



(19771) ADVAGRAF, Astellas Pharma AG

Vergütung einer neuen Indikation von (19771) ADVAGRAF per 1. Oktober 2022

1 Zulassung Swissmedic

ADVAGRAF wurde von Swissmedic per 7. Januar 2021 mit folgender neuer Indikation zugelassen:

„*Prophylaxe der Transplantatabstossung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern.*“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Tacrolimus ist ein Calcineurin-Inhibitor zur Immunsuppression. Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die für die Transplantatabstossung in erster Linie verantwortlich sind. Tacrolimus unterdrückt die Aktivierung der T-Lymphozyten und die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Lymphozyten, ferner die Bildung von Lymphokinen (wie Interleukin-2, Interleukin-3 und γ -Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors.

Die Transplantation ist die Therapie der Wahl für unterschiedliche Zustände des Organversagens im Endstadium, wie zum Beispiel Nieren-, Leber- oder Herzversagen. Leber- und Herztransplantationen sind lebensrettende Massnahmen und werden durchgeführt, wenn konservative Therapien fehlgeschlagen sind. Eine Nierentransplantation bewahrt Patienten vor einer chronischen Dialyse und ermöglicht den Patienten eine fast normale Lebensqualität. Die Transplantation hat eine Erfolgsrate von mehr als 90% 1 Jahr nach Transplantation unabhängig von der Art des transplantierten Organs.

In der klinischen Praxis erfolgt die Immunsuppression mit Calcineurin-Inhibitoren: Ciclosporin und Tacrolimus, welche in der Regel zweimal täglich oral verabreicht werden. Es wurde gezeigt, dass eine schlechte Compliance einer der Faktoren ist, der mit einem späten Transplantatverlust verbunden ist. Die Compliance zeigte eine statistisch signifikante Assoziation bei der Einhaltung des Medikationsschemas mit einmal täglicher Dosierung gegenüber zweimal täglicher Dosierung bei Erwachsenen, die ein Nierentransplantat erhielten.

Studie 1

Trunečka P et al. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation. American journal of transplantation 10.10 (2010): 2313-2323.

Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, zweiarmige, 1:1 randomisierte klinische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von ADVAGRAF (Tacrolimus QD) und PROGRAF (Tacrolimus BID) in Kombination mit Kortikosteroiden bei Lebertransplantatempfängern.

Es wurden 471 *de novo* Lebertransplantatempfänger in die Studie eingeschlossen. Die Studiendauer umfasste eine 24-wöchige doppelblinde Periode, gefolgt von einer offenen Beobachtungsperiode bis zu 12 Monate nach der Transplantation.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Einschlusskriterien:

- männliche und weibliche Patienten (Alter \geq 18 Jahre)
- Empfänger einer primären Lebertransplantation, entweder Split-Leber oder ganze Leber
- erste Tacrolimus- und Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 24 h nach Hautverschluss und voraussichtliche Einnahme von Tacrolimus während der gesamten Studie

Ausschlusskriterien:

- vorgängige Organtransplantation
- Vorgeschichte mit Malignomen
- systemische Infektionen
- Serumkreatinin >200 $\mu\text{mol/l}$ vor der Transplantation

Die Studienarme wurden folgendermassen definiert:

- Placebo Tacrolimus QD + Tacrolimus BID + Steroide (n=236)
- Tacrolimus QD + Placebo Tacrolimus BID + Steroide (n=239)

Dosierungen:

Anfangsdosierungen von Tacrolimus waren QD 0.2 mg/kg/Tag und BID 0.1 mg/kg/Tag.

Alle Kapseln wurden auf leeren Magen eingenommen oder wenigstens 1 h vor oder 2-3 h nach einer Mahlzeit.

Der empfohlene Zielbereich der Tacrolimus Vollblut-Talspiegel war für beide Studienarme identisch: 10–20 ng/ml (Tage 1–28), 5–15 ng/ml (Tage 29–84) und 5–10 ng/ml (anschliessend).

