



Bij transplantaties is onderdrukking van het immuunsysteem noodzakelijk.

Substitutie van geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte: een voorbeeld

Formuleringen ciclosporine niet zonder meer uitwisselbaar

R.M. van Hest
T. van Gelder

Apothekers staan onder druk om voorgeschreven merkpreparaten te substitueren. Vaak is dat geen probleem. Geldt dat ook voor stoffen met een geringe therapeutische breedte? Van het immunosuppressivum ciclosporine komen binnenkort generieke versies op de markt. Ongecontroleerde substitutie leidt echter mogelijk tot een andere blootstelling, wat de effectiviteit en de toxiciteit sterk kan beïnvloeden.

Ciclosporine (Neoral[®]) is een immuno-suppressivum dat onder meer gebruikt wordt in de transplantatiegeneeskunde, ter preventie van afstoting na nier-, hart-, long- en levertransplantatie. De introductie van ciclosporine begin jaren tachtig gaf aanleiding tot een grote daling van de incidentie van acute rejecties, alsmede een toename van de levensduur van het getransplanteerde orgaan. Een van de problemen in de farmacotherapie met ciclosporine is de complexe farmacokinetiek. Ciclosporine heeft een smalle therapeutische breedte, waarbij een kleine verandering in de blootstelling aan ciclosporine kan leiden tot een grote verandering in effectiviteit of

toxiciteit [1]. Veranderingen van de farmacokinetiek van ciclosporine in de tijd zijn beschreven, waarbij de blootstelling toeneemt in de eerste maand na transplantatie [2-4]. Voorts hebben voedsel, leeftijd, ras, formulering van de toedieningsvorm, comorbiditeit en comedicaatie invloed op de absorptie en de biologische beschikbaarheid van ciclosporine, waardoor de farmacokinetiek van ciclosporine veel variabiliteit kent [4-6]. Daarnaast is aangetoond dat een grotere mate van intra-individuele variabiliteit in orale absorptie gerelateerd is aan een hoger risico op acute en chronische transplantaatafstoting [7, 8]. Gevolg van de complexe farmacokinetiek van ciclosporine is dat →

het binnen de transplantatiegeneeskunde wordt toegepast in een sterk geïndividualiseerde dosering, die in belangrijke mate wordt bepaald op basis van bloedspiegelbepalingen.

Ciclosporine en bio-equivalentie

Het is belangrijk de blootstelling aan ciclosporine uit nieuwe formuleringen te onderzoeken om inzicht te krijgen in mogelijke veranderingen in blootstelling in geval van substitutie. Hiertoe wordt bio-equivalentie-onderzoek gedaan, dat de basis vormt voor registratie van generieke geneesmiddelen door de registratie-autoriteiten in de Verenigde Staten en Europa [9, 10]. Een product is bio-equivalent aan een merkpreparaat wanneer het farmaceutisch equivalent is aan dat merkpreparaat en wanneer de biologische beschikbaarheid na toediening van dezelfde molaire dosis zodanig gelijk is dat hetzelfde effect verwacht kan worden. In een gerandomiseerde cross-over-studie met gezonde vrijwilligers (minimaal twaalf) waarin een enkele gift van het merkpreparaat vergeleken wordt met

Op basis van de literatuur lijken de meeste generieke ciclosporine-producten bio-equivalent aan Neoral

een enkele gift van het generieke geneesmiddel, kan bio-equivalentie onderzocht worden. Aangetoond dient te worden dat het 90%-betrouwbaarheidsinterval voor de gemiddelde geneesmiddelblootstelling [uitgedrukt als oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC)] en de gemiddelde maximale concentratie (C_{\max}) van de generieke formulering geheel vallen binnen 80-125% van de gemiddelde C_{\max} en AUC van het merkpreparaat. Het ontwerp van de bio-equivalentiestudie is zodanig dat inter-individuele variabiliteit geminimaliseerd wordt, zodat verschillen tussen de twee producten goed waargenomen kunnen worden [10]. Op deze manier wordt getracht zekerheid te krijgen over veilige substitutie van specialité en generiek.

