



(21780) GRAFALON (AK), Neovii Pharmaceuticals AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2025

1 Zulassung Swissmedic

GRAFALON wurde von Swissmedic per 16. Juni 1994 und anschliessend per 11. Oktober 2023 erneut und unbeschränkt mit folgender Indikation zugelassen:

„GRAFALON wird in Kombination mit anderen immunsuppressiven Medikamenten (z.B. Methylprednisolon, Prednison, Azathioprin, Cyclosporin A) zur Prophylaxe und Therapie der Abstossungskrise nach Organverpflanzungen eingesetzt.

GRAFALON ist indiziert zur Prävention der Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD) in Kombination mit der Standardprophylaxe Cyclosporin A / Methotrexat bei SCT mit HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Spendern bei Erwachsenen mit malignen hämatologischen Erkrankungen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus¹

„[...] GRAFALON wird aus dem Serum von Kaninchen gewonnen, die vorher mit Human-T-Lymphoblasten immunisiert wurden. GRAFALON ist ein hochgereinigtes Immunglobulin mit einer spezifischen Wirksamkeit gegen Human-T-Lymphozyten. [...]

Bei in-vitro Versuchen [...] wird demonstriert, dass GRAFALON vor allem an T-Lymphozyten, aber auch an B-Lymphozyten bindet (aus der Literatur und der Zellcharakterisierung sind Hinweise für eine Aktivität gegen CD2+, CD3+, CD4+, CD4+/CD28+, CD5+, CD7+ gegeben). Dabei werden Lymphozyten opsoniert oder nach Anlagerung vom Komplement lysiert. Weiterhin wird die spontane Rosettenbildung von menschlichen T-Lymphozyten mit Schaf-Erythrozyten unter Anwesenheit von GRAFALON gehemmt. [...]

Standard of Care²

„[...] Eine Voraussetzung für den Erfolg einer Transplantation ist die Verhinderung von Abstoßungsreaktionen: Das Überleben und die Funktion des neuen Organs im Körper sind nur möglich, wenn die Abstoßung medikamentös unterdrückt wird. Dazu werden Immunsuppressiva eingesetzt. Zur Immunsuppression stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, die an unterschiedlichen Stellen des Immunsystems angreifen. Meist wird eine Kombination verschiedener Wirkstoffe verabreicht.

Ziel ist es, Abstoßungsreaktionen nach der Transplantation zu vermeiden und gleichzeitig die Funktionsfähigkeit des Immunsystems nicht zu stark einzuschränken. Immunsuppressiva müssen ein Leben lang eingenommen werden. Die Dosis kann jedoch im Laufe der Zeit reduziert werden. [...]

¹ Fachinformation, GRAFALON

² [Modul-10_DE_WEB.pdf \(swisstransplant.org\)](#)

Die medikamentöse Begleitung von Organtransplantationen ist komplex. Die medikamentöse Therapie gliedert sich in eine Vortherapie, eine Begleittherapie und eine Nachtherapie. Dabei kommen verschiedene Wirkstoffklassen zum Einsatz: Steroide, Calcineurininhibitoren, antiproliferative Wirkstoffe, monoklonale Antikörper gegen Lymphozyten oder polyklonale Antikörper.

Studienlage

Die ZulassungsinhaberIn hat dem BAG fünf Studien zur Evaluierung der Wirksamkeit von ATG bei Organtransplantationen eingereicht. Unter den Studien befindet sich die randomisierte, prospektive Vergleichsstudie von Bock et al. (1995), in welcher ATG-Fresenius mit OKT3 bei der prophylaktischen Immunsuppression nach Nierentransplantation verglichen wurde. Des Weiteren wurde eine prospektive, randomisierte Open-Label-Phase-IV-Studie von Bock et al. (1999) eingereicht, welche die Anwendung von ATG-Fresenius im Vergleich zu ATGAM bei Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz untersuchte. Die Ergebnisse dieser Studie wurden bislang jedoch nicht publiziert. Yang et al. (2008) analysierten in einer prospektiven Vergleichsstudie die Wirksamkeit einer ATG-Bolusgabe im Vergleich zu Basiliximab als Induktionstherapie bei sensibilisierten Nierentransplantationsempfängerinnen. In einer Vergleichsstudie von Laske et al. (1992) wurden monoklonale und polyklonale Antikörper als prophylaktische zytolytische Therapie bei Herztransplantationen untersucht. In einer weiteren Studie untersuchten Samsel et al. (2008) die Sicherheit und Wirksamkeit einer hochdosierten ATG-Bolusgabe in Bezug auf die Re-Vaskularisierung bei Nierentransplantierten. Gegenstand der Untersuchung war dabei die Langzeitwirkung dieser Behandlung.

Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug aus der Fachinformation:

„[...] GRAFALON ist ein Immunglobulinpräparat mit immunsupprimierenden Eigenschaften. Zu den gut bekannten klassenbedingten Nebenwirkungen gehören auf die Zytokinfreisetzung zurückzuführende Symptome, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und weitere allergische Erscheinungen, erhöhte Infektionsanfälligkeit und das Auftreten von Malignomen. [...]

