

**Betreft :** Aanvraag tot opname op de lijst der vergoedbare specialiteiten van ~~www.prolix~~ 063812

Advagraf 0,5 mg, 50 capsules

Advagraf 1 mg, 100 capsules

Advagraf 5 mg, 50 capsules

**Uw ref:** 155-~~2047~~-1-SF-63392, 155-~~2047~~-2-SF-63393 en 155-~~2047~~-3-SF-63394  
2407 2407 2407

Hierbij bezorgen wij u onze opmerkingen in verband met de beoordelingsrapporten die wij ontvingen voor bovenvermelde aanvragen.

1. De vergoedingsbasis die werd aangevraagd voor Advagraf 5 mg, 50 capsules bedraagt € 617,44, en niet € 266,24 zoals wordt vermeld in het schrijven met referentie 155-2047-3-SF-63394.

2. De vraag die werd gesteld was de volgende:

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

**Antwoord:**

a) **Farmacokinetische eigenschappen van tacrolimus<sup>1</sup>**

Tacrolimus is een molecule met een sterke inter- en intra-individuele variabiliteit, die gezien het nauwe therapeutische venster nauwkeurig dient getitreerd te worden in het bloed.

De absorptie en orale biologische beschikbaarheid is zeer laag (~25%), met een negatieve impact op de snelheid en de mate van absorptie bij inname van voedsel.

In de darm wordt tacrolimus echter snel (maar onvolledig) geabsorbeerd, met een Tmax van 1-2 uur.

<sup>1</sup> Scott et al., Drugs, 2003,63:1247-1297

Naast metabolisatie in de lever door CYP3A4 isoenzymes, bestaat er ook metabolisatie in de intestinale mucosa door CYP3A4 isoenzymes en P-glycoproteinen.

Het belang van deze intestinale metabolisatie is het meest uitgesproken bij patiënten met een sterk versnelde intestinale transitijd (eg. diarree), waarbij, door de korte intestinale interactie en metabolisatietijd, een hogere serum  $C_0$  (= dalwaarde = de nuchtere waarde 12 uur na de laatste inname) kan worden vastgesteld voor een zelfde hoeveelheid ingenomen produkt.

#### **b) Titratie van de dosis tacrolimus bij getransplanteerde patiënten**

Vermits er geen uniform dosis-antwoord bestaat tussen de patiënten onderling met betrekking tot de mg/kg toediening van tacrolimus en de resulterende  $C_0$  waarde, dient dit steeds voor elke patiënt afzonderlijk empirisch te worden bepaald.

Omwille van de zeer goede correlatie ( $R^2 \sim 0,9$ ) tussen de  $AUC_{0-24h}$  en de  $C_0$  waarde worden de patiënten in de klinische praktijk getitreerd op deze  $C_0$  waarde.

In functie van het type orgaan en de tijd na de transplantatie zal de streefwaarde voor de  $C_0$  echter variëren, zoals beschreven in de wetenschappelijke bijsluiters van Prograft en Advagraf (vb. 10-20 ng/ml in de initiële fase na niertransplantatie en 5-15 ng/ml in de onderhoudsfase).

De exacte streefwaarde is echter ook functie van de concomitante immunosuppressieve medicatie, het immunologisch profiel van de patient en de donor en de mogelijke bijwerkingen.

#### **c) Circadiaanse variabiliteit in de farmacokinetiek van tacrolimus in een BID (Prograft) regime<sup>2</sup>**

Tacrolimus is een molecule met duidelijke chronofarmacologische eigenschappen, anders gezegd, de serumconcentraties na de ochtendinname zijn niet noodzakelijk identiek voor eenzelfde dosis als die na de avondinname.

Uit klinisch onderzoek blijkt dit effect door een lagere  $C_{max}$  en langere  $T_{max}$  voor de avondinname in vergelijking met de ochtendinname, waardoor de  $C_0$  waarde na de vorige avondinname hoger zal zijn de volgende dag (langere  $T_{max}$  en dus tragere afname van de eliminatiecurve in steady state) in vergelijking met  $C_0$  waarde na de ochtendinname.

Deze variabiliteit zal een constante tacrolimus serumspiegel niet ten goede komen bij een BID regime, en bijgevolg de titratie bemoeilijken, waardoor de patiënten op regelmatige basis een  $C_0$  bepaling dienen te ondergaan (meer frequent na dosisaanpassingen).