Voor ciclosporine is bio-equivalentieonderzoek gedaan bij zowel gezonde vrijwilligers als transplantatiepatiënten, waarin Neoral werd vergeleken met verscheidene generieke ciclosporineformuleringen (tabel 1). Alhoewel alle gepubliceerde studies in gezonde vrijwilligers bio-equivalentie laten zien, zijn er ook niet-gepubliceerde studies waarin bio-equivalentie niet aangetoond kon worden [1]. Drie gepubliceerde bio-equivalentiestudies werden verricht onder stabiele niertransplantatiepatiënten. In al deze studies voldoen de generieke ciclosporineformuleringen aan de bio-equivalentiecriteria voor AUC en C_{\max} [15, 21, 22]. Opgemerkt dient te worden dat het generieke ciclosporinepreparaat SangCya, nadat het geregistreerd was, op basis van bio-equivalentieonderzoek met gezonde vrijwilligers van de markt is gehaald toen bleek dat er geen bio-equivalentie aan Neoral bestond wanneer SangCya werd ingenomen met appelsap [16].

Naast bio-equivalentiestudies die een farmacokinetisch eindpunt hebben (AUC, C_{\max}) zijn ook enkele studies gedaan die Neoral met ciclosporine generiek vergeleken op een klinisch eindpunt in niertransplantatiepatiënten (tabel 1). Hierbij suggereren twee van de drie studies een minder goede effectiviteit van generieke ciclosporineformuleringen met betrekking tot transplantaatoverleving of de incidentie van acute rejectie. De kwaliteit van deze drie studies is moeilijk in te schatten omdat ze gepubliceerd zijn als samenvattingen [17, 23] of in een tijdschrift dat geen *peer review* kent [18].

Samengevat lijken op basis van de literatuur de meeste generieke ciclosporineproducten bio-equivalent aan Neoral, ook in niertransplantatiepatiënten. Over de effectiviteit en de veiligheid van deze geneesmiddelen bij transplantatiepatiënten is nog weinig bekend. Aan dit onderwerp is in het *Pharmaceutisch Weekblad* eerder aandacht besteed [19, 20].

Bio-equivalentie vaak voldoende

Voor het grootste deel van de geneesmiddelen is het op de beschreven wijze aantonen van bio-equivalentie voldoende om veilige substitutie van specialité en generiek te kunnen garanderen. Maar van geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte en/of een hoge inter- en intra-individuele variabiliteit, zoals ciclosporine, wordt gesuggereerd dat de eisen die gesteld zijn aan bio-equivalentie, en die dus leiden tot registratie, niet-valide en onvolledig zijn [1, 24]. Gemaakte bezwaren zijn dat bio-equivalentie alleen onderzocht wordt bij gezonde vrijwilligers, na één enkele dosis, in een studieontwerp dat zo veel mogelijk variabiliteit probeert uit te sluiten en alleen eisen stelt aan gemiddelde blootstellingsmaten. Bij registratie van een generiek ciclosporinepreparaat ontbreekt daarom informatie over [2, 7, 25, 26]:

- de farmacokinetiek van ciclosporine bij transplantatiepatiënten en subpopulaties van transplantatiepatiënten (zoals kinderen), van wie bekend is dat er afwijkingen zijn ten opzichte van gezonde vrijwilligers, met name met betrekking tot de orale absorptie [4];
- veranderingen van de farmacokinetiek in de eerste periode na transplantatie;
- de mate van intra-individuele variabiliteit.

Een bio-equivalent generiek product komt gemiddeld gezien overeen met het merkpreparaat qua AUC en C_{\max} . De zorg echter is dat bij bepaalde individuele patiënten de blootstelling aan ciclosporine na omzetting toch aanzienlijk kan veranderen, mede veroorzaakt door de extra variabiliteit in orale absorptie, die geïntroduceerd kan worden door een andere ciclosporineformulering, met mogelijke gevolgen voor de veiligheid van de farmacotherapie [2, 4, 7, 25, 26]. De gevolgen van substitutie van het ene ciclosporineproduct door het andere blijven dus onzeker voor de individuele patiënt onder de huidige bio-equivalentiecriteria.