Ein intravenöser Bolus (500–1000 mg) von Methylprednisolon (oder Äquivalent) wurde vor der Reperfusion verabreicht. Nachfolgende Dosen wurden als orales Prednison (oder Äquivalent) in einer Dosis von 15–20 mg/Tag (bis Tag 14), 10–15 mg/Tag (Tage 15–42) und 0–10 mg/Tag (anschliessend) gegeben. Ein vollständiges Absetzen der Steroide wurde nur bei gut versorgten Patienten mit stabiler Leberfunktion ohne Anzeichen einer Abstossung oder des Risikos einer rezidivierenden Autoimmunerkrankung durchgeführt. Die Zugabe von Mycophenolat-Mofetil oder Mycophenolat-Natrium war nur erlaubt nach akuter Abstossung (AR) zu einem beliebigen Zeitpunkt der Studie und/oder bei Niereninsuffizienz (definiert als Anstieg der Serumkreatininwerte um ≥ 50 $\mu\text{mol/l}$) nach 6 Monaten Studiendauer. Die Verwendung von Antikörpern war beschränkt auf die Behandlung von schwerer oder kortikosteroidresistenter AR.

Der primäre Endpunkt war die Ereignisrate der lokalen bioptisch nachgewiesenen akuten Abstossungsreaktion (BPAR) innerhalb von 24 Wochen nach der Transplantation.

In den 24 Wochen lagen die Ereignisraten der BPAR bei 33.7% für Tacrolimus BID versus 36.3% für Tacrolimus QD ($p=0.512$; Behandlungsunterschied 2.6%; 95% KI: -7.3% , 12.4%) und lagen damit innerhalb der vordefinierten 15% Nicht-Unterlegenheitsspanne. Die Therapie mit Tacrolimus QD war non-inferior zur Therapie mit Tacrolimus BID.

Wichtige sekundäre Endpunkte waren das Überleben von Patienten nach 12 Monaten und das Überleben von Transplantaten nach 12 Monaten.

Die Patienten-Überlebensraten nach 12 Monaten lagen bei 89.2% für Tacrolimus QD und 90.8% für Tacrolimus BID. Das Transplantatüberleben nach 12 Monaten betrug 85.3% für Tacrolimus QD und 85.6% für Tacrolimus BID.

Die Analyse aller vordefinierten sekundären Endpunkte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiegruppen.

Sekundäre Sicherheitsendpunkte waren das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (AEs) und hämatologische und biochemische Laborwerte ausserhalb des normalen Bereichs.

Sowohl Tacrolimus BID als auch QD wurden gut vertragen und die Inzidenz von AEs und schwerwiegenden AEs war im Allgemeinen vergleichbar zwischen den Studienarmen. Niereninsuffizienz, Bluthochdruck, Tremor und Hyperglykämie waren die am häufigsten berichteten AEs.

Studie 2

Krämer BK et al. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. American journal of transplantation 10.12 (2010): 2632-2643.

Wlodarczyk Z et al. Tacrolimus pharmacokinetics of once-versus twice-daily formulations in de novo kidney transplantation: a substudy of a randomized phase III trial. Therapeutic drug monitoring 34.2 (2012): 143-147.

Bei den Studien handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, zweiarmige, 1:1 randomisierte klinische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von ADVAGRAF (Tacrolimus QD) und PROGRAF (Tacrolimus BID), jeweils in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Kortikosteroiden, bei *de novo* Nierentransplantatempfängern.

Es wurden 667 *de novo* Nierentransplantatempfänger in die Studie eingeschlossen. Die Studiendauer umfasste eine 24-wöchige doppelblinde Periode, gefolgt von einer offenen Beobachtungsperiode bis zu 12 Monate nach der Transplantation.

Einschlusskriterien:

- erwachsene Patienten (18–65 Jahren) mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die eine Nierentransplantation von einem Spender (5–65 Jahren) mit kompatibler ABO-Blutgruppe erhielten

Ausschlusskriterien:

- vorherige nicht-renale Transplantation
- reaktiver Antikörperspiegel > 50% in den letzten 6 Monaten und/oder frühere Transplantatüberlebenszeit < 1 Jahr aufgrund von immunologisch bedingtem Transplantatverlust
- Patienten, die eine Niere von einem Spender mit einem Herzstillstand erhielten
- kalte Ischämiezeit > 30 h
- Patienten mit unkontrollierten Infektionen
- Patienten mit einem Malignom in der Vorgeschichte
- Patienten mit einer schweren Lebererkrankung
- Patienten mit schwerwiegenden Magen-Darm-Erkrankungen

Die Studienarme wurden folgendermassen definiert:

- Placebo Tacrolimus QD + Tacrolimus BID + MMF + Steroide (Tacrolimus BID, n=340)
- Tacrolimus QD + Placebo Tacrolimus BID + MMF + Steroide (Tacrolimus QD, n=336)

Dosierungen:

Eine präoperative Tacrolimus-Dosis, 0.1 mg/kg, oral verabreicht (als Tacrolimus BID oder QD) zu einem beliebigen Zeitpunkt des Tages, wurde vor der Operation verabreicht. Die erste postoperative Tacrolimus-Dosis betrug 0.2 mg/kg/Tag für beide Formulierungen.