[...] Unerwünschte Wirkung von besonderem Interesse

[...] Mit der Zytokinfreisetzung zusammenhängende Symptome

Zu den auf die Freisetzung von Zytokinen zurückzuführenden Reaktionen gehören Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Veränderungen der Kreislaufregulation. Diese Reaktionen können klinisch unter dem Begriff Zytokinfreisetzungssyndrom zusammengefasst werden. Sie werden unter oder nach der Verabreichung von GRAFALON häufig beobachtet. Die Symptome sind in der Regel gut handhabbar. Eventuell kann zur Linderung der Symptome eine vorbeugende Medikation verabreicht werden. [...]

[...] Überempfindlichkeitsreaktionen

Reaktionen wie Flush, Hautausschlag, Erythem, Ödem, Dyspnoe mit oder ohne Bronchospasmus und Husten werden unter und nach der Verabreichung häufig beobachtet. Diese Reaktionen sprechen in der Regel gut auf eine Behandlung an. Durch Gabe einer entsprechenden prophylaktischen Medikation lassen sich diese Symptome abschwächen. Das Auftreten einer Anaphylaxie/eines anaphylaktischen Schocks erfordert den sofortigen Abbruch der Infusion. Die bei langer Behandlungsdauer und niedrigerer Dosierung von GRAFALON zu beobachtende Serumkrankheit ist nur selten schwer und spricht in der Regel auf eine symptomatische Behandlung gut an. Eine Serumkrankheit tritt in der Regel von 8 bis 14 Tagen nach Beginn der Behandlung auf. [...]

[...] Blutbildveränderungen

Vorübergehende Thrombozytopenie bzw. Leukopenie werden nach GRAFALON-Gabe häufig beobachtet. Auch eine Anämie wird nach Verabreichung von GRAFALON sehr häufig beobachtet. [...]

[...] Infektionen

Bei den mit immunsupprimierenden Regimen behandelten Patienten besteht eine erhöhte Infektionsanfälligkeit. Im ersten Jahr nach einer Organtransplantation kam es bei den meisten Patienten, die

GRAFALON erhielten, zu bakteriell, viral oder mykotisch bedingten Infektionen. Bakterielle Infektionen manifestieren sich sehr häufig als Harnwegsinfekte; virale Infektionen werden sehr häufig vom Cytomegalievirus (CMV) verursacht. Zu den häufig berichteten Infektionen gehören bakterielle Sepsis, bakterielle Pneumonie, Pyelonephritis, Herpesvirus-Infektionen und orale Candidosen. EBV- Infektionen, CMV-Pneumonie, CMV-Gastroenteritis und Colitis sind gelegentlich berichtete virale Infektionen. Bei der systemisch Candidose handelt es sich um eine gelegentlich beobachtete mykotische Infektion. Die meisten Infektionen lassen sich mit einer entsprechenden Behandlung in der Regel beherrschen. Es liegen Einzelfallmeldungen über lebensbedrohliche oder sogar tödlich verlaufene Infektionen vor. Durch eine entsprechende Überwachung und vorbeugende Behandlung kann die Infektionsrate gesenkt werden. [...]

[...]Malignome

Die Inzidenz der nach der Behandlung mit GRAFALON aufgetretenen malignen Erkrankungen ist in allen Studien und Publikationen generell gering und mit der Häufigkeit vergleichbar, die unter anderer Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva beobachtet wird. Lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation wurden ausschliesslich bei Patienten beobachtet, die allogene Stammzelltransplantiert worden waren (1,7 %).[...]

[...]Weitere medizinisch bedeutsame Reaktion

Selten (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten) wurde im Zusammenhang mit der GRAFALON-Gabe über eine Hämolyse berichtet, die in Einzelfällen zum Tode führten. [...]"

Medizinische Leitlinien

Es gibt Leitlinien für verschiedene spezifische Transplantationen, aber die Therapie ist oft patientenspezifisch und kann daher von Patienten zu Patienten unterschiedlich sein.

[...] **Antithymocyte globulin** (rabbit derived, Thymoglobulin): Drug information³

[...] Prophylaxis and treatment of acute rejection in kidney transplantation (in conjunction with concomitant immunosuppression). [...]

[...] Use: Off-Label: Adult

Chronic graft-versus-host disease, prevention (in hematopoietic cell transplantation); Heart transplant, acute cellular rejection, treatment; Heart transplant, induction therapy; Intestinal and multivisceral transplantation, induction therapy; Intestinal transplant, acute cellular rejection, treatment; Liver transplant, induction therapy; Liver transplant, severe acute cellular rejection, treatment; Lung transplant, induction therapy; Lung transplant, persistent acute cellular rejection, treatment; Pancreas transplant, induction therapy; Pancreas transplant, severe acute cellular rejection, treatment.[...]

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Datenlage wird weiterhin als schlecht beurteilt. Pivotal, prospektive, aktiv kontrollierte Phase 3 Studien in einer repräsentativen Population wurden dem BAG nicht vorgelegt. Das BAG ist sich jedoch bewusst, dass GRAFALON in der beantragten Indikation bereits seit mehreren Jahrzehnten eingesetzt wird und aufgrund der weit zurückliegenden Zulassung keine entsprechenden Daten vorhanden sind.

