischen Kortikosteroiden beobachtet wurden, Infektionen der oberen Atemwege (17.6%), erhöhtes LDL Cholesterin (12.2%) und Kopfschmerzen (7.5%). Zu den mit der Olumiant-Behandlung gemeldeten Infektionen gehörte Herpes simplex (5.6%).

Medizinische Leitlinien

Es liegen keine spezifischen Leitlinien aus der Schweiz für die Behandlung der Atopischen Dermatitis vor. Die Deutschen S2k-Leitlinien waren bis zum Mai 2018 gültig, die überarbeitete Fassung ist per 2022 geplant. Im Februar 2020 wurde die S2k-Leitlinie durch ein Kapitel zur Systemtherapie ergänzt. Es werden diverse systemische Therapien bewertet, u.a. orale Glucokortikosteroide, Dupilumab und Cyclosporin sowie für die AD-Therapie nicht zugelassene Substanzen wie z.B. Methotrexat, Azathioprin und auch MAK wie Ustekinumab oder Apremilast. Dupilumab wird empfohlen bei Patienten mit chronischer moderater oder schwerer AD, die mit topischen Arzneimitteln nicht ausreichend therapiert werden können sowie bei manifesten ekzematösen Läsionen in Kombination mit einer antientzündlichen Behandlung. Der Einsatz von Cyclosporin kann zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren AD im Erwachsenenalter erwogen werden, wobei das Verhältnis des zu erwartenden

Nutzens zu Risiken vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen zu prüfen ist. In den Leitlinien wird folgende Stufentherapie publiziert:

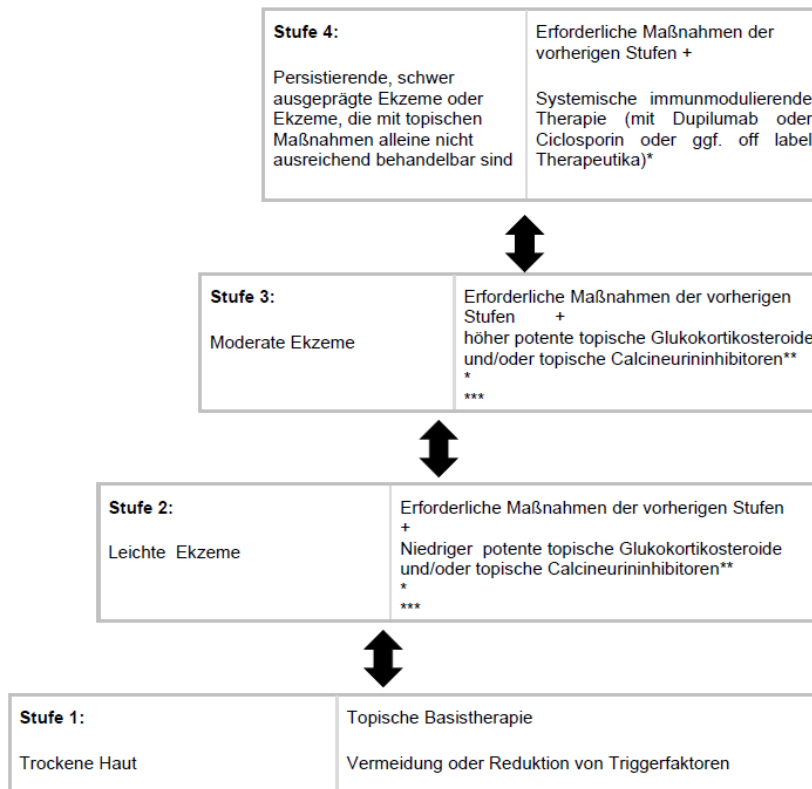


Abbildung 1: Stufentherapie der Neurodermitis

Die europäischen Leitlinien

aus 2018 erwähnen JAK-Inhibitoren als mögliche therapeutische Alternativen. Auch die europäischen Leitlinien empfehlen eine Stufentherapie auf Basis des SCORAD-Scores:

Treatment recommendation for atopic eczema: adult

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A ² , short course of oral glucocorticosteroids ² , dupilumab ^{1,2} , methotrexate ³ , azathioprin ³ , mycophenolate mofetil ³ ; PUVA ¹ ; alitretinoin ^{1,2}
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or class III topical glucocorticosteroids ³ , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors ² , antiseptics incl. silver ² , silver coated textiles ¹
BASELINE: Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

In den amerikanischen Leitlinien aus 2014 sind weder Dupilumab noch JAK-Inhibitoren erwähnt.

Der Platz in der Therapie der JAK-Inhibitoren zur Behandlung der atopischen Dermatitis ist noch unklar. **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Es liegen keine Vergleiche mit anderen systemisch verabreichten Arzneimittel vor.

Im September 2020 wurde eine systematische Review und Meta-Analyse zur systemischen Behandlung der AD publiziert (Siegel et al). Diese kommt zum Schluss, dass die beste Evidenz aufgrund der Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab für bis zu 1 Jahr bei Erwachsenen vorliegen. Auch Studien mit Azathioprin, Cyclosporin und Baricitinib würden gute Evidenz zeigen, die Qualität der Studien sei aber weniger gut als diejenigen von Dupilumab oder es waren weniger Studien und/oder weniger Patienten berücksichtigt. Die Autoren fordern Head-to-Head-Studien mit neuartigen systemischen Behandlungen, um die zukünftige Rolle der konventionellen Therapien zu klären.**Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

In den 3 pivotalen Studien konnte die Wirksamkeit von Olumiant gegenüber Placebo über 16 Wochen gezeigt werden, insbesondere für die Dosierungen 2mg und 4mg. Betreffend Sicherheit wurden keine neuen UAW festgestellt. Ausstehend sind jedoch Langzeitdaten.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Es liegen Packungen à 2mg und 4mg mit je 28 Stück vor, welche für 4 Wochen reichen.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA bewertet Olumiant in der Indikation Atopische Dermatitis wie folgt:

Welchen Nutzen hat Olumiant in den Studien gezeigt?

Atopische Dermatitis

Drei Hauptstudien mit etwa 1 600 Patienten mit atopischer Dermatitis, bei denen auf die Haut aufgetragene Behandlungen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht geeignet waren, zeigten, dass Olumiant ihre Symptome linderte. Bei zwei Studien hatten 14 bis 17 % der Patienten, die Olumiant erhielten, nach 16-wöchiger Behandlung eine entzündungsfreie oder nahezu entzündungsfreie Haut, verglichen mit 5 % der Patienten unter Placebo. Bei einer Studie, bei der Olumiant oder Placebo zusätzlich zu einer auf die Haut aufgetragenen Behandlung mit Kortikosteroiden gegeben wurden, betragen die Werte 31 % bei Olumiant und 15 % bei Placebo. Bei den Personen, bei denen Olumiant wirkte, schien sich der Nutzen bei längerfristiger Behandlung fortzusetzen.

Warum wurde Olumiant zugelassen?

Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Olumiant gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann. Die Agentur war der Auffassung, dass sich Olumiant bei der Linderung der Symptome der rheumatoiden Arthritis bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln nicht ausreichend gewirkt hatte, oder bei Patienten, die diese nicht vertragen, als wirksam erwiesen hat. Die Agentur berücksichtigte auch das Fehlen von Behandlungsoptionen für diese Patienten und die Tatsache, dass die orale Verabreichung von Olumiant für Patienten praktisch ist. In Bezug auf die Sicherheit wurde festgestellt, dass durch die orale Verabreichung von Olumiant nicht dieselben Risiken bestehen wie bei anderen, injizierten DMARD, etwa allergische Reaktionen im Zusammenhang mit der Verabreichungsart. Gleichermaßen war bei Patienten mit atopischer Dermatitis, deren andere Behandlungsoptionen begrenzt sind, der Nutzen klinisch relevant, insbesondere in Kombination mit einer Behandlung der Haut mit Kortikosteroiden. Insgesamt werden die Nebenwirkungen als behandelbar erachtet, und es wurden mehrere Maßnahmen zur Minimierung des Risikos bei diesem Arzneimittel ergriffen, insbesondere des Infektionsrisikos.

