



(21780) GRAFALON (GVHD), Neovii Pharmaceuticals AG

Aufnahme 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 erneuert 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.

¹ Fachinformation, GRAFALON

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

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. [...]“

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 drei Studien im Bereich der Stammzelltransplantation (SCT) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-T-Lymphocyte Immune Globulin (ATLG) eingereicht. Zwei prospektive, multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von ATLG bei GvHD bei Patienten mit akuter myeloischer oder lymphoblastischer Leukämie bzw. bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen im Vergleich zur Standardprophylaxe mit Cyclosporin und Methotrexat. Darüber hinaus wurde eine multizentrische randomisierte Parallelgruppenstudie bei Patienten mit der Diagnose einer akuten Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms oder einer myeloproliferativen Erkrankung im Vergleich zur Standard-GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin und Methotrexat mit oder ohne zusätzliche ATLG vorgelegt, auf deren Basis die Zulassung teilweise erteilt wurde.

Abkürzungsverzeichnis

ATG	Antihumanes T-Lymphozyten-Immunglobulin	GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung
ATLG	Anti-T-Lymphocyte Immune Globulin	HR	Hazard Rate
ATLG-F	ATLG-Fresenius	NIH	National Institutes of Health
CI	Konfidenzintervall	SCT	Stammzelltransplantation

Studie 1 - Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2016;374(1):43-53. doi:10.1056/NEJMoa1506002

Design

Prospektive, multizentrische, offene, randomisierte Phase-3-Studie.

Intervention & Studienpopulation

Insgesamt wurden 168 Patienten in 27 Zentren aufgenommen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um antihumanes T-Lymphozyten-Immunglobulin (ATG) zu erhalten oder nicht zu erhalten, wobei eine Stratifizierung nach Zentrum und Krankheitsrisiko erfolgte.

Die Patienten erhielten Cyclophosphamid (120 mg pro Kilogramm Körpergewicht) und Ganzkörperbestrahlung (12 Gy) oder Busulfan (16 mg pro Kilogramm oral oder 12.8 mg pro Kilogramm intravenös), mit oder ohne Etoposid (30 bis 60 mg pro Kilogramm), sowie ATLG in einer Dosis von 10 mg pro Kilogramm für diejenigen, die zufällig der ATLG-Gruppe zugewiesen wurden, an 3, 2 und 1 Tag vor einer Transplantation allogener peripherer Blutstammzellen von einem HLA-identischen Spender.

Wichtigste Einschlusskriterien

- Alter 18 bis 65 Jahre
- Patienten mit:
 - Diagnose einer akuten myeloischen oder lymphoblastischen Leukämie
 - Die sich in der ersten oder nachfolgenden vollständigen Remission befand
 - Bei denen eine Indikation für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation vorlag
- Ausreichende Funktion der wichtigsten Organsysteme (Leber, Niere, Lunge und Herz)
- Verwendung von Stammzellen aus peripherem Blut als Transplantatquelle

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Septischer Schock oder akute hämodynamische Instabilität
- Immunbedingte Überempfindlichkeitsreaktion auf Glykopeptide

- Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die nicht bereit waren, während des gesamten Studienzeitraums Enthaltensamkeit zu üben oder eine akzeptable Verhütungsmethoden zu wählen

Primärer Endpunkt

Kumulative Inzidenz der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) nach zwei Jahren, die gemäß den überarbeiteten Seattle-Kriterien und den Kriterien der National Institutes of Health (NIH) bestimmt wurde.