Tacrolimus BID (oder entsprechendes Placebo) wurde zweimal täglich, morgens und abends, eingenommen, während Tacrolimus QD (oder entsprechendes Placebo) einmal täglich morgens eingenommen wurde. Die Dosen wurden so angepasst, um die Tacrolimus Talspiegel bei 10–15 ng/ml (Tage 1–28), 5–15 ng/ml (Tage 29–168) und 5–10 ng/ml (ab Tag 168) für beide Behandlungsarme zu halten.

Mycophenolat-Mofetil wurde mit 1 g BID präoperativ begonnen und nach 14 Tagen auf 500 mg BID reduziert.

Der primäre Endpunkt war die Ereignisrate der lokalen bioptisch nachgewiesenen akuten Abstossung (BPAR) innerhalb von 24 Wochen nach der Transplantation.

Die 24-wöchige lokale BPAR-Ereignisrate betrug 15.8% bzw. 20.4% in den Gruppen Tacrolimus BID und QD (Per-Protocol Set). Der Behandlungsunterschied zwischen den beiden Gruppen betrug 4.5% (95% KI: -1.8%, 10.9%), wobei die obere Grenze knapp ausserhalb der vordefinierten 10%-Nichtunterlegenheitsgrenze lag, obwohl die Ereignisraten nicht signifikant unterschiedlich waren (p=0.182). Die

BPAR-Ereignisraten der gesamten Studienpopulation waren für beide Therapieregimes ebenfalls nicht statistisch signifikant unterschiedlich (14.9% vs. 18.6%; $p=0.245$) mit einem Behandlungsunterschied von 3.8% (95% KI: -2.1, 9.6%).

Die Patienten-Überlebensraten nach 12 Monaten lagen bei 96.9% für Tacrolimus QD und 97.5% für Tacrolimus BID. Das Transplantatüberleben nach 12 Monaten betrug 91.5% für Tacrolimus QD und 92.8% für Tacrolimus BID.

Stoffwechselstörungen und Infektionen waren die häufigsten AEs. Die Inzidenz von AEs und schwerwiegenden AEs war bei Tacrolimus BID und QD ähnlich. Tacrolimus QD und BID wiesen keine klinisch relevanten Unterschiede auf.

Substudie Wlodarczyk et al. – Pharmakokinetik-Studie:

Um die Pharmakokinetik (PK) der Tacrolimus-Formulierungen in den ersten zwei Wochen nach der Transplantation weiter zu vergleichen, wurde eine Substudie mit einer Untergruppe von Patienten durchgeführt. Die PK-Analyse umfasste 34 Patienten (17 Patienten pro Behandlungsgruppe), die 4 vollständige PK-Profile und keine wesentlichen PK-bezogenen Protokollverstöße aufwiesen. Vollblutproben wurden entnommen, um 4 PK-Profile an den Tagen 1, 3, 7 und 14 (± 3 Tage nur für das Profil an Tag 14) nach der Transplantation zu erstellen.

Die mittlere systemische Exposition gemessen als Fläche unter der Kurve von 0 - 24 Stunden (AUC_{0-24}) an Tag 1 war für Tacrolimus QD ungefähr 16% niedriger als für Tacrolimus BID. Ab dem 3. Tag war die systemische Exposition ähnlich zwischen den zwei Armen. Die Einleitung einer Tacrolimus-Therapie bereits vor der Transplantation verringerte den Expositionsunterschied zwischen Tacrolimus BID und QD. Die geringere Exposition von Tacrolimus an Tag 1 hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Tacrolimus QD.

Studie 3

Silva Jr HT et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. American journal of transplantation 7.3 (2007): 595-608.

