



(20752) TREMFYA, Janssen-Cilag AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2018

1 Zulassung Swissmedic

TREMFYA wurde von Swissmedic per 13. Juni 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„TREMFYA ist indiziert zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf andere systemische Therapien wie beispielsweise Cyclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und UV A) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien besteht.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Das Phase III Studienprogramm bestand aus drei Studien (Voyage 1, Voyage 2 und Navigate) bei dem gesamthaft über 2000 Patienten randomisiert wurden.

In die Studie VOYAGE 1 wurden insgesamt 837 und in die Studie VOYAGE 2 992 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1:2 (VOYAGE 1) beziehungsweise 2:1:1 (VOYAGE 2) den Studienarmen Guselkumab (VOYAGE 1: N = 329; VOYAGE 2: N = 496), Placebo (VOYAGE 1: N = 174; VOYAGE 2: N = 248) und Adalimumab (VOYAGE 1: N = 334; VOYAGE 2: N = 248) randomisiert zugeteilt. Das Design der beiden Studien umfasste eine 4-wöchige Screeningphase, der sich eine 24 (VOYAGE 2) beziehungsweise 48 Wochen (VOYAGE 1) dauernde, verblindete Behandlungsphase anschloss, und eine offene Verlängerungsphase. Die Behandlung mit Guselkumab und Adalimumab erfolgte in beiden Studien im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation. Die primären Endpunkte beider Studien waren PASI 90 und ein Investigator's-Global-Assessment (IGA)-Wert von 0 oder 1 nach 16 Wochen. Relevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Wirkungen (AE). In Studie 3 (Navigate) wurden Patienten die nach 16 Wochen nur ungenügend auf Ustekinumab angeschlagen haben, auf Ustekinumab und Guselkumab randomisiert. Nach gesamthaft 28 Behandlungswochen erreichen 31.1% der Guselkumab Patienten IGA 0/1.

Studie 1 + 2:

Bei den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien zum Vergleich von Guselkumab mit Adalimumab und Placebo.

Studie 1 – VOYAGE 1 – Blauvelt et al., J Am Acad Dermatol, 2017 – Clinical overview: PSO3001

Design: Randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte, multi-zentrisch, Phase III Evaluierung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von TREMFYA verglichen mit Placebo und Adalimumab in Patienten mit mittlerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Intervention:

•Guselkumab •Placebo •Adalimumab

Primärer Endpunkt:

- Anteil an Guselkumab Patienten mit IGA 0/1 vs. Placebo nach 16 Wochen
- Anteil an Guselkumab Patienten mit PASI \geq 90 vs. Placebo nach 16 Wochen

Sekundäre Endpunkte:

- Anteil an Guselkumab Patienten mit IGA 0 vs. Adalimumab nach 24 und 48 Wochen
- Anteil an Guselkumab Patienten mit IGA 0/1 vs. Adalimumab nach 24 und 48 Wochen
- Anteil an Guselkumab Patienten mit PASI \geq 90 vs. Adalimumab nach 24 und 48 Wochen
- Verbesserung des Dermatology Life Quality Index (DLQI) verglichen mit der Baseline vs. Placebo nach 16 Wochen
- Anteil an Guselkumab Patienten mit ss-IGA 0/1 vs. Placebo nach 16 Wochen

Ergebnisse:

Bei 73.3% der Patienten verbessert sich das Hautbild um mindestens 90% (PASI 90), verglichen mit 49.7% bei Adalimumab (Abbildung 3a). Ausserdem erreichen mit Guselkumab 37.4% aller Patienten eine komplette Remission aller Hautsymptome (PASI 100), mehr als doppelt so viele wie bei Adalimumab.

Übersicht über die wichtigsten, sekundären Endpunkte der VOYAGE 1 Studie (Adaptiert von Blauvelt et al. 2017)

| | Woche 16 | | Woche 24 | | Woche 48 | |
|--|----------|-------|----------|-------|----------|-------|
| | Gus. | Ada. | Gus. | Ada. | Gus. | Ada. |
| Anzahl randomisierte Patienten | 329 | 334 | 329 | 334 | 329 | 334 |
| Haupt-Sekundäre Endpunkte, Anteil Patienten mit: | | | | | | |
| IGA 0 | 47.7% | 26.3% | 52.6% | 29.3% | 50.5% | 25.7% |
| IGA 0/1 | 85.1% | 65.9% | 84.2% | 61.7% | 80.5% | 55.4% |
| PASI 90 | 73.3% | 49.7% | 80.2% | 53.0% | 76.3% | 47.9% |
| DLQI 0/1 | 56.3% | 38.6% | 60.9% | 39.5% | 62.5% | 38.9% |

Nach einem Monat zeigt sich Guselkumab in seiner PASI 90 Rate superior gegenüber Placebo und nach zwei Monaten gegenüber Adalimumab. Guselkumab erreicht nach 24 Wochen mit 80.2% der Patienten den höchsten Anteil an PASI 90 Responders und 76.3% der Patienten können diese Antwort bis zu Woche 48 halten (Non-responder imputation, NRI). Dieser Anteil bleibt nach 100 Behandlungswochen bei 82.3% (Treatment failure rules, TFR). Im Vergleich dazu erreichen mit Adalimumab 55.4% der Patienten einen PASI 90, diese Rate sinkt auf 47.9% nach 48 Wochen (NRI). Werden diese Patienten zu Guselkumab gewechselt, erreichen nach 100 Wochen 81.1% der Patienten PASI 90 (TFR).