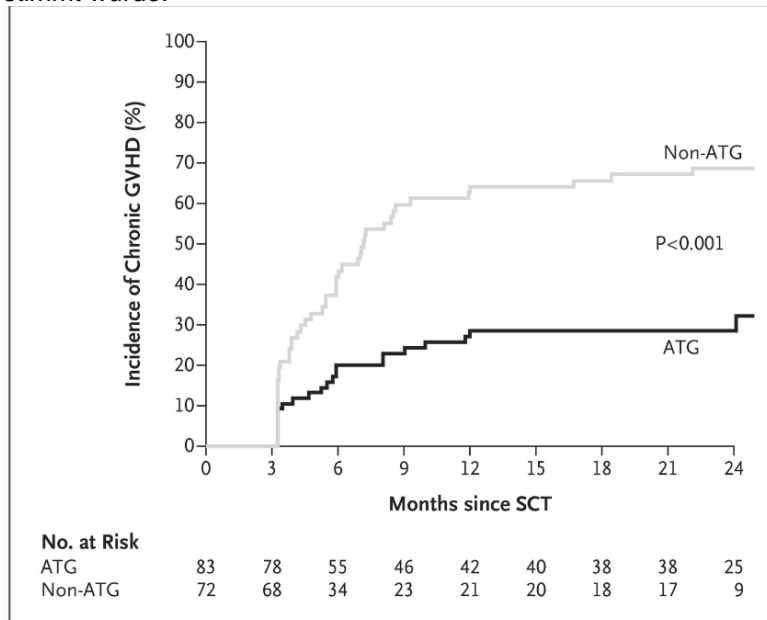


Abbildung 1: Kumulative Inzidenz der chronischen GvHD, je nach Behandlungsgruppe

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten betrug die kumulative Inzidenz einer chronischen GVHD 32,2% (95% CI, 22,1 - 46,7) in der ATG-Gruppe und 68,7% (95% CI, 58,4 - 80,7) in der Nicht-ATG-Gruppe ($P < 0,001$).

Sekundäre Endpunkte

Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Inzidenz von:

- Transplantation
- Akuten GVHD
- Nicht-rezidiv bedingten Tod
- Rezidiv freien und des Gesamtüberlebens nach zwei Jahren
- Sowie ein zusammengesetzter Endpunkt des chronischen GvHD-freien und rezidiv freien Überlebens nach zwei Jahren

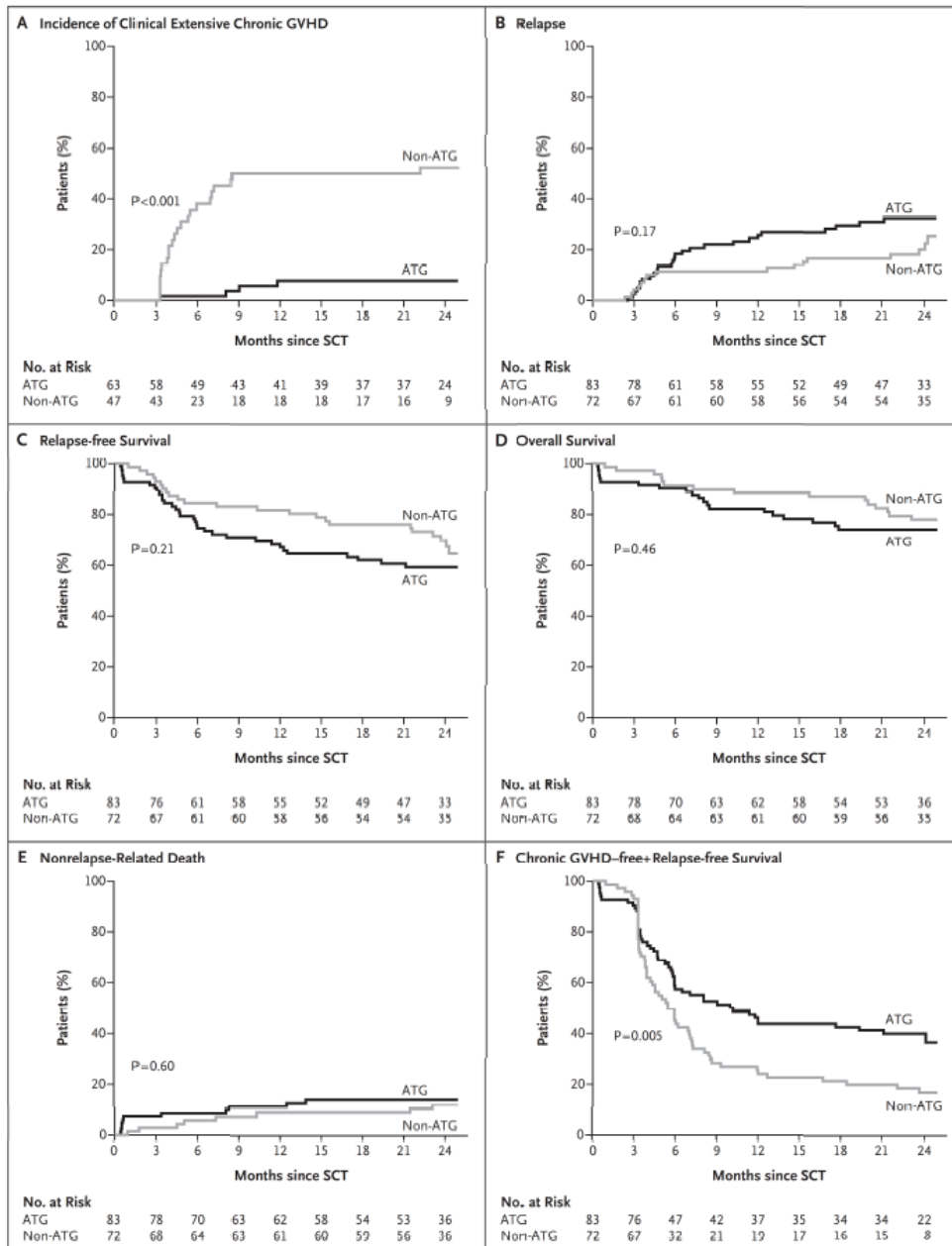


Abbildung 2: Kumulative Inzidenz von extensiver chronischer GvHD, Rezidiv, rezidiv freiem und Gesamtüberleben, rezidiv freiem Tod und Rezidiv sowie die kombinierte Inzidenz von chronischer GVHD-freiem und rezidivfreiem Überleben je nach Behandlungsgruppe.