Die Studie ist eine multizentrische, offene, dreiarmige, 1:1:1 randomisierte, klinische Phase-III-Studie (Test auf Non-Inferiority), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Prograf (Tacrolimus BID), Ciclosporin und Advagraf (Tacrolimus QD) untersuchte, jeweils in Kombination mit Basiliximab-Antikörperinduktion, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Kortikosteroiden bei *de novo* Nierentransplantatempfängern.

In der Studie wurde 638 *de novo* Nierentransplantatempfänger eingeschlossen. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit ein Jahr nach der Transplantation.

Einschlusskriterien:

- männliche und weibliche Patienten ≥ 12 Jahre
- Empfänger eines primären oder retransplantierten Nierentransplantats eines verstorbenen Spenders oder eines nicht HLA-identischen Lebendspenders, sofern sie ihre erste orale Dosis des randomisierten Studienmedikaments innerhalb von 48 Stunden nach dem Transplantationsverfahren erhielten.

Ausschlusskriterien:

- Patienten, die zuvor eine andere Organtransplantation als eine Niere erhalten haben
- Patienten, die eine Niere von einem Spender mit einem Herzstillstand, mit einer inkompatiblen ABO-Blutgruppe, mit einem Alter von ≥ 60 Jahren oder mit einer kalten Ischämiezeit von ≥ 36 h erhalten haben
- Empfänger oder Spender, die HIV-seropositiv sind
- Patienten mit einem Malignom oder einem Malignom in der Vorgeschichte (vor 5 Jahren)
- Patienten mit signifikanter Lebererkrankung oder unkontrollierten Begleitinfektion oder einem instabilen medizinischen Zustand
- Patienten, die Everolimus oder Mycophenolsäure in magensaftresistenter Form erhielten (zu jedem Zeitpunkt während der Studie)

- Patienten, die vor der Randomisierung ein intravenöses Immunglobulin erhielten

Die Studienarme waren folgendermassen definiert:

- Tacrolimus BID + MMF (Tacrolimus BID, n=219)
- Tacrolimus QD + MMF (Tacrolimus QD, n=226)
- Ciclosporin + MMF (Ciclosporin, n=223)

Dosierungen:

- Tacrolimus QD wurde als orale Einzeldosis am Morgen verabreicht (anfänglich 0.15–0.20 mg/kg/Tag) und Tacrolimus BID wurde in zwei gleichen oralen Dosen im Abstand von 12 h (anfänglich 0.075–0.10 mg/kg) verabreicht; die Zielkonzentrationen von Tacrolimus im Vollblut lagen in den ersten 90 Tagen nach der Transplantation bei 7–16 ng/ml und danach bei 5–15 ng/ml.
- Ciclosporin wurde in zwei gleichen oralen Dosen im Abstand von 12 Stunden verabreicht (anfänglich 4–5 mg/kg); die Zielkonzentration von Ciclosporin im Vollblut betrug 125–400 ng/ml für die Tage 0–90 und danach 100–300 ng/ml.
- MMF: Zweimal täglich 1 g (bis zu 1.5 g war bei schwarzen Patienten erlaubt).

Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus Wirksamkeitsversagensrate (efficacy failure rate) nach 1 Jahr. Dieser umfasste jeden Patienten, der verstarb, bei dem ein Transplantatversagen auftrat (Dialysetnotwendigkeit für > 30 Tage oder Re-Transplantation), der eine durch eine Biopsie bestätigte akute Abstossung (BCAR; Banff Grade \geq 1) hatte, oder der die Nachkontrolle nicht wahrgenommen hatte (Lost-to-Follow-up).

Ein Jahr nach der Transplantation waren die Versagensraten bei der Wirksamkeit sowohl in der Tacrolimus QD- als auch in der Tacrolimus BID-Gruppe statistisch nicht unterlegen gegenüber der Ciclosporin-Gruppe. Die Inzidenz der Therapieversagen nach 12 Monaten (definiert als Tod, Transplantatverlust, biopsisch bestätigte akute Abstossung oder fehlende Follow-up-Daten) betrug 14.0% in der Tacrolimus QD-Gruppe (n=214), 15.1% in der Tacrolimus BID Gruppe (n=212) und 17.0% in der Ciclosporin-Gruppe (n=212). Die Behandlungsdifferenz relativ zu Ciclosporin war –3.0% (95.2% KI: –9.9%, 4.0%) für Tacrolimus QD und –1.9% (95.2% KI: –8.9%, 5.2%) für Tacrolimus BID.

Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem die Patienten- und Transplantationsüberlebensraten nach 1 Jahr.

Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das 1-Jahres-Überleben von Patienten und Transplantaten (Tacrolimus QD 98.6% und 96.7%; Tacrolimus BID 95.7% und 92.9%; Ciclosporin 97.6% und 95.7%) waren ähnlich in den Behandlungsgruppen.

Tacrolimus QD/MMF und Tacrolimus BID/MMF zeigten insgesamt ähnliche Sicherheitsprofile. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz von bakteriellen, Pilz- oder Virusinfektionen oder unerwünschten Ereignissen wie Zytomegalievirus-Infektion, Zytomegalievirus-Virämie oder humane Polyomavirus-Infektion in den Tacrolimus QD/MMF- im Vergleich zu den Ciclosporin/MMF-Behandlungsgruppen.

Medizinische Leitlinien

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group (Stand 2009)

KDIGO ist eine unabhängige, globale Organisation und entwickelt und implementiert evidenzbasierte klinische Leitlinien für Patienten mit Nierenerkrankungen.

Initial Maintenance Immunosuppressive Medications

2.1: *We recommend using a combination of immunosuppressive medications as maintenance therapy including a CNI and an antiproliferative agent, with or without corticosteroids.*

2.2: *We suggest that tacrolimus be the first-line CNI used.*

2.2.1: *We suggest that tacrolimus or CsA be started before or at the time of transplantation, rather than delayed until the onset of graft function.*

2.3: We suggest that mycophenolate be the first-line antiproliferative agent.

2.4: We suggest that, in patients who are at low immunological risk and who receive induction therapy, corticosteroids could be discontinued during the first week after transplantation.

EASL (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation (Stand 2016)

Calcineurin inhibitors (CNIs) are the principal choice for immunosuppression after liver transplantation (LT) both in Europe and in the US, with nearly 97% of liver transplanted patients discharged from the hospital on CNIs. Both cyclosporine (CsA) and tacrolimus (Tac) bind to cytoplasmic receptors (cyclophilin and FK-binding protein 12, respectively), and the resulting complexes inactivate calcineurin, a pivotal enzyme in T cell receptor signalling. Calcineurin inhibition prevents IL2 gene transcription, thereby inhibiting T cell IL production.

Among CNIs, Tac is the drug of choice in almost 90% of liver transplanted patients, resulting in a significant increase in its use since 1998 to date.

The best evidence for comparison of the two CNIs is derived from a meta-analysis, including 3813 patients, which shows immunosuppression with Tac reduces mortality at 1- and 3-years post-transplant, reduced graft loss, reduced rejection and steroid-resistant rejection.

Commit (A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group) (Stand 2017)

The evidence is ranked on a hierarchy with the strongest best evidence (such as a systematic review of randomised trials) assigned level 1 and evidence based solely on understanding of known mechanisms assigned level 5 (lowest grade)

Recommendations for Managing IPV in Kidney Transplantation

1. Regular assessment of the serum trough concentrations of the immunosuppressive medication is mandatory (every 3 months or when there is an unexplained change in graft function), even in patients who are stable in the long term and are taking a constant dosage. (Level 1)
2. Potential problems with drug adherence should be discussed with patients in whom tacrolimus trough concentrations fluctuate more than expected, despite a stable dose. (Level 2)
3. Drug–drug interactions should be anticipated and/or avoided. (Level 4)
4. In patients with documented variability receiving tacrolimus twice daily, conversion to once-daily prolonged-release tacrolimus capsules may be helpful. (Level 4)
5. Substitution to generic tacrolimus formulations, if considered, should be attempted only in stable patients and under close monitoring of trough concentrations. Generic substitution should only be carried out if subsequent substitutions from one generic to another generic will not be attempted. (Level 5)
6. Low tacrolimus trough levels will increase the risk of TCMR, even in the presence of CNI-associated renal impairment. Therefore, low levels of tacrolimus/underexposure should be avoided. (Level 5)

