

EVALUATIE rapport dag 60**ADVAGRAF 1 mg, capsules met verlengde vrijgave
100 capsule met verlengde vrijgave 1 mg**

orale

L04AA05
tacrolimus**registratie**Titul.: Astellas Pharma GmbH
Delegation of Power : -reg.n°: EU/1/07/387/006
reg. datum: 23-04-2007 (valid.: 23-04-2012)**Procedure:**

EU - central - compl.

-

contract.

ASTELLAS PHARMA, Erasmus Park Square Marie Curie 50 (Gebouw 5), 1070 BRUSSEL

1. Identificatie van de specialiteit

1.1. volledige naam van de specialiteit

ADVAGRAF 1 mg, capsules met verlengde vrijgave

1.2. werkzaam bestanddeel (werkzame bestanddelen)

tacrolimus, 1 mg

1.3. galenische vorm

capsule met verlengde vrijgave

1.4. primaire verpakking

PVC/PVDC/alu blister

1.5. totaal volume in de verkoopverpakking

100 capsule met verlengde vrijgave

1.6. andere geregistreerde verpakkingen en hun vergoedingsstatuut op datum van de huidige aanvraag

Specialiteit	Verpakking	Vergoedbaar	Vergoedingsvoorwaarden
ADVAGRAF 0,5 mg	Caps. 50 x 0,5 mg	Nee	In procedure
ADVAGRAF 5 mg	Caps. 50 x 5 mg	Nee	In procedure

1.7. toedieningsweg

orale

1.8. ATC code

L04AA05

Bestaande ATC code	ATC code buiten het forfait

1.9. identiteit van de aanvrager

ASTELLAS PHARMA
Erasmus Park Square Marie Curie 50 (Gebouw 5)
1070 BRUSSEL

delegation of power: -

1.10. registratie

n° : EU/1/07/387/006

datum : 23-04-2007

uiterste geldigheidsdatum : 23-04-2012

statuut en gevolgde procedure :

EU - central - compl.

-

1.11. Wetenschappelijke bijsluiter :

INDICATIES:

Profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen allogene niertransplantaat- of levertransplantaatontvangers.

Behandeling van afstoting van allogene transplantaten bij volwassen patiënten die eerder zonder succes met andere immunosuppressieve geneesmiddelen werd behandeld.

DOSERING EN WIJZE VAN GEBRUIK:

Advagraf is een eenmaal daagse orale formulering van tacrolimus. Behandeling met Advagraf vereist nauwkeurige controles door ervaren en adequaat toegeruste medewerkers. Het geneesmiddel en eventuele wijzigingen in de immunosuppressieve therapie en behandeling van transplantatiepatiënten.

Algemene overwegingen

Onderstaande aanbevolen aanvangsdosis dienen uitsluitend als richtlijn te worden beschouwd. Gedurende de initiële postoperatieve fase wordt Advagraf standaard in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regime variëren. Dosering van Advagraf dient primair te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid door de individuele patiënt, ondersteunt door bloedspiegelbepalingen. Mochten zich klinische tekenen van afstoting voordoen dan dient een aanpassing van het immunosuppressieve regime te worden overwogen.

Bij stabiele patiënten die werden geconverteerd van Prograft (tweemaal daags) naar Advagraf (eenmaal daags) in een 1:1 (mg:mg) verhouding van de totale dagelijkse dosis was de systematische blootstelling aan tacrolimus (AUC_{0-24}) voor Advagraf ongeveer 10% lager dan die voor Prograft. De verhouding tussen de tacrolimus dalspiegels (C_{24}) en systematische blootstelling (AUC_{0-24}) voor Advagraf is gelijk aan die voor Prograft. Bij conversie van Prograft capsules naar Advagraf dienen tacrolimus dalspiegels te worden gemeten vóór conversie en binnen twee weken na conversie. Om verzekerd te zijn van het behoud van gelijke systematische blootstelling dienen dosis aanpassingen te worden gemaakt.

