



# Bioequivalencia e intercambio terapéutico de especialidades farmacéuticas: aplicación a ciclosporina en trasplante renal

J. J. Pérez Ruixo\*, B. Porta\*\* y N. V. Jiménez Torres\*\*\*

\*Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Senior Scientist. Global Clinical Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development. \*\*Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. \*\*\*Doctor en Farmacia. Jefe de Servicio de Farmacia. Catedrático del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Valencia.

## RESUMEN

**Objetivo:** Realizar un meta-análisis cuantitativo del criterio de bioequivalencia media entre Sandimmun® y Sandimmun Neoral® en pacientes con trasplante renal.

**Material y métodos:** Se identificaron en Medline los ensayos clínicos que valoraban la bioequivalencia entre Sandimmun® y Sandimmun Neoral® en pacientes con trasplante renal y se recogió la información referente a la bioequivalencia, el diseño del estudio, el tamaño de muestra del estudio, y el tiempo transcurrido desde el trasplante. La medida combinada del efecto se obtuvo con el método de Wolf, el sesgo de publicación se evaluó con el método de Galbraith y la fórmula de Rosenthal fue utilizada para calcular el número de adicional estudios con resultados no significativos necesarios para que la estimación global pase a ser no significativa.

**Resultados:** Se seleccionaron 6 ensayos clínicos con un diseño en cuadrado latino, y 4 ensayos clínicos con un diseño secuencial. El criterio de bioequivalencia media Sandimmun® Neoral® frente a Sandimmuns fue 1.327 (IC90%: 1.311 a 1.344), 1.663 (IC90%: 1.635 a 1.692) y 0.559 horas (IC90%: 0.544 a 0.574 horas) para la transformación logarítmica del área bajo la curva y la concentración máxima, y el tiempo hasta la concentración máxima. Para estos tres indicadores farmacocinéticos existían diferencias estadísticamente significativas entre los diseños de los estudios. La bioequivalencia relativa, cuantificada con la transformación logarítmica del área bajo la curva y la concentración máxima, disminuye significativamente con el tiempo post-trasplante.

**Conclusión:** Sandimmun Neoral® y Sandimmun® son bioinequivalentes y la experiencia adquirida con estos dos fármacos no es extrapolable a la evaluación de formas farmacéuticas genéricas de ciclosporina.

**Palabras clave:** Bioequivalencia. Ciclosporina. Farmacocinética. Meta-análisis. Trasplante renal.

Recibido: 2-XI-2002.

En versión definitiva: 9-IX-2002.

Aceptado: 9-IX-2002.

**Correspondencia:** Juan José Pérez Ruixo  
Global Clinical Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology  
Division  
Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development  
Turnhoutseweg, 30  
B-2230 Beerse  
Bélgica  
E-mail: jperezru@janbe.jnj.com

## BIOEQUIVALENCE AND THERAPEUTIC INTERCHANGE OF DRUGS: APPLICATION TO CYCLOSPORIN IN KIDNEY TRANSPLANT

### SUMMARY

*The aim of this study was to perform a quantitative meta-analysis of the average bioequivalence criteria between Sandimmun® and Sandimmun Neoral® in kidney transplant patients, and to review the new bioequivalence criteria and their application to generic formulation of cyclosporin. In Medline, we searched for clinical trials evaluating the bioequivalence between Sandimmun® and Sandimmun Neoral® in kidney transplant patients and we collected the information regarding the bioequivalence, study design, sample size, and time post-transplant. The effect was measured by the Wolf method; publication bias was evaluated by the Galbraith method and the Rosenthal formula was used to calculate the number of additional studies with no statistical differences needed to get a statistically non-significant overall estimation. We selected 6 clinical trials with a latin square design and 4 clinical trials with sequential design. The average bioequivalence criteria between Sandimmun Neoral® and Sandimmun® were 1.327 (90% CI: 1,311 a 1,344), 1,663 (90% CI: 1,635 a 1,692) and 0,559 hours (90% CI: 0.544 a 0.574 hours) for logarithmic transformation of area under the curve and maximum concentration, and time to maximum concentration, respectively. For these three outcomes, we found statistical differences between different study designs and for area under the curve and maximum concentration, the average bioequivalence criteria significantly fall with the post-transplant time. We conclude Sandimmun Neoral® and Sandimmun® are not bioequivalents and the experience reached with these two drugs is not applicable to the evaluation of generic formulations of cyclosporin.*

**Key words:** *Bioequivalence. Cyclosporin. Pharmacokinetics. Meta-analysis. Kidney transplant.*

### INTRODUCCIÓN

La ciclosporina A (CsA) es un potente agente inmunosupresor que previene el rechazo del órgano trasplantado al impedir la activación y proliferación de los linfocitos T, mediante la inhibición específica de la síntesis de linfocinas<sup>1</sup>. La introducción de la CsA en clínica supuso un cambio sustancial en la farmacoterapia inmunosupresora al iniciarse el control selectivo de la respuesta inmunológica y disminuir la toxicidad celular generalizada provocada por los tratamientos existentes. La CsA ha permitido prolongar la supervivencia de los pacientes de forma significativa, y a pesar de la aparición de nuevos fármacos tales como el micofenolato de mofetilo<sup>2,3</sup> el tacrólimo<sup>4</sup> y el OKT3<sup>5</sup> continúa siendo el principal fármaco de los protocolos farmacoterapéuticos de inmunosupresión que reciben los pacientes con trasplante renal<sup>6</sup>.