Recommendations for Managing IPV in Liver Transplantation

1. Frequent assessment of CNI serum trough concentrations is mandatory (every 3 months or when there is an unexplained change in graft function), even in patients who are stable in the long term and on a constant dosage. (Level 1)
2. CNI trough levels should be assessed once every 2 or 3 days within the first 15 days after liver transplant, weekly from week 2 to week 4, monthly until the sixth month after liver transplant, and every 3 months thereafter. In long-term stable patients, longer intervals may be acceptable. (Level 5)
3. Avoiding significant variability, particularly large fluctuations in tacrolimus trough concentration early after liver transplant, is strongly recommended, as these are associated with inferior outcomes. (Level 2)
4. Significant variability can be avoided if patients comply with their pharmacist's recommendations: this can be optimized by patient education, healthy diet, and avoidance of use of drugs and other medicines that affect tacrolimus metabolism. (Level 4)
5. The occurrence of determinants of variability, such as liver graft dysfunction, gastrointestinal events, renal impairment and anemia/hypoalbuminemia should lead to more (eg, at least weekly) intensive

- monitoring of tacrolimus trough concentrations and dose adjustment if required. Regular surveillance should be resumed as soon as the risk factor for variability has been corrected. (Level 4)*
6. *Drug–drug interactions should be anticipated and/or avoided. Any treatment modification should motivate checking for potential interactions and more frequent assessment of trough levels. (Level 4)*
 7. *In patients receiving tacrolimus twice daily with documented significant variability, conversion to once-daily prolonged-release tacrolimus capsules might be helpful, particularly early after liver transplant. (Level 2)*
 8. *Substitution to generic tacrolimus formulations should only be undertaken by a transplant specialist and with close monitoring of trough levels. Uncontrolled switching, particularly between generic formulations, should be avoided. (Level 5)*
 9. *In patients with histologically confirmed TCMR and baseline trough concentrations of tacrolimus within the recommended range, an abrupt increase of tacrolimus dosage should be avoided. (Level 5)*

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

In den bereits oben beschriebenen Studien zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit von der einmal täglichen Verabreichung zur zweimal täglichen Verabreichung von Tacrolimus in der kurzfristigen und langfristigen Therapie von *de novo* Transplantatempfängern.

Bei *de novo* nieren- und lebertransplantierten Patienten war unter ADVAGRAF die AUC₀₋₂₄ von Tacrolimus an Tag 1 jeweils um 30% bzw. 50% niedriger im Vergleich zu Kapseln mit unmittelbarer Freisetzung (PROGRAF) bei äquivalenten Dosen. An Tag 4 war die systemische Exposition, gemessen als Talspiegel, mit beiden Formulierungen sowohl bei nieren- als auch bei lebertransplantierten Patienten vergleichbar. (Clinical Overview; Study: FG-506E-12-01; Study: FG-506E-11-01)

Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation*. 2013;95(2):333-40.

Adherence Measurement in Stable Renal Transplant Patients Following Conversion From Prograf to Advagraf is a randomized multicenter controlled trial to evaluate adherence between a tacrolimus once-daily regimen and a tacrolimus twice-daily regimen using an electronic monitor to document drug intake. After enrolment, all patients continued the twice-daily regimen for 3 months and then were randomized 2:1 between the two formulations and followed for 6 months. Adherence was decomposed into patients' persistence and implementation of each regimen.

Two hundred nineteen patients (45% male; 3±2 years after transplantation) were analyzed (145 once daily and 74 twice daily). At 6 months after randomization, 81.5% of the once-daily group and 71.9% of the twice-daily group remained persistent with the treatment (P=0.0824). Among patients who remained engaged with the regimen, 88.2% of the once-daily group and 78.8% of the twice-daily group (P=0.0009) took the prescribed number of daily doses. When the patients took the twice-daily regimen, the average percentage of missed doses was 11.7% in the morning and 14.2% in the evening (P=0.0035).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit von ADVAGRAF im Vergleich zu PROGRAF und auch zu Ciclosporin in *de novo* Transplantatempfängern konnte in unterschiedlichen Studien gezeigt werden. Eine signifikante Überlegenheit der Compliance von Patienten bei einmaliger anstelle zweimaliger Verabreichung von Tacrolimus pro Tag konnte ebenfalls belegt werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

ADVAGRAF liegt in den Dosisstärken 0.5 mg, 1.0 mg, 3.0 mg und 5.0 mg mit je 50 Retardkapseln pro Packung vor.