---

<sup>2</sup> Park et al., Fundamental Clin Pharmacol, 2007, 21:191-197

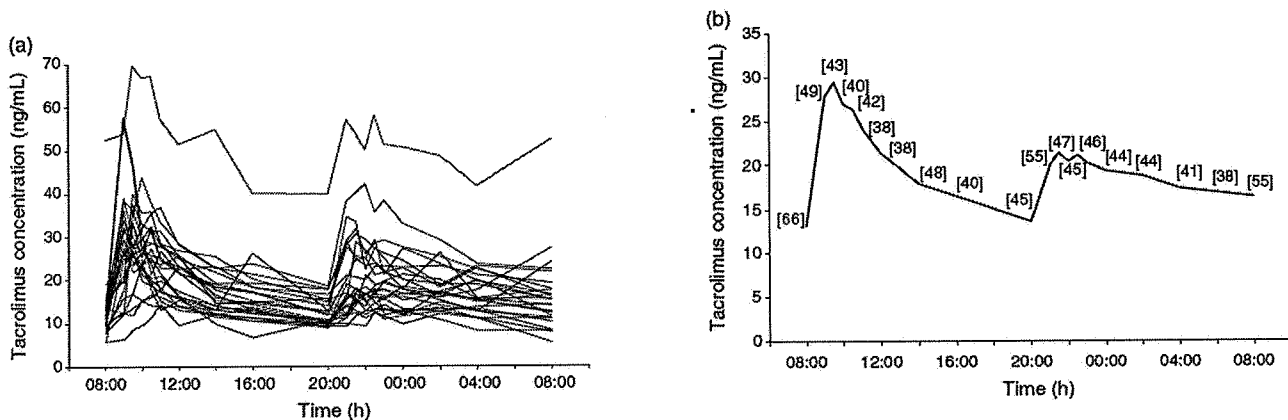


Figure 1 Individual (a) and mean (b) concentration-time curves of tacrolimus from 26 kidney transplant recipients at day 7 after a.m. and p.m. dosing. %CV for each time point is shown in brackets.

d) **Impact van de circadiaanse farmacokinetische variabiliteit bij een tacrolimus BID (Prograft) en OD (Advagraf) regime**<sup>3</sup>

Vermits Advagraf slechts eenmaal daags in de ochtend op een nuchtere maag dient te worden ingenomen, zal er geen negatieve invloed zijn van de meer variable avondabsorptie zoals geobserveerd bij BID regime.

Hierdoor zou de interpatient variabiliteit van Advagraf minder uitgesproken dienen te zijn, door minder fluctuaties bij de  $C_0$  bepalingen in steady state condities (onderhoudsbehandeling) bij getransplanteerde patiënten. Hierdoor zouden op termijn minder frequente  $C_0$  bepalingen nodig kunnen zijn bij gestabiliseerde patiënten.

Een minder fluctuerende serumwaarde zal eveneens een positief farmacodynamisch effect hebben, met een constantere lymfocyttaire inhibitie.

Wat betreft de intra-patient variabiliteit speelt dit gegeven in mindere mate, gezien de orale biologische beschikbaarheid, de intestinale en hepatische metabolisatie door fysiologische en pharmacogenetische processen wordt bepaald, welke verschillend zijn voor de patiënten onderling.

Wel zou men kunnen verwachten hier ook minder variabiliteit te vinden bij Advagraf behandelde patiënten, vermits de meer variable avondopname niet zal meespelen in de bepaling van de biologische beschikbaarheid, en de spreiding van de intra-patient variabiliteit kleiner zou kunnen zijn.

Door de intra-patient verschillende biologische beschikbaarheid (mg/kg versus  $C_0$  ratio) zal er echter nog steeds een op effectieve bloedserumwaarden ( $C_0$ ) gebaseerde dosis-respons titratie dienen te gebeuren, en dit zowel voor Prograft als voor Advagraf.

<sup>3</sup>Park et al., Fundamental Clin Pharmacol, 2007, 21:191-197

3. De prijzen die ons werden toegekend door het Ministerie van Economische Zaken werden u reeds eerder bezorgd met schrijven VV/2008/03/13.

In de hoop een gunstig antwoord op deze aanvraag te mogen bekomen, verblijven wij,

Met de meeste hoogachting,