

Baricitinib

Beschluss vom: 21. September 2017
In Kraft getreten am: 21. September 2017
BA nz AT 13.11.2017 B2

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Februar 2017):

Baricitinib (Olumiant®) ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib als Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

b1) Baricitinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARD) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Baricitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab + MTX:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD – Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Es liegen keine relevanten Daten vor.

b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist

b1) Baricitinib in Monotherapie

Es liegen keine relevanten Daten vor.

b2) Baricitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Ergebnisse der Studie JADV (RA-BEAM) für die Gesamtstudienpopulation (bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist):

Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95%-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	487	2 (0,4)	330	1 (0,3)	Peto-OR: 1,34 [0,13; 13,50]; 0,907 ^b
Morbidität					
Remission					
SDAI ≤ 3,3	487	110 (22,6)	330	59 (17,9)	1,26 [0,96; 1,67]; 0,101 ^d
CDAI ≤ 2,8	487	105 (21,6)	330	58 (17,6)	1,23 [0,92; 1,64] ^e ; 0,197 ^b
boolesche Definition ^c	487	76 (15,6)	330	43 (13,0)	1,20 [0,85; 1,69] ^e ; 0,343 ^b
Niedrige Krankheitsaktivität					
DAS28-hsCRP ≤ 3,2	487	271 (55,6)	330	159 (48,2)	1,14 [1,00; 1,30]; 0,059 ^d
SDAI ≤ 11	487	278 (57,1)	330	163 (49,4)	1,16 [1,01; 1,32] ^e ; 0,031 ^b
CDAI ≤ 10	487	277 (56,9)	330	163 (49,4)	1,14 [1,00; 1,29]; 0,055 ^d
Körperlicher Funktionsstatus					
HAQ-DI ^f	487	329 (67,6)	330	192 (58,2)	1,14 [1,03; 1,27]; 0,016 ^d

	Baricitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD) ^h	Änderung Woche 52 MW (SD) ^h	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD) ^h	Änderung Woche 52 MW (SD) ^h	LSMD [95 %-KI]; p-Wert ^{h,i}
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ^j	483	14,0 (6,6)	-10,0 (7,1)	328	13,9 (6,9)	-9,0 (7,3)	-0,9 [-1,6; -0,1]; 0,032 Hedges'g: -0,1 [-0,3; 0,0]
Anzahl geschwollener Gelenke ^j	483	11,1 (5,0)	-8,2 (5,7)	328	11,2 (5,6)	-7,4 (5,8)	-0,9 [-1,5; -0,2]; 0,007 Hedges'g: -0,2 [-0,3; 0,0]
Schmerz (VAS)	482	61,8 (21,8)	-36,8 (27,9)	327	61,0 (22,7)	-30,4 (27,7)	-5,9 [-9,1; -2,6]; < 0,001 Hedges'g: -0,25 [-0,40; -0,11] ^k
Krankheitsaktivität (VAS)	482	63,1 (21,2)	-36,7 (27,4)	327	63,7 (21,2)	-31,2 (27,2)	-6,0 [-9,2; -2,8]; < 0,001 Hedges'g: -0,26 [-0,40; -0,12] ^k
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	479	50,9 (20,1)	19,9 (28,0)	320	50,3 (21,5)	13,3 (29,7)	7,4 [4,2; 10,7]; < 0,001 Hedges'g: 0,32 [0,18; 0,46] ^k
Morgensteifigkeit ^l	277	Median: 60,0	Median: -50,0 95 %-KI: [-60,0; -30,0]	190	Median: 60,0	Median: -22,0 95 %-KI: [-32,0; -13,0]	Median der Differenzen ^m : -13,0 [-30,0; 0,0] ⁿ ; 0,033 ^o
Fatigue (FACIT-F)	479	28,1 (10,7)	10,8 (10,9)	320	27,6 (11,4)	9,8 (10,8)	1,3 [0,1; 2,6]; 0,033 Hedges'g:

						0,15 [0,01; 0,29] ^k
	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX			Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR^a [95%-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SF-36v2 akut						
körperlicher Summenscore ^p	487	292 (60,0)	330	171 (51,8)		1,14 [1,00; 1,29]; 0,047 ^d
psychischer Summenscore ^p	487	166 (34,1)	330	97 (29,4)		1,14 [0,93; 1,39]; 0,219 ^d
Nebenwirkungen						
UE (ergänzend dargestellt)	487	384 (78,9)	330	253 (76,7)		–
SUE	487	38 (7,8)	330	13 (3,9)		1,98 [1,07; 3,66]; 0,027 ^b
Abbruch wegen UE ^q	487	34 (7,0)	330	14 (4,2)		1,65 [0,90; 3,02]; 0,115 ^b
Infektionen ^r	487	233 (47,8)	330	145 (43,9)		1,09 [0,93; 1,27]; 0,343 ^b
schwerwiegende Infektionen ^s	487	10 (2,1)	330	5 (1,5)		1,36 [0,47; 3,93] ^e ; 0,611 ^b
<p>a: sofern nicht anders angegeben</p> <p>b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)</p> <p>c: Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke jeweils ≤ 1, CRP ≤ 1 mg/dl, Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ≤ 1</p> <p>d: laut Angabe des pU berechnet per adjustiertem, logistischem Regressionsmodell, fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert</p> <p>e: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)</p> <p>f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$</p> <p>g: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>h: sofern nicht anders angegeben</p> <p>i: LSMD, 95 %-KI und p-Wert aus ANCOVA, fehlende Daten wurden mittels mLOCF imputiert</p> <p>j: basierend auf 28 Gelenken</p> <p>k: eigene Berechnung basierend auf der LSMD und dem SE aus der ANCOVA</p> <p>l: Patientinnen und Patienten, für die zu Studienbeginn ein per ePRO-Tablet erhobener Wert zur Dauer in Minuten vorliegt</p> <p>m: primär geplante nichtparametrische Schätzmethode, fehlende Daten wurden mittels mLOCF imputiert. Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA (fehlende Werte mittels mLOCF imputiert): $-27,34$ ($-51,35$; $-3,32$); $p = 0,026$; Hedges'g: $-0,18$ [$-0,36$; $0,01$] [eigene Berechnung].</p> <p>n: Hodges-Lehmann-Schätzer</p> <p>o: Wilcoxon-Rangsummentest</p>						