Nach 48 Wochen, erreichen mehr als 62% der Guselkumab Patienten einen DLQI von 0/1 (60.9% bei Woche 24), mehr als 20% mehr als mit Adalimumab (Abbildung 6a, 39.5% bei Woche 24) und ist wiederum hoch signifikant superior. Wie bereits bei den durch den Arzt beurteilten Endpunkten steigen die Werte für Guselkumab über die gesamte Behandlungsdauer, während sie bei Adalimumab sinken. Nach 100 Wochen erreichen nach TFR Methode knapp 80% der Guselkumab Patienten eine komplette Normalisierung ihrer Lebensqualität.

Studie 2 – VOYAGE 2 (Reich et al. J Am Acad Dermatol, 2017) - Clinical overview: PSO3002

Design: Randomisierte, doppelblinde, aktiv- und placebokontrollierte, multi-zentrische Phase III Studie: Evaluierung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von TREMFYA verglichen mit Placebo und Adalimumab in Patienten mit mittlerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei unterbrochener Behandlung und beim Wechsel von Adalimumab-Non-Responders zu TREMFYA.

Intervention:

•Guselkumab •Placebo •Adalimumab

Primärer Endpunkt:

- Anteil an Guselkumab Patienten mit IGA 0/1 vs. Placebo nach 16 Wochen
- Anteil an Guselkumab Patienten mit PASI \geq 90 vs. Placebo nach 16 Wochen

Sekundäre Endpunkte

- Anteil an Guselkumab Patienten mit IGA 0 vs. Adalimumab nach 24 Wochen
- Anteil an Guselkumab Patienten mit IGA 0/1 vs. Adalimumab nach 24 Wochen
- Zeit, bis Patient PASI 90 Zustand zwischen Woche 28 und 48 verliert, wobei die Guselkumab Erhaltungstherapie mit Placebo ab Woche 28 verglichen wird
- Verbesserung des Dermatology Life Quality Indexes (DLQI) verglichen mit der Baseline vs. Placebo nach 16 Wochen
- Anteil an Guselkumab Patienten mit ss-IGA 0/1 vs. Placebo nach 16 Wochen

Ergebnisse:

In Voyage 2 wurden die Guselkumab PASI 90 Responder nach 28 Wochen zu Guselkumab (maintenance group) oder Placebo (withdrawal group) randomisiert. Nach 20 weiteren Behandlungswochen, hatten 81.8% der Guselkumab Patienten einen PASI 90, während es in der Placebo Kontrollgruppe nur 35.4% waren (Abbildung 10). Im Median verloren die Patienten PASI 90 nach 15.2 Wochen. Adalimumab Patienten, die nach 28 Wochen PASI 90 nicht erreichten, wechselten zu Guselkumab. Nach 20 Behandlungswochen mit Guselkumab, erreichen 66% der gewechselten Patienten PASI 90.

Übersicht über die wichtigsten, sekundären Endpunkte der VOYAGE 2 Studie (Adaptiert von Reich et al. 2017)

| | Woche 16 | | | Woche 24 | |
|--|----------|-------|-------|----------|-------|
| | Placebo | Gus. | Ada. | Gus. | Ada. |
| Anzahl randomisierte Patienten | 248 | 496 | 248 | 496 | 248 |
| Haupt-Sekundäre Endpunkte, Anteil Patienten mit: | | | | | |
| IGA 0 | 0.8% | 43.3% | 28.6% | 51.8% | 31.5% |
| IGA 0/1 | 8.5% | 84.1% | 67.7% | 83.5% | 64.9% |
| PASI 75 | 8.1% | 86.3% | 68.5% | 89.1% | 71.0% |
| PASI 90 | 2.4% | 70.0% | 46.8% | 75.2% | 54.8% |
| PSSD Symptom score 0 | 0.0% | 27.3% | 15.0% | 35.1% | 22.5% |
| ss-IGA 0/1 | 10.9% | 80.6% | 67.0% | 85.3% | 67.5% |
| DLQI 0/1 | 3.3% | 51.7% | 39.0% | 57.6% | 41.1% |

Guselkumab zeigt auf gut sichtbaren Hautpartien wie Kopfhaut, Händen und Füßen Wirksamkeit. Mehr als dreiviertel der Patienten sind nach 16 Wochen nur noch minimal von Psoriasis betroffen (Abbildung 5, key facts).

Knapp 60% der zu Studienbeginn depressiven Guselkumab Patienten sind frei von klinisch relevanten Symptomen nach 24 Wochen. Depression und Angst wurden mittels Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) gemessen.