Er is dan ook discussie ontstaan over uitgebreidere registratie-eisen voor generieke geneesmiddelen met

Tabel 1

STUDIES WAARIN NEORAL WORDT VERGELEKEN MET GENERIEKE FORMULERINGEN CICLOSPORINE

Publicatie	Referentie	Generieke formulering	Aantal (Neoral versus generiek)	Studieontwerp	Eindpunt	Resultaten
Bio-equivalentiestudies met gezonde vrijwilligers						
Pollard e.a. 2003	3	Gengraf	63	<i>cross over</i>	AUC, C_{max}	Gengraf significant lagere gemiddelde C_{max} en AUC ^o
Pollard e.a. 2003	3	Cicloral	34	<i>cross over</i>	AUC, C_{max}	Cicloral significant lagere gemiddelde C_{max} en AUC ^o
Lee e.a. 1997	11	Neoplanta	24	<i>cross over</i>	AUC, C_{max}	bio-equivalent ^Δ
Park e.a. 1998	12	Cipol-N	24	<i>cross over</i>	AUC, C_{max}	bio-equivalent ^Δ
Schroeder e.a. 1998	13	SangCya	36	<i>cross over</i>	AUC, C_{max}	bio-equivalent ^Δ
Canafax e.a. 1998 [□]	14	SangCya	20	<i>cross over</i>	AUC, C_{max}	bio-equivalent ^Δ
Bio-equivalentiestudies met niertransplantatiepatiënten						
Alloway 1999	15	SangCya	32	<i>cross over</i>	AUC, C_{max}	bio-equivalent ^Δ
Roza e.a. 2002	16	Gengraf	50	<i>cross over</i>	AUC, C_{max}	bio-equivalent ^Δ
David-Neto e.a. 2004	17	Zinograf	18	<i>cross over</i>	AUC, C_{max}	bio-equivalent ^Δ
Studies met klinisch eindpunt onder niertransplantatiepatiënten						
CTS Collaborative study 2001	18	Meerdere generieke producten	17.198 (16.801 Neoral versus 397 generiek)	retrospectief	transplantaat-overleving	significant lager (10%) met generieke producten
Taber e.a. 2003 [*]	19	Gengraf	188 (100 Neoral versus 88 Gengraf)	retrospectief	incidentie acute reëctie na 6 maanden	25% (Neoral) versus 39% (Gengraf)
Carnahan e.a. 2003	20	Gengraf	41	observatief na substitutie	incidentie acute reëctie na 3-27 weken	geen significante verschillen
^o Pollard e.a. zijn onduidelijk over of de significante verschillen ook leiden tot bio-inequivalentie. ^Δ Bio-equivalentie = 90%-betrouwbaarheidsinterval voor gemiddelde C_{max} en gemiddelde AUC van de generieke formulering valt binnen 80-125% (logaritmische schaal) van de gemiddelde C_{max} en AUC van Neoral. [□] Canafax e.a. deden geen gewone bio-equivalentiestudie maar een '4 period, 2-sequence'-studie waarin zowel Neoral als SangCya tweemaal gegeven werd zodat ook intra-individuele variabiliteit bepaald kan worden (individuele bio-equivalentie). Intra-individuele variabiliteit bleek niet significant verschillend. [*] Taber e.a. bestudeerden als enigen de-novo-transplantatiepatiënten, de overige studies zijn met stabiele niertransplantatiepatiënten.						

een smalle therapeutische breedte in het algemeen en generieke ciclosporineformuleringen in het bijzonder, die meer recht doen aan individuele bio-equivalentie en therapeutische equivalentie [4, 7, 24, 25]. Daarbij wordt ervoor gepleit voor registratie van een generieke ciclosporineformulering meer onderzoek te doen in (subpopulaties van) transplantatiepatiënten en naar intra-individuele variabiliteit, zodat de gevolgen van substitutie beter bekend zijn bij registratie van het generieke product. Belangrijk nadeel is dat de ontwikkeling van generieke producten dan meer geld gaat kosten omdat meer en ingewikkelder studies nodig zijn. Dientengevolge zullen generieke geneesmiddelen minder goedkoop op de markt gebracht kunnen worden.

