

Conocer el perfil farmacocinético de las 3 formulaciones de tacrolimus actuales: liberación inmediata, liberación retardada y la nueva formulación MeltDose, en pacientes receptores de un trasplante renal en situación estable, definiendo un factor de conversión entre ellas

Tremblay S, Nigro V, Weinberg V, Woodle ES, Alloway RR. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations (ASTCOFF): An Open-Label, Prospective, Randomized, Two-Arm, Three-Period Crossover Study. *Am J Transplant.* 2017;17:432-42.

Análisis crítico: José Manuel González-Posada Delgado, Manuel Macia

NefroPlus 2017;9(2):62-65

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio farmacocinético, prospectivo, abierto y aleatorizado, de 2 brazos y cruzado con 3 secuencias de tratamiento que compara las 3 formulaciones de tacrolimus en pacientes estables tras trasplante renal (TR).

■ Asignación

 Aleatorización 1:1 a cada una de las 2 secuencias de tratamiento. En la postaleatorización todos los pacientes comenzaron con tacrolimus de liberación inmediata —IR-Tac— (Prograf®) como fármaco de referencia.

■ Enmascaramiento

 Estudio abierto.

■ Ámbito

 Treinta y dos pacientes con TR y al menos 6 meses de evolución en 2 centros de Cincinnati (EE. UU.).

■ Pacientes

Criterios de inclusión

Mayores de 18 años, receptores de primer o segundo TR, con más de 6 meses de evolución, estables y sin modificación de la dosis de tacrolimus (7 días previos), en tratamiento con tacrolimus 2 dosis/día y micofenolato con o sin prednisona, con índice de masa corporal (IMC) >19 kg/m² y sin tener previsto inicio de nueva medicación que interfiera con los valores de tacrolimus.

Criterios de exclusión

Episodio de rechazo agudo en los 3 meses previos, trasplante de otro órgano sólido distinto de riñón, filtrado glomerular estimado < 25 ml/min, gastroparesia o afectación intestinal que pueda alterar absorción de tacrolimus y mujeres embarazadas o lactantes.

■ Intervenciones

Tras aleatorización, los 32 pacientes siguieron tratamiento con IR-Tac durante 1 semana, modificándose en la segunda y tercera semanas, respectivamente, a:

- Nueva formulación MeltDose de tacrolimus (LCPT) (Envarsus®) y tacrolimus de liberación retardada (ER-Tac) (Advagraf®) (secuencia 1).
- ER-Tac y LCPT (secuencia 2).

En ambas secuencias, el día primero de cada período de cruce (días 8 y 15), los pacientes cambiaron a la otra formulación de tacrolimus mediante un factor de conversión miligramo a miligramo de la dosis total diaria de 1:1 para IR-Tac a ER-Tac y de 1:0,80 para IR-Tac o ER-Tac a LCPT. No se permitió modificar la dosis de tacrolimus, micofenolato y prednisona, en su caso, a lo largo del estudio. La hora de la toma de la medicación fue asignada previamente y se mantuvo constante.

Se realizó un estudio farmacocinético (FC) al final de cada período de cruce (días 7, 14 y 21) mediante la extracción de 21 (IR-Tac) o 17 (ER-Tac y LPTC) muestras de sangre a lo largo de 24 h. Para el IR-Tac se incrementó el número de muestras para una mejor valoración del perfil FC tras la segunda dosis diaria.

La adherencia de los pacientes se comprobó mediante: a) recuento de pastillas; b) revisión de un diario del paciente donde debía apuntar hora y dosis, y c) punción en un dedo, antes de cada dosis de la mañana, aplicando la sangre en una tarjeta que era entregada al investigador los días del estudio FC.

Los valores valle de tacrolimus en sangre se analizaron localmente por radioinmunoanálisis y las muestras de las tarjetas y las del estudio FC, mediante espectrometría de masas tándem (MS/MS y LC-MS/MS, respectivamente) en laboratorio central.