Bij *de novo* nier- en levertransplantatiepatiënten was de AUC_{0-24} van tacrolimus voor Advagraf op dag 1 respectievelijk 30% en 50% lager dan die van Prograft bij equivalente dosis. Op dag 4 is systematische blootstelling, gemeten als dalspiegels, met beide formuleringen gelijk voor zowel nier- en levertransplantatiepatiënten. Om verzekerd te zijn van een adequate blootstelling aan het geneesmiddel gedurende de periode direct na transplantatie is het aanbevolen de tacrolimus dalspiegels zorgvuldig en herhaaldelijk te controleren gedurende de eerste twee weken na transplantatie met Advagraf. Aangezien tacrolimus een middel is met een langzame klaring, dient er rekening mee te worden gehouden dat het enkele dagen kan duren voordat Advagraf dosiswijzigingen resulteren in een steady state situatie.

Bij patiënten die gedurende de periode direct na de transplantatie geen orale geneesmiddelen kunnen innemen, kan tacrolimusbehandeling intraveneus worden gestart (Prograft 5 mg/ml concentraat voor intraveneus gebruik) met een dosis van circa 1/5^e van de aanbevolen dosis voor die indicatie.

2. Voorstel voor terugbetaling en verantwoording, zoals door de aanvrager voorgesteld

INSCHRIJVING IN DE VERGOEDBAARHEID			
type specialiteit	Klasse 2B		
Vergoedingsvoorwaarden	Hoofdstuk I Code M: blanco G, C: niet van toepassing Open officina, *, ** Tarifieringseenheid: blanco Tarifieringsschijf : Grootste individuele verpakking zie KB 21.12.2001 Art. 95 §1 b)		
Referentietrugbetaling	neen		
Vergoedingscategorie en – groep	A-29	IX.1. Immunosuppressiva.	
basis van tegemoetkoming (EURO)	266,24		
		Bedrijf	ECONOM
ter informatie	verkoopprijs publiek (EURO)	266,24	Niet toegekend
	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	-	Niet toegekend

3. Evaluatie

Aanvraag in klasse 2 tot opname voor terugbetaling van Advagraf (tacrolimus) 0,5 mg, 1 mg en 5 mg capsules met verlengde vrijgave. Advagraf werd ontwikkeld om een eenmaal daagse toediening van tacrolimus (Prograf) toe te laten.

Registratie goedgekeurd door centrale procedure.

3.1 Toepassingsgebied

- Profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen allogene niertransplantaat- of levertransplantaatontvangers.
- Behandeling van afstoting van allogene transplantaten bij volwassen patiënten die eerder zonder succes met andere immunosuppressieve geneesmiddelen werden behandeld.

3.1.1. Toelichting over de ziekte

Terminaal nierfalen is het finale stadium van een trage achteruitgang van de nierfunctie, een proces beter bekend als nefropathie en kan het gevolg zijn van een aantal medische condities zoals diabetesnefropathie, systemische arteriële hypertensie, glomerulonefritis, en polycystische nierziekte. Eenmaal de achteruitgang van de nierfunctie het niveau <12%-15% heeft bereikt, is de overleving van de patiënt afhankelijk van niervervangende therapie zoals hemodialyse, peritoneale dialyse, niertransplantatie en nierpancreastransplantatie.

Levertransplantatie is voornamelijk geïndiceerd bij eindstadium cirrose, biliaire atresie en aangeboren metabole deficiënties.

Harttransplantatie is een behandelingsmogelijkheid voor bepaalde patiënten met terminaal hartfalen. De voornaamste indicatie voor harttransplantatie bij volwassenen is coronair hartfalen en niet-coronaire cardiomyopathie (45% elk). Valvulaire (4%), congenitale (2%) factoren, her-transplantatie (2%) en andere oorzaken zorgen voor het resttaandeel.

3.1.2. Epidemiologische gegevens

Gedurende de laatste drie jaar werden volgend aantal transplantaties uitgevoerd in ons land:

Orgaan	2004	2005	2006
Nier	318	330	410
Pancreas	72	59	20
Nier + pancreas	18	20	20
Hart	67	67	66
Hart + longen	3	1	4
Hart + nier	2	2	10
Eén long	28	19	34
Longen + lever	0	1	0
Twee longen	32	42	48
Lever	170	181	194
Lever + nier	13	6	10
Lever + pancreas	1	0	1
Lever +hart	0	0	1
Longen + nier	1	0	0
Totaal	725	728	818

Op basis van de Defined Daily Dose van tacrolimus (5 mg) en van de omzet van Prograf in 2006, kan worden berekend dat ongeveer 3231 patiënten met Prograf behandeld worden. Deze kunnen in theorie allemaal overschakelen op Advagraf maar het is meer waarschijnlijk dat dit slechts stapsgewijs zal gebeuren enerzijds, vermits deze (stabiele) patiënten slechts een paar keer per jaar op controle komen, en anderzijds, omwille van de eventueel bijkomende monitoring tijdens de conversie die voor patiënten een belemmering kan betekenen.