p: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte
q: Therapieabbruch wegen UE, ohne Todesfälle
r: UE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“ in MedDRA V18.0 aufgeführt sind
s: SUE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitaere Erkrankungen“ in MedDRA V18.0 aufgeführt sind

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DAS: Disease Activity Score; ePRO: electronic Patient Reported Outcome; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Squares Mean Distance; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder-Imputation; Peto-OR: Peto Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WPAI-RA: Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis

Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX	Adalimumab + MTX
	N = 487	N = 330
SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen		
Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm); mITT-Population		
Gesamtrate UE	384 (78,9)	253 (76,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43 (8,8)	22 (6,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	108 (22,2)	64 (19,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (6,0)	27 (8,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	233 (47,8)	145 (43,9)
Nasopharyngitis	59 (12,1)	48 (14,5)
Harnwegsinfektion	33 (6,8)	18 (5,5)
Bronchitis	31 (6,4)	13 (3,9)
Infektion der oberen Atemwege	27 (5,5)	16 (4,8)
Pharyngitis	16 (3,3)	18 (5,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	49 (10,1)	27 (8,2)
Untersuchungen	73 (15,0)	41 (12,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	54 (11,1)	23 (7,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	75 (15,4)	45 (13,6)

Erkrankungen des Nervensystems	44 (9,0)	27 (8,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48 (9,9)	28 (8,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	34 (7,0)	40 (12,1)
Gefaesserkrankungen	26 (5,3)	31 (9,4)
Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm); mITT-Population		
Gesamtrate SUE	38 (7,8)	13 (3,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (2,1)	5 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,0)	1 (0,3)
Häufige Abbrüche wegen UE (mit Todesfällen) (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm); mITT-Population		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	36 (7,4)	15 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (2,9)	7 (2,1)
Herpes zoster	9 (1,8)	5 (1,5)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Es liegen keine relevanten Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientenpopulation a:

ca. 11.720 - 29.980

Patientenpopulation b (b1+b2)

ca. 58.980 – 127.630

Patientenpopulation c:

ca. 16.600 – 26.860

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Olumiant® (Wirkstoff: Baricitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. August 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Baricitinib bedingten Lipidveränderungen, zu Infektionen und zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Baricitinib	17.544,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17.724,51€
Baricitinib in Kombination mit Methotrexat	17.595,89 – 17.672,78 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17.776,30 – 17.853,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a	
Methotrexat	51,79 - 128,68 €
Leflunomid	793,47 – 1373,02 €
Sulfasalazin	344,75 - 517,13 €
Chloroquinphosphat	90,68 €
Hydroxychloroquinsulfat	205,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

Patientenpopulation b1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Baricitinib	17.544,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Adalimumab	21.381,10 €
Adalimumab in Kombination mit Methotrexat	21.432,89 – 21.509,78 €
Etanercept	17.295,20 €
Etanercept in Kombination mit Methotrexat	17.346,99 -17.423,88 €
Certolizumab Pegol	18.844,15 €
Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat	18.895,94 – 18.972,83 €
Golimumab in Kombination mit Methotrexat	20.080,91 – 20.157,80 €
Abatacept in Kombination mit Methotrexat	18.095,44 – 18.172,33 €
Tocilizumab	21.381,10 €
Tocilizumab in Kombination mit Methotrexat	21.432,89 – 21.509,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

Patientenpopulation b2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Baricitinib in Kombination mit Methotrexat	17.595,89 – 17.672,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Adalimumab in Kombination mit Methotrexat	21.432,89 – 21.509,78 €
Etanercept in Kombination mit Methotrexat	17.346,99 -17.423,88 €
Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat	18.895,94 – 18.972,83 €
Golimumab in Kombination mit Methotrexat	20.080,91 – 20.157,80 €
Abatacept in Kombination mit Methotrexat	18.095,44 – 18.172,33 €
Tocilizumab in Kombination mit Methotrexat	21.432,89 – 21.509,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

Patientenpopulation c

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Baricitinib	17.544,10 €
Baricitinib in Kombination mit Methotrexat	17.595,89 – 17.672,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c	
Adalimumab	21.381,10 €
Adalimumab in Kombination mit Methotrexat	21.432,89 – 21.509,78 €
Etanercept	17.295,20 €
Etanercept in Kombination mit Methotrexat	17.346,99 -17.423,88 €
Certolizumab Pegol	18.844,15 €
Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat	18.895,94 – 18.972,83 €
Golimumab in Kombination mit Methotrexat	20.080,91 – 20.157,80 €
Abatacept in Kombination mit Methotrexat	18.095,44 – 18.172,33 €
Tocilizumab	21.381,10 €
Tocilizumab in Kombination mit Methotrexat	21.432,89 – 21.509,78 €
Rituximab in Kombination mit Methotrexat	6.260,07 – 12.545,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	4	284,00 €