



(20636) OLUMIANT, Eli Lilly (Suisse) SA

Aufnahme von (20636) OLUMINAT in die Spezialitätenliste (SL) per 01. September 2019

1 Zulassung Swissmedic

OLUMIANT wurde von Swissmedic per 19. Juni 2019 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.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von OLUMIANT einmal täglich wurde in 4 Phase III pivotalen, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studien untersucht, bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, diagnostiziert gemäss den Kriterien des ACR/EULAR 2010.

Zu Studienbeginn mussten mindestens 6 berührungsempfindliche und 6 geschwollene Gelenke vorhanden sein. Alle Patienten, die diese Studien abgeschlossen hatten, konnten an einer anschliessenden Langzeitstudie mit bis zu 4 Jahren fortgesetzter Behandlung teilnehmen.

Zusammenfassung der klinischen Studien

Name der Studie (Dauer)	Population (Gesamt-Anzahl)	Therapiearme	Zusammenfassung der wesentlichen Studienziele
RA-BEGIN (52 Wochen)	MTX-naiv ¹ (584)	OLUMIANT 4 mg QD OLUMIANT 4 mg QD + MTX MTX	Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 24 Körperliche Funktion (HAQ-DI) Radiologische Progression (mTSS) Niedrige Krankheitsaktivität und Remission (SDAI)
RA-BEAM (52 Wochen)	MTX-IR ² (1305)	OLUMIANT 4 mg QD Adalimumab (HUMIRA) 40 mg SC Q2W Placebo Alle Patienten erhielten eine Basistherapie mit MTX	Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 12 Körperliche Funktion (HAQ-DI) Radiologische Progression (mTSS)

			Niedrige Krankheitsaktivität und Remission (SDAI) Morgendliche Gelenksteifigkeit
RA-BUILD (24 Wochen)	cDMARD-IR ³ (684)	OLUMIANT 4 mg QD OLUMIANT 2 mg QD Placebo Patienten erhielten eine Basistherapie mit cDMARDs, wenn bei stabiler Therapie mit cDMARD zu Studienbeginn	Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 12 Körperliche Funktion (HAQ-DI) Niedrige Krankheitsaktivität und Remission (SDAI) Radiologische Progression (mTSS) Morgendliche Gelenksteifigkeit
RA-BEACON (24 Wochen)	TNF-IR ⁴ (527)	OLUMIANT 4 mg QD OLUMIANT 2 mg QD Placebo Alle Patienten erhielten eine Basistherapie mit cDMARDs	Primärer Endpunkt: ACR20 in Woche 12 Körperliche Funktion (HAQ-DI) Niedrige Krankheitsaktivität und Remission (SDAI)

Definition ACR20 response: mindestens 20%ige Reduktion der Anzahl an empfindlichen und geschwollenen Gelenken und eine mindestens 20%ige Verbesserung in mindestens 3 der folgenden Messgrössen: Schmerzassessment durch den Patienten, physician's global assessment of disease, patient's global assessment of disease, Körperfunktion beurteilt mittels Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI).

Abkürzungen: QD = einmal täglich; Q2W = einmal alle 2 Wochen; SC = Subkutan.

¹ Patienten, die weniger als 3 Dosierungen Methotrexat (MTX) erhalten haben; naiv gegenüber anderen konventionellen (cDMARDs) oder biologischen (bDMARDs) krankheitsmodifizierenden Antirheumatika.

² Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf MTX (+/- andere cDMARDs); naiv gegenüber Biologika.

³ Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit von ≥ 1 cDMARDs; naiv gegenüber Biologika.

⁴ Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit von ≥ 1 bDMARDs, darunter mindestens ein TNF Inhibitor

Klinisches Ansprechen

In den 3 Placebo kontrollierten Studien erreichte ein statistisch signifikant grösserer Anteil der Patienten unter OLUMIANT 4 mg einmal täglich ein ACR20, ACR50 und ACR70 Ansprechen nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zu Placebo. Die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung war kurz über die Messwerte hinweg mit einem signifikant grösserem Ansprechen bereits in Woche 1. Anhaltende, dauerhafte Ansprechraten wurden beobachtet, die ACR20/50/70 Ansprechen blieben über mindestens 2 Jahre erhalten, einschliesslich in der anschliessenden Langzeitstudie.