Aanbevelingen

Sinds het convenant 2004, maar ook al daarvoor, staan apothekers onder druk zo veel mogelijk generiek af te leveren om de stijging van de geneesmiddelenkosten te drukken. Artsen willen hun patiënten zo min mogelijk blootstellen aan risico's en willen daarom zekerheid hebben dat een generiek geneesmiddel therapeutisch hetzelfde resultaat oplevert als het specialité [27]. Voor de meeste generieke middelen is dezelfde effectiviteit te verwachten als voor het merkpreparaat, omdat een kleine verandering in blootstelling niet direct leidt tot een verandering in effectiviteit of toxiciteit. Substitutie is dan ook geen probleem. In het geval van ciclosporine, of andere →



TANDPASTA BIJ DE LLOYDS-APOTHEEK

Grenzen tussen apotheken en drogisterijen vervagen. Niet alleen storten drogisterijketens zich op de farmacie (Etos, DA), ook flirten apothekketens met het assortiment van de drogisterij. Zo zei Anco van Marle, directeur van de Lloyds-apotheken, dat hij naast receptmiddelen ook "farmaceutisch en medisch getinte producten en diensten" wil aanbieden. Geen haarspelden, liet hij ter verduidelijking weten; wél bijvoorbeeld gezondheidstests "die in een gezondheidscentrum georganiseerd kunnen worden en die de huisarts werk uit handen nemen". Hij sprak tijdens het congres 'Farma Wetgeving 2005' op 17 november in Amsterdam. Lloyds zal zich volgens Van Marle langzaam bewegen richting handverkoop, bijvoorbeeld van tandpasta. Lloyds is evenwel niet van de straat: "We gaan dan geen vijftien verschillende merken voeren, maar alleen Elmex en Sensodyne."

De PW-special van 7 januari 2005: aids

De laatste PW-special over aids dateert alweer uit januari 2001. Tijd voor een update van de belangrijkste ontwikkelingen in de tussenliggende jaren, zoals de introductie van medicijnen met nieuwe werkingsmechanismen, bijvoorbeeld de proteaseremmers. Maar ook de nieuwste ontwikkelingen rond de standaardtherapie HAART komen aan bod. Verder besteedt de special aandacht aan therapeutic drug monitoring bij HIV-medicatie en de procedures rond prikaccidenten.

geneesmiddelen met een nauwe therapeutische breedte, moet bedachtzamer omgesprongen worden met substitutie. De individuele patiënt zou bij ongecontroleerde substitutie een andere ciclosporineblootstelling kunnen krijgen met mogelijk minder effectiviteit of meer toxiciteit.

Met betrekking tot het gebruik van ciclosporine generiek zijn de volgende aanbevelingen te doen, afgeleid uit een rapport dat is opgesteld door experts op transplantatiegebied en gepubliceerd in het gezaghebbende *American Journal of Transplantation* [25].

DE-NOVO-TRANSPLANTATIEPATIËNTEN DIE STARTEN MET CICLOSPORINE

De bio-equivalentiecriteria geven voldoende aanleiding om aan te nemen dat het instellen van deze patiënten veilig is met een generiek ciclosporinepreparaat. Het instellen dient gepaard te gaan met nauwgezette *therapeutic drug monitoring*. Vooralsnog zijn er geen overtuigende wetenschappelijke bewijzen dat het instellen van deze patiënten met een generiek ciclosporinepreparaat tot minder goede effectiviteit zou kunnen leiden dan met Neoral. Omdat preliminaire onderzoeksresultaten wel in die richting lijken te wijzen, dient de wetenschappelijke literatuur op dit punt kritisch gevolgd te worden.