3.1.3. Huidige therapeutische mogelijkheden en therapeutische en sociale behoeften

Momenteel bestaat het immunosuppressieve regime meestal uit één van de twee hoeksteen immunosuppressiva, met name of cyclosporine (Neoral) of tacrolimus (Prograf). Deze worden in de meeste regimes gecombineerd met zogenaamde 'add-on'-immunosuppressiva, zoals corticosteroiden, antiproliferatieve middelen, als azathioprine (Imuran), mycofenolaat mofetil (CellCept) en mTor-inhibitoren als everolimus (Certican) en sirolimus (Rapamune). De NICE richtlijnen voor niertransplantatie bij volwassenen vermelden dat de initiële keuze tussen cyclosporine en tacrolimus gemaakt kan worden op basis van de verwachte ongewenste effecten voor het individu.

Prograf is terugbetaald sinds 1/10/98 in hoofdstuk I. De geregistreerde indicaties zijn : Preventie van afstoting van het transplantaat na een allogene lever-, nier- of harttransplantatie. Behandeling van afstoting van de allogene transplantaten bij patiënten die voordien met andere immunosuppressiva werden behandeld.

3.2. **Werkingsmechanisme, plaats in de farmacotherapeutische groep, voorgestelde posologie en toedieningswijze**

ATC-code : L04A A05

Farmacotherapeutische categorie: macrolide immunosuppressief middel

Prograf en Advagraf bevatten hetzelfde actieve principe: tacrolimus. Het verschil tussen beide is galenisch.

Tacrolimus remt in het bijzonder de vorming van cytotoxische lymfocyten, die voornamelijk verantwoordelijk zijn voor de afstoting van het transplantaat. Tacrolimus onderdrukt zowel de T-cel activatie en de T-helpercel afhankelijke B-cel proliferatie, als de vorming van lymfokinen (zoals interleukine -2, -3 en γ -interferon) en de expressie van de interleukine-2-receptor.

Posologie en behandelingsduur

Het wordt aanbevolen de dagelijkse Advagraf dosis eenmaal daags in de ochtend toe te dienen op een lege maag of ten minste 1 uur vóór of 2-3 uur na de maaltijd te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen.

- **Dosisaanbevelingen – Niertransplantatie**
Profylaxe van transplantaatafstoting : Startdosis 0,20-0,30 mg/kg/dag
Gedurende de periode post-transplantatie kan de Advagraf dosis gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve co-medicatie te staken, leidend tot Advagraf monotherapie.
- **Dosisaanbevelingen – Levertransplantatie**
Profylaxe van transplantaat afstoting : Startdosis 0,20-0,30 mg/kg/dag
Gedurende de periode post-transplantatie kan de Advagraf dosis gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve co-medicatie te staken en door te gaan met Advagraf monotherapie.
- **Dosisaanbevelingen – Conversie van behandeling met Prograf naar behandeling met Advagraf** : conversie in een 1:1 (mg:mg) verhouding van de totale dagelijkse dosis. Na de conversie dienen de tacrolimus dalspiegels te worden gecontroleerd en dient de dosis indien nodig te worden aangepast om de systemische blootstelling op hetzelfde niveau te handhaven.
- **Dosisaanbevelingen - Afstotingstherapie**
Verhoging van de dosis tacrolimus, aanvullende corticosteroidtherapie en introductie van korte kuren met mono- of polyclonale antilichamen zijn allen toegepast om afstoting te behandelen.
- **Dosisaanbevelingen - Nier- en levertransplantatie**
Voor conversie van patiënten van andere immunosuppressiva naar eenmaal daags Advagraf dient de behandeling te worden gestart met de initiële orale dosis aanbevolen voor primaire immunosuppressie voor profylaxe van transplantaat afstoting bij respectievelijk nier en lever transplantatie.
- **Dosisaanbevelingen - Harttransplantatie**
Aan volwassen patiënten geconverteerd naar Advagraf dient een orale aanvangsdosis van eenmaal daags 0,15 mg/kg/dag in de ochtend te worden toegediend.
- **Dosisaanbevelingen - Overige allogene transplantaties**
Hoewel er geen klinische ervaring is met Advagraf bij long-getransplanteerde, pancreas-getransplanteerde en darm-getransplanteerde patiënten, is Prograf gebruikt bij long-getransplanteerde patiënten met een orale aanvangsdosis van 0,10 – 0,15 mg/kg/dag, bij