Die Rate des rezidiv freien 2-Jahres-Überlebens war in der ATG-Gruppe und der Nicht-ALG-Gruppe ähnlich (59,4% (95% CI, 47,8 - 69,2) bzw. 64,6% (95% CI, 50,9 - 75,3); $P=0,21$), ebenso die Rate des Gesamtüberlebens (74,1% (95% CI, 62,7 - 82,5) bzw. 77,9% [95% CI, 66,1 - 86,1]; $P=0,46$). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Raten von Rückfällen, infektiösen Komplikationen, akuter GvHD oder unerwünschten Ereignissen. Die Rate des zusammengesetzten Endpunkts des chronischen GvHD-freien und rezidiv freien Überlebens nach 2 Jahren war in der ATG-Gruppe signifikant höher als in der Nicht-ATG-Gruppe (36,6% vs. 16,8%, $P=0,005$).

Sicherheitsrelevante Aspekte

Infektiöse Komplikationen wurden bei 57,8% der Patienten in der ATG-Gruppe und bei 54,2% der Patienten in der Nicht-ATG-Gruppe beobachtet ($P=0,65$).

Während der Nachbeobachtung wurde keine lymphoproliferative Erkrankung nach der Transplantation beobachtet. Die Rate der Zytomegalievirus-Reaktivierung war in der ATLG-Gruppe nicht signifikant höher als in der Nicht-ATG-Gruppe (21,7% bzw. 25,0%), ebenso wenig die Rate der Epstein-Barr-Virus-Reaktivierung (3,6% bzw. 1,4%) oder der Pilzinfektion (3,6% bzw. 4,2%).

Die Rate der nicht rezidiv bedingten Todesfälle nach 2 Jahren betrug 14,0% (95% CI, 8,0 - 24,1) in der ATLG-Gruppe und 12,0% (95% CI, 6,1 - 22,4) in der Nicht-ATLG-Gruppe ($P=0,60$).

Toxische Wirkungen auf Organe unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, mit Ausnahme der gastrointestinalen toxischen Wirkungen, für die die Rate in der ATLG-Gruppe signifikant niedriger war als in der Nicht-ATLG-Gruppe (28,9% vs. 52,8%, $P=0,03$)

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf schwere oder andere unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Studienmedikament festgestellt.

Studie 2 – Socié G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATLG-Fresenius. Blood. 2011;117(23):6375-6382. doi:10.1182/blood-2011-01-329821

Design

Prospektive, offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie.

Intervention & Studienpopulation

Insgesamt wurden in 31 Zentren in 10 europäischen Ländern 202 erwachsene Patienten mit hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen.

Alle Patienten erhielten myeloablative Konditionierungsschemata mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan plus Cyclophosphamid oder Etoposid; oder Schemata mit Thiotepa oder Carmustin 300. Alle Patienten erhielten Standardprophylaxe mit Cyclosporin und Methotrexat. Es wurde empfohlen, das Cyclosporin nach Tag 100 abzusetzen. Die Patienten der ATG-F-Gruppe erhielten vor der Transplantation zusätzlich ATG-F in einer Dosis von 20 mg/kg an Tag 3, Tag 2 und Tag 1.

Wichtigste Einschlusskriterien

- Alter 18 bis 60 Jahre
- Transplantier zwischen 2003 und 2007

Endpunkte

Inzidenz und Schweregrad der aGvHD, Inzidenz und Schweregrad der cGvHD (cGvHD, begrenzt/extensiv und extensiv), Inzidenz von Rückfällen, Inzidenz von NRM (definiert als Tod ohne vorangegangenen Rückfall), krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Infektionen und unerwünschte Ereignisse.

