



## (20552) TREVICTA, Janssen-Cilag AG

### Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2017

#### 1 Zulassung Swissmedic

TREVICTA wurde von Swissmedic per 16. November 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

«Trevicta, eine injizierbare 3-Monatsformulierung von Paliperidonpalmitat, ist zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens vier Monate lang adäquat auf die injizierbare 1-Monatsformulierung von Paliperidonpalmitat eingestellt sind.»

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

**Studie 1: Savitz, Adam J., et al. "Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: A randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study." International Journal of Neuropsychopharmacology (2016): pyw018.**

Die Studie 1 ist eine multizentrische (199 Zentren in 26 Ländern), doppelblinde, randomisierte, parallel gruppierte Nichtunterlegenheits-Studie (Phase-3). Eingeschlossen wurden 18- bis 70-jährige Patienten mit Schizophrenie gemäss DSM IV, mit einem PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)-Score zwischen 70-120 (zu Beginn im Mittel 85.7) und einer aktuellen Verschlechterung der Symptome. In der open-label Einstellungsphase der Studie wurden die Patienten (n = 1'429) über 17 Wochen auf Paliperidonpalmitat in der 1-Monatsformulierung (PP1M) eingestellt. Während dieser Einstellungsphase konnte die Dosierung in Woche 5 und 9 angepasst werden (d. h. 50 mg, 75 mg, 100 mg oder 150 mg). In Woche 17 wurden die Patienten randomisiert um entweder weiterhin PP1M zu erhalten (50 mg, 75 mg, 100 mg oder 150 mg; n = 512) oder auf die Paliperidonpalmitat 3-Monatsformulierung (PP3M) umgestellt zu werden (3.5-Fachen der PP1M-Dosis von Woche 9 und 13; d.h. 175 mg, 263 mg, 350 mg, 525 mg; n = 504). Diese doppelblinde Studienphase dauerte 48 Wochen.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Prozentsatz der Studienteilnehmer ohne Rezidiv am Ende der 48-wöchigen doppelblinden Phase. Es konnte die Nichtunterlegenheit für PP3M versus PP1M gezeigt werden. Die Rezidivraten am Ende der 48-wöchigen doppelblinden Phase waren für PP3M 8% (n=37) und für PP1M 9% (n = 45). Die häufigsten Gründe für einen Rezidiv waren eine Zunahme des totalen PANSS Scores um  $\geq 25\%$  und psychiatrische Hospitalisierung. Der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die am Ende der 48-wöchigen doppelblinden Phase basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung für 48 Wochen kein Rezidiv entwickelt hatten war für PP3M 91.2% und für PP1M 90.0%. Die Differenz der rezidivfreien Rate betrug 1.2% [95% CI: -2.7%; 5.1%]. Das vordefinierte Nichtunterlegenheitskriterium basierend auf einer Spanne von -15 % wurde somit erfüllt.

Die untersuchten sekundären Endpunkte dieser Studie waren der PANSS Total Score, die PANSS Subscale, der Marder Factor Score, der CGI-S (Clinical Global Impression Severity) Score, der PSP (Personal and Social Performance) Score, die klinische Response ( $\geq 20\%$  Reduktion vom PANSS Total Score während der 48-wöchigen doppelblinden Phase), die symptomatische Remission, die Pharmakokinetik und die unerwünschten Ereignisse. In allen sekundären Wirksamkeits-Endpunkten (wie PANSS, CGI-S, PSP) zeigte PP3M eine vergleichbare Wirksamkeit wie PP1M. Das Verträglichkeitsprofil von PP3M und PP1M war vergleichbar. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Während der doppelblinden Phase der Studie wurden eine vergleichbare Anzahl behandlungsbedingter Nebenwirkungen beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Gewichtszunahme (21% in beiden Gruppen), Nasopharyngitis (PP3M: 7%; PP1M: 6%), Angst (5% in beiden Gruppen) und Kopfschmerzen (PP3M: 4%; PP1M: 5%).