In der aktiv kontrollierten Studie RA-BEAM erreichte ein statistisch signifikant grösserer Anteil der mit OLUMIANT behandelten Patienten ein ACR20/50/70 Ansprechen nach 12 Wochen im Vergleich zu Adalimumab und die Unterschiede blieben über 52 Wochen erhalten. Radiologisch zeigten sowohl OLUMIANT als auch Adalimumab statistisch signifikante Effekte auf die Hemmung der strukturellen Gelenkschäden im Vergleich zu Placebo; Adalimumab schnitt gegenüber OLUMIANT numerisch etwas besser ab.

Die Behandlung mit OLUMIANT 4 mg, allein oder in Kombination mit cDMARDs, führte zu einer signifikanten Verbesserung aller einzelnen ACR Komponenten, einschliesslich der Anzahl berührungsempfindlicher und geschwollener Gelenke, der Gesamteinschätzung durch Patient und Arzt, des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), der Schmerzbeurteilung und des C-reaktiven Proteins (CRP) im Vergleich zu Placebo oder MTX Monotherapie. In der Studie RA-BEAM führte die Behandlung mit OLUMIANT zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamteinschätzung durch Patient und Arzt, des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), der Schmerzbeurteilung und des C-reaktiven Proteins (CRP) in Woche 12, 24 und 52 im Vergleich zu Adalimumab.

Remission und niedrige Krankheitsaktivität

OLUMIANT 4 mg zeigte im Vergleich zu Placebo oder MTX eine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich des Anteils von Patienten, der eine Remission definiert als SDAI ≤ 3.3 und CDAI ≤ 2.8 erreichte, in den Wochen 12 und 24.

In der Studie RA-BEAM, waren OLUMIANT und Adalimumab im Vergleich zu Placebo beide überlegen, gemessen anhand des SDAI ≤ 3.3 in Woche 12 und die Unterschiede wurden bis Woche 52 beibehalten.

In allen 4 Studien zeigte OLUMIANT 4 mg eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo oder MTX hinsichtlich des Anteils von Patienten, die eine niedrige Krankheitsaktivität oder Remission erreichten (DAS28-ESR oder DAS28-hsCRP ≤ 3.2 und DAS28-ESR oder DAS28-hsCRP < 2.6) in Woche 12 und 24.

Einschliesslich der Daten aus einer anschliessenden Langzeitstudie wurden die Raten für Remission und geringe Krankheitsaktivität über mindestens 2 Jahre beibehalten.

Radiologisches Ansprechen

Die Wirkungen von OLUMIANT auf die Progression struktureller Gelenkschäden wurden in den Studien RA-BEGIN (Hauptstudienziel), RA-BEAM (Hauptstudienziel) und RA-BUILD (exploratives Studienziel) radiologisch gemessen und beurteilt unter Verwendung des modifizierten Total Sharp Score (mTSS) und seiner Komponenten, der Erosionen (Erosions-Score) und der Gelenkspaltverengung (Joint Space Narrowing Score).

Im RA-BEAM zeigten sowohl OLUMIANT 4 mg als auch Adalimumab statistisch signifikante Effekte auf die Hemmung der strukturellen Gelenkschäden im Vergleich zu Placebo.

Auswertungen der Erosion und der Gelenkspaltverengung (Joint Space Narrowing Score) entsprachen den Gesamtwerten.

Der Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (mTSS Veränderung ≤ 0) war signifikant grösser unter OLUMIANT 4 mg im Vergleich zu Placebo nach 24 und 52 Wochen.

Ansprechen der körperlichen Funktion und gesundheitsbezogene Ergebnisse

Die Therapie mit OLUMIANT 4 mg allein oder in Kombination mit cDMARDs zeigte eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu allen Komparatoren (Placebo, MTX, Adalimumab) hinsichtlich der Verbesserung der körperlichen Funktion in Woche 12, 24 und 52, gemessen anhand des HAQ-DI. Verbesserungen wurden bereits in Woche 1 beobachtet, in den Studien RA-BEGIN und RA-BEAM blieben sie bis Woche 52 erhalten. In der Studie RA-BEAM erreichten 67 % der Patienten unter OLUMIANT 4 mg mindestens einen klinisch bedeutsamen Unterschied (Abnahme des HAQ-DI Score um ≥ 0.30) in Woche 24 im Vergleich zu 37 % unter Placebo und 60 % unter Adalimumab ($p < 0.001$ und $p = 0.049$ bzw.). Die Verbesserung mit OLUMIANT blieb mindestens 2 Jahre bestehen.