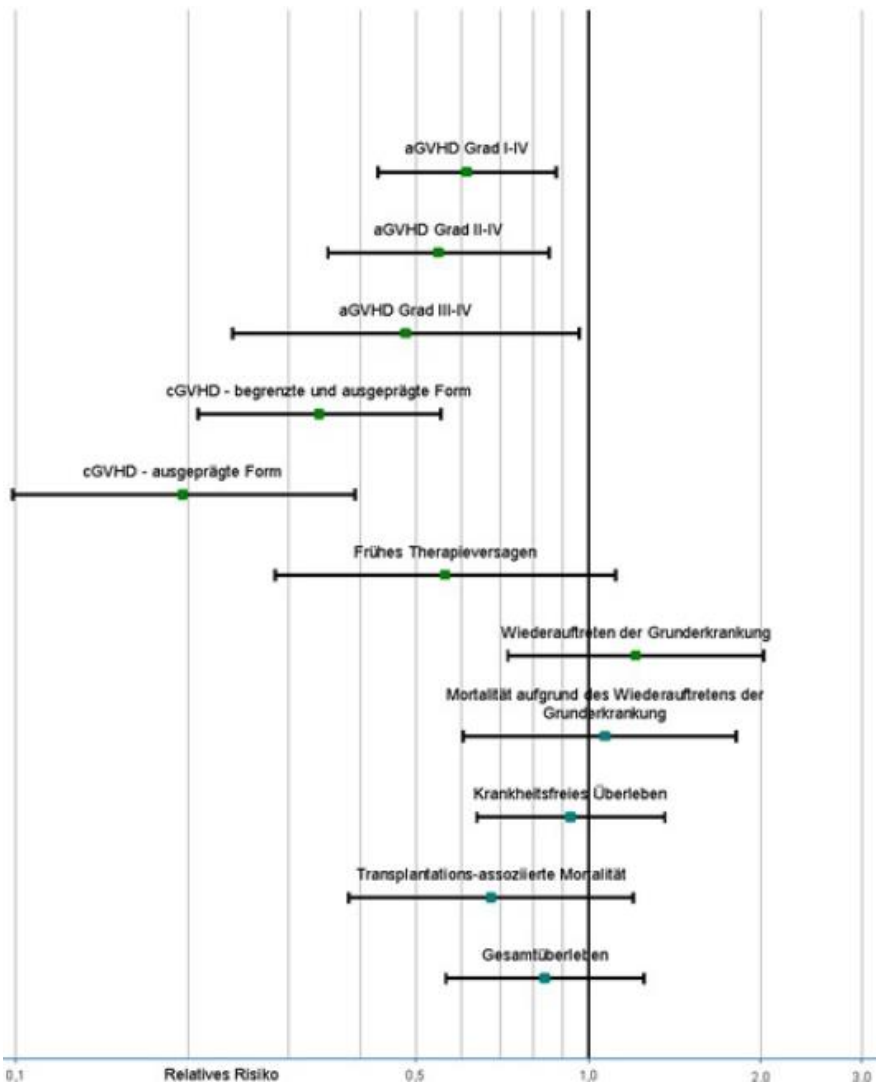


Abbildung 3: Darstellung des relativen Risikos der GRAFALON - Prophylaxe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne GRAFALON bzgl. der primären und sekundären Wirksamkeitsparameter (Punktschätzer und 95% CI) (Fachinformation GRAFALON)

Die zusätzliche Gabe von ATLG-F zur Standardprophylaxe führte zu einer erniedrigten Inzidenz aller Formen der GvHD.

Keine Unterschiede ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen bzgl. Wiederauftreten der Grunderkrankung, transplantationsassoziiierter Mortalität oder Gesamtüberleben.

Im Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren nach Transplantation wurde für die ausgeprägte Form der cGvHD mit ATLG-F eine Inzidenz von 12,2% gefunden im Vergleich zu 45,0%; (adjusted HR 0.196, 95% CI 0.10-0.39; $p < 0.0001$) in der Kontrollgruppe ohne ATLG-F - Prophylaxe.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Es gab 4 tödliche Fälle von lymphoproliferativen Erkrankungen nach der Transplantation bei Patienten, die im ATLG-F-Arm behandelt wurden. Diese Ergebnisse wurden in einer älteren Studie publiziert.

Die wichtigsten Infektionsherde in der ATLG-F-Gruppe bzw. der Kontrollgruppe waren Blut (n = 38, 17 vs. 21), Harnwege (n = 19, 15 vs. 4), Mund-/Gastrointestinaltrakt (n = 18, 10 vs. 8) und Lungen (n = 18, 6 vs. 12).

Die kumulative 3-Jahres-Inzidenz von späten bakteriellen Infektionen (nach Tag 100) lag in der ATLG-F-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bei 26,3 % bzw. 38,8 %. Zu den Hauptursachen für nicht rezidivbedingte Todesfälle im Langzeitverlauf (> 100 Tage) gehörten Infektionen (5 bzw. 4 Patienten) und cGvHD (0 bzw. 4 Patienten) in der ATLG-F-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe.