Fachinformation:

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Die Dosis richtet sich dabei nach dem gewählten immunsuppressiven Regime. Die Dosierung von ADVAGRAF sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstossung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (siehe unten unter therapeutischer Arzneimittelüberwachung). Wenn klinische Zeichen einer Transplantatabstossung auftreten, ist eine Veränderung der immunsuppressiven Therapie in Betracht zu ziehen.

Bei *de novo* nieren- und lebertransplantierten Patienten war unter ADVAGRAF die AUC_{0-24} von Tacrolimus an Tag 1 jeweils um 32% bzw. 50% niedriger im Vergleich zu Kapseln mit unmittelbarer Freisetzung (PROGRAF) bei äquivalenten Dosen. An Tag 4 war die systemische Exposition, gemessen als Talspiegel, mit beiden Formulierungen sowohl bei nieren- als auch bei lebertransplantierten Patienten vergleichbar. Sorgfältige und wiederholte Kontrollen der Tacrolimus-Talspiegel sind während der ersten zwei Wochen nach Transplantation unter ADVAGRAF empfohlen, um eine angemessene Wirkstoff-Exposition in der unmittelbaren Nachtransplantationsphase sicherzustellen. Da Tacrolimus eine Substanz mit niedriger Clearance ist, kann eine Anpassung des ADVAGRAF-Dosisschemas mehrere Tage dauern, bis der Steady State erreicht ist.

Zur Unterdrückung der Transplantatabstossung muss die Immunsuppression aufrechterhalten werden. Konsequenterweise kann daher eine maximale Dauer der oralen Therapie nicht angegeben werden.

Prophylaxe der Nierentransplantatabstossung

Die ADVAGRAF-Therapie sollte mit 0.20 – 0.30 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen. Die Dosis von ADVAGRAF wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig gegebene immunsuppressive Arzneimittel abgesetzt werden, so dass der Patient ADVAGRAF als Monotherapie erhält. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

Prophylaxe der Lebertransplantatabstossung

Die ADVAGRAF-Therapie sollte mit 0.10 – 0.20 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte ca. 12 - 18 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen. Die Dosis von ADVAGRAF wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig gegebene immunsuppressive Arzneimittel abgesetzt werden, so dass der Patient ADVAGRAF als Monotherapie erhält. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

Umstellung von PROGRAF-behandelten Patienten auf ADVAGRAF

Muss ein Transplantatempfänger von zweimal täglicher Dosierung von PROGRAF Kapseln auf eine einmal tägliche Einnahme von ADVAGRAF umgestellt werden, so hat diese Umstellung im Verhältnis 1:1 (mg:mg), bezogen auf die gesamte Tagesdosis, zu erfolgen. ADVAGRAF ist am Morgen einzunehmen. Bei stabilen Patienten, die von PROGRAF Kapseln (zweimal täglich) auf ADVAGRAF (einmal täglich) im Verhältnis 1:1 (mg:mg) bezogen auf die Gesamttagesdosis umgestellt wurden, war die systemische Exposition von Tacrolimus (AUC_{0-24}) unter ADVAGRAF annähernd 10% niedriger als unter PROGRAF. Die Korrelation zwischen Tacrolimus-Talspiegeln (C_{24}) und systemischer Exposition (AUC_{0-24}) ist für ADVAGRAF und PROGRAF vergleichbar. Bei Umstellung von PROGRAF Kapseln auf ADVAGRAF sollten die Tacrolimus-Talspiegel vor der Umstellung und über zwei Wochen nach Umstellung engmaschig kontrolliert werden. Auch später sollten Tacrolimus nach Bedarf kontrolliert werden, und allenfalls sollten Dosisanpassungen vorgenommen werden, um sicherzustellen, dass eine vergleichbare systemische Exposition aufrechterhalten wird.

Die angebotenen Dosisstärken und die Packungsgrösse ermöglichen eine individuelle Einstellung.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) decided that Advagraf's benefits are greater than its risks for the prophylaxis of transplant rejection in adult kidney and liver allograft recipients, and in the treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult patients. The Committee recommended that Advagraf be given marketing authorisation.

FDA

Zugelassen mit folgender Indikation:

ASTAGRAF XL is a calcineurin-inhibitor immunosuppressant indicated for the prophylaxis of organ rejection in kidney transplant patients in combination with other immunosuppressants in adult and pediatric patients who can swallow capsules intact.