Die Therapie mit OLUMIANT 4 mg allein oder in Kombination mit cDMARDs zeigte eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu allen Komparatoren (Placebo, MTX, Adalimumab) hinsichtlich der Schmerzreduktion in Woche 12, 24 und 52, gemessen anhand einer 0 - 100 visuellen Analogskala. Eine statistisch signifikante Schmerzreduktion wurde bereits in Woche 1 festgestellt und in den Studien RA-BEGIN und RA-BEAM blieb diese über bis zu 52 Wochen erhalten. In der Studie RA-BEAM betrug die mittlere Veränderung des Schmerzwertes unter OLUMIANT 4 mg ab Ausgangswert -33.6 in Woche 24 im Vergleich zu -17.5 unter Placebo und -28.8 in der Adalimumab Behandlungsgruppe ($p < 0.001$ und $p = 0.004$).

In den Studien RA-BEAM und RA-BUILD wurden Dauer und Schweregrad der morgendlichen Gelenksteifigkeit mit Hilfe eines täglichen Patiententagebuchs über 12 Wochen beurteilt. In Studie RA-BEAM zeigten Patienten unter OLUMIANT nach 12 Wochen eine mediane Dauer der morgendlichen Gelenksteifigkeit von 27 Minuten im Vergleich zu 60 Minuten unter Placebo und 37 Minuten unter Adalimumab ($p < 0.001$ und $p = 0.024$ bzw.). In Studie RA-BEAM zeigten Patienten nach 12 Wochen unter OLUMIANT einen mittleren Schweregrad der morgendlichen Gelenksteifigkeit von 3.0 im Vergleich zu 4.1 unter Placebo und 3.5 unter Adalimumab, gemessen anhand einer numerischen Beurteilungsskala von 0 bis 10 mit 0 für keine Gelenksteifigkeit ($p < 0.001$ und $p = 0.002$ bzw.). In der Studie RA-BUILD wurden ähnliche Ergebnisse versus Placebo beobachtet.

In allen Studien berichteten Patienten unter OLUMIANT Verbesserungen der von Patienten berichteten Lebensqualität gemessen anhand von Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score, Müdigkeit gemessen anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Score (FACIT-F) und der Arbeitsproduktivität gemessen anhand des Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Rheumatoid arthritis (WPAI-RA).

Sicherheit / Verträglichkeit

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (adverse drug reactions, ADR), die bei ≥ 2 % der Patienten unter OLUMIANT in Monotherapie oder in Kombination mit konventionellen synthetischen

DMARDs beobachtet wurden, waren erhöhtes LDL-Cholesterin, Infektionen der oberen Atemwege und Übelkeit. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war von leichtem bis mittlerem Schweregrad.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen/

OLUMIANT Tabletten enthalten 2 oder 4 mg Baricitinib. Die empfohlene Dosis ist 4 mg einmal täglich. Bei Patienten ≥ 75 Jahre und für Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden Infektionen ist möglicherweise eine Anfangsdosis von 2 mg angemessen. Für Patienten, die mit 4 mg einmal täglich eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht haben, kann eine Erhaltungsdosis mit 2 mg ausreichend sein.

Im Ausland werden teilweise Packungsgrössen zu 12 und 84 Filmtabletten angeboten.

OLUMIANT 4 mg vs. 2 mg

In klinischen Studien, die Dosierungen von 2 mg und 4 mg OLUMIANT einmal täglich beinhalteten (RA-BUILD und RA-BEACON), wurde die Wirksamkeit auf Zeichen und Symptome bei beiden Dosierungen gezeigt. Unter der 4 mg Dosis gegenüber 2 mg wurde ein schnellerer Wirkungseintritt mit einem numerisch höheren Anteil an Patienten, die eine niedrige Krankheitsaktivität und eine geringere Progression der radiologischen Gelenkschäden aufwiesen, festgestellt. Die Unterschiede wurden vor allem bei Patienten der bDMARD-IR Population (RA-BEACON) beobachtet, jedoch kaum bei Patienten, welche vorher noch nie mit einem Biologikum behandelt worden waren.