Studie 3 – Finke J, Schmoor C, Bethge WA, et al. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(6):e293-e301. doi:10.1016/S2352-3026(17)30081-9
Design

Multizentrische randomisierte Parallelgruppenstudie, die in neun europäischen Ländern und Israel an 31 Studienzentren durchgeführt wurde.

Intervention & Studienpopulation

In dieser Studie wurde die Standard-Ciclosporin- und Methotrexat-haltige GvHD-Prophylaxe mit oder ohne zusätzliches ATLG verglichen.

Es wurden 202 Patienten mit hämatologischen Malignomen in die Kernstudie aufgenommen, davon wurden 201 Patienten in die vollständige Analyse aufgenommen.

Wichtigste Einschlusskriterien

- Alter 8 bis 60 Jahre
- Karnofsky-Performance-Score von mindestens 60
- Diagnose einer akuten Leukämie oder einem myelodysplastischen Syndrom oder einer myeloproliferativen Erkrankung im frühen (n=107, 53 %) oder fortgeschrittenen (n=94, 47 %) Krankheitsstadium

Wichtigste Ausschlusskriterien

- Zuvor erhaltene Stammzelltransplantation
- Karnofsky-Performance-Score von mindestens 60

Alle Patienten erhielten Ciclosporin ab 1 Tag vor der Transplantation mit einer Zielkonzentration von 200 ng/ml oder mehr in Kombination mit Methotrexat 15 mg/m² 1 Tag nach der Transplantation und 10 mg/m² an Tag 3, 6 und 11 nach der Transplantation.

Die Patienten in der ATLG-Gruppe erhielten zusätzlich ATLG in einer Dosis von 20 mg/kg an Tag 3, 2 und 1 vor der Transplantation (Gesamtdosis 60 mg/kg). Nach Abschluss der Kernstudie wurde eine langfristige jährliche Nachbeobachtung für mindestens 6 Jahre eingeleitet (mindestens 8 Jahre Follow-up).

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie war ein frühes Therapieversagen, definiert als Auftreten einer schweren akuten GVHD Grad III-IV oder Tod innerhalb von 100 Tagen nach der Transplantation. Diese Ergebnisse wurden bereits in einem separaten Artikel veröffentlicht.³

Die Autoren der Studie kamen zu dem Schluss, dass die Zugabe von ATLG-F zur GVHD-Prophylaxe mit Cyclosporin und Methotrexat zu einer Verringerung der Inzidenz von akuter und chronischer GVHD führte, ohne die Mortalität durch Rezidive oder Nichtrezidive zu erhöhen und ohne das Gesamtüberleben zu beeinträchtigen. Die Anwendung von ATLG-F ist sicher für Patienten, die eine Transplantation hämatopoetischer Zellen von geeigneten, nicht verwandten Spendern erhalten sollen.

Sekundäre Endpunkte

In dieser Studie fokussierten sich die Autoren auf sekundären Langzeit Endpunkte

- Zeit bis zur chronischen GvHD
- Zeit bis zur extensiven chronischen GvHD
- Zeit bis zum Rezidiv
- Sekundäre Malignität
- Zeit bis zur Sterblichkeit ohne Rezidiv
- Krankheitsfreie Überlebenszeit
- Zeit unter immunsuppressiver Therapie
- Gesamtüberlebenszeit nach der erweiterten Nachbeobachtung

³ Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(9):855-864. doi:10.1016/S1470-2045(09)70225-6

Die Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen dargestellt:

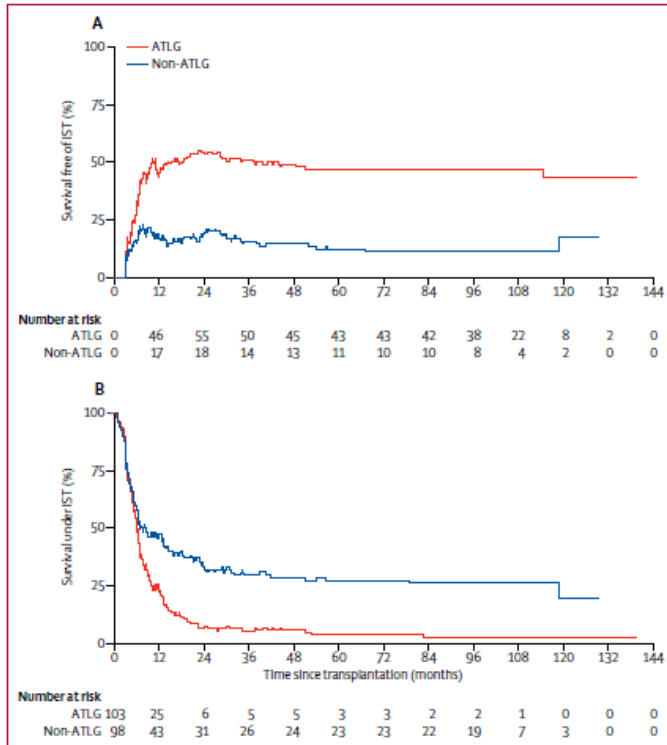


Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit ohne immunsuppressive Therapie (A) und Überlebenswahrscheinlichkeit, die noch unter immunsuppressiver Therapie steht (B)

