



(17903/18538) Humira, AbbVie AG

1 Fertigspr. Inj. Lös. 40mg/0.8 ml, 1 Inj. Lös. 40mg/0.8 ml vorgefüllt (Injektor/Pen), 2 Inj. Lös. 40mg/0.8 ml Durchstechfl.

Erweiterung der Limitierung von (17903/ 18538) Humira per 1. August 2016

1 Zulassung Swissmedic

Humira wurde von Swissmedic per 24. März 2016 mit folgender neuer Indikation zugelassen:
Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen: Humira ist indiziert zur Reduzierung der Anzeichen und Symptome, einschliesslich Induktion und Erhaltung einer klinischen Remission, von Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), mit schwerem aktivem Morbus Crohn, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschliesslich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Humira in der Indikation pädiatrischer Morbus Crohn wurde in den Studien IMAGINE-1 und IMAGINE-2 (Langzeitstudie, Fortsetzung der IMAGINE-1 Studie) aufgezeigt:

Studie IMAGINE-1: Hyams JS et al.: Gastroenterology. 2012; 143 (2):365-74.e2: Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children.

Humira wurde in der Studie IMAGINE-1, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie untersucht, um die Wirksamkeit einer Induktions- und Dauertherapie zu prüfen. 192 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis und mit 17 Jahren, mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex (PCDAI)-Score >30, waren eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle Morbus Crohn-Therapie (mit Glukokortikoid und/ oder Immunsuppressivum) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter der Infliximab-Therapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Nach der offenen Induktionsphase wurden die Patienten in der Woche 4 entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder der Standarddosis zugeteilt:

Patientengewicht	Niedrige Dosis	Standarddosis
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission zu Woche 26, definiert als PCDAI-Score ≤ 10. In den sekundären Endpunkten wurde die Standarddosis vs. die niedrige Dosis verglichen, z.B. in Bezug auf die Raten der klinischen Remission in Woche 52 und in Bezug auf das klinische Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-Score um mind. 15 Punkte im Vergleich zur Baseline) in den Wochen 26 und 52.

Die klinische Remission war sowohl in Woche 26 als auch in Woche 52 mit der Standarddosis numerisch höher als mit der niedrigen Dosis, aber der Unterschied zwischen der Standarddosis und der niedrigen Dosis war nicht statistisch signifikant. Das klinische Ansprechen in Woche 52 war mit der Standarddosis statistisch signifikant höher als mit der niedrigen Dosis.

In Woche 52 war für Patienten mit *schwerem* Morbus Crohn (Baseline PCDAI scores ≥ 40) die Standarddosis für die klinische Remission und das klinische Ansprechen wirksamer als die niedrige Dosis. Beim „Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva“ waren die Unterschiede zwischen der Standarddosis und der niedrigen Dosis nicht statistisch signifikant. Swissmedic hat daher beide Dosisregimes als wirksam erachtet.

Die **Studie IMAGINE-2** ist eine open-label Fortsetzungsstudie der Studie IMAGINE-1 mit 100 Patienten. Es handelt sich um eine Langzeitstudie, die insgesamt 336 Wochen dauert.

In der Fachinformation wird die Studie IMAGINE-2 noch nicht erwähnt. Am 22. United European Gastroenterology Week 2014 in Wien wurden Interimsdaten nach 192 Wochen als Poster/ Abstract präsentiert von **W. Faubion et al.**: Long-Term Efficacy of Adalimumab in Paediatric Patients with Crohn's Disease. Es wurde aufgezeigt, dass die klinische Remission (PCDAI-Score ≤ 10) bei ca. 67% der Patienten anhält und dass das klinische Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-Score um mind. 15 Punkte ab IMAGINE-1 Baseline) bei ca. 95% der Patienten anhält.

Die Publikation der Daten nach 336 Wochen ist geplant.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/ Verträglichkeit

Bei Kindern waren Häufigkeit und Schweregrad von Infektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle höher als bei Erwachsenen. Ansonsten waren die bei pädiatrischen Patienten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich. Die häufigsten (>10%) UAW von Humira sind Infektionen des oberen Respirationstraktes (z.B. Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Hautausschlag.

Anwendung / Dosierung

Humira wird als subkutane Injektion jede 2. Woche verabreicht. Die Dosis wird dem Körpergewicht des jungen Patienten angepasst. Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis beim Morbus Crohn: bei < 40kg KGW: 20mg oder 10mg alle 2 Wochen; bei ≥ 40 kg KGW: 40mg oder 20mg alle 2 Wochen.

Medizinischer Bedarf

Bisher ist Remicade (Infliximab) die einzige kassenzulässige Anti-TNF- α -Therapie zur Behandlung von pedCD in der Schweiz. Humira (Adalimumab) stellt eine zusätzliche Behandlungsalternative dar. Die subkutane Injektion von Humira (jede 2. Woche) ist trotz der höheren Dosierungsfrequenz einfacher und weniger aufwändig als die Verabreichung einer Remicade-Infusion (alle 8 Wochen).

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Aufgrund der Anwendung des Prävalenzmodells nach Artikel 65f KVV.
- Mit einer Limitierung: „Aktiver Morbus Crohn: Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten mit Humira wenn die vorausgegangene konventionelle Therapie (z.B. mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Glukokortikoiden) unzulänglich war, sowie bei Patienten, die nicht mehr auf REMICADE ansprechen oder dieses nicht vertragen. Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes sowie erneute Kostengutsprache nach zwei Jahren ununterbrochener Therapie.“

- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Fertigspr. Inj. Lös. 40mg/0.8 ml	Fr. 629.43	Fr. 739.--
1 Inj. Lös. 40mg/0.8 ml vorgefüllt (Injektor/Pen)	Fr. 629.43	Fr. 739.--
2 Inj. Lös. 40mg/0.8 ml Durchstechfl.	Fr. 1274.37	Fr. 1459.15