Die präsentierte Studienlage lässt zumindest den Schluss zu, dass die Wirksamkeit von ATG in der Prophylaxe und Behandlung von Abstoßungsreaktionen bei Organtransplantationen trotz des teils höheren Alters der Studien und der Tatsache, dass nicht alle Organtransplantationen gleichermaßen untersucht wurden, als bedingt belegt.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit aufgrund der vorliegenden Datenlage von GRAFALON in Kombination mit anderen immunsuppressiven Medikamenten (z.B. Methylprednisolon, Prednison, Azathioprin, Cyclosporin A) zur Prophylaxe und Therapie der Abstossungskrise nach Organverpflanzungen, trotz des teils höheren Alters der Studien und der Tatsache, dass nicht alle Organtransplantationen gleichermaßen untersucht wurden, unter anderem aufgrund des langjährigen Einsatzes in der Praxis unpräjudiziell als erfüllt.

³ [Antithymocyte globulin \(rabbit derived, Thymoglobulin\): Drug information - UpToDate](#)

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

GRAFALON wird als Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Durchstechflasche mit 5 ml Infusionslösungskonzentrat angeboten. Wobei 1 ml Konzentrat 20 mg Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin vom Kaninchen enthält.

Die Dosis von GRAFALON ist indikationsabhängig. Die Dosierungsempfehlungen sind auf das Körpergewicht bezogen.

Zur Prophylaxe nach Organtransplantation und der Therapie der steroid-resistenten akuten Abstossung bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosierung 2 -5 mg/kg KG/Tag GRAFALON, in der Regel über zwischen 5 - 14 Tagen, wofür unter der Annahme, dass die Lösung wiederverwendet werden kann, im Mittel 24,3 Inf. Konz, 100 mg/5 ml, Durchst. benötigt werden.

Gemäss Fachinformation beträgt die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der verdünnten Lösung 24 Stunden. Aus mikrobiologischer Sicht ist das verdünnte Produkt jedoch unverzüglich zu verwenden. Angaben zur Haltbarkeit der unverdünnten Lösung liegen nicht vor.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Für GRAFALON liegt seitens Swissmedic eine Zulassungsbescheinigung für GRAFALON für die Prophylaxe und Therapie von Abstossungskrisen nach Transplantationen vom 31. Oktober 2023 vor.

EMA

GRAFALON ist mittels nationaler Zulassungen in allen Referenzländern ausser in den UK zugelassen und wird durch die jeweiligen Sozialversicherungen vergütet.

FDA

GRAFALON ist in den USA nicht zugelassen.

Expertengutachten

Von der ZulassungsinhaberIn wurde kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

Die vorliegende Evidenzlage, kombiniert mit der langjährigen Anwendung von GRAFALON im stationären Krankenhausbereich zur Prophylaxe und Therapie von Abstossungskrisen nach Transplantationen, bestätigt den Bedarf von GRAFALON als zusätzliche Therapieoption zu den bestehenden Standardtherapien.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit wird seitens des BAG als gegeben erachtet, sofern die ZulassungsinhaberIn die SL-Aufnahme der ebenfalls zugelassenen Packungen zu je 10 Durchstechflaschen beantragt. Mit Schreiben vom 30. September 2024 hat die ZulassungsinhaberIn zugesichert, dieser Aufforderung nachzukommen. Folglich wurde das APV-Formular für die Packung zu je 10 Durchstechflaschen nachgereicht.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit unter der Voraussetzung, dass die zugelassene Packung zu je 10 Durchstechflaschen auf dem Schweizer Markt erhältlich ist, als erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 3. Dezember 2024, Preisen aus 8 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S) und Wechselkursen zu Fr. 0.97 /Euro, Fr. 0.1304/DKK und Fr. 0.0847/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, Durchstechflasche 5 ml Infusionslösungskonzentrat	Fr. 372.42
20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, Durchstechflasche 10 x 5 ml Infusionslösungskonzentrat	Fr. 3'718.42

- bezüglich der FAP der anderen Packungen mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen derart, dass der Preis keiner Packung über dem Durchschnitt von APV und TQV der entsprechenden Packung liegt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, Durchstechflasche 5 ml Infusionslösungskonzentrat	Fr. 372.42	Fr. 421.45
20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung, Durchstechflasche 10 x 5 ml Infusionslösungskonzentrat	Fr. 3'718.42	Fr. 4'060.40

- mit einer Limitierung:
„GRAFALON wird in Kombination mit anderen immunsuppressiven Medikamenten (z.B. Methylprednisolon, Prednison, Azathioprin, Cyclosporin A) zur Prophylaxe und Therapie der Abstossungskrise nach Organverpflanzungen eingesetzt.

Die Verschreibung soll ausschliesslich von Ärzten verordnet werden, die über entsprechende Erfahrungen in der Anwendung von Immunsuppressiva im Rahmen von Organtransplantationen verfügen.

Vor Therapiebeginn muss eine Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes eingeholt werden.“,

- ohne Auflagen.