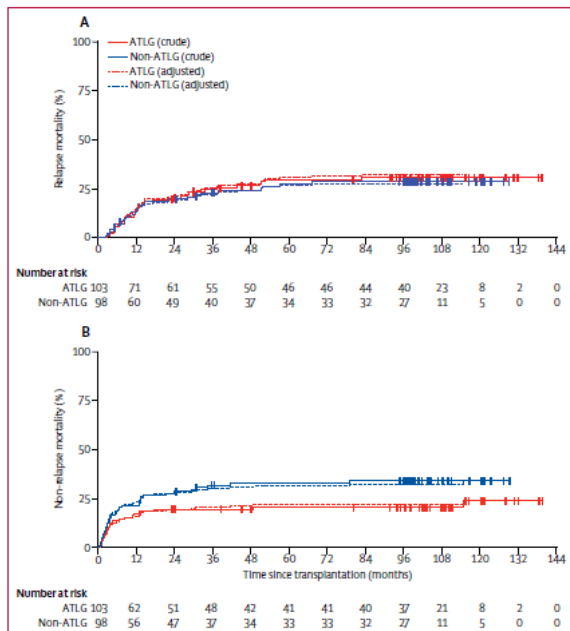


Abbildung 5: Kumulative Inzidenz der Rückfallmortalität (A) und der Nicht-Rückfallmortalität (B)

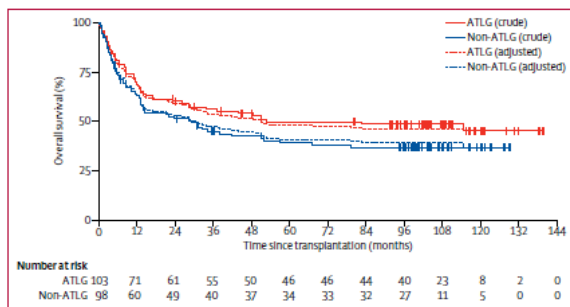


Abbildung 6: Gesamtüberleben

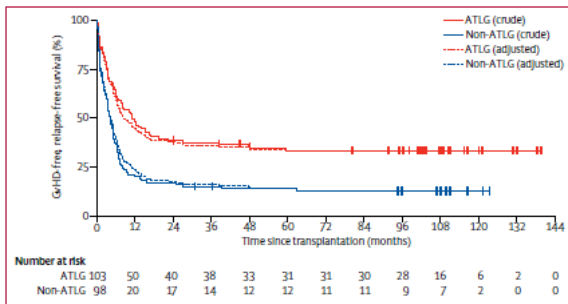


Abbildung 7: Überleben ohne schwere GvHD und ohne Rückfall

Die Studie hat eine lange Nachbeobachtungszeit und zeigt den langanhaltenden signifikanten Vorteil von ATLG in Bezug auf das Überleben ohne schwere GvHD und ohne Rückfall sowie das Überleben ohne Immunsuppressiva.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Eine Langzeitbeobachtung von unerwünschten Ereignissen und Infektionen wurde nicht durchgeführt. Die Todesursachen sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt:

Tabelle 1: Todesursachen

	ATLG (n=103)	non-ATLG (n=98)
Alive	50 (49%)	38 (39%)
Recurrence or disease persistence	31 (30%)	27 (28%)
Infection	10 (10%)	8 (8%)
Graft rejection or failure	2 (2%)	0 (0%)
Organ failure	2 (2%)	3 (3%)
Acute GvHD	1 (1%)	9 (9%)
Chronic GvHD	0 (0%)	6 (6%)
Interstitial pneumonia	0 (0%)	3 (3%)
Haemorrhage	0 (0%)	1 (1%)
Secondary malignancy	1 (1%)	0 (0%)
Other	6 (6%)	3 (3%)

For the whole study period. ATLG=anti-human T-lymphocyte immunoglobulin. GvHD=graft-versus-host disease.

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 keine allgemeine Leitlinie für das Vorgehen bei immunsuppressiver Therapie für GvHD. 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 information⁴**

[...] **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.[...]