In einer langfristigen Verlängerungsstudie wurden Patienten aus den Studien RA-BEAM, RA-BUILD und RA-BEACON, die eine anhaltende niedrige Krankheitsaktivität oder Remission erreicht hatten (CDAI ≤ 10) nach mindestens 15 Monaten Behandlung mit OLUMIANT t 4 mg einmal täglich doppelblind erneut 1:1 randomisiert um mit 4 mg einmal täglich fortzusetzen oder auf 2 mg einmal täglich zu reduzieren. Die Mehrzahl der Patienten behielt auch nach Reduktion auf 2 mg eine niedrige Krankheitsaktivität oder Remission bei:

- In Woche 12: 234/251 Patienten (93 %) unter Fortsetzung von 4 mg, und 207/251 (82 %) nach Reduktion auf 2 mg ($p \leq 0.001$).
- In Woche 24: 163/191 Patienten (85 %) unter Fortsetzung von 4 mg, und 144/189 (76 %) nach Reduktion auf 2 mg ($p \leq 0.05$).
- In Woche 48: 57/73 Patienten (78 %) unter Fortsetzung von 4 mg, und 51/86 (59 %) nach Reduktion auf 2 mg ($p \leq 0.05$).

Die Mehrzahl der Patienten, die nach der Dosisreduktion den Status einer niedrigen Krankheitsaktivität oder Remission verloren hatten, konnten die Krankheitskontrolle nach Rückkehr auf 4 mg wiedererlangen.

Medizinischer Bedarf

Es besteht ein medizinischer Bedarf für wirksame Behandlungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, welche mit konventionellen DMARDs und trotz vorgängiger Behandlung mit verschiedenen biotechnologischen (biologic) DMARDs 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.“

- Ohne weitere Auflagen.
- Aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV):

TQV Arzneimittel	Dosierung	Packung	FAP	Packungen für 5 Jahre	5-Jahrekosten	JTK
Xeljanz	5 mg zweimal täglich	Filmtabl 5mg 56 Stk	1'276.30	65	82'960	16'592
Kevzara	200 mg alle 2 Wochen	200 mg, 2 Fertigspritzen	1'158.63	65	75'311	15'062
Orencia	wöchentlich s.c. 125mg	4 Fertigspritze 125mg/ml	1'237.37	65	80'429	16'086
Cimzia	200mg s.c. alle 2 Wochen oder 400mg s.c. alle 4 Wochen	2 Fertigspr 200mg/ml	1'076.79	67	72'145	14'429
Simponi	50mg s.c. einmal im Monat	1 Injektor 50mg/0.5ml	1'220.78	60	73'247	14'649
Actemra	162mg einmal wöchentlich	4 Fertigspritze 162mg/0.9ml	1'246.55	65	81'026	16'205
Durchschnitt TQV Arzneimittel					77'519	15'504
Olumiant 4mg	160mg s.c. in W 0, dann alle 4 W 80 mg(14x bzw 13/ Jahr) resp. 160mg s.c. in W 0, dann 80mg in W 2, 4, 6, 8, 10 und 12; dann 80 mg alle 4 W (17x bzw. 13x).	Filmtabletten 4mg 28 Stk.	1'192.61	65	77'519	15'504

- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 22. Mai 2019, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.15/Euro, Fr. 1.31/GBP, Fr. 0.1549/DKK und Fr. 0.1126/SEK. Dar- aus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

Packung/Dosierung	APV in Fr.
OLUMIANT, Filmtabl 2 mg, 28 Stück	946.59 Fr.
OLUMIANT, Filmtabl 4 mg, 28 Stück	946.59 Fr.

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet.
- Zu folgenden Preisen:

	FAP	PP
OLUMIANT, Filmtabletten, 2 mg, 28 Stück	Fr. 1'069.60	Fr. 1'234.60
OLUMIANT, Filmtabletten, 4 mg, 28 Stück	Fr. 1'069.60	Fr. 1'234.60