



(20742) MODIGRAF, Astellas Pharma AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2018

1 Zulassung Swissmedic

MODIGRAF wurde von Swissmedic per 13. März 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„Prophylaxe der Abstossung allogener Leber-, Nieren- oder Herztransplantate bei Erwachsenen und Kindern.

Behandlung von Transplantatabstossungen, die auf andere immunsuppressive Therapien nicht ansprechen, bei Erwachsenen und Kindern.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 – FG-506-01-13

Kelly D et al. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. The Lancet 364.9439 (2004): 1054-1061.

In dieser offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie wurden 185 Empfänger (≤ 16 Jahre, ≤ 40 kg) von Lebertransplantaten eingeschlossen. Sie wurden entweder mit Tacrolimus Granulat und Corticosteroiden ($n=93$) oder Ciclosporin Mikroemulsion, Azathioprin und Corticosteroiden ($n=92$) therapiert. Die empfohlene Initialdosis von Tacrolimus betrug 0.3 mg/kg/d. Die nachfolgenden Dosen wurden eingestellt auf Vollblutzielspiegel von 10–20 mg/l in den ersten 2 Wochen, 10–15 mg/l während den Wochen 3 und 4, 5–15 mg/l während der Monate 2 und 3 und 5–10 mg/l danach. Die empfohlene Initialdosis von Ciclosporin betrug 10 mg/kg. Die nachfolgenden Dosen wurden eingestellt auf Vollblutzielspiegel von 250–350 mg/l in den ersten 2 Wochen, 200–300 mg/l während den Wochen 3 bis 12, 150–200 mg/l während der Monate 4 bis 12 und 100–150 mg/l danach.

Nach 12 Monaten waren 55.5% der mit Tacrolimus und 40.2% der mit Ciclosporin behandelten Patienten frei von Biopsie-geprüften akuten Abstossungen ($p=0.0288$). In der Tacrolimus-Gruppe waren 94.0% und in der Ciclosporin-Gruppe 70.4% der Patienten frei von Corticosteroid-resistenten akuten Abstossungen ($p<0.0001$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Patientenüberleben (93.4% vs. 92.2%; $p=0.77$) oder das Überleben des Transplantats (92.3% vs. 85.4%; $p=0.16$).

Insgesamt waren die Häufigkeit und Art der UAWs in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die häufigsten UAWs bei mit Tacrolimus behandelten Patienten waren Fieber (22.0%), abnormale Leberfunktionstests (18.7%), Gallenwegserkrankungen (8.8%), Infektionen (5.5%), Sepsis (9.9%), Gastroenteritis (8.8%), gastrointestinale Blutung (7.7%), Durchfälle (6.6%), EBV-Infektion (6.6%), Aszites (6.6%), abnormale Nierenfunktion (5.5%), Pleuraerguss (5.5%), Bluthochdruck (5.5%) und Krämpfe (5.5%). Die häufigsten UAWs bei mit Ciclosporin behandelten Patienten waren Fieber (23.3%), abnormale Leberfunktionstests (16.7%), Gallenwegserkrankungen (7.8%), Infektionen (4.4%), Sepsis (8.9%), gastrointestinale Blutung (8.9%), Durchfälle (10.0%), Aszites (8.9%), abnormale Nierenfunktion (5.6%), Pleuraerguss (5.6%), CMV-Infektion (12.2%) und Erbrechen (7.8%).

Studie 2 – OPTION

A Multicentre, Open-label, Pharmacokinetic Study of Modigraf® (Tacrolimus Granules) in de Novo Paediatric Allograft Recipients. Clinical Study Report.

In diese offene, multizentrische, pharmakokinetische Phase-IV-Studie wurden 52 *de novo* pädiatrische Empfänger (≤ 12 Jahre) von Allotransplantaten (Leber: n=20, Niere: n=15, Herz: n=17) eingeschlossen welche initial zweimal täglich 0.15 mg/kg Tacrolimus-Granulat erhielten. Nachfolgend wurde die Dosis basierend auf der Wirksamkeit und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen angepasst. Der empfohlene Blut-Talspiegel betrug 5–20 ng/ml.

Nach zwei Wochen hatten insgesamt 5 Patienten eine akute Abstossungsepisode. Bei den Herztransplantierten hatten 2 Patienten eine Abstossung, davon 1 Biopsie-geprüfte akute Abstossung. Bei den Lebertransplantierten hatten 3 Patienten eine Abstossung, davon waren alle Biopsie-geprüfte, akute Abstossungen. Alle Patienten überlebten und es gab keine Transplantatverluste. Bei 38 Patienten lagen 2 auswertbare Pharmakokinetikprofile vor. Es gab eine starke Korrelation zwischen den Tacrolimus-Talspiegeln (C_{trough}) und der Tacrolimus-Exposition (AUC_{tau}) sowohl an Tag 1 als auch an Tag 7 (Pearson Koeffizient 0.81 und 0.87). Bei 52 Patienten wurden 17 unerwünschte Ereignisse beobachtet. Die häufigsten waren Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen, hepatobiliäre Probleme und erhöhte Blut-Kreatinin-Werte.

Sicherheit/Verträglichkeit

Es wurden keine unbekanntes unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit Tacrolimus als Granulat beobachtet. MODIGRAF weist eine vergleichbare Sicherheit und Verträglichkeit zu anderen Tacrolimus-Formulierungen auf.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Das Granulat wird in den Dosisstärken 0.2 mg und 1.0 mg in der Packungsgrösse 50 Beutel angeboten. Die Dosierung muss individuell und sorgfältig an das Körpergewicht angepasst werden. Bei pädiatrischen Patienten mit Leber-, Nieren- oder Herztransplantat beträgt die orale Initialdosis 0.30 mg/kg/d in zwei getrennten Dosen und mit Herztransplantat nach Antikörper-Induktion 0.10 – 0.30 mg/kg/d in zwei getrennten Dosen. Danach werden die Tacrolimusdosen normalerweise reduziert. Die Dosis richtet sich dabei nach dem gewählten immunsuppressiven Regime. Die Dosierung von MODIGRAF sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstossung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen. Normalerweise benötigen pädiatrische Patienten eineinhalb- bis zweimal höhere Dosen als Erwachsene, um vergleichbare Blutspiegel zu erreichen.

Medizinischer Bedarf

Kleine Kinder sind nicht in der Lage intakte Kapseln zu schlucken und benötigen oft kleine Anpassungen ihrer Tacrolimus-Dosis aufgrund des geringen Körpergewichts.

Die tiefste Dosisstärke von 0.5 mg bei PROGRAF ist nicht geeignet als tiefster Dosierschritt bei pädiatrischen Patienten, welche für eine optimale Immunsuppression mit Tacrolimus eine präzise und konsistente, auf dem Körpergewicht basierende Dosierung benötigen. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten muss die Dosierung regelmässig angepasst werden, um dem Wachstum des Kindes Rechnung zu tragen. MODIGRAF bietet eine erleichterte Verabreichung für Kinder.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Bei Kindern bis und mit dem 6. Lebensjahr zur Prophylaxe der Abstossung allogener Leber-, Nieren- oder Herztransplantate und Behandlung von Transplantatabstossungen, die auf andere immunsuppressive Therapien nicht ansprechen.“

- Aufgrund des Preisvergleiches mit PROGRAF 50 Kapseln, 0.5 mg (Fr. 85.23) auf der Grundlage der Kosten je Wirkstoffmenge (TQV-Niveau: Fr. 34.09).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 71.93 / Fr. 353.13), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, SE, FI, FR und 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.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	GTIN	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
50 Beutel, 0.2 mg	7680662760011	Fr. 53.01	Fr. 77.25
50 Beutel, 1.0 mg	7680662760028	Fr. 240.63	Fr. 292.65