Die Zulassung von Olumiant in der Indikation Atopische Dermatitis ist bei der **FDA** beantragt.

Beurteilung ausländischer Institute

Am 15. Februar 2021 hat **IQWiG** in der Kurzfassung der Nutzenbewertung Folgendes publiziert:

‘Fragestellung A: Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopi-

scher Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt und für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie nicht angezeigt ist, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung B: Patientinnen und Patienten, für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist

Aufgrund des Fehlens einer direkt vergleichenden Studie stellt der pU für Fragestellung B einen adjustierten indirekten Vergleich von Baricitinib gegenüber Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo dar. Dieser adjustierte indirekte Vergleich ist jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Baricitinib zu treffen, da die auf der Vergleichsseite für Dupilumab eingeschlossene Studie (Studie CAFE) mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen zu kurz ist. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der den adjustierten indirekten Vergleich ebenfalls nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt und für die eine dauerhafte / kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

NICE hat am 3. März 2021 folgende Empfehlungen publiziert:

1 Recommendations

- 1.1 Baricitinib is recommended as an option for treating moderate to severe atopic dermatitis in adults, only if:
 - the disease has not responded to at least 1 systemic immunosuppressant, such as ciclosporin, methotrexate, azathioprine and mycophenolate mofetil, or these are not suitable, and
 - the company provides it according to the commercial arrangement (There is a simple discount patient access scheme for baricitinib.).
 - 1.2 Assess response from 8 weeks and stop baricitinib if there has not been an adequate response at 16 weeks, defined as a reduction of at least:
 - 50% in the Eczema Area and Severity Index score (EASI 50) from when treatment started and
 - 4 points in the Dermatology Life Quality Index (DLQI) from when treatment started.
 - 1.3 When using the EASI, take into account skin colour and how this could affect the EASI score, and make appropriate clinical adjustments.
 - 1.4 When using the DLQI, take into account any physical, psychological, sensory or learning disabilities, or communication difficulties that could affect the responses to the DLQI, and make any appropriate adjustments.
- [...]

Why the committee made these recommendations

People with moderate to severe atopic dermatitis that has not responded to at least 1 systemic immunosuppressant are usually offered either dupilumab or best supportive care. Dupilumab does not always work, and some people stop taking it because of side effects. Baricitinib is an alternative to dupilumab and best supportive care. It is likely to be offered alongside topical corticosteroids.

Clinical trial results show that baricitinib reduces the severity and symptoms of atopic dermatitis compared with placebo. Baricitinib has not been directly compared with dupilumab. The results of an indirect comparison suggest that baricitinib is less effective than dupilumab.

The most likely cost-effectiveness estimates for baricitinib are within what NICE considers an acceptable use of NHS resources. Therefore, baricitinib is recommended as an option for moderate to severe atopic dermatitis when at least 1 systemic immunosuppressant has not worked or is not suitable.

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin reicht zwei Expertengutachten ein:

Ein Experte nimmt dazu wie folgt Stellung: *La dermatite atopique modérée à sévère est une dermatose inflammatoire chronique ayant un impact important sur la qualité de vie des patients qui en souffrent. Sa prévalence importante fait qu'elle représente un problème de santé publique important. Jusqu'à peu les alternatives thérapeutiques à disposition étaient assez limitées et les seuls traitements efficaces présentaient des contre-indications ainsi que des effets secondaires potentiels*

rédhibitoires chez certains patients. L'arrivée du dupilumab en 2019 à ouvert une nouvelle voie dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère . Néanmoins la prise en charge de cette maladie nécessite un panel de molécules plus large afin de couvrir l' ensemble des situations cliniques qui se présentent dans notre pratique clinique quotidienne . En ce sens, l'arrivée d'un traitement par petite molécule tel que le baricitinib avec un profil d'efficacité avéré et un excellent profil de sécurité est une avancée thérapeutique certaine dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère. A ce titre, j'estime donc que le remboursement du baricitinib dans l'indication dermatite atopique modérée à sévère en Suisse est recommandable et utile.