Studie 3 – NAVIGATE – Langley, R.G. et al., Br. J. Dermatol., 2017

Design: Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase III Studie: Evaluierung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von TREMFYA in Patienten mit mittlerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf die Behandlung mit Ustekinumab (Stelara) nicht angesprochen haben. Patienten die nach 16

Wochen nur ungenügend auf Ustekinumab angeschlagen haben, wurden auf Ustekinumab und Guselkumab randomisiert. Nach gesamthaft 28 Behandlungswochen erreichen 31.1% der Guselkumab Patienten IGA 0/1.

Intervention:

- Guselkumab •Ustekinumab

Primärer Endpunkt:

Anzahl an Arztbesuchen zwischen Woche 28 und 40 (total 4 Besuche), bei denen Patienten einen IGA 0 oder 1 und ≥ 2 Grade Verbesserung ihres IGA Scores verglichen mit der Baseline (Woche 16) erreichen.

Sekundäre Endpunkte:

- Anzahl an Arztbesuchen zwischen Woche 28 und 40, bei denen Patienten einen IGA 0 erreichen
- Anzahl an Arztbesuchen zwischen Woche 28 und 40, bei denen Patienten einen PASI $\geq 90\%$ erreichen
- Anteil an Patienten, die bei Woche 28 einen IGA 0 oder 1 und ≥ 2 Grade Verbesserung ihres IGA Scores verglichen mit der Baseline (Woche 16) erreichen

Ergebnisse:

Patienten die nach 16 Wochen nur ungenügend auf Ustekinumab angeschlagen haben, wurden auf Ustekinumab und Guselkumab randomisiert. Nach gesamthaft 28 Behandlungswochen erreichen 31.1% der Guselkumab Patienten IGA 0/1.

Übersicht über die wichtigsten Endpunkte der NAVIGATE Studie (Adaptiert von Langley et al. 2017)

| | Guselkum. | Ustekinumab |
|--|------------------|--------------------|
| Anzahl randomisierte Patienten bei Woche 16 | 135 | 133 |
| Primärer Endpunkt | | |
| Anzahl an Arztbesuchen zwischen Woche 28 und Woche 40, mit IGA 0/1 und ≥ 2 IGA Grade Verbesserung vs. Baseline (Woche 16) | 1.5 | 0.7 |
| Sekundäre Endpunkte | | |
| Anzahl an Arztbesuchen zwischen Woche 28 und Woche 40, IGA 0 | 0.9 | 0.4 |
| Anzahl an Arztbesuchen zwischen Woche 28 und Woche 40, PASI $\geq 90\%$ | 2.2 | 1.1 |
| Anteil an Patienten, IGA 0/1 und ≥ 2 IGA Grade Verbesserung vs. Baseline (Woche 16) bei Woche 28 | 31.1% | 14.3% |

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Frequenz sowohl der unerwünschten Wirkungen (AE) als auch der schweren unerwünschten Wirkungen (SAE) für Placebo, Guselkumab und Adalimumab bei Woche 16 und 48 war vergleichbar und kein systematisches Muster konnte gefunden werden. Die Frequenz der AE lag nach 16 Wochen bei ungefähr 50% und stieg bis Woche 48 auf rund 70%. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Infektionen, insbesondere der oberen Atemwege. Die Häufigkeit von malignen Tumoren und schweren myokardialen Ereignissen war tief und ebenfalls vergleichbar mit Placebo.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

TREMFYA wird als Injektionslösung 100mg/ml Guselkumab in 1 Fertigspritze zur subkutanen Injektion geliefert. Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg TREMFYA als subkutane Injektion in Woche 0 und 4 und anschliessend eine Erhaltungsdosis alle 8 Wochen.

Medizinischer Bedarf

Trotz wesentlichen Behandlungsverbesserungen in den letzten Jahrzehnten zeigen Persistenzanalysen, dass wesentliche Bedürfnisse der Patienten noch nicht gedeckt sind. So brechen 24-53% der Patienten ihre Behandlung im ersten Jahr ab und starten sie später erneut oder wechseln auf ein Präparat mit einem anderen Wirkmechanismus. Hauptgründe für diese Unterbrüche scheinen vor allem ungenügende Wirksamkeit und Unzufriedenheit mit dem Dosierschema zu sein.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen UVB und PUVA oder eine der folgenden drei systemischen Therapien (Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) keinen therapeutischen Erfolg gezeigt haben. Falls nach 16-wöchiger Behandlung kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abubrechen. Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Dermatologie oder dermatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.“
- Aufgrund des Preisvergleiches mit den Vergleichspräparaten Taltz, Cosentyx, Stelara und Humira auf der Grundlage der Jahrestherapiekosten berechnet auf 5 Jahre unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz (TQV- Preis = Fr. 2638.91).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 2698.76), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, SE, FI, BE, AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1556, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.16, 1 SEK = Fr. 0.1168.
- Mit einem Innovationszuschlag von 5% auf Stelara und Humira.
- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

| Galenische Form | GTIN | Fabrikabgabepreis (FAP) | Publikumspreis (PP) |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------|---------------------|
| Inj Lös 100 mg/ml 1 Fertigspr 1 ml | 7680665830018 | Fr. 2668.84 | Fr. 2981.55 |

5 Die Aufnahme ist befristet bis zum 31. Juli 2020.