La relación establecida entre la concentración en sangre de CsA y su respuesta terapéutica y tóxica, así como la alta variabilidad inter e intraindividual encontrada en los procesos farmacocinéticos<sup>7</sup> y far-

macodinámicos<sup>8</sup>, condiciona su estrecho ámbito terapéutico<sup>9,10</sup> y determina la necesidad de su monitorización<sup>9,10</sup>. La monitorización de las concentraciones sanguíneas de CsA es un proceso coste-efectivo en la optimización de la farmacoterapia inmunosupresora<sup>11</sup>, por cuanto que la reduce la elevada variabilidad en las concentraciones sanguíneas de CsA, previene los episodios de rechazo agudo y crónico del órgano trasplantado<sup>8</sup>, minimiza la toxicidad inducida por concentraciones sanguíneas elevadas<sup>10</sup>, y permite controlar las interacciones farmacológicas<sup>12</sup> y el grado de cumplimiento del paciente<sup>13</sup>.

Hasta hace pocos años, la administración de CsA por vía oral se podía realizar en solución oleosa al 10% o mediante cápsulas de gelatina blanda en dosis de 25, 50 y 100 mg. Estas formas farmacéuticas, comercializadas por Sandoz y registradas como Sandimmun®, constan de una solución oleosa con una concentración de CsA de 100 mg/mL que, además, contiene como excipientes aceite de oliva, polietilenglicol 5 oleato, y alcohol etílico en una concentración del 12,5%. En la actualidad, existe

comercializada una nueva formulación, denominada *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup>, donde la CsA se dispersa en una mezcla formada por propilenglicol (solvente hidrófilo), una combinación de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de aceite de maíz (solvente lipófilo), aceite de castor polioxietilado (surfactante), dl- $\alpha$ -tocoferol (antioxidante) y alcohol deshidratado en una proporción del 9,5%, inferior a la que presentaba *Sandimmun*<sup>®</sup>. El resultado es una suspensión termodinámicamente estable que, cuando entra en contacto con los fluidos del tracto gastrointestinal, forma inmediatamente una emulsión lipídica homogénea y transparente con un diámetro de micela inferior a 100 nanómetros, que evita la separación de los componentes lipófilos e hidrófilos y que se ha denominado disolución para microemulsión lipídica. *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup>, también se presenta en solución oral al 10% y en cápsulas de gelatina blanda de 25, 50, y 100 mg de CsA. Es decir, las presentaciones comercializadas de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> contienen la misma cantidad de principio activo que las presentaciones de *Sandimmun*<sup>®</sup> y, por tanto, son equivalentes farmacéuticos, pero ¿son equivalentes terapéuticos?<sup>14</sup>.

La legislación vigente en Estados Unidos y la Unión Europea, basada en los requerimientos que la «Food and Drug Administration» (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) considera la bioequivalencia entre dos productos como una condición necesaria para establecer la equivalencia terapéutica entre dos equivalentes farmacéuticos. La sencillez derivada de la evaluación de la biodisponibilidad sobre la base de las concentraciones plasmáticas justifica que, clásicamente, se haya considerado la evaluación de la bioequivalencia en función de la respuesta farmacocinética y no como función de la respuesta farmacodinámica. Se asume que cuando dos formulaciones o especialidades farmacéuticas del mismo principio activo son equivalentes en la velocidad y la magnitud del proceso de absorción del principio activo, ambas formulaciones o especialidades farmacéuticas alcanzan el mismo efecto terapéutico o son terapéuticamente equivalentes<sup>15</sup>. La bioequivalencia entre dos fármacos o formas farmacéuticas se establece en base al criterio de bioequivalencia media y el método estadístico más utilizado para su valoración es el intervalo de confianza del 90% de la relación entre el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC), la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo en alcanzar  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) del fármaco estudiado (problema) y el fármaco de referencia (patrón). En este sentido, el objetivo de este trabajo es realizar un meta-análisis cuantitativo del criterio de bioequivalencia media entre *Sandimmun*<sup>®</sup> y *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> en pacientes con trasplante renal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Selección de estudios

Se realizó una búsqueda en Medline para identificar los ensayos clínicos que valoraban la bioequivalencia entre *Sandimmun*<sup>®</sup> y *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> en pacientes con trasplante renal y publicados en inglés durante el período de tiempo comprendido entre 1990 y 1999. La estrategia de búsqueda incluyó las palabras clave (MeSH headings): «cyclosporine», «bioequivalence» y «randomized controlled trial». Además, se revisaron las referencias bibliográficas que aparecían en los artículos encontrados en Medline.

Los criterios utilizados para la selección de los estudios se muestran en la tabla I. La selección de los estudios fue realizada independientemente por JJPR y BPO, con el fin de evitar sesgos de observador. La decisión final sobre la inclusión del estudio en el análisis se obtuvo por consenso entre los dos evaluadores, tras consulta de la fuente original para resolver las divergencias.

### Recogida de información

En los estudios seleccionados se recogió información referente a la bioequivalencia media, el intervalo de confianza de 90% de las variables de respuesta farmacocinética: área bajo la curva concentración sanguínea-tiempo (AUC),  $C_{max}$  y  $T_{max}$ .

**Tabla I.** Criterios de selección de los estudios de bioequivalencia entre *Sandimmun*<sup>®</sup> y *Neoral*<sup>®</sup>

1. La población de estudio: pacientes adultos con trasplante renal. Se excluyeron los artículos que no aportasen datos descriptivos de la población.
2. La respuesta farmacocinética evaluada mediante el cálculo del área bajo la curva concentración sanguínea tiempo (AUC), la concentración sanguínea máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo necesario para alcanzar  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ). El cálculo del AUC se realiza mediante el método logaritmo trapezoidal y, el  $C_{max}$  y  $T_{max}$  se obtiene directamente de los pares y valores concentración plasmática tiempo. Se excluyeron los artículos que no aportasen datos de la respuesta farmacocinética de la población estudiada o los parámetros que evalúa la respuesta cinética se hubiesen obtenido de otra forma.
3. En los resultados se incluye la bioequivalencia media y el intervalo de confianza de 90% para cada una de las variables utilizadas como respuesta farmacocinética o, al menos existen suficientes datos para su cálculo mediante las directrices de la FDA.
4. El tamaño de muestra superior a 10 pacientes.
5. El tipo de diseño: ensayo clínico cruzado.