Ein weiterer Experte kommt zum folgendem Ergebnis: JAK Inhibitoren blockieren nach Rezeptorstimulation den Signaltransduktionsweg über die Janus Kinasen in der Zelle, was zu einer verminderten Zytokinproduktion führt. Baricitinib inhibiert vor allem JAK1 und JAK2, was eine Reduktion von Zytokinen, die in der Pathogenese der AD eine Rolle spielen, z.B. TSLP, IL-13, IL-31, nach sich zieht. Studien mit Baricitinib zeigten eine hohe Wirksamkeit, insbesondere einen überaus schnellen Effekt auf die Reduktion des Juckreizes und Besserung der Hauterscheinungen. Gemäss vorliegenden Studienergebnissen erscheint der JAK Inhibitor Baricitinib als geeignet für die Behandlung der moderaten und schweren AD, und kann eine Lücke im Behandlungsmanagement der AD schliessen.

Medizinischer Bedarf

Die AD führt zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen und auch zu einer sozioökonomischen Belastung. Eine gross angelegte europäische Multizenterstudie wies bei über der Hälfte der befragten AD Patienten eine starke Minderung der Lebensqualität aus, ein Viertel war für mehr als eine Woche arbeitsunfähig und 10% hatten Zeichen einer Depression. Es besteht somit weiterhin ein medizinischer Bedarf für wirksame Therapien bei AD.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Aktuell liegen keine Head-to-Head-Studien mit anderen Arzneimitteln in der Indikation mittelschwere bis schwere AD. Zudem sind Fragen offen zur Sicherheit.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation Rheumatoide Arthritis für OLUMIANT 4mg 28 Stk.:

Präparat (Wirkstoff)	Dosierung	Packung	Dosis/Packg. [mg]	FAP [Fr.] (01.03.2021)	Dosis pro Applikation [mg]	Appl. pro 5 Jahre	Gesamtdosis [mg/5 Jahre]	Dosis [mg/ Jahr]	JahresTK [Fr.]
RINVOQ (Upadacitinib)	1 mg 1 x täglich	Filmtabl. 15 mg, 28 Stück	420	1'093.94	15	1'825	2'7375	5'475	14'260.29
XELJANZ (Tofacitinibum)	5 mg 2x täglich	Filmtabl. 5 mg, 56 Stück	280	1'038.48	5	3'650	1'8250	3'650	13'537.33
OLUMIANT (Baricitinibum)	4 mg 1x täglich	Filmtabl. 4 mg, 28 Stück	112		4	1'825	7'300	1'460	
TQV-Niveau									13'898.81
TQV-Preis (FAP)									1'066.21

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 8. März 2021, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.07/Euro, Fr. 1.20/GBP, Fr. 0.1436/DKK und Fr. 0.1021/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise/resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
--	-----------

Filmtabletten, 2 mg, 28 Stk	Fr. 837.53
Filmtabletten, 4 mg, 28 Stk	Fr. 837.53

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Dosierungen wird ein Flatpricing umgesetzt,
- zu FAP von:

Filmtabletten, 2 mg, 28 Stk	Fr. 951.87
Filmtabletten, 4 mg, 28 Stk	Fr. 951.87

aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs TQV in der Nebenindikation Atopische Dermatitis für OLUMIANT 2mg 28 Stk. Das BAG rechnet mit 1827 Tagen für 5 Jahre und erhält daher 131.5 Packungen Dupixent und 65.25 Packungen Olumiant:

Präparat (Wirkstoff)	Dosierung	Packung	Dosis/Packg. [mg]	FAP [Fr.] (01.03.2021)	Dosis pro Applikation [mg]	Appl. pro 5 Jahre	Gesamtdosis [mg/5 Jahre]	Dosis [mg/Jahr]	JahresTK [Fr.]
OLUMIANT (Baricitinib)	2mg 1x täglich	Filmtabl. 2 mg, 28 Stück	56		2	1'827	3'654	730.8	
DUPIXENT (Dupilumab)	Anfangsdosis: 600 mg zu Beginn (Woche 0), Erhaltungsdosis: 300 mg alle 2 Wochen	Fertigspr. 2x 300 mg	600	1257.49	300	131.5	3'9450	7'890	16'535.99
							TQV-Preis		1'267.13

Somit ist der wirtschaftliche FAP der Hauptindikation Rheumatoide Arthritis auch in der Nebenindikation Atopische Dermatitis wirtschaftlich.

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabletten, 2 mg, 28 Stk	Fr. 951.87	Fr. 1'105.45
Filmtabletten, 4 mg, 28 Stk	Fr. 951.87	Fr. 1'105.45

- mit einer Limitierung:

„Die Therapie bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.“

Rheumatoide Arthritis

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.

Befristete Limitation bis 31.03.2023

Atopische Dermatitis

Als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit topischen Kortikoiden zur Behandlung erwachsener Patienten (ab dem 18. Lebensjahr) mit schwerer atopischer Dermatitis (IGA 4 [auf IGA Skala von 0-4] oder SCORAD >50 oder EASI \geq 21.1), sofern die Patienten auf eine intensivierete Lokalbehandlung mit verschreibungspflichtigen topischen Therapien (topische Kortikoide und/oder Calcineurininhibitoren) und Phototherapie (sofern verfügbar und angezeigt) und auf eine systemische Behandlung mit einem konventionellen Immunsuppressivum (ausgenommen systemische Kortikoide) während mindestens einem Monat unzureichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder aufgrund von klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten.

Baricitinib wird nicht in Kombination mit anderen systemischen Arzneimitteln zur Behandlung der atopischen Dermatitis vergütet.

Falls nach 8 Wochen Behandlung mit Baricitinib kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, d.h. keine IGA Reduktion um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert oder keine $\geq 50\%$ Verbesserung des EASI-Scores (EASI 50) gegenüber dem Ausgangswert oder keine $\geq 50\%$ Verbesserung des SCORAD-Score (SCORAD 50) gegenüber dem Ausgangswert, ist die Behandlung abzubrechen.

Nach 52 Wochen ununterbrochener Therapie der atopischen Dermatitis mit Baricitinib ist eine erneute Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes einzuholen.

Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von Baricitinib in der Indikation atopische Dermatitis darf ausschliesslich durch einen Facharzt für Dermatologie und Venerologie oder Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie erfolgen.”,

- mit folgenden Auflagen:
 - 12 Monate nach befristeter Aufnahme der Indikation 'Atopische Dermatitis' von OLUMIANT in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von OLUMIANT zu überprüfen. Dem BAG sind hierzu anfangs des 10. Monats nach Änderung der Limitierung von OLUMIANT das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen und ein aktualisierter TQV sowohl in der Hauptindikation 'Rheumatoide Arthritis' als auch in der Nebenindikation 'Atopische Dermatitis' einzureichen, damit gegebenenfalls eine Preissenkung fristgerecht auf den 01. April 2022 erfolgen kann. Liegen die mittels im März 2022 gültigen APV und im März 2022 gültigen TQV ermittelten wirtschaftlichen Preise zum Zeitpunkt 12 Monate nach Änderung der Limitierung unter den aktuellen FAP, so sind die FAP auf die ermittelten wirtschaftlichen Preise zu senken.
 - Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung der Indikation Atopische Dermatitis von (20636) OLUMIANT einzureichen, spätestens zum 1. Termin 2023 der EAK.,

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. März 2023.