■ Variables de resultado

Variables principales

Se evaluaron, tras definirse previamente, los siguientes parámetros FC: área bajo la curva concentración-tiempo ($AUC_{0-24\text{ h}}$), concentración máxima (C_{\max}), tiempo en alcanzar máxima concentración (T_{\max}), concentración mínima (C_{\min}), concentración predosis (C_0), concentración media (C_{med}) y porcentaje de fluctuación del fármaco durante las 24 h (% fluctuación, calculado como $(100 \times [(C_{\max} - C_{\min})/C_{\text{med}}])$).

Variables secundarias

Los valores FC observados se utilizaron para estimar el factor de conversión necesario para garantizar la igualdad de exposición. Estos factores de conversión se aplicaron entonces a las $AUC_{0-24\text{ h}}$, C_{\max} y C_{\min} para cada uno de los pacientes del estudio (obteniendo así sus valores normalizados).

■ Tamaño muestral



Se consideró necesario un número de al menos 14 pacientes por secuencia, para, considerando la conversión

de ficha técnica de la Food and Drug Administration (FDA) entre IR-Tac y LCPT (1:0,80), que la relación de las medias geométricas fueran bioequivalentes (según criterio FDA, 0,80-1,25) con un poder estadístico del 85%.

■ Estadística

Se utilizó un *software* (WinNonlin 6.3) usado para análisis de parámetros FC y adaptaciones de modelos no lineales. Todos los parámetros FC (excepto T_{\max}) se evaluaron utilizando análisis de covarianza (ANCOVA). El T_{\max} se analizó utilizando el test de los rangos de Wilcoxon. La correlación entre $AUC_{0-24\text{ h}}$ y C_{\min} se calculó mediante el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Con el fin de validar los factores de conversión, se aplicaron herramientas estadísticas para confirmar si la ratio de medias geométricas (RGM) para $AUC_{0-24\text{ h}}$ fue aproximadamente del 100% posnormalización.

■ Promoción

El estudio fue patrocinado por Veloxis Pharmaceuticals Inc., Edison NJ.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Los 32 pacientes incluidos tenían una edad media de 48 ± 12 años, el 60% eran varones, el 58%, caucásicos y el 23%, afroamericanos, con un IMC: 31 ± 5 kg/m², un tiempo postrasplante de 6 años (0,7-14 años), predominando el TR de donante vivo (90%). Se excluyó 1 paciente (secuencia 1) postaleatorización en la visita de inicio por leucopenia y otro (secuencia 2) por no adherencia.

Al comparar los datos observados se apreció (tabla 1):

- El $AUC_{0-24\text{ h}}$ fue significativamente mayor para LCPT frente a IR-Tac y ER-Tac (RGM: 117%, $p < 0,002$, y RGM: 125,7%, $p < 0,001$, respectivamente).
- La C_{\min} fue significativamente inferior para ER-Tac frente a LCPT e IR-Tac ($p < 0,001$).

Tabla 1. Comparación de las características farmacocinéticas de las 3 presentaciones de tacrolimus evaluadas

	LCPT	ER-Tac	IR-Tac
DTD (mg/día)	4,9 ± 2,3	6,1 ± 2,9	6,1 ± 2,9
Media (RIQ)	4,8 (3,3-6,3)	6,0 (4,0-8,0)	6,0 (4,0-8,0)
$AUC_{0-24\text{ h}}$ (ng/ml)	213,4 ± 83,1	165,0 ± 50,0	176,5 ± 50,8
C_{\max} (ng/ml)	13,9 ± 5,3	13,2 ± 4,4	14,5 ± 5,5
C_{\min} (ng/ml)	6,8 ± 2,9	5,1 ± 1,8	6,1 ± 1,7
T_{\max} (h) (min-max)	5,9 (1,5-14,0)	1,9 (0,9-5,99)	1,5 (0,9-20,0)
Fluctuación (%), MMC (IC del 95%)	83,6 ± (51,7)	118,9 ± (48,4)	112,6 ± (53,1)