**Studie 2: Berwaerts, Joris, et al. "Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial." JAMA psychiatry 72.8 (2015): 830-839.**

Die Studie 2 ist eine multizentrische (64 Zentren in 8 Ländern), doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte und parallel-gruppierte Phase-3-Studie. Eingeschlossen wurden 18- bis 70-jährige Patienten mit Schizophrenie gemäss DSM IV seit mindestens 1 Jahr und mit einem PANSS-Score  $< 120$ . In der open-label Einstellungsphase der Studie wurden die Patienten ( $n = 506$ ) über 17 Wochen auf Paliperidonpalmitat in der 1-Monatsformulierung (PP1M) eingestellt. Die Dosis konnte bei den Injektionen in den Wochen 5 und 9 angepasst werden (d. h. 50 mg, 75 mg, 100 mg oder 150 mg). In der darauffolgenden open-label Stabilisierungsphase wurden die Patienten ( $n = 379$ ) über 12 Wochen auf Paliperidonpalmitat in der 3-Monatsformulierung (PP3M) eingestellt (3.5-Fachen der letzten PP1M-Dosis; d.h. 175 mg, 263 mg, 350 mg, 525 mg). Danach wurden die Patienten randomisiert um entweder Placebo ( $n = 145$ ) oder weiterhin PP3M (gleiche Dosis wie die zuletzt in der Stabilisierungs-Phase;  $n = 160$ ) zu erhalten. In dieser doppelblinden Studienphase wurden die Teilnehmer bis zum Rezidiv, frühzeitigen Absetzen oder Studienende randomisiert.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Dauer des Zeitraums von Randomisierung bis zum ersten Rezidiv in der doppelblinden Phase. Eine im Voraus geplante Zwischenanalyse, die durchgeführt wurde als 283 Studienteilnehmer randomisiert (PP3M,  $n = 148$ ; Placebo,  $n = 135$ ) und 42 Rezidive beobachtet wurden (PP3M,  $n = 11$  [7,4%]; Placebo,  $n = 31$  [23%]), zeigte eine statistisch signifikant längere Zeit bis zum Rezidiv mit PP3M im Vergleich zu Placebo (HR 3.45; 95% CI: 1.73-6.88,  $p < 0.001$ ). D.h. es wurde eine Senkung des Rezidivrisikos mit PP3M um 71% im Vergleich zu Placebo erzielt. Aufgrund dieser Wirksamkeitsergebnisse wurde die Studie abgebrochen. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv der Placebogruppe lag bei 274 Tagen. Der Median der PP3M-Gruppe konnte nicht geschätzt werden.

Die untersuchten sekundären Endpunkte dieser Studie waren der PANSS Total Score, die PANSS Subscale, der CGI-S Score, der PSP Score und die unerwünschten Ereignisse. Der mittlere PANSS Total Score blieb während der doppelblinden Phase in der PP3M-Gruppe stabil und stieg in der Placebo-Gruppe an; mit einer signifikanten Differenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert (mittlere Veränderung -0.5 (PP3M) vs 6.7 (Placebo),  $p < 0.001$ ; mittlere Differenz -7.2 [95%CI: -9.87; -4.60]). Signifikante Differenzen der mittleren Veränderung während der doppelblinden Phase wurden auch für den CGI-S Score (mittlere Veränderung 0.1 (PP3M) vs 0.4 (Placebo),  $p < 0.001$ ; mittlere Differenz -0.3 [95%CI: -0.50; -0.18]) und den PSP-Score (mittlere Veränderung -0.5 (PP3M) vs -4.2 (Placebo),  $p < 0.001$ ; mittlere Differenz 3.8 [95%CI: 1.89; 5.65]) beobachtet. Während der doppelblinden Phase hatten 183 von 305 Patienten (62% mit PP3M, 58% mit Placebo) mindestens 1 behandlungsabhängige UAW. Die UAW, die mehr unter PP3M im Vergleich zu Placebo auftraten waren u.a.: Kopfschmerzen (9% vs 4%), Gewichtszunahme (9% vs 3%), Nasopharyngitis (6% vs 1%) und Akathisia (4% vs 1%).