[...] **MANAGEMENT**

[...] Our approach to management of aGvHD is consistent with guidelines proposed by the American Society of Blood and Marrow Transplantation [4]; the British Committee for Standards in Hematology and the British Society for Bone Marrow Transplantation [5]; and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and European LeukemiaNet [6]. Each institution that performs hematopoietic cell transplantation (HCT) must have guidelines for GVHD management that are approved by the Joint Accreditation Committee for ISCT Europe and EBMT (JACIE) or the Foundation for the Accreditation of Cell Therapy (FACT). [...]

⁴ [Antithymocyte globulin \(rabbit derived, Thymoglobulin\): Drug information - UpToDate](#)

[...] **Optimizing prophylaxis** — For all patients who develop GVHD, the prophylaxis regimen should be reviewed and optimized.⁵

[...] The calcineurin inhibitors (CNI), cyclosporine (CsA) and tacrolimus (Tac), are key components of most aGvHD prophylaxis regimens.[...]

[...] **Choice of initial therapy** — The choice of initial therapy for aGvHD depends on the extent and severity of symptoms (ie, grade) and whether the gastrointestinal tract (GI) (table 1) is involved:

[...] **Grade 1 aGvHD** — For grade 1 aGvHD, we suggest initial treatment with a topical steroid rather than systemic therapy, to limit the toxicity of systemic agents. [...]

[...] **Grade ≥ 2 aGvHD** — For grade ≥ 2 aGvHD, we suggest treatment with a systemic glucocorticoid (GC; eg, methylprednisolone), rather than an alternative approach. Systemic GCs have been widely adopted for treatment of grade ≥ 2 aGvHD and no other regimen has been proven superior for treatment of grade 2-4 aGvHD. [...]

Onkopdia⁶

Graft-versus-Host Erkrankung, akut

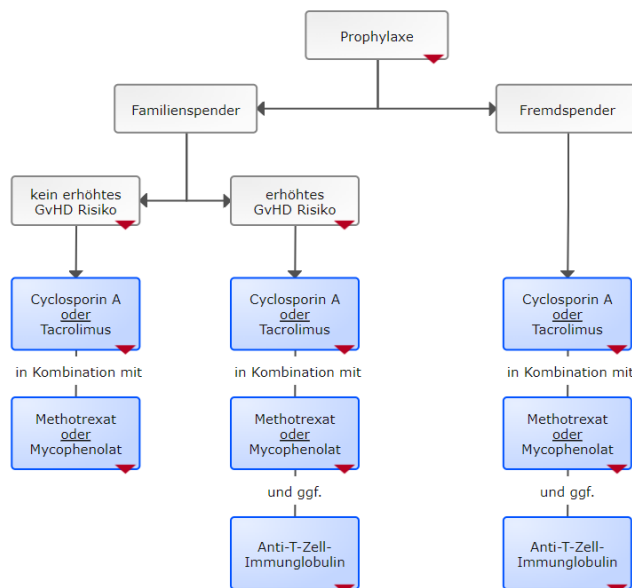


Abbildung 8: Algorithmus zur GvHD Prophylaxe

⁵ [Treatment of acute graft-versus-host disease - UpToDate](#)

⁶ [Graft-versus-Host Erkrankung, akut — Onkopedia](#)

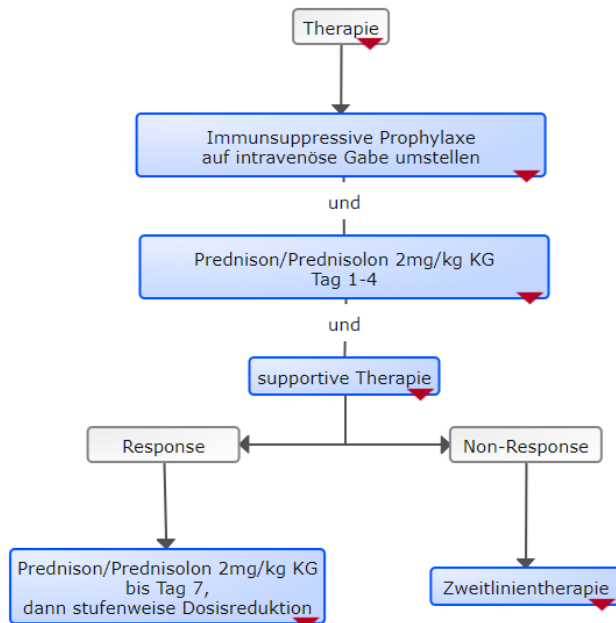


Abbildung 9: Algorithmus zur GvHD Therapie

Zweitlinientherapie^{7,8}

Verschiedene Therapieansätze und deren mögliche Dosierung bei Patienten, die nicht auf Prednison ansprechen, werden dargestellt. Die aktuelle Praxis der Zweitlinientherapie der akuten GvHD wird in den folgenden Übersichten dargestellt. Die Wahl der Therapieoption basiert auf dem Wirkungsspektrum, dem Nebenwirkungsprofil und der Verfügbarkeit.