*Juist in de riskante
eerste maand, bij ontslag uit het
ziekenhuis, bestaat de kans op substitutie*

SUBSTITUEREN VAN CICLOSPORINEFORMULERINGEN

Onder de huidige bio-equivalentiecriteria is er geen garantie dat de blootstelling aan ciclosporine in een individuele transplantatiepatiënt na substitutie gelijk is aan de ciclosporineblootstelling die de patiënt tot dan toe had met Neoral of een ander generiek ciclosporineproduct. Door de nauwe therapeutische breedte van ciclosporine dient ongecontroleerde substitutie dan ook vermeden te worden. Als tot substitutie besloten wordt, dient dit uitsluitend te gebeuren in overleg met de behandelende transplantatiearts, de patiënt en de apotheker en onder begeleiding van regelmatige bloedspiegelbepalingen. Aangezien bio-equivalentieonderzoek over kinderen en transplantatiepatiënten met een groot risico op afstoting ontbreekt, dient niet gesubstitueerd worden in die populaties. Transplantatiepatiënten hebben bijvoorbeeld een groot risico op afstoting in de eerste maand na transplantatie, mede doordat de variabiliteit in farmacokinetiek van ciclosporine dan het grootst is en onderhevig aan veranderingen. Juist in deze periode zou substitutie aan de orde kunnen zijn, omdat de patiënt twee tot drie weken na de transplantatie ontslagen wordt uit het ziekenhuis en vanaf dat moment de medicatie zal krijgen vanuit de openbare apotheek. Het op dat moment introduceren van extra variabiliteit door (ongecon-

leerde) substitutie moet ontraden worden. Tot slot dient nog te worden opgemerkt dat substitutie tot verwarring bij de patiënt kan leiden, waardoor vergissingen ontstaan bij medicatie-inname of eventueel zelfs therapieontrouw kan ontstaan ●

VERANTWOORDING

R.M. van Hest is apotheker.

T. van Gelder is internist/nefroloog en klinisch farmacoloog.

Beiden zijn werkzaam bij de Unit Klinische Farmacologie, Apotheek, Erasmus MC te Rotterdam.

Correspondentie kan worden gericht aan

drs. R.M. van Hest, Unit Klinische Farmacologie/Apotheek, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

T. van Gelder is betrokken geweest bij onderzoek dat is gefinancierd door Novartis.

Dit artikel is verzorgd door redacteur Michiel Tent.

LITERATUUR

- Pollard S, Nashan B, Johnston A, et al. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A. *Clin Ther.* 2003;25:1654-69.
- Johnston A, Belitsky P, 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. Ter perse.
- Grevel J, Post BK, Kahan BD. Michaelis-Menten kinetics determine cyclosporine steady-state concentrations: a population analysis in kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53:651-60.
- Johnston A, Holt DW. Bioequivalence criteria for cyclosporine. *Transplant Proc.* 1999;31:1649-53.
- Parke J, Charles BG. NONMEM population pharmacokinetic modeling of orally administered cyclosporine from routine drug monitoring data after heart transplantation. *Ther Drug Monit.* 1998;20:284-93.
- Pollard SG, Lear PA, Ready AR, et al, for the UK Neoral renal study group. Comparison of microemulsion formulation and conventional formulations of cyclosporine A in preventing acute rejection in de novo kidney transplant patients. *Transplantation.* 1999;68:1325-31.
- Johnston J, Keown PA, Holt DW. Simple bioequivalence criteria: are they relevant to critical dose drugs? Experience gained from cyclosporine. *Ther Drug Monit.* 1997;19:375-81.
- Kahan BD, Welsh M, Schoenberg L, et al. Variable oral absorption of cyclosporine. A biopharmaceutical risk factor for chronic renal allograft rejection. *Transplantation.* 1996;62:599-606.
- Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2002. <http://www.fda.gov/cder/guidance/4964dft.pdf>. Geraadpleegd 