pancreas-getransplanteerde patiënten met een orale aanvangsdosis 0,2 mg/kg/dag en bij darm-getransplanteerde patiënten met een orale aanvangsdosis van 0,3 mg/kg/dag.

Voor de uitgebreide aanbevelingen verwijzen we naar de bijsluiter.

3.3. Evaluatie van de therapeutische waarde en het belang van de specialiteit

3.3.1. Evidentie afgeleid uit klinische studies

3.3.1.1. Werkzaamheid

- **kritische analyse (aard, type, kwaliteit) van de studies waarop de werkzaamheid is gebaseerd**

Volgende studies zijn aanwezig in het aanvraagdossier :

- de novo patiënten: 2 farmacokinetische studies (nier en levertransplantatie) en één fase III gerandomiseerde studie in niertransplantatie
- geconverteerde patiënten: 5 fase II studies
- lange termijn gegevens: één open follow up studie (interim analyse na 2 jaar)

- **Resultaten van de belangrijkste studies**

A. Gegevens in de novo patiënten:

- Studie 02-0-158: Fase III non-inferioriteitstudie, open, gerandomiseerd Prograft versus Advagraf versus Neoral bij 668 patiënten ouder dan 12 jaar met een de novo niertransplantaat. De studie bestond uit een initiële fase van 1 jaar behandeling gevolgd door een fase van ten minste 2 jaar of tot wanneer het product beschikbaar zou zijn op de markt.
Primair eindpunt was het percentage van falen van de werkzaamheid. Elke patiënt die overleed, de greffe verloor, een BPAR had of die 'lost to follow up' was, werd beschouwd als een patiënt waarvoor de behandeling gefaald had.
Voor wat het primaire eindpunt betreft, was de incidentie van falen van werkzaamheid niet significant verschillend tussen de drie groepen. Zowel Prograft/MMF als Advagraf /MMF waren statistisch niet-inferieur aan cyclosporine/MMF voor wat betreft het falen van de werkzaamheid.
De ongewenste effecten die gemeld werden waren consistent met de gekende veiligheidsprofielen.
- Studie FG-506E-12-01 : Fase II farmacokinetische studie, open, gerandomiseerd, Advagraf versus Prograft van 6 weken bij 122 patiënten tussen 18 en 65 jaar die een primaire- of re-transplantatie van de nier ondergingen.
Primair eindpunt was de systemische blootstelling (AUC_{0-24}) aan tacrolimus op dag 1, dag 14 en week 6 na transplantatie.
De systemische blootstelling voor dag 1, voor dag 14 en voor week 6 na transplantatie was respectief 32% lager, 6% hoger en 13 % lager voor Advagraf dan voor Prograft.
De gemiddelde dag dosis van Advagraf was 0,191mg/kg op dag 1 en 0,176 mg/kg op week 6 en respectief 0,186 en 0,163 mg/kg voor Prograft. Er was een goede correlatie tussen AUC_{0-24} en C_{24} voor Advagraf en Prograft ($r=0.83$ en $r=0.94$, respectievelijk).
Bijwerkingen waren consistent met het gekende tacrolimus-profiel.
- Studie FG-506-11-01: Fase II farmacokinetische studie, open, gerandomiseerd, Advagraf versus Prograft van 6 weken bij 133 patiënten tussen 18 en 65 jaar die een primaire levertransplantatie ondergingen.
Primair eindpunt was de systemische blootstelling (AUC_{0-24}) aan tacrolimus op dag 1, dag 14 en week 6 na transplantatie.
De systemische blootstelling voor dag 1, voor dag 14 en voor week 6 na transplantatie was respectief 50% lager, 13% hoger en 21 % hoger voor Advagraf dan voor Prograft.
De gemiddelde dag dosis van Advagraf was 0,117 mg/kg op dag 1 en 0,226 mg/kg op dag 14 en respectief 0,110 en 0,162 mg/kg voor Prograft.
Er was een goede correlatie tussen AUC_{0-24} en C_{24} voor Advagraf en Prograft ($r=0.92$ en $r=0.83$, respectievelijk).
Bijwerkingen waren consistent met het gekende tacrolimus-profiel.