**Studie 3 Ravenstijn, Paulien, et al. "Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase-1, single-dose, randomized, open-label study." The Journal of Clinical Pharmacology 56.3 (2016): 330-339.**

Die Studie 3 ist eine multizentrische (72 Zentren in 11 Ländern), randomisierte, open-label und parallelgruppierte Phase-1-Studie. Eingeschlossen wurden 18- bis 65-jährige Patienten mit Schizophrenie oder schizophrener Störung gemäss DSM IV seit mindestens 1 Jahr und mit einem PANSS-Score  $\leq 70$ . Diesen Studienteilnehmern (n = 328) wurde Paliperidonpalmitat in der 3-Monatsformulierung (PP3M) in unterschiedlichen Dosierungen (75 bis 525 mg) als intramuskuläre Injektion in den Deltoid- oder Glutealmuskel verabreicht.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Untersuchung verschiedener pharmakokinetischer Parameter. Es konnte gezeigt werden, dass PP3M eine längere Halbwertszeit (ca. 2 bis 3 Monate [zwischen 44.9 bis 81.5 Tagen]) aufweist als PP1M. Die maximale Paliperidon Plasma-Konzentration wurde mit PP3M nach 23 bis 34 Tagen erreicht ( $t_{max}$ ). Für die getesteten Dosierungen von 75 bis 525 mg wurde eine dosisabhängige Pharmakokinetik gezeigt. Eine Verabreichung in den M. deltoideus führte zu einer höheren  $C_{max}$  verglichen mit der Injektion in den M. gluteus. Allerdings gab es keinen Unterschied in der Area Under the Curve (AUC). Vergleichbare Resultate wurden für PP1M in früheren Studien beobachtet. Da PP3M erst nach Erreichen der Plasma Steady State Konzentration verabreicht wird (nach mind. vier Injektionen PP1M), wird davon ausgegangen, dass die Wahl der Injektionsstelle keine klinische Relevanz hat.

### **Zusammenfassung**

Die Wirksamkeit von TREVICTA in der Behandlung der Schizophrenie wurde in einer doppelblinden Studie der Nichtunterlegenheit gegenüber XEPLION (Studie 1) und in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie zur Rückfallprävention (Studie 2) untersucht. In beiden Studien waren die Patienten jeweils über 17 Wochen adäquat auf PP1M eingestellt worden. In der Studie 1 konnte die Nichtunterlegenheit von TREVICTA gegenüber XEPLION hinsichtlich Rezidivprävention gezeigt werden. Die Differenz der rezidivfreien Rate zwischen PP3M und PP1M betrug 1.2% [95%CI: -2.7%; 5.1%]. Das vordefinierte Nichtunterlegenheitskriterium basierend auf einer Spanne von -15% wurde somit erfüllt. In der Studie 2 zeigte bereits eine Zwischenanalyse, dass die Dauer bis zum Eintreten eines Rückfalls unter Behandlung mit TREVICTA statistisch signifikant länger war als bei Anwendung des Placebos (HR 3.45; 95%CI: 1.73-6.88,  $p < 0.001$ ). Da der primäre Endpunkt in dieser Zwischenanalyse bereits erreicht war, wurde die Studie vorzeitig gestoppt.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

