

# PREPARATELE GENERICHE ALE CICLOSPORINEI ÎN TRATAMENTUL IMUNOSUPRESIV AL PACIENȚILOR CU TRANSPLANT RENAL

## CYCLOSPORINE GENERICS IN IMMUNOSUPPRESSION OF THE KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS

Adrian Tănase, Petru Cepoida

Centrul Dializă și Transplant Renal IMSP Spitalul Clinic Republican  
Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală USMF "N. Testemițanu"

### Summary

Practical implementation of Cyclosporine A generics implies combined application of 2 general international health care strategies: scientific substantiation and diversification. Administration of the high-cost medications' generics provides the possibility of significant treatment costs' reduction through the drug selection diversification on both individual and the whole health care system's levels. Scientific substantiation, which is the basis of modern medicine, allows determining the conditions when generics administration is associated with maximum benefits and minimal side effects to any given patient. Scientific substantiation is practically performed through comparative analysis of each possibility advantages and disadvantages in the light of the „problem oriented approach”, supported by special bioequivalence studies.

### Introducere

Transplantul de organe se efectuează în conformitate cu rezultatele testelor de histocompatibilitate ale antigenelor sistemului HLA între donator și recipient (primitorul transplantului). Însă, compatibilitatea completă este rar realizată în realitate datorită numărului insuficient de organe pentru transplant. Astfel, în transplantologie apare problema imunosupresiei, care asigură toleranța de către sistemul imun al antigenelor străine din organul transplantat. Supraviețuirea transplantului pe termen lung este direct dependentă de eficacitatea imunosupresiei. În același timp imunosupresia trebuie să fie suficient de selectivă și să asigure evitarea complicațiilor infecțioase [1, 2, 3].

### Obiectiv

Reviu literar al administrării preparatelor generice ale Ciclosporinei A la pacienții cu transplant renal.

### Material și metode

Revista literaturii privind utilizarea preparatelor generice la pacienți cu transplant renal se bazează pe 633 de abstracte despre utilizarea Ciclosporinei A ca componentul diferitor regimuri imunosupresoare, inclusiv 76 de lucrări privind administrarea genericilor. Aceste articole au fost determinate în baza de date PubMed cu ajutorul motorului de căutare Medline. Formula de căutare: „Cyclosporine A”, (kidney OR renal) transplant, „generics”. Acest studiu se supune implementării strategiei internaționale de sănătate, cunoscute sub denumirea „fundamentare științifică” (Evidence-based medicine – Medicina bazată pe dovezi).

### Rezultate

Ciclosporina A este medicamentul, care în anii 1980 a revoluționat transplantologia și în special transplantul renal. Combinația Ciclosporinei A cu Prednizolon ani de zile rămânea

„standardul de aur”, care a majorat durata de supraviețuire medie a transplantului renal de 2 ori. Ciclosporina A (Sandimun<sup>®</sup>, Neoral<sup>®</sup>) aparține grupei farmacologice „inhibitorii ai calcineurinei”. După formarea complexului cu ciclofilina, mecanismul lui de acțiune presupune inhibiția acțiunii calcineurinei și sintezei interleucinei-2, cu supresia proceselor de proliferare și diferențiere limfocitară. Din punct de vedere a posologiei este necesar de menționat că biodisponibilitatea Ciclosporinei A variază semnificativ de la o persoană la altă. Doza de menținere este selectată individual în baza monitorizării precedente. În practica clinică de obicei se utilizează determinarea curbei de concentrație după trei valori:  $C_0$ ,  $C_2$  și  $C_6$  sau variantele mai simplificate cu determinarea numai a  $C_0$  sau  $C_2$ , ultima fiind considerată mai precisă. Efectele adverse ale Ciclosporinei A sunt multiple și cuprind: nefrotoxicitatea, hepatotoxicitatea, neurotoxicitatea, HTA, dereglări electrolitice, dislipidemie, hiperuricemie, microangiopatia trombotică, hipertricoza, hiperplazia gingivală. Pentru ajustarea corectă a dozei de Ciclosporină este important de ținut cont de interacțiunile medicamentoase multiple, care cresc (blocați ai canalelor de calciu, macrolide, tetraciline, remedii antifungice, Metoclopramidă ș.a.), reduc (Omeprazol, Isoniazidă, Rifampicină, sulfanilamide, anticonvulsante) sau majorează nefrotoxicitatea fără a influența nivelul seric (aminoglicozide, antivirale, anti-inflamatorii nesteroidiene) [2, 4].

Caracteristica farmacologică sus-prezentată a Ciclosporinei A demonstrează posibilitatea variabilității semnificative a concentrației preparatului chiar la unul și același pacient, care este suplimentar influențată de prezența a mai multor factori implicați. Situația este agravată din cauza indicelui terapeutic redus (raportul între concentrația toxică și cea terapeutică) a preparatului. Luând în considerație costul ridicat al managementului transplantului renal, în special din punct de vedere a infrastructurii procedurii, reducerea costului tratamentului nu trebuie să asocieze înrăutățirea rezultatelor ei: micșorarea

supraviețuirii transplantului crește evident costul întreținerii pacientului, deoarece ultimul este trecut la substituție artificială a funcției renale, care este mult mai scumpă decât tratamentul cu preparatele originale [4, 5].

Conform definiției Food and Drug Administration preparatele generice au formula chimică similară cu preparatul original, realizează efectele farmacologice la același nivel, cu aceeași biodisponibilitate, cu aceeași putere și sunt comercializate în aceeași doză, ca și preparatul original [6]. Primul preparat generic al Ciclosporinei A a fost Consupren<sup>®</sup>, introdus de IVAX în Cehia în anul 1992. Cu toate că acest generic a fost mult mai ieftin în comparație cu Sandimun<sup>®</sup>, studiile științifice au demonstrat că realizarea concentrațiilor comparabile de substanță activă în sânge solicită creșterea semnificativă a dozei de medicament, uneori de 3-4 ori, ceea ce micșora evident efectul economic al trecerii la administrarea genericului. Supraviețuirea transplantului renal a fost la fel redusă. În 1995 a fost lansat Neoral<sup>®</sup>, formulare farmaceutică nouă a Ciclosporinei A originale, care a demonstrat importanța formulării farmaceutice în realizarea biodisponibilității optime: acest preparat a fost mult mai eficient chiar în comparație cu Sandimun<sup>®</sup> original [2, 3, 4].

Cu timpul pe piața farmaceutică se lansează o mulțime de preparate generice a unui medicament original reușit (în cazul Ciclosporinei A numărul lor depășește 30 pe plan global) și apare necesitatea de alegere a preparatului generic optimal. Așteptarea rezultatelor implementării lor clinice, care va furniza datele cele mai corecte privind eficacitatea comparativă nu este acceptabilă, deoarece în mai multe cazuri este amorală (tratamentul pacienților cu preparate mai puțin eficiente) și necesită o mulțime de timp și bani. Astfel, este necesară elaborarea strategiei de alegere a preparatului generic. La moment, considerăm că există 2 abordări principale ale acestei probleme: analiza comparativă a avantajelor și dezavantajelor administrării preparatelor generice versus originale și evaluarea comparativă a bioechivalenței, bazate pe regulile FDA [4, 6].

Avantajele preparatelor generice ale Ciclosporinei A sunt: caracterul cunoscut al produsului original (formula chimică similară), ceea ce permite prognozarea cu probabilitate extrem de înaltă a caracteristicilor lui fizice, chimice și biologice, cristalizate în eficiența clinică presupusă; costul preparatului este de obicei redus, ceea ce se datorează investițiilor mai mici la fiecare etapă, de la producere până la implementare clinică; în consecință, procedul de înregistrare este mai ușor în comparație cu preparatul original [5, 7, 8].

Dezavantajele preparatelor generice ale Ciclosporinei A sunt interconectate strâns cu avantajele lui: înregistrarea mai ușoară a preparatului nu întotdeauna asigură calitatea *de facto* similară a produsului final generic cu cel original; conform definiției, metoda de producere este considerată irelevantă, dar nu totdeauna este cazul; tăcut se presupune că bioechivalența preparatului generic și original, demonstrată la voluntarii sănătoși, poate fi direct tradusă în efectul terapeutic echivalent la pacienții cu transplant renal [7, 8].

Analiza comparativă a avantajelor/dezavantajelor preparatelor generice și originale este cristalizată în „abordare orientată la soluționarea problemelor” („problem oriented approach”) [128]. Calitatea produsului final: la momentul actual nu există date din trialuri care să demonstreze eficiența clinică egală a preparatelor generice și celui original în toate situațiile clinice după transplant renal [5]. Cu toate că procesul de producere

este considerat irelevant, chiar preparatele originale Neoral<sup>®</sup> și Sandimmune<sup>®</sup> au biodisponibilitate diferită [9]. Cu toate că se presupune, că bioechivalența la voluntarii sănătoși este egală echivalenței clinice la pacienți, în realitate din cauza varietății semnificative de absorbție intestinală, profilul farmacodinamic și farmacocinetic diferă semnificativ între pacienții după transplant renal și voluntarii sănătoși [8].

De asemenea, am încercat să cercetăm problema preparatelor generice și originale ale Ciclosporinei A din punct de vedere a bioechivalenței [10]. Conform regulamentelor în vigoare bioechivalența poate fi determinată în trialuri clinice comparative (sunt preferabile trialuri multicentrice cu design-ul cross-over), studiile farmacodinamice (determinarea nivelului a efectului-țintă) și studiile farmacocinetice (se determină AUC și C<sub>max</sub>, care pot varia în limitele 80-125% la voluntarii sănătoși) [11]. Analiza trialurilor clinice comparative (9 studii în total) a demonstrat eficiența clinică similară cu preparatele originale ale Ciclosporinei A numai a 2 preparate generice – Equoral<sup>®</sup> și Gengraf [12]. Unicul studiu existent de bioactivitate a demonstrat că efectele Equoralului și Neoralului asupra limfocitelor T sunt similare [11]. Cercetări farmacocinetice (27 studii) au demonstrat că majoritatea preparatelor generice fiind bioechivalente la voluntarii sănătoși nu sunt bioechivalente preparatelor originale ale Ciclosporinei A la pacienți după transplant renal, cu puține excepții, care se referă la preparatele generice ale Ciclosporinei A din generația a doua: Gengraf, Equoral<sup>®</sup>, Cysporin<sup>®</sup>, Arpimmune ME<sup>®</sup> și Zinograf ME<sup>®</sup> [13, 14, 15, 16]. Preparatele generice ale Ciclosporinei A din prima generație (SangCya<sup>®</sup>, Neoplanta<sup>®</sup>, Sigmasporin Microoral<sup>®</sup>, Consupren<sup>®</sup>, Cicloral<sup>®</sup>) au fost bioechivalente cu Ciclosporina A originală numai la voluntarii sănătoși, iar la pacienții cu transplant renal a fost necesară administrarea dozelor de 1,5-3 ori mai mari de preparat generic pentru a realiza concentrațiile serice similare cu preparatul original [8].

Astfel, la etapa actuală pot fi prezentate 4 recomandări clinice privind utilizarea preparatelor generice ale Ciclosporinei A, care sunt fundamentate de medicina bazată pe dovezi. În prezent nu există date științifice suficiente pentru a stipula eficiența egală a preparatelor generice și originale ale Ciclosporinei A la pacienți după transplant renal pe parcursul primului an (supraviețuirea transplantului este 78% vs 88% conform rezultatelor metaanalizei) (gradul de fundamentare științifică B) [5, 8]. Unele din preparatele generice pot fi recomandate pacienților stabili după transplant renal după efectuarea cercetării clinice a eficienței clinice în populația concretă a pacienților după transplant renal (ex. sunt necesare studii clinice aparte la vârstnici, diabetici, copii, gravide, persoanele de culoare) (gradul de fundamentare științifică B) [5, 8]. Concentrația C<sub>2</sub> a Ciclosporinei A poate fi utilizată ca marker surrogat al AUC la pacienții stabili după transplant renal [17]. Deciziile de trecere de la preparatele originale ale Ciclosporinei A la preparatele generice trebuie să fie bazate pe cercetările efectuate la pacienții cu transplant renal, și nu la voluntarii sănătoși. Bioechivalența nu totdeauna se traduce în eficiența clinică egală (gradul de fundamentare științifică C) [4, 5, 8].

## Concluzii

Implementarea în practica medicală curentă a preparatelor generice a Ciclosporinei A solicită utilizarea combinată a celor 2 strategii internaționale generale de sănătate: fundamentare

științifică și diversificare. Administrarea preparatelor generice ale medicamentelor scumpe asigură posibilitatea de reducere esențială a costului tratamentului costisitor prin diversificarea alegerii atât la nivelul individual, cât și al sistemului de sănătate în întregime. Fundamentarea științifică, care stă la baza medicinei moderne, permite precizarea condițiilor, când administrarea

preparatelor generice este asociată cu beneficii maxime și riscul minim pentru pacient. Fundamentarea științifică a administrării este realizată prin analiza comparativă a avantajelor/dezavantajelor în lumina „abordării orientate la soluționarea problemelor” și completată prin studii de bioechivalență.

---

## Bibliografie

1. TĂNASE A., CEPOIDA P., Insuficiența renală, "Tipografia-Sirius" SRL, Chișinău, 2009, pp.299-308, pp. 331-332.
  2. EUROPEAN BEST PRACTICE GUIDELINES FOR RENAL TRANSPLANTATION (PART 1) // *Nephrology, Dialysis and Transplantation* (2000), vol. 15, supl.
  3. FOGO A., BRUIJN J., COHEN A. ET AL., *Fundamentals of renal pathology* // Springer, USA, 2006, 215 pp.
  4. TĂNASE A., CODREANU I., CEPOIDA P., Contemporary approach to the problem of generic versus original formulations administration in kidney transplant patients // *Archives of the Balkan Medical Union*, volume 43, Number 3 – supplement, vol. 1 – articles, September 2008, pp. 60-62.
  5. MASRI M.A., STEPHAN A., BARBARI A., RIZK S., KELANY H., KAMEL G., Cyclosporine formulations: is there really a difference? // *Transplant Proc.* 2000; 32.
  6. WEST R., *Generic drugs*, US Food and Drug Administration, 16 pp. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM226568.pdf>
  7. JOHNSTON A., BELITSKY PH., FREI U., ET AL., Potential clinical implications of substitution of generic cyclosporine formulations for cyclosporine microemulsion (Neoral) in transplant recipients // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, (2004) 60: 389–395.
  8. CATTANEO D., PERICO N., REMUZZI G., Generic cyclosporine formulations: more open questions than answers // *Transplant International*, 18 (2005) 371–378. 2005
  9. PÉREZ R., PORTA B., JIMÉNEZ T., Bioequivalence and therapeutic exchange of pharmaceutical specialties: application to cyclosporin in renal transplantation // *Nefrologia*, 2003;23(1):71-80.
  10. FDA 21 CFR 320, 24 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.24>
  11. MASRI M.A., HABERAL M., RIZVI A. ET AL. Switchability of neoral and equoral according to Food and Drug Administration rules and regulations // *Transplant Proc.*, 2005 Sep; 37(7):2988-93.
  12. SHAH M., MARTIN J., SCHROEDER T., FIRST M., Validity of open labeled versus blinded trials: a meta-analysis comparing Neoral and Sandimmune // *Transplant Proc.*, 1999 Feb-Mar;31(1-2):217-9.
  13. SHARMA A., SHEKHAR C., HEER M., Comparison of generic cyclosporine microemulsion versus neoral in de novo renal transplant recipients managed by 2-hour postdose monitoring // *Transplant Proc.*, 2006 Sep;38(7):2051-3.
  14. TALAULIKAR G., GALLAGHER M., CARNEY G., JADEER A., FALK M., HIREMAGALUR B., Switchover to generic cyclosporine in stable renal transplant recipients: a single unit experience // *Nephrology (Carlton)*, 2004 Dec;9(6):418-21.
  15. ZADRAZIL J., JABRY S., BACHLEDA P., GIBEJOVÁ A., Use of EQUORAL in de novo renal transplant recipients // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc, Czech Repub.* 2004 Dec;148(2):171-3.
  16. DAVID-NETO E., KAKEHASHI E., ALVES C. ET AL., Bioequivalence of a new cyclosporine a formulation to Neoral // *Ther. Drug. Monit.*, 2004 Feb;26(1):53-7.
  17. KNIGHT S., MORRIS P., The clinical benefits of cyclosporine C<sub>2</sub>-level monitoring: a systematic review // *Transplantation*, 2007 Jun 27;83(12):1525-35.
-