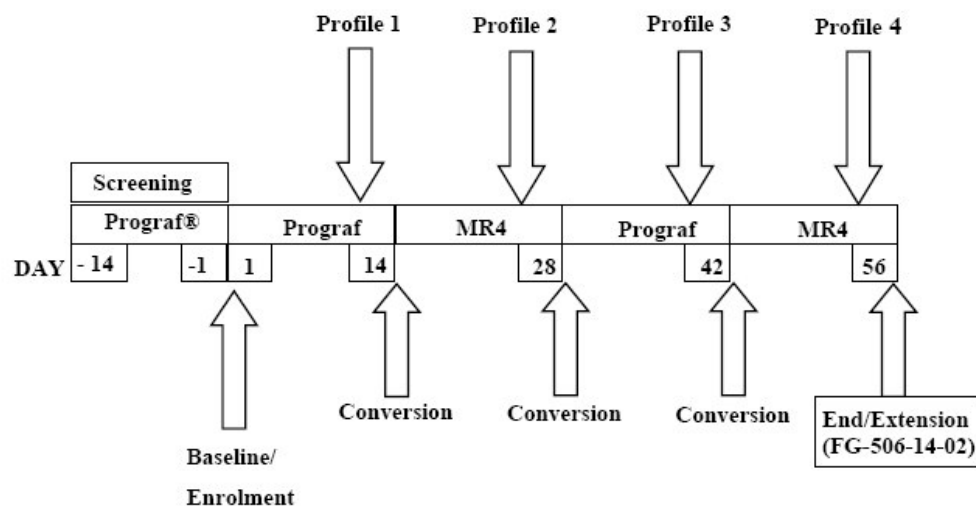
B. Gegevens in geconverteerde patiënten

- Studie 02-0-131: Fase II, open, farmacokinetische studie van minsten 6 maanden bij 67 stabiele niertransplantatiepatiënten tussen 18 en 65 jaar van wie de Prograf behandeling werd omgezet in een Advagraf behandeling. Patiënten begonnen de studie op hun stabiele Prograf dosis, twee maal daags toegediend. Na 7 dagen werden de patiënten voor een periode van 4 weken geconverteerd naar een equivalente, eenmaal daagse dosis van Advagraf.

De resultaten tonen aan: een equivalente blootstelling ten opzichte van Prograf op een mg:mg basis; minder inter- en intra-subject variabiliteit in de blootstelling in vergelijking met Prograf; blootstelling in hoge mate gecorreleerd met C_{min} , waardoor er geen nood is om het huidig therapeutisch monitoring systeem te wijzigen; een veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar is aan dat van Prograf, met geen aanwijzing van over- of onderimmunosuppressie; en lagere C_{max} met minder variabiliteit in concentraties.

Stabiele niertransplantatiepatiënten kunnen veilig overschakelen van een Prograf behandeling op een Advagraf behandeling in een mg:mg verhouding.

- Studie FG-506E-12-02 : Fase II, open, farmacokinetische, 4-periodes cross-over, vergelijkende PK studie Advagraf versus Prograf bij 69 stabiele niertransplantatiepatiënten tussen 18 en 65 jaar van wie de Prograf behandeling werd omgezet in een Advagraf behandeling. Na een screening fase van twee weken werd de behandeling met tacrolimus drie keer omgeschakeld, telkens op een 1:1 (mg:mg) basis. Elke periode duurde 14 dagen.



De AUC_{0-24} van tacrolimus was vergelijkbaar voor Prograf en Advagraf. Er was een goede correlatie tussen AUC_{0-24} en C_{24} voor Advagraf en Prograf ($r=0.82$ en $r=0.88$, respectievelijk). De inter- en intra-subject variabiliteit voor $\ln(AUC_{0-24})$ waren gelijkaardig voor Advagraf en Prograf.