Beurteilung ausländischer Institute

NICE

Evidence-based recommendations on immunosuppressive therapies for preventing kidney rejection in adults. The therapies are basiliximab (Simulect), immediate-release tacrolimus (Adoport, Capexion, Modigraf, Prograf, Tacni, Vivadex), mycophenolate mofetil (Cellcept and non-branded versions), rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin (Thymoglobuline), prolonged-release tacrolimus (Advagraf, Envarsus), mycophenolate sodium (Myfortic, Ceptava), sirolimus (Rapamune), everolimus (Certican) and belatacept (Nulojix).

Immediate-release tacrolimus, when used as part of an immunosuppressive regimen, is recommended as an initial option to prevent organ rejection in adults having a kidney transplant. Treatment should normally be started with the least expensive product. However, treatment can be started with an alternative dosage form if the least expensive product is not suitable (for example, if the person is not able to swallow capsules as a result of a disability or they are unable to have a particular ingredient because of allergy or religious reasons).

SMC

Advice: Tacrolimus prolonged-release capsule (Advagraf®) is accepted for use within NHS Scotland for prophylaxis of transplant rejection in adult kidney or liver allograft recipients and treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult patients.

It is suitable for use by patients for whom tacrolimus is an appropriate choice of immunosuppressive therapy. It has similar costs per equivalent dose to the tacrolimus immediate release capsule.

HAS

ADVAGRAF :

- *Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques.*
- *Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes*

Le SMR doit être prononcé pour chacune des indications à l'inscription

- *Le rejet de greffe met en jeu le pronostic vital des malades greffés.*
- *Le tacrolimus entre dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif du rejet du greffon.*
- *Le rapport efficacité/effets indésirables du tacrolimus reste important.*
- *Il existe des alternatives thérapeutiques notamment un autre inhibiteur de la calcineurine.*
- *Les spécialités à base de tacrolimus restent un traitement de 1ère intention dans le traitement ou la prévention du rejet de greffe.*

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PROGRAF, ADVAGRAF et MODIGRAF reste important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

Medizinischer Bedarf

Eine erfolgreiche Transplantation hängt auch mit einer guten Compliance und Adhärenz der Medikation durch die Patienten zusammen. ADVAGRAF hat ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil gezeigt im Vergleich zu PROGRAF mit der zweimaligen Einnahme pro Tag. Die einmalige Einnahme pro Tag kann eventuell diese Compliance verbessern. Die Indikationserweiterung von ADVAGRAF kann auch den Schritt des Therapiewechsels vermeiden, der eine Herausforderung an den Patienten und das Behandlungsteam betreffend eine individuelle Dosiseinstellung stellt.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

ADVAGRAF wird als ein weiteres wirksames Tacrolimus-Präparat/Nachfolgepräparat eingestuft und gilt als Therapiealternative zu den anderen Calcineurin-Inhibitoren.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung,
- ohne Auflagen,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation «Prophylaxe der Transplantatabstossung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern» sowie in der Hauptindikation «Prophylaxe der Transplantatabstossung bei erwachsenen Nierentransplantatempfängern» für ADVAGRAF 50 Retardkapseln, 0.5 mg:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	TTK [Fr.]
ENVARUSUS (Tacrolimus)	30 Retardtabletten, 0.75 mg	89.77	4.158 mg/d	16.59
PROGRAF (Tacrolimus)	50 Kapseln, 0.5 mg	85.23	5.94 mg/d	20.25
			TQV-Niveau	18.42
			TQV-Preis (FAP)	77.53

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 8. September 2022, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 1.24/GBP, Fr. 0.1412/DKK und Fr. 0.1019/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
50 Retardkapseln, 0.5 mg	Fr. 55.69
50 Retardkapseln, 1 mg	Fr. 86.92
50 Retardkapseln, 3 mg	Fr. 279.05
50 Retardkapseln, 5 mg	Fr. 408.45

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
50 Retardkapseln, 0.5 mg	Fr. 66.61	Fr. 92.85
50 Retardkapseln, 1 mg	Fr. 114.75	Fr. 148.15
50 Retardkapseln, 3 mg	Fr. 317.87	Fr. 381.30
50 Retardkapseln, 5 mg	Fr. 513.52	Fr. 605.90