Tabelle 2: Zweitlinientherapien für die akute GvHD

Arzneimittel	Dosierung/Applikation	Anmerkung
Ruxolitinib	2 x 10 mg täglich p.o.	Phase III Studie zeigt signifikant höhere Ansprechraten bei Ruxolitinib vs. BAT FDA und EMA Approval für SR aGVHD
Extrakorporale Photophorese (ECP)	initial 3x/Woche, dann 2x/Woche bis zur Resolution	möglichst zeitnah
Mycophenolatmofetil (MMF)	3 x 1g/Tag i. v.	
Mycophenolat (MPA)	2 x 720 mg p.o.	
Psoralen- und Ultraviolett A-Bestrahlung (PUVA) oder UVB-Bestrahlung		nur bei isolierter Haut-GvHD indiziert
Basiliximab	40 mg/Woche i.v.	
ATG	5 x 5 mg/kg KG i.v., über eine Woche verteilt	Deutlich erhöhtes Risiko für virale Infektionen
Etanercept	25 mg 2x/Woche s.c.	Darm- und/oder Haut-GvHD
Sirolimus	1 mg jeden 2. Tag für 5 Tage dann 1 mg /Tag p.o.; bei weiter guter Verträglichkeit Dosissteigerung unter Wirkspiegelkontrolle (Zielspiegel 4-12 ng/ml) bis 2 mg/Tag (CAVE: Abstand zu Calcineurin Inhibitoren mindestens 4 Stunden; Gefahr der TAM)	nur orale Applikation verfügbar
Everolimus	2 x 0,5 mg/Tag p.o., Zielspiegel 5-10 ng/ml	nur orale Applikation verfügbar
Pentostatin	1,4 mg/m ² für 3 Tage i.v.	Kasuistiken
Mesenchymale Stromazellen (MSCs)		
Vedolizumab	300mg i.v. d1, 14, anschließend alle 4 Wochen)	Fallserie
Alpha1 Antitrypsin	60 mg/kg/Tag für 4 Wochen an den Tagen 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, und 28 (maximal, 8 Dosen)	Phase II Studie
Stuhl-Transplantation	einmalig	Fallserie
Infliximab (anti-TNF α)	3 mg /kg i.v., Wdh. nach 1 Woche	Therapieoption

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

GRAFALON ist eine Add-on-Therapie, die in Kombination mit anderen immunsuppressiven Arzneimitteln zur Anwendung kommt. Die Zulassungsinhaberin hat Studien vorgelegt, in denen die Prophylaxe mit und ohne Zusatz von GRAFALON verglichen wurde.

⁷ Current Practice in Diagnosis and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Results from a Survey among German-Austrian-Swiss Hematopoietic Stem Cell Transplant Centers Wolff, Daniel et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation, Volume 19, Issue 5, 767 - 776

⁸ First- and Second-Line Systemic Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease: Recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation Martin, Paul J. et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation, Volume 18, Issue 8, 1150 - 1163

In der Indikation GvHD, die im Zusammenhang mit einer Stammzelltransplantation auftritt, zeigte die zusätzliche Gabe von GRAFALON einen Zusatznutzen gegenüber der Standardprophylaxe. Hinsichtlich der Nebenwirkungen der Studienmedikation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die zusätzliche Gabe von GRAFALON zur Standardprophylaxe führte zu einer geringeren Inzidenz von GvHD. Dieser Vorteil ist nachhaltig in Bezug auf das Überleben ohne schwere GvHD und ohne Rezidiv sowie auf das Überleben ohne Immunsuppressiva.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit aufgrund der vorliegenden Datenlage von GRAFALON in der Indikation 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 als erfüllt.

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 Prävention der Graft-versus-Host-Disease (GVHD) nach Stammzelltransplantation (SCT) bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosierung 20 mg/kg KG/Tag GRAFALON, in der Regel über 3 Tage, wofür unter der Annahme, dass die Lösung wiederverwendet werden kann, im Mittel 14,6 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

Mit der vorliegenden Evidenzlage zeigt GRAFALON eine Wirkung bei der Prävention von GvHD bei Patienten nach Stammzelltransplantation. Darüber hinaus wird GRAFALON seit Jahren im stationären Krankenhausbereich verwendet und zeigt einen Nutzen als zusätzliche Therapieoption zu den Standardtherapien.

urteilung 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 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.

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.