- Studie FJ-506E-KT01: Fase II farmacokinetische (conversie) studie bij 37 niertransplantatiepatiënten tussen 20 en 65 jaar. De eerste week werden de patiënten behandeld met Prograf, daarna een week met dezelfde dagdosis Advagraf. De behandeling met Advagraf werd nog 11 weken verdergezet om gegevens over acute relectie en veiligheid te verzamelen. De resultaten tonen aan dat er een equivalente blootstelling is (AUC_{0-24}) bij steady state voor Advagraf en Prograf met een lagere C_{max} en latere T_{max} voor de Advagraf capsules. Er was een hoge correlatie tussen AUC_{0-24} en C_{min} voor Advagraf, zoals voor Prograf, met correlatiecoëfficiënten van 0.934 en 0.898, respectievelijk. Er werden geen gevallen van relectie, verslechterde nierfunctie of greffeverlies vastgesteld na conversie.
- Studie 02-0-152 : Fase II, open, farmacokinetische, 4-periodes cross-over, studie van minsten 6 maanden bij 70 stabiele levertransplantatiepatiënten tussen 18 en 65 jaar van wie de Prograf behandeling werd omgezet in een Advagraf behandeling. Patiënten begonnen de studie op hun stabiele Prograf dosis, twee maal daags toegediend. De studie had 4 farmacokinetische periodes, twee voor Prograf en twee voor Advagraf. Na 14 dagen Prograf behandeling, werden de patiënten geconverteerd naar een equivalente, eenmaal daagse dosis van Advagraf. Na 14 dagen Advagraf behandeling, werden de patiënten terug geconverteerd naar Prograf voor 14 dagen en later terug naar Advagraf.

Er was een equivalente blootstelling tussen Prograf en Advagraf bij steady state:

Voor de primaire parameters voor de blootstelling, $\ln(AUC_{0-24})$, viel het 90% CI voor de vergelijking tussen Advagraf en Prograf bij steady state volledig binnen de limieten van 80% tot 125% .

De correlatiecoëfficiënten voor AUC₀₋₂₄ versus C_{min} waren 0.94 op dag 14 en 0.86 op dag 42 voor Prograft steady state, en 0.90 op dag 28 en 0.88 op dag 56 voor Advagraf state. De intra-subject variabiliteit voor ln(AUC₀₋₂₄) en dosis-aangepaste ln(AUC₀₋₂₄) was numerisch significant lager voor Advagraf in vergelijking met Prograft. De inter-subject variabiliteit voor ln(AUC₀₋₂₄) was lager voor Prograft dan voor Advagraf: 0.061 voor Prograft en 0.081 voor Advagraf zonder aanpassing van de dosis, en 0.206 voor Prograft en 0.215 voor Advagraf met aanpassing van de dosis.

- Studie 03-0-160 : Fase II, open, farmacokinetische studie van minsten 6 maanden bij 19 stabiele levertransplantatiepatiënten, kinderen tussen 7 en 12 jaar van wie de Prograft behandeling werd omgezet in een Advagraf behandeling. Patiënten begonnen de studie op hun stabiele Prograft dosis, twee maal daags toegediend. Na 7 dagen Prograft behandeling, werden de patiënten geconverteerd naar een equivalente, eenmaal daagse dosis van Advagraf. De studie duurde 14 dagen. De resultaten tonen aan dat er een equivalente blootstelling is tussen Prograft en Advagraf. C_{min} was sterk gecorreleerd met de blootstelling (correlatie coëfficiënten voor AUC₀₋₂₄ versus C_{min} waren 0.94 op dag 7 voor Prograft steady state en 0.90 op dag 14 voor Advagraf steady state).

C. Lange-termijn gegevens

- Studie FG-506-14-02 : Fase III, open-label, multicenter, prospectieve, single-arm studie. Het totale aantal, dat in deze studie kan opgenomen worden werd bepaald door het aantal patiënten dat ingesloten was in de voorafgaande fase 2 studies. De 2 jaars interim-analyse geeft data van patiënten die werden opgenomen in de conversiestudies FG-506E-12-02 (nier) (N=67) en FG-506-15-02 (hart) (N=79) en de *de novo* studies FG-506E-12-01 (nier) (N=79) en FG-506-11-01 (lever) (N=47). De algemene geschatte greffeoverleving (Kaplan-Meiermethode) bij maand 22 tot 24 was 90,9% voor de novo leverpatiënten, 100% voor de novo nierpatiënten, 95,4% voor geconverteerde nierpatiënten en 98,6% voor geconverteerde hartpatiënten. De algemene geschatte patiëntoverleving van maand 22 tot 24 was 90,9% voor de novo leverpatiënten, 100% voor de novo nierpatiënten, 95,4% voor geconverteerde nierpatiënten en 98,6% voor geconverteerde hartpatiënten. Het geschatte aantal patiënten dat vrij was van biopsie-bewezen acute rejectie (BPAR) van maand 22 tot 24 was 95,6% voor de novo leverpatiënten, 93,3% voor de novo nierpatiënten, 100% voor geconverteerde nierpatiënten en 90,2% voor geconverteerde hartpatiënten.

