



## (20778) ENVARUS, Chiesi SA

### Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. November 2018

#### 1 Zulassung Swissmedic

ENVARUSUS wurde von Swissmedic per 15. Dezember 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Prophylaxe der Transplantatabstossung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern. Behandlung der Transplantatabstossung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, bei erwachsenen Patienten.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Studie 1

##### **Bunnapradist S et al. Conversion From Twice-Daily Tacrolimus to Once-Daily Extended Re-lease Tacrolimus (LCPT): The Phase III Randomized MELT Trial Am J Transplant 2013;13(3):760-9**

In dieser prospektiven, randomisierten, offenen, multizentrischen Phase 3-Studie (LCP-Tacro 3001) im Parallelgruppendesign über 12 Monate wurde ENVARUSUS mit PROGRAF verglichen. Patienten 3-5 Monate nach einer Nierentransplantation, welche mit Tacrolimus zweimal täglich (PROGRAF, Tagesdosis  $\geq 2$  mg/d) als Teil ihrer immunosuppressiven Erhaltungstherapie stabil eingestellt waren und Tacrolimus-Talspiegel zwischen 4-15 ng/ml aufwiesen, wurden auf die beiden Studienarme randomisiert (Conversion setting):

- Weiterführung der Erhaltungstherapie mit Tacrolimus zweimal täglich (PROGRAF, n=163)
- Wechsel auf LCPT (ENVARUSUS, n=163) mit gleichzeitiger Dosisanpassung um den Faktor 0.7 für Weisse und 0.85 für Schwarze

Im primären Wirksamkeitsendpunkt wurde der Anteil an Patienten der modified intent-to-treat (mITT) Population (d.h. Patienten die mindestens 1 Dosis erhielten) mit Wirksamkeitsversagen innerhalb von 12 Monaten untersucht. Als Wirksamkeitsversagen galt:

- Tod,
- Transplantatversagen,
- lokal befundete BPAR (biopsy-proven acute rejection, Biopsie-bestätigte akute Abstossungsreaktion) (Banff grade  $\geq 1A$ ),
- Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten

Es wurde eine obere Grenze des 95% KI für die Behandlungsdifferenz von 9% für Nichtunterlegenheit definiert.

In beiden Behandlungsarmen (je n=162) wurde über eine Wirksamkeitsversagensrate von 2.5% (n=4) berichtet. Die Behandlungsdifferenz betrug 0% (95% KI, [-4.21%, 4.21%]) und lag damit unter der Noninferioritätsschwelle von 9%.

Bundesamt für Gesundheit BAG

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

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



Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach sechs Monaten umfassten:

- die Inzidenz eines Therapieversagens in der ITT Population,
- die Inzidenz der einzelnen Komponenten des zusammen gesetzten Wirksamkeitsendpunktes,
- die Inzidenz einer Steroid-resistenten akuten Abstoßung
- eine klinisch vermutete und behandelte Abstoßungsreaktion,
- die Schweregrade der ersten Episode einer BPAR (Banff grade) und
- die Inzidenz eines frühzeitigen Behandlungsabbruches.

Dabei brachen signifikant mehr Patienten unter ENVARSUS (20 vs 8,  $p=0.028$ ) die Behandlung frühzeitig ab. Dies könnte eine Folge des offenen Studiendesigns sein, welches ausserdem bei UAWs ein Wechsel zu PROGRAF erlaubte.

## Studie 2

### **Budde K et al. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus (LCPT) Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Nova Kidney Transplants: One-Year Results of Phase III, Double-Blind, Randomized Trial Am J Transplant 2014;14:2796-2806**

Diese prospektive, randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, multizentrische Phase III-Studie (LCP-Tacro 3002) im Parallelgruppendesign diente der Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von ENVARSUS vs PROGRAF bei *de novo* Nierentransplantationen.

Die Patienten im ENVARSUS-Arm ( $n=268$ ) erhielten initial eine Dosis von 0.17 mg/kg/d morgens und eine Placebotablette abends.

Die Patienten im PROGRAF-Arm ( $n=275$ ) erhielten zu Beginn eine Tagesdosis von 0.1 mg/kg (entsprechend der Dosierungsangabe in der FDA-Fachinformation) verteilt auf zwei Gaben im Abstand von 12 Stunden.

Anschliessend wurden im Verlauf Dosisanpassungen vorgenommen um Tacrolimus-Talkonzentrationen von 6-11 ng/ml während den ersten 30 Tagen und 4-11 ng/ml für die restliche Studiendauer zu erzielen. Dabei benötigten die Patienten unter ENVARSUS etwa 15% tiefere Dosen als die Patienten unter PROGRAF.

Daneben erhielten die Patienten weitere Immunsuppressiva (Mycophenolat Mofetil, Basiliximab, Kortikosteroide).

Im primären Endpunkt wurde die Inzidenz des Therapieversagens innerhalb von 12 Monaten nach Randomisierung evaluiert. Als Therapieversagen galt:

- Tod
- Transplantatversagen
- BPAR, Banff Grade  $\geq 1A$
- Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten

Die Inzidenz für Therapieversagen war 18.3% im ENVARSUS-Arm vs. 19.6% im Tacrolimus-Arm (Behandlungsdifferenz 95% KI -1.35% [-7.94, 5.27]) und damit unter der vordefinierten Nichtunterlegenheitsschwelle von 10%.

## Studie 3

### **A Phase 2, Open-label, Multicenter, Randomized Trial to Demonstrate the Pharmacokinetics LCP-Tacro Tablets Once Daily and Prograf Capsules Twice Daily in Adult de novo Liver Transplant Patients - nicht publiziert, Clinical Study Report**

Diese Phase II-Studie (LCP-Tacro 2018) wurde in einem offenen, multizentrischen, randomisierten Parallelgruppendesign durchgeführt. Die pharmakokinetische Phase dauerte 14 Tage, gefolgt von einer Erhaltungphase über 50 Wochen.

Die *de novo* lebertransplantierten Patienten erhielten eines der folgenden Behandlungsregimes:

- LCP-Tacro einmal täglich morgens in einer Startdosis von 0.07-0.11 mg/kg ( $n=29$ )
- PROGRAF zweimal täglich mit einer Starttagesdosis von 0.10-0.15 mg/kg ( $n=29$ )

Anschliessend wurden die Dosen angepasst um Zieltalspiegel von 5-20 ng/ml während den ersten 90 Tagen und im Weiteren 5-15 ng/ml zu erreichen.

Zusätzlich wurden die Patienten mit weiteren Immunsuppressiva behandelt (CellCept, Methylprednisolon, Methylprednisolon succinat).

Als primäre Endpunkte wurden pharmakokinetische Parameter (AUC<sub>0-24</sub> und C<sub>max</sub>) und 24-Stunden-Talspiegel (C<sub>24</sub>) von LCP-Tacro innerhalb der ersten 14 Tage evaluiert.

Weiter war der Anteil an Patienten in beiden Behandlungsarmen (pharmakokinetische mITT-Population), die ausreichende Tacrolimus-Talspiegel (5-20 ng/ml) innerhalb der ersten 14 Tage nach Transplantation erzielten, ein primärer Endpunkt.

Der Anteil an Patienten, die therapeutische Talspiegel erreichten, war während den ersten drei Tagen nach der Transplantation im PROGRAF-Arm höher. Ab Tag 4 waren die Anteile in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

### Sicherheit / Verträglichkeit

Studie 1 (LCP-Tacro 3001):

Es wurde über mehr arzneimittelbezogene UAW in der mit LCP-Tacro behandelten Gruppe vs der mit Prograf behandelten Gruppe berichtet. Ausserdem traten im ENVARSUS-Arm häufiger Studienabbrüche als Folge von arzneimittelbezogenen UAW auf. Dies wird auf eine erhöhte Exposition gegenüber der Studienmedikation zurückgeführt.

Studie 2 (LCP-Tacro 3002):

Die Inzidenz von arzneimittelbezogenen UAW betrug im LCP-Tacro-Arm 260 (97%) und war damit vergleichbar zum Prograf-Arm (269, 97.8%). Die häufigsten arzneimittelbezogenen UAW waren Diarrhoe (33.5%), Anämie (28.7%), Harnwegsinfekte (24.4%), Hypertension (22.5%), Konstipation (24.4%) und periphere Ödeme (20.7%). Konstipation und periphere Ödeme traten bei mit Prograf behandelten Patienten häufiger auf.

	<u>LCP-Tacro</u> (n=268)	<u>Prograf</u> (n=275)
Anzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)	3128	3214
Anzahl UAW mit Bezug zum Studienpräparat	417	465
Anzahl schwerer UAW	389	415

Studie 3 (LCP-Tacro 2018):

Es wurde über mehr schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen im LCP-Tacro-Arm berichtet, aber der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Ausserdem traten im LCP-Tacro-Arm mehr arzneimittelbezogene UAW auf.

	LCP-Tacro (n=29)	Prograf (n=29)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, n (%)	29 (100.0)	29 (100.0)
Todesfälle	2 (6.9)	2 (6.9)
Schwerwiegende UAW	17 (58.6)	10 (34.5)
Abbruch aufgrund einer UAW	4 (13.8)	1 (3.40)
Schwere UAW	9 (31.0)	5 (17.2)
arzneimittelbezogene UAW	21 (72.4)	13 (44.8)
Schwere arzneimittelbezogene UAW	7 (24.1)	2 (6.9)

### Zusammenfassung

ENVARSUS zeigte in zwei Phase III-Studien bei Nierentransplantierten Nichtunterlegenheit gegenüber PROGRAF bezüglich des zusammengesetzten primären Endpunkts (Tod, Transplantatversagen, BPAR, lost to follow-up). In einer Studie wurden stabile Transplantatempfänger unter Prografbehandlung untersucht und in der anderen Studie *de novo* Transplantierte.

In einer nicht publizierten Phase II-Studie mit Lebertransplantierten wurde die Pharmakokinetik von ENVARSUS gegenüber PROGRAF verglichen. Dabei zeigte ENVARSUS ab Tag 4 nach Transplantation eine vergleichbare Rate beim Erreichen der Zieltalspiegel von Tacrolimus.

Bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit ist ENVARSUS mit PROGRAF vergleichbar. Eine Reduktion der Nebenwirkungen wird jedoch nicht erzielt. Es wurde über mehr arzneimittelbezogene

UAW, die auch häufiger zu Studienabbrüchen führten, bei mit ENVARSUS behandelten Patienten berichtet.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

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

ENVARSUS ist in drei Dosisstärken (0.75, 1, 4mg) mit jeweils 30 Retardtabletten im Handel.

Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 72 kg beträgt die initiale Tagesdosis 12.24 mg für Nierentransplantierte und 8.64 mg für Lebertransplantierte. Im europäischen Ausland sind teilweise auch Grosspackungen mit 60 oder 90 Tabletten im Handel.

ENVARSUS bietet gegenüber PROGRAF den Vorteil der einmal täglichen Einnahme.

#### **Beurteilung ausländischer Institutionen**

**EMA:** *Initially, the applicant proposed a limited indication (for use in kidney transplant patients). During the assessment, the applicant has substantiated the extrapolation of the PK data available with LCP-Tacro in the de novo kidney patients and in the liver and transplantation setting (including rescue indication). Based on the extensive clinical experience with the clinical comparator Prograf and the European reference medicinal product Advagraf, the CHMP considered that the available pharmacokinetics data for LCP-Tacro from de novo and conversion renal and liver setting allow bridging both products with regards to the use in the treatment of acute rejection. This data and the extensive clinical knowledge on tacrolimus-containing products support the therapeutic indication for LCP-Tacro tablets in the: "Treatment of allograft rejection resistant to treatment with other immunosuppressive medicinal products in adult patients" in line with the European reference medicinal product Advagraf and the clinical comparator Prograf.*

**HAS:**

*Service Médical Rendu (SMR) : Le service médical rendu par ENVARSUS est important dans l'indication de l'AMM.*

*Amélioration du service médical rendu (ASMR) : ENVARSUS n'apporte pas d'amélioration du service Médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de tacrolimus.*

**SMC:** *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.*

*Tacrolimus (Envarsus®) is suitable for use by patients for whom tacrolimus is an appropriate choice of immunosuppressive therapy. It has increased bioavailability compared with other tacrolimus preparations. Tacrolimus (Envarsus®) has demonstrated non-inferiority to a tacrolimus immediate-release capsule and has a similar cost per equivalent dose*

#### **Medizinischer Bedarf**

Faktoren wie ein enges therapeutisches Fenster, eine variable Absorption und pharmakokinetische Interaktionen erschweren die Therapie und eine adäquate Dosisfindung für Tacrolimus. Deshalb besteht ein medizinischer Bedarf für neue galenische Formulierungen.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung:
- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit PROGRAF auf der Grundlage der Tagestherapie- bzw. Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz 1 mg PROGRAF = 0.7 mg ENVARSUS.

Präparat	Wirkstoff	Gal. Form / Dosierung	Anzahl	Mittlere Dosierung	FAP (CHF)	Kosten/mg
Envarsus	Tacrolimus	Retard-tablette / 0.75 mg	30 Stück	0.17 mg/kg/d, Umstellung von Prograf: Faktor 0.7	109.58	4.8703
<b>TQV</b>						
Prograf	Tacrolimus	Kapsel / 0.5 mg	50 Stück	0.2-0.3 mg/kg/d	85.23	3.4092

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Preisen aus allen 8 Referenzländern (A, B, D, DK, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.16/Euro, Fr. 1.31/GBP, Fr. 0.1556/DKK und Fr. 0.1168/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise/resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Retardtabletten, 1 mg, 30 Stück	Fr. 93.29

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Dosierungen sind die Richtlinien betreffend Preisrelationen zwischen verschiedenen Packungen (siehe Handbuch betreffend die SL, Anhang 5) eingehalten,
- zu Preisen von:

ENVARUSUS	FAP	PP
Retardtabletten, 0.75 mg, 30 Stück	Fr. 89.77	Fr. 119.45
Retardtabletten, 1 mg, 30 Stück	Fr. 119.70	Fr. 153.80
Retardtabletten, 4 mg, 30 Stück	Fr. 335.16	Fr. 401.15