#### **Sicherheit/Verträglichkeit**

Paliperidon war in klinischen Studien nach Gabe einer Einzeldosis TREVICTA bis zu 18 Monate im Plasma nachweisbar. Die langandauernde Freisetzung von Paliperidon bei Anwendung von TREVICTA sollte in die therapeutischen Überlegungen miteinbezogen werden, insbesondere hinsichtlich UAW, pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Wechselwirkungen sowie bezüglich Schwangerschaft und Stillzeit. Sehr häufige Nebenwirkungen von TREVICTA (beobachtet bei mindestens 5 von 100 Patienten) sind Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Angstzustände, Infektionen der oberen Atemwege (wie Erkältungen), Reaktionen an der Injektionsstelle und Gewichtszunahme. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

#### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

TREVICTA ist als Depot-Injektionssuspension in Fertigspritzen (175 mg, 263 mg, 350 mg und 525 mg) erhältlich. „Depot“ bedeutet, dass der Wirkstoff, Paliperidon, nach und nach über mehrere Monate nach der Injektion freigesetzt wird. TREVICTA muss von einer medizinischen Fachperson verabreicht werden. Es wird alle drei Monate als langsame Injektion in den oberen Teil der Schulter (Deltamuskel) oder das Gesäss verabreicht. Dem Patienten kann die Injektion bis zu 2 Wochen vor oder nach dem 3-Monatszeitpunkt verabreicht werden. Eine mindestens 4-monatige Behandlung mit PP1M vor Beginn der

Verabreichung von TREVICTA führte zur Aufrechterhaltung der Paliperidon-Plasmaexposition im Steady-State. Die Dosis von TREVICTA entspricht dem 3.5-Fachen der monatlichen Injektionen von Paliperidon, die der Patient zuvor erhalten hat. Wenn TREVICTA in Dosen verabreicht wird, die 3.5 Mal höher sind als die entsprechende Dosis von PP1M, führt dies zu einer ähnlichen Paliperidonexposition wie nach Gabe entsprechender monatlicher Dosen der PP1M und wie nach Einnahme entsprechender Dosen von Paliperidon-Retardtabletten einmal täglich. Es gibt für die 25-mg-Dosis der 1-Monatsinjektion Paliperidonpalmitat keine entsprechende TREVICTA-Dosis, da dazu keine Daten vorliegen.

### Medizinischer Bedarf

Bei der Schizophrenie steigt mit zunehmender Anzahl Schüben das Risiko für dauerhafte Leistungseinbussen und schlechteres Ansprechen auf die medikamentöse und nichtmedikamentöse Behandlung. Darüber hinaus sind Rückfälle häufig mit Hospitalisationen und erheblichen Behandlungskosten verbunden. Primäres Ziel der medikamentösen Therapie der Schizophrenie ist es dementsprechend Krankheitsrückfälle zu verhindern. Aufgrund mangelnder Krankheitseinsicht, fehlender Tagesstrukturen und unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Antipsychotika ist die Therapie-Adhärenz von Schizophrenie Patienten allerdings oft ungenügend. Die Häufigkeit von Non-Adhärenz liegt laut den Behandlungsempfehlungen zur Schizophrenie 2016 der schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie bei etwa 50%, wobei die Zahlen zwischen 20% und 89% variieren. Eine gute Therapie-Adhärenz ist eine wichtige Voraussetzung für die Reduktion des Rezidivrisikos. TREVICTA ist das bisher einzige atypische Neuroleptika-Depotpräparat mit einer nur 4x jährlichen Applikation. Es wird angenommen, dass das vereinfachte Therapieschema von TREVICTA für die Patienten praktischer ist und dadurch die Therapie-Adhärenz verbessert werden könnte.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Ohne Limitierung.
- Aufgrund des Preisvergleiches mit XEPLION auf der Grundlage der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV.
- zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
1 Fertigspritze 175 mg	Fr. 757.10	Fr. 885.55
1 Fertigspritze 263 mg	Fr. 1'066.20	Fr. 1'230.85
1 Fertigspritze 350 mg	Fr. 1'369.53	Fr. 1'563.55
1 Fertigspritze 525 mg	Fr. 1'957.05	Fr. 2'207.90