3.3.1.2. **Bijwerkingen**

De bijwerkingen van Advagraf die tijdens de studies werden vastgesteld waren vergelijkbaar met de gekende Prograft bijwerkingen.

3.3.1.3. **Toepasbaarheid**

De indicaties van Prograft en Advagraf zijn niet volledig identiek. Advagraf is alleen geregistreerd bij volwassenen en niet in harttransplantatie.

3.3.1.4. **Gebruiksvriendelijkheid**

Advagraf : eenmaal daags toediening die de therapietrouw zou kunnen verbeteren.
Prograft : twee maal daags.

3.3.1.5. **Graad van evidentie van de klinische studies**

Grade 3B : een open fase III studie.
Voor farmacokinetische studies is dit niet van toepassing aangezien geen gradering mogelijk is.

3.3.2. **Evidentie afgeleid uit de dagelijkse praktijk**

Advagraf werd geregistreerd in Europa op 23 april 2007. Het is momenteel enkel op de markt in Duistland en het Verenigd Koninkrijk.

3.4. Budgettaire impact

- Kostenberekening zoals voorgesteld door de firma

De Defined Daily Dose voor tacrolimus is 5 mg. Een patiënt die 5 mg Prograf neemt, gebruikt 4 capsules van 1 mg en 2 capsules van 0,5 mg (2,5 mg 's morgens en 2,5 mg 's avonds). Een patiënt die 5 mg Advagraf neemt, neemt 1 capsule van 5 mg 's morgens.

	Prograf 5 mg		Advagraf 5 mg	
	<u>AM</u>	<u>PM</u>	<u>AM</u>	<u>PM</u>
Dosis	2,5 mg	2,5 mg	5 mg	0 mg
Capsules	2 x 1 mg 1 x 0,5 mg	2 x 1 mg 1 x 0,5 mg	1 x 5 mg	-
Kosten	2 x (€ 137,96 / 50) 1 x (€ 92,4 / 50)	2 x (€ 137,96 / 50) 1 x (€ 92,4 / 50)	1 x (€ 617,44 / 50)	-
Totale kost per dag	€ 14,73		€ 12,35	

Dit betekent een besparing van 2,38 € per dag per patiënt of 16,16%. Ook voor dosissen die hiervan 10% afwijken is de budgettaire impact neutraal of positief.

Dagelijkse dosis	4,5	5	5,5
Kost Prograf (€/dag)	12,89	14,73	15,65
Kost Advagraf (€/dag)	12,50	12,35	14,20
Verschil	-0,39	-2,38	-1,45
%	-3%	-16,16%	-9,26%

In de klinische registratiestudies werd vastgesteld dat, om een zelfde AUC₀₋₂₄ / C_{min} te behouden, de dagelijkse dosis van Advagraf bij een minderheid van de patiënten (30% van de niertransplantatiepatiënten en 20% van de levertransplantatiepatiënten) (Alloway et al., 2005; Florman et al., 2005), iets hoger was dan deze van Prograf. Dit wordt weergegeven in de Samenvatting van de Productkenmerken waarin vermeld staat dat bij stabiele patiënten die werden geconverteerd van Prograf (tweemaal daags) naar Advagraf (eenmaal daags) in een initiële 1:1 (mg:mg) verhouding van de totale dagelijkse dosis de systemische blootstelling aan tacrolimus (AUC₀₋₂₄) voor Advagraf ongeveer 10% lager was dan die voor Prograf.

	Prograf 5 mg		Advagraf 5,5 mg (+10%)	
	<u>AM</u>	<u>PM</u>	<u>AM</u>	<u>PM</u>
Dosis	2,5 mg	2,5 mg	5,5 mg	0 mg
Capsules	2 x 1 mg 1 x 0,5 mg	2 x 1 mg 1 x 0,5 mg	1 x 5 mg 1 x 0,5 mg	-
Kosten	2 x (€ 137,96 / 50) 1 x (€ 92,4 / 50)	2 x (€ 137,96 / 50) 1 x (€ 92,4 / 50)	1 x (€ 617,44 / 50) 1 x (€ 92,40 / 50)	-
Totale kost per dag	€ 14,73		€ 14,20	

De impact blijft positief, zelfs wanneer een 10% hogere dosis van Advagraf moet worden toegediend. Dit is ook het geval voor de dosissen die 10% afwijken van de DDD.

De besparing voor de eerste 3 jaar varieert van € 765.000 voor dosissen 4,5 mg en 5 mg en tot € 880.000 voor de dosis van 5,5 mg wanneer de dosis van Advagraf 10% hoger zou liggen dan de dosis van Prograf.

- Opmerkingen door de CTG over de budgetimpact zoals voorgesteld door de firma

De vergoedingsbasis die aangevraagd wordt voor Advagraf is dezelfde als voor Prograft capsules. Hierdoor kan voor Advagraf capsules verwacht worden dat er een neutrale tot licht positieve budgettaire impact zal zijn.

Prograft heeft een verkoop van 13.505.359 € voor het jaar 2007 (IMS cijfers officine apothekers) en kent een gemiddelde groei van 8,2 % de laatste 5 jaar.

4. Algemene conclusie

Advagraf is een galenische variant van Prograf, bestemd als immunosuppressivum bij transplantatie van nier of lever.

- Therapeutische waarde (gebaseerd op punten 3.3.1 et 3.3.2)

Werkzaamheid/Doeltreffendheid

De werkzaamheid van Advagraf werd aangetoond voor zowel de novo- patiënten als bij patiënten bij wie Prograf werd vervangen door Advagraf. In fase II studies in de novo nier- en levertransplantatie werd aangetoond dat de blootstelling van Prograf en Advagraf gelijkaardig zijn. Een open fase III studie in de novo niertransplantatie patiënten toont aan dat Advagraf niet inferieur is aan Prograf en cyclosporine. Bij geconverteerde patiënten (Prograf naar Advagraf) werden studies uitgevoerd in nier- en levertransplantatie patiënten volgens een 1:1 verhouding. De resultaten tonen aan dat deze conversie kon gebeuren met stabiele tacrolimus dalwaarden. Een open fase III lange-termijn studie (2jaars interim analyse) toont geen verhoging van de incidentie van acute rejectie, geen verhoging van de incidentie van verlies van transplantaat of effect op patiëntoverleving na 2 jaar.

Bijwerkingen

Vergelijkbaar met Prograf.

Toepasbaarheid

De indicaties van Prograf en Advagraf zijn niet volledig identiek. Advagraf is alleen geregistreerd bij volwassenen en niet in harttransplantatie.

Gebruiksvriendelijkheid

Advagraf : eenmaal daags toediening die de therapietrouw zou kunnen verbeteren.
Prograf : twee maal daags.

- Budget

De vergoedingsbasis die aangevraagd wordt voor Advagraf is dezelfde als voor Prograf capsules. Door de licht verminderde dosis van Advagraf per dag, kan verwacht worden dat er een neutrale tot licht positieve budgettaire impact zal zijn.

5. Referenties waarop de evaluatie steunt

1. Advagraf. Wetenschappelijke bijsluiter
2. IMS gegevens
3. Confidentiële studierapporten
4. Alloway, R et al. Conversion of Stable Kidney Transplant Recipients From a Twice Daily Prograf-Based Regimen to a Once Daily Modified Release Tacrolimus-Based Regimen. Transplantation Proceedings 37(2): 867-870 (2005)
5. Florman, S et al. Conversion of Stable Liver Transplant Recipients From a Twice-Daily Prograf-Based Regimen to a Once-Daily Modified Release Tacrolimus-Based Regimen. Transplantation Proceedings 37(2): 1211-1213 (2005)

6. Vragen aan de firma

De farmacokinetische studies in geconverteerde patiënten tonen duidelijke intra- en inter-subject variabiliteit. Welke zijn de algemene verschillen tussen Prograf en Advagraf, de uitleg hiervoor en de consequenties voor de patiënten ?