$AUC_{0-24\text{ h}}$: área bajo la curva concentración-tiempo; C_{\max} : concentración máxima; C_{\min} : concentración mínima; DTD: dosis total diaria; ER-Tac: tacrolimus de liberación retardada; IC: intervalo de confianza; IR-Tac: tacrolimus de liberación inmediata; FC: perfil farmacocinético; LCPT: nueva formulación MeltDose de tacrolimus; MMC: media de mínimos cuadrados; T_{\max} : tiempo en alcanzar la máxima concentración.

- El T_{max} fue significativamente más prolongado para LCPT frente a IR-Tac y ER-Tac ($p < 0,001$).
- Las fluctuaciones diarias fueron significativamente inferiores para LCPT frente a IR-Tac y ER-Tac (-29% , $p < 0,004$, y $-35,3\%$, $p < 0,001$, respectivamente).

En general, LCPT mostró una biodisponibilidad de $\sim 50\%$ superior ($p < 0,001$) frente a IR-Tac y ER-Tac en una comparación miligramo a miligramo.

Utilizando un factor de corrección del -30 y el -36% para convertir de IR-Tac y ER-Tac, respectivamente, a LCPT, se garantizó la igualdad de exposición: AUC_{0-24h} comparables con RGM de $102,4\%$ (intervalo de confianza [IC] del 90% , $94-111$) y $100,6\%$ (IC del 90% , $92,7-109,1$). Los datos normalizados mostraron:

- La C_{max} de LPCT se redujo de forma significativa mientras que IR-Tac y ER-Tac no variaron. Estas diferencias en la C_{max} mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,002$ y $p < 0,006$, respectivamente).
- El factor de conversión para las 3 formulaciones sería de 1 , $1,08$ y $0,70$ (IR-Tac, ER-Tac y LCPT, respectivamente).

En los datos observados, la correlación entre la AUC_{0-24h} y C_{min} fue excelente en las 3 formulaciones, con unos valores de $0,92$ para LCPT y ER-Tac ($p < 0,001$) y $0,81$ para IR-Tac.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En TR estable, LCPT comparado con IR-Tac y ER-Tac presenta un perfil FC diferente, con mayor exposición al fármaco, menor fluctuación diaria en sus valores y mayor T_{max} para alcanzar C_{max} . A igualdad en la exposición al fármaco, la C_{max} es significativamente inferior.

Para las 3 presentaciones, un coeficiente de conversión de 1 , $1,08$ y $0,70$ es aplicable para IR-Tac, ER-Tac y LCPT, respectivamente.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Tacrolimus es la piedra angular del tratamiento inmunosupresor en el TR¹. Sin embargo, presenta estrecho margen terapéutico, escasa biodisponibilidad, diferencias importantes entre valores pico y valle y perfil farmacocinético con elevada inter- e intravariabilidad^{2,3}. En 2008 y 2015 aparecieron 2 nuevas formulaciones de tacrolimus de liberación retardada en una sola dosis/día (Advagraf® [ER-Tac])⁴ y LCP-tacrolimus (Envarsus® [LCPT])⁵⁻⁷, con un perfil similar de eficacia y seguridad al compararse con IR-Tac⁴⁻⁷.

Las características de las formulaciones pueden producir variaciones en la exposición al fármaco con repercusión en la evolución del injerto. Advagraf® resulta de añadir etilcelulosa, reduciendo la tasa de difusión de tacrolimus y prolongando su liberación^{2,3}. Por su parte, Envarsus® reduce las partículas de tacrolimus a nivel molecular, produciendo una matriz polimérica con una absorción más distal a nivel intestinal^{3,7}. Las recomendaciones para la conversión de Prograf® a Advagraf® es de $1:1$, mientras que de Prograf® a Envarsus® es de $1:0,80$ (FDA) y de $1:0,70$ (European Medicines Agency). La mayor dosis recomendada por la FDA se debe a un mayor porcentaje de población afroamericana en Estados Unidos.

En el presente estudio FC ofrece interesantes resultados a tener en cuenta. Su diseño abierto y aleatorizado, con un número adecuado de pacientes, medidas estrictas en cuanto a horario y dosificación del fármaco, control de la adherencia y de toma de muestras y 2 métodos para determinación de valores de tacrolimus muy sensibles y específicos (MS/MS y LC-MS/MS), lo hacen fundamental a la hora de prescribir o realizar conversiones entre las distintas formulaciones de tacrolimus. Si bien basándose en el presente estudio, los resultados no pueden trasladarse a otro perfil de pacientes (niños y adolescentes, diabéticos, postrasplante inmediato, etc.), los estudios en fases II y III para la comercialización de LCPT presentaron, al compararse con IR-Tac y con un amplio número de pacientes, una mayor biodisponibilidad y un mejor perfil FC, con no inferioridad en cuanto a eficacia y seguridad⁵⁻⁷.

Uno de los problemas de IR-Tac y ER-Tac es la fluctuación de los valores en sangre a lo largo del día, que conlleva la existencia temporal de valores tóxicos con otros subterapéuticos. Si bien se ha descrito que la variabilidad intraindividual en la FC de tacrolimus se asocia a un peor pronóstico del injerto⁸, está por demostrar que las 2 formulaciones retardadas de 1 dosis/día reduzcan esta variabilidad³.

En principio, el perfil FC más homogéneo con LCPT, como el observado en el presente estudio, frente a las otras presentaciones podría tener consecuencias importantes. La reducción de efectos adversos se ha comprobado recientemente, y se ha apreciado menor severidad del temblor en pacientes tras conversión a LCPT⁸, asimismo se ha observado un menor número de fallo de trata-

miento, frente a IR-Tac, en ciertas poblaciones, como mujeres, afroamericanos y mayores de 65 años⁶. Futuros estudios determinarán si estos hechos reflejan situaciones puntuales o permanecen en el tiempo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados a más largo plazo de los estudios realizados, además de nuevos estudios aleatorizados con objetivos más específicos y la experiencia de los equipos de trasplante, permitirán responder si una mayor biodisponibilidad y menor C_{max} de tacrolimus en los pacientes con TR en tratamiento con LCPT conllevan un menor desarrollo de efectos secundarios sin reducir la supervivencia del injerto y paciente.

■ CLASIFICACIÓN DEL ARTÍCULO

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Inmunosupresión

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Tacrolimus. Trasplante renal. Inmunosupresión. Farmacocinética. Adherencia. Área bajo la curva. Efectos secundarios

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Moderado

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. Kidney. Am J Transplant. 2016;16 Suppl 2:11-46.
- Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. Clin Pharmacokinet. 2004;43:623-53.
- Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. Clin Pharmacokinet. 2015;54:993-1025.
- Kramer MA, Charpentier B, Backman H, Silva HT Jr, Mondragon-Ramirez G, Cassuto-Viguier E, et al; Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. Am J Transplant. 2010;10:2632-43.
- Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, Mulgaonkar S, Rostaing L, Vasudev B, et al. Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase iii randomized MELT trial. Am J Transplant. 2013;13:760-9.
- Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyó JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT Jr, et al. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: Two-Year Results of Phase 3, Double-Blind, Randomized Trial. Am J Kidney Dis. 2016;67:648-59.
- Grinyó JM, Petuzzelli S. Once-daily LCP-Tacro MeltDose tacrolimus for the prophylaxis of organ rejection in kidney and liver transplantations. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10:1567-79.
- Borra LCP, Roodnat JJ, Kal JA, Mathot RA, Weimar W, van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:2757-63.