Además, se recogió el tamaño de muestra del estudio, el tiempo transcurrido desde el trasplante y el diseño del estudio. En este último caso, los estudios fueron clasificados como ensayos clínicos aleatorizados cruzados con dos períodos y dos secuencias (diseño en cuadrado latino no replicado), es decir, los pacientes se dividen aleatoriamente en dos grupos de tratamiento y cada grupo recibe una determinada secuencia de tratamiento (*Sandimmun*<sup>®</sup> → *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> o *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> → *Sandimmun*<sup>®</sup>); o como ensayos clínicos cruzados con dos períodos y una secuencia (diseño secuencial no replicado), es decir, estudios donde los pacientes seleccionados reciben la misma secuencia de tratamiento (*Sandimmun*<sup>®</sup> → *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup>).

### Análisis estadístico

La respuesta farmacocinética analizada fue la transformación logarítmica de la relación existente entre los valores de AUC de *Sandimmun*<sup>®</sup> y *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup>. Esta misma relación se obtuvo para la C<sub>max</sub>. El T<sub>max</sub> se analizó sin la transformación logarítmica, tal y como indica la directriz de la FDA. Para cada una de estas variables se calculó la estimación ponderada de la bioequivalencia media entre *Sandimmun*<sup>®</sup> y *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup>, su intervalo de confianza del 90% y el intervalo de predicción del 95%. Para ello se utilizó el método de Woolf, o método del inverso de la varianza, y se asumió la existencia de un modelo de efectos fijos. En las siguientes ecuaciones se recoge el procedimiento detallado del análisis:

$$\bar{g} = \frac{\sum_{i=1}^N \left[ \frac{1}{V_i} \right] \cdot g_i}{\sum_{i=1}^N \frac{1}{V_i}} \quad \text{Ecuación 1}$$

$$\text{var}(\bar{g}) = \left[ \sum_{i=1}^N \frac{1}{V_i} \right]^{-1} \quad \text{Ecuación 2}$$

donde  $g_i$  es el valor de la respuesta farmacocinética estimado en el estudio  $i$ -ésimo,  $v_i$  es la varianza asociada a la estimación de este parámetro, y  $N$  es el número de estudios.

El modelo de efectos fijos solo puede aplicarse cuando la variable respuesta ha sido cuantificada

de forma homogénea entre los estudios que se analizan. Este supuesto se analiza mediante el estudio de la homogeneidad realizado con el método de Wald y el procedimiento de meta-regresión. En la prueba de homogeneidad de Wald, la hipótesis nula ( $H_0$ ) implica homogeneidad entre los estudios y la decisión sobre aceptar o rechazar  $H_0$  se realiza mediante la comparación del estadístico  $Q$  con el valor de la distribución  $\chi^2$ , con  $N-1$  grados de libertad (Ecuación 3).

$$Q = \sum_{i=1}^N \left[ \frac{1}{V_i} \right] \cdot [g_i - \bar{g}]^2 \quad \text{donde } Q = \chi^2_{N-1}, p = P(Q < \chi^2_{N-1}) \quad \text{Ecuación 3}$$

El análisis de la heterogeneidad mediante meta-regresión se realizó a través de la regresión lineal múltiple de la bioequivalencia media de cada estudio frente al tiempo transcurrido desde el trasplante y el tipo de diseño del estudio. Para ello se utilizó la ponderación por el inverso de la varianza.

Finalmente, se evaluó el sesgo de publicación mediante el método de Galbraith; es decir, se valoró si la ordenada en el origen correspondiente al análisis de regresión lineal simple entre el valor  $Z$  (cociente entre la bioequivalencia media de cada estudio y el error estándar de su estimación) y la precisión obtenida en cada estudio (error estándar de la estimación) era significativamente distinta de 0. Además, mediante la fórmula de Rosenthal, se estimó el número de adicional de estudios con resultados no significativos necesarios para que la estimación global pase a ser no significativa<sup>16</sup>.

## RESULTADOS

### Características de los estudios

Entre 1992 y 1999 se seleccionaron un total de 10 ensayos clínicos controlados sobre la bioequivalencia de *Sandimmun*<sup>®</sup> y *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup>. En 6 de los 10 ensayos clínicos, se trata de un diseño en cuadrado latino no replicado, y en 4 de los 10 ensayos clínicos, se trata de un diseño secuencial no replicado. En ambos diseños, a cada paciente se le realiza la monitorización de las concentraciones de CsA, tanto tras la administración de *Sandimmun*<sup>®</sup> como de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup>. Las principales características de cada estudio, así como el momento de la determinación de las concentraciones sanguíneas de CsA respecto a la fecha del trasplante renal, se recogen en la tabla II.

**Tabla II.** Principales características de los estudios de bioequivalencia entre *Sandimmun*<sup>®</sup> y *Neoral*<sup>®</sup>

Estudio	N	Tiempo post-trasplante (semana)	Diseño
Fodori, 1994 <sup>35</sup>	16	6	Cuadrado latino
Kahan, 1995 <sup>36</sup>	55	7	Cuadrado latino
Keown, 1996 <sup>37</sup>	1.097	12	Secuencial
Kovarick, 1996 <sup>38</sup>	28	12	Secuencial
Kovarick, 1994 <sup>39</sup>	11	24	Cuadrado latino
Kovarick, 1995 <sup>40</sup>	14	6	Cuadrado latino
Kovarick, 1994 <sup>41</sup>	55	8	Cuadrado latino
Mueller, 1994 <sup>42</sup>	18	6	Cuadrado latino
Sketris, 1994 <sup>43</sup>	15	12	Secuencial
Wahlberg, 1995 <sup>44</sup>	46	52	Secuencial

**Meta-análisis AUC**

La biodisponibilidad relativa de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> frente a *Sandimmun*<sup>®</sup> es, en promedio, 1.327 (IC90%: 1.311 a 1.344) y en el 95% de los pacientes la biodisponibilidad relativa de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> frente a *Sandimmun*<sup>®</sup> se encuentra comprendida en 0,70 y 1,78 (fig. 1). La prueba de Wald no identifica heterogeneidad entre los estudios combinados ( $\chi^2$ : 7,99; gl: 8; p: 0,53), pero el análisis de regresión lineal ( $r^2$ : 0,93) establece diferencias en la biodisponibilidad relativa en función del diseño del estudio (t: 2.613; p: 0,0348) y del tiempo post-trasplante (t: -9.677; p < 0,0001). Así en los estudios de cuadrado latino, tras la implantación del injerto, la biodisponibilidad relativa de *Sandimmun*<sup>®</sup> *Neoral*<sup>®</sup> frente a *Sandimmun*<sup>®</sup> es de 1.512 (IC95%: 1.465 a 1.559) y, posteriormente, disminuye 0,568 unidades (IC95%: 0,453 a 0,683 unidades) durante el primer año post-trasplante. En estos estudios, la biodisponibilidad relativa es 0,109 unidades (IC95%: 0,027 a 0,191 unidades) mayor que en los estudios con diseño secuencial, independientemente del tiempo post-trasplante transcurrido.

La ausencia del sesgo de publicación se confirmó con el método de Galbraith (fig. 2). En efecto, el análisis de regresión lineal ( $r^2$ : 0,98) establece que la ordenada en el origen, 1,82 (IC95%: -8,24 a 4,58), no es significativamente distinta del valor nulo. Como únicamente se han localizado 10 estudios de bioequivalencia entre *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> y *Sandimmun*<sup>®</sup>, sería necesaria la existencia de más de 130 estudios adicionales no significativos, para volver no significativa la diferencia encontrada en la bioequivalencia media cuantificada mediante el AUC.

**Meta-análisis C<sub>max</sub>**

La biodisponibilidad relativa de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> frente a *Sandimmun*<sup>®</sup> es, en promedio, 1.663

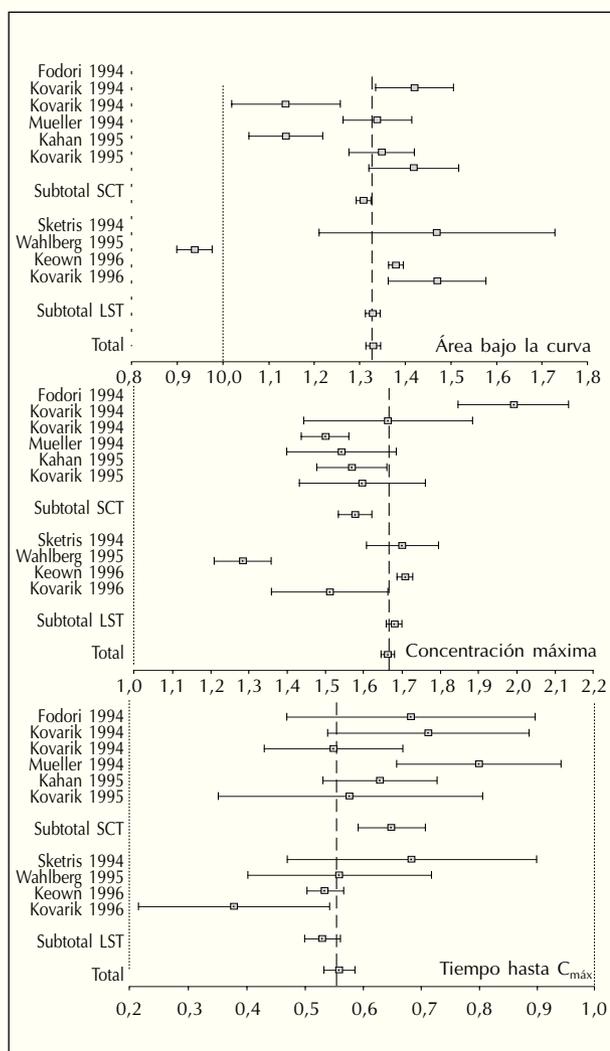


Fig. 1.—Media e intervalo de confianza 90% del criterio de bioequivalencia media del área bajo la curva, concentración máxima y tiempo hasta C<sub>max</sub> de los estudios individuales y de su ponderación, mediante el método de Wolf, estratificada por el diseño de estudio.

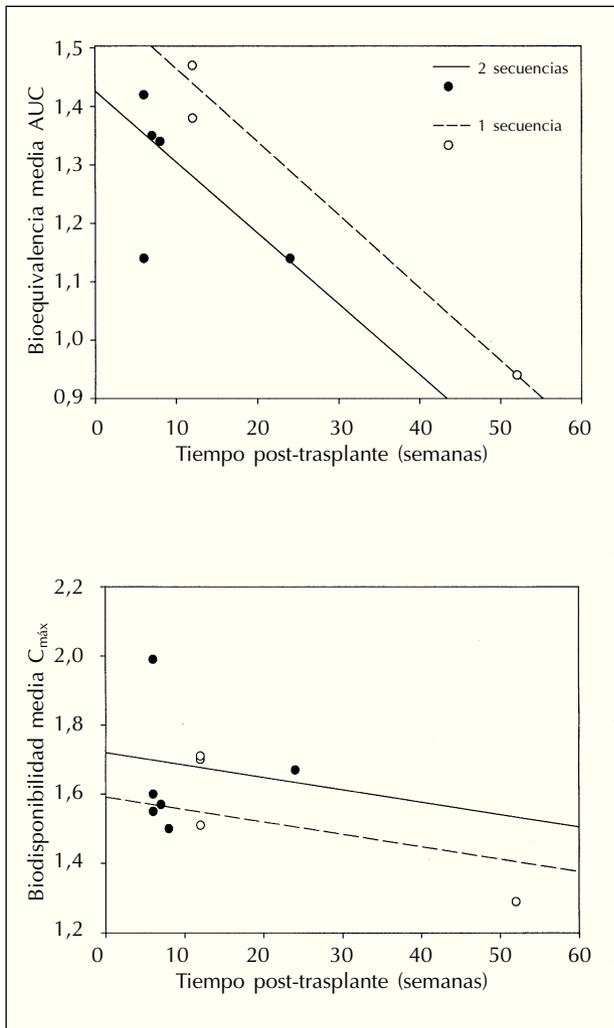


Fig. 2.—Relación entre los criterios de bioequivalencia media para el AUC y el  $C_{\max}$  en función del tiempo post-trasplante y el diseño del estudio. Las líneas representan las predicciones realizadas por el análisis mediante meta-regresión lineal.

(IC90%: 1.635 a 1.692) y en el 95% de los pacientes la biodisponibilidad relativa de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> frente a *Sandimmun*<sup>®</sup> se encuentra comprendida en 0,98 y 2,25 (fig. 1). La prueba de Wald no identifica heterogeneidad entre los estudios combinados ( $\chi^2$ : 3,23; gl: 8; p: 0,92), pero el análisis de regresión lineal ( $r^2$ : 0,74) establece diferencias en la bioequivalencia relativa respecto al diseño del estudio (t: -2,556; p: 0,0378), y al tiempo post-trasplante (t: -4,148; p: 0,0043). Así, los diseños con cuadrado latino, la biodisponibilidad relativa de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> frente a *Sandimmun*<sup>®</sup>, tras la implantación del injerto, es de 1.828 (IC95%: 1.742 a 1.913) y, posteriormente, disminuye 0,534 unida-

des (IC95%: 0,282 a 0,786 unidades) durante el primer año post-trasplante. En los estudios con diseño de cuadrado latino la biodisponibilidad es 0,165 unidades (IC95%: 0,038 a 0,291) mayor que en los estudios con un diseño secuencial, independientemente del tiempo post-trasplante transcurrido.

La ausencia del sesgo de publicación se confirmó con el método de Galbraith (fig. 2). En efecto, el análisis de regresión lineal ( $r^2$ : 0,99) establece que la ordenada en el origen, -1,96 (IC95%: -5,76 a 1,83), no es significativamente distinta del valor nulo. En este caso, sería necesaria la existencia de más de 120 estudios adicionales no significativos, para volver no significativa la diferencia encontrada en la bioequivalencia media cuantificada mediante el  $C_{\max}$ .

### Meta-análisis $T_{\max}$

La biodisponibilidad relativa de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> frente a *Sandimmun*<sup>®</sup> es, en promedio, 0,559 horas (IC90%: 0,544 a 0,574 horas). Según la prueba de Wald, no existe heterogeneidad entre los estudios combinados ( $\chi^2$ : 0,96; gl: 8; p: 0,99). Sin embargo, el análisis de regresión establece diferencias en cuanto a la biodisponibilidad relativa en función del diseño del estudio (t: -2,488; p: 0,0417), pero no respecto al tiempo post-trasplante (t: 0,346; p: 0,740). Así, los diseños con cuadrado latino, la biodisponibilidad relativa de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> frente a *Sandimmun*<sup>®</sup>, tras la implantación del injerto, es 0,522 horas (IC95%: 0,440 a 0,603 horas), 0,119 unidades (IC95%: 0,025 a 0,213 unidades) mayor que en los estudios con un diseño secuencial.

El análisis de regresión lineal realizado en el contexto del método de Galbraith ( $r^2$ : 0,97) establece que la ordenada en el origen, -1,02 (IC95%: -0,42 a 2,46), no es significativamente distinta del valor nulo (fig. 2). En este caso, sería necesaria la existencia de más de 22 estudios adicionales no significativos, para volver no significativa la diferencia encontrada en la bioequivalencia media cuantificada mediante el  $T_{\max}$ .

### DISCUSIÓN

Las limitaciones biofarmacéuticas de *Sandimmun*<sup>®</sup>, impulsaron el desarrollo de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> con el objetivo de incrementar la biodisponibilidad absoluta de CsA. Los resultados de nuestro meta-análisis, con escasa probabilidad de sesgo de publicación, confirman la bioinequivalencia entre ambos fármacos en pacientes con trasplante renal y

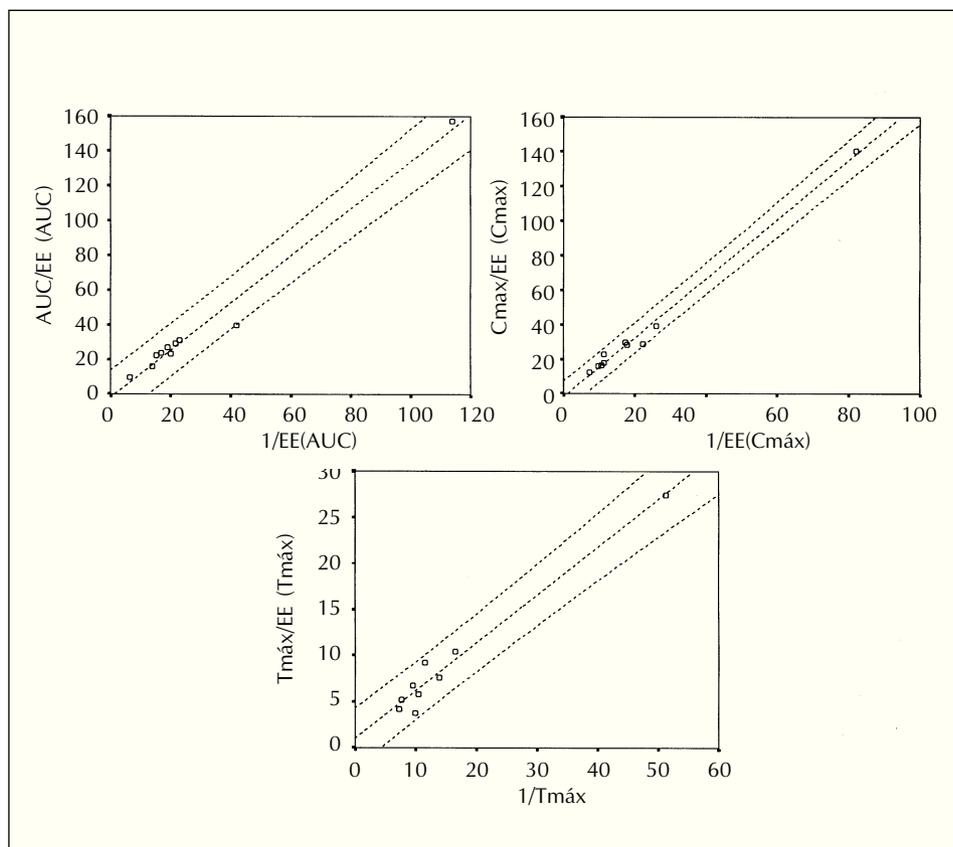


Fig. 3.—Método de Galbraith: relación entre el cociente entre la bioequivalencia media y su error estándar (EE) y la precisión de la estimación de la bioequivalencia media (inversa del EE) para el AUC,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$ . Las líneas representan la recta y su intervalo de confianza del 95% de la regresión lineal.

permiten obtener una estimación más exacta y precisa del criterio de bioequivalencia media que la obtenida a partir de los estudios realizados (fig. 1). Así, respecto a la administración de *Sandimmun*, *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> provoca un incremento significativo en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC, así como una disminución significativa del  $T_{m\acute{a}x}$ . El incremento de la emulsificación y la dispersión de CsA en el intestino delgado permite alcanzar una absorción más rápida, extensa y reproducible, con menor variabilidad inter e intraindividual, y una relación lineal entre las dosis administradas y el AUC<sup>17-19</sup>.

Como quiera que *Sandimmun*<sup>®</sup> y *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> son dos fármacos diferentes<sup>20</sup>, su intercambiabilidad terapéutica solo podía establecerse tras la realización de ensayos clínicos fase III que confirmasen la mayor eficacia y seguridad de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup><sup>21</sup>. En efecto, *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> reduce significativamente la incidencia de rechazo agudo tanto en pacientes con trasplante renal como hepático, sin comprometer en mayor medida la nefrotoxicidad<sup>22,23</sup>. Este hecho, pone de manifiesto la importancia del proceso de absorción de CsA en los resultados clínicos alcanzados en los pacientes y jus-

tifica el cambio de la estrategia de monitorización de las concentraciones sanguíneas y la necesidad de revisar los criterios habitualmente utilizados para establecer la bioequivalencia de fármacos o formas farmacéuticas de estrecho índice terapéutico y amplia variabilidad interindividual e intraindividual, como es CsA. En este sentido, la creciente determinación de la concentración de CsA 2 horas después de su administración parece ser la estrategia de individualización posológica de mayor eficiencia en los pacientes con trasplante de riñón en tratamiento con CsA<sup>24</sup>.

Sin embargo, en los pacientes con trasplante renal, el ya histórico intercambio entre *Sandimmun*<sup>®</sup> por *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> se realizó antes de disponer de esta información y, curiosamente, según la relación 1:1 cuando ya existían estudios en voluntarios sanos que avalaban un factor de conversión *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> - *Sandimmun*<sup>®</sup> de 1,42, similar al obtenido en este estudio para el AUC. En esta situación, si los ensayos clínicos fase III de eficacia y seguridad hubiesen alcanzado los resultados opuestos, el intercambio terapéutico de estos fármacos hubiese supuesto un problema sanitario de considerable

magnitud. Esta situación deberá evitarse, en la medida de lo posible, cuando se incorporen al arsenal terapéutico actual especialidades farmacéuticas genéricas de CsA y, para ello, se han propuesto estrategias como el establecimiento de la bioequivalencia basándose en los criterios de bioequivalencia poblacional e individual<sup>25</sup>, el análisis específico en diferentes subpoblaciones de pacientes trasplantados y la realización de estudios a largo plazo sobre el perfil de eficacia y seguridad, considerando siempre como fármaco de referencia *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup>, y no *Sandimmun*<sup>®26</sup>.

No obstante, la utilidad de estas propuestas todavía es motivo de controversia en la literatura científica. Así, el establecimiento de la bioequivalencia poblacional, como se demostró con el intercambio terapéutico de *Sandimmun*<sup>®</sup> por *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup>, es de escasa importancia debido a la monitorización exhaustiva de las concentraciones sanguíneas y a individualización de las dosis hasta alcanzar el ámbito terapéutico deseado<sup>27,28</sup>. Ahora bien, la posibilidad de sustituir *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> por formulaciones genéricas de CsA debería valorarse en términos de bioequivalencia individual debido a que la elevada variabilidad intraindividual de CsA se asocia con la incidencia de rechazo agudo y crónico. Sin embargo, todavía no existe experiencia suficiente para valorar la bioequivalencia individual puesto que este criterio no está suficientemente desarrollado y evaluado. Además de los inconvenientes técnicos que dificultan la aplicabilidad del criterio de bioequivalencia individual, la principal dificultad radica en el marco teórico que la define. Así, en relación con la bioequivalencia individual LZ Benet comenta que «se trata de una solución teórica a un problema clínico teórico», puesto que no hay evidencia de problemas de eficacia y seguridad en pacientes que reciben una formulación que ha demostrado su bioequivalencia media y, si los hubiera habido, no es seguro que el criterio de bioequivalencia individual lo resuelva. Por estas razones, la utilización de los criterios de bioequivalencia individual para establecer la intercambiabilidad de los genéricos de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> todavía es motivo de controversia en la literatura<sup>29</sup>. Más aun si se considera que de los tres genéricos de CsA existentes en el mercado estadounidense (*SangCya*<sup>®</sup> *Neoplanta*<sup>®</sup> y *Cipol-N*<sup>®</sup>), la formulación *SangCya* ha sido retirada del mercado, aun cuando la bioequivalencia poblacional e individual habían sido establecida con respecto a *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> en pacientes con trasplante renal<sup>30</sup>.

Por otra parte, sí se considera que *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> es un nuevo fármaco, distinto de *Sandimmun*<sup>®</sup>, es obvia la exigencia del desarrollo estudios de bio-

equivalencia en pacientes trasplantados y en pacientes con problemas de absorción, así como estudios de eficacia y seguridad en pacientes con trasplante con el fin de conseguir la aprobación para su comercialización. Sin embargo, estos estudios no deben ser necesarios para aprobar la comercialización de un fármaco genérico de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup>, puesto que no se trata de un nuevo fármaco y parece razonable asumir, como en otros fármacos, que si una formulación genérica garantiza su bio-equivalencia en individuos sanos, también la garantiza en los pacientes.

Los resultados obtenidos de la meta-regresión establecen la influencia del tiempo post-trasplante en la bioequivalencia relativa de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> frente a *Sandimmun*<sup>®</sup>, tanto en el AUC como en el  $C_{m\acute{a}x}$ . Estos resultados coinciden con los publicados por otros autores, quienes demuestran que el comportamiento farmacocinético de CsA es tiempo-dependiente y, en los pacientes en tratamiento con *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> el incremento de la biodisponibilidad de CsA y su estabilización se produce de forma más rápida que en los pacientes en tratamiento con *Sandimmun*<sup>®31-34</sup>.

El diseño de los ensayos clínicos de bioequivalencia en cuadrado latino proporcionan una estimación significativamente más elevada de los criterios de bioequivalencia basados en el AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ , que en el caso del  $T_{m\acute{a}x}$ , donde estos mismos estudios, proporcionan una estimación significativamente menor. Esta diferencia se debe a que los diseños en cuadrado latino proporcionan un mejor control de los efectos de periodo y secuencia, y por tanto, una mayor fiabilidad y reproducibilidad de los resultados. En este caso, la diferencia existente entre ambos diseños carece de sentido clínico, puesto que la bioequivalencia de ambas formulaciones se establece independientemente del diseño del estudio. Sin embargo, en situaciones ambiguas como puede ser el establecimiento de la bioequivalencia de formulaciones genéricas de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup>, el diseño del estudio puede condicionar la decisión sobre la bioequivalencia de dos formulaciones. Dada la mayor robustez de los diseños en cuadrado latino, los autores creen que estos diseños deberían ser de elección en la evaluación de la bioequivalencia de las nuevas formulaciones genéricas de CsA.

Finalmente se puede concluir que *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> presenta un incremento significativo en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC, así como una disminución significativa del  $T_{m\acute{a}x}$ . Las diferencias existentes en el  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC son mayores en el post-trasplante inmediato, donde existe una mayor exposición del organismo a CsA, tras la administración de *Sandimmun Neoral*<sup>®</sup> que, en última instancia, se ha relacionado con un

incremento de la eficacia, sin comprometer la seguridad de los pacientes con trasplante renal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Morris R: Modes of action of FK506, cyclosporin A y rapamycin. *Transplant Proc* 23: 2839-2844, 1991.
- Sollinger HW: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 60: 225-232, 1995.
- The tricontinental mycophenolate mofetil renal transplantation study group: a blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 61: 1029-1037, 1996.
- Kelly PA, Burkar GJ, Venkataramanan R: Tacrolimus: a new immunosuppressive agent. *Am J Health Syst Phann* 52: 1521-1535, 1995.
- Desai DM, Scandling JD, Knoppel C, Dafoe DC, Alfrey EJ: Low-dose OKT3 treatment for rejection/induction in kidney and kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc* 30: 1552-1554, 1998.
- Evans RW, Manninen DL, Dong FB y cols.: Immunosuppressive therapy as a determinant of transplantation outcomes. *Transplantation* 55: 1297-1305, 1993.
- Kovarik JM, Mueller EA, Van Bree JB y cols.: Cyclosporine pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation -a multicenter investigation in kidney trasplant patients. *Transplantation* 55: 658-663, 1994.
- Schroeder TJ, Moore LW: Efficacy endpoints conference on acute rejection in kidney transplantation: summary report of the database. *Am J Kidney Dis* 31: S31-S39, 1998.
- Lindholm A, Dahqvist R, Groth CG, Sjöqvist F: A prospective study of cyclosporine concentration in relation to its therapeutic effect and toxicity after renal transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 30: 443-452, 1990.
- Tsunoda SM, Aweeka FT: The use of therapeutic drug monitoring to optimise immunosuppressive therapy. *Clin Pharmacokinet* 30: 107-140, 1996.
- Destache CJ: Economic aspects of pharmacokinetics services. *Pharmacoeconomics* 3: 433-436, 1993.
- Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M: Clinically significant drug interactions with cyclosporin. *Clin Pharmacokinet* 30: 141-179, 1996.
- Grevel J: Optimisation of immunosuppressive therapy using pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet* 23: 380-390, 1992.
- Friman S, Backman L: A New microemulsion formulation of cyclosporin. Pharmacokinetic and clinical features. *Clin Pharmacokinet* 30: 181-193, 1996.
- Sheiner LB: Bioequivalence revisited. *Stat Med* 11: 1777-1788, 1992.
- Rosenthal R: Meta-analytic procedures for social research. Beverly Hills, California: Sage Publications 1984.
- Olyaei AJ, De Mattos AM, Bennett WM: Switching between cyclosporin formulations. What are the risk? *Drug Safet* 16: 366-373, 1997.
- Noble S, Markham A: Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties clinical efficacy and the tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs* 50: 924-941, 1995.
- Mueller EA, Kovarik JM, Van Bree JB, Tetzloff W, Grevel J, Kutz K: Improved dose linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *Pharmaceutical Res* 11: 301-304, 1994.
- Kahan BD: Discussion of recommendations concerning the introduction of generic formulations of cyclosporine. *Transplant Proc* 31: 1675-1684, 1999.
- Keown P, Niese D: Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. International Sandimmun Neoral Study Group. *Kidney Int* 54: 938-44, 1998.
- Shah MB, Martin JE, Schroeder TJ y cols.: The evaluation of the safety and tolerability of two formulations of cyclosporine: neoral and sandimmune. A meta-analysis. *Transplantation* 67: 1411-1417, 1999.
- Taesch S, Niese D: Safety and tolerability of a new formulation of cyclosporin A, Sandimmun Neoral, in renal transplant patients. *Transplant Int* 7: S263-S266, 1994.
- Belitsky P, Dunn S, Johnston A y cols.: Impact of absorption profiling on efficacy and safety of cyclosporin therapy in transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 39: 117-125, 2000.
- Food and Drug Administration: Draft Guidance on *In Vivo* Bioequivalence Studies on Population and Individual Bioequivalence. Rockville, MD: Division of bioequivalence, Office of Generic Drugs, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration; 1997.
- Johnston A, Keown PA, Holt DW: Simple bioequivalence criteria: are they relevant to critical drug dose? Experience obtained with cyclosporine. *The Drug Monit* 19: 375-381, 1997.
- Levy GA: C2 monitoring strategy for optimising cyclosporin immunosuppression from the Neoral formulation. *Bio Drugs* 15: 279-290, 2001.
- David-Neto E, Britto Z, Alves C, Lemos F y cols.: Cyclosporin-A blood concentration at 2 hours is the best parameter to calculate area under the time-concentration curve (0 to 4 hours) (abstract no. 229). American Journal of Transplantation 2001.
- Christians U, First MR, Benet LZ: Recommendations for bioequivalence of cyclosporine generics revisited. *Ther Drug Monit* 22: 330-345, 2000.
- Generic cyclosporin withdrawn [Clinical Pharmacy]. *Pharmaceutical J* 265: 120, 2000.
- Kovarik JM, Mueller EA, Richard F y cols.: Evidence for earlier stabilization of cyclosporine pharmacokinetics in de novo, renal transplant patients receiving a microemulsion formulation. *Transplantation* 62: 759-763, 1996.
- Porta B, Pérez-Ruixo JJ, Jiménez NV, Sancho A, Pallardó LM: Individualización Posológica de Ciclosporina en Pacientes con Trasplante Renal: Propuesta de un Modelo Farmacocinético de Predicción. *Farmacia Hospitalaria* 22: 181-187, 1998.
- Grevel J, Post BK, Kahan BD: Michaelis-Menten kinetics determine cyclosporine steady-state concentrations: a population analysis in kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 53: 651-660, 1993.
- Parke J, Charles BG: NONMEM population pharmacokinetic modeling of orally administered cyclosporine from routine drug monitoring data after heart transplantation. *Ther Drug Monit* 20: 284-293, 1998.
- Foradori AC, Martínez L, Vacarezza A, Elberg L, Loveluck A, Pinto C: Pharmacokinetics of a new galenic formulation of oral cyclosporine A in stable kidney transplanted patients. *Transplant Proc* 26: 2969-2972, 1994.
- Kahan BD, Dunn J, Fitts C y cols.: Reduced inter- and intra-subject variability in cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, low-fat meals, or high-fat meals. *Transplantation* 59: 505-511, 1995.
- Keown P, Landsberg D, Halloran P y cols.: A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cy-

- cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. Report of the Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 62: 1744-1752, 1996.
38. Kovarik JM, Mueller EA, Richard F, Niese D, Halloran PF, Jeffery J, Paul LC, Keown PA: Evidence for earlier stabilization of cyclosporine pharmacokinetics in de novo renal transplant patients receiving a microemulsion formulation. *Transplantation* 62: 759-763, 1996.
  39. Kovarik JM, Mueller EA, Van Bree JB, Arns W, Renner E, Kutz K: Within-day consistency in cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation in renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 16: 232-237, 1994.
  40. Kovarik JM, Kallay Z, Mueller EA, Van Bree JB, Arns W, Renner E: Acute effect of cyclosporin on renal function following the initial changeover to a microemulsion formulation in stable kidney transplant patients. *Transpl Int* 8: 335-339, 1995.
  41. Kovarik JM, Mueller EA, Van Bree JB, Fluckiger SS, Lange H, Schmidt B, Boesken WH, Lison AE, Kutz K: Cyclosporine pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation: a multicenter investigation in kidney transplant patients. *Transplantation* 58: 658-663, 1994.
  42. Mueller EA, Kovarik JM, Van Bree JB, Lison AE, Kutz K: Safety and steady-state pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporin A in renal transplant patients. *Transpl Int* 7 (Supl. 1): S267-269, 1994.
  43. Sketris IS, Lawen JG, Beauregard-Zollinger L, Belitsky P, Landsberg D, Givner ML, Keown P: Comparison of the pharmacokinetics of cyclosporine Sandimmune with Sandimmune Neoral in stable renal transplant patients. *Transplant Proc* 26: 2961-2963, 1994.
  44. Wahlberg J, Wilczek HE, Fauchald P, Nordal KP, Heaf JG, Olgaard K, Hansen JM, Lokkegaard H, Mueller EA, Kovarik JM: Consistent absorption of cyclosporine from a microemulsion formulation assessed in stable renal transplant recipients over a one-year study period. *Transplantation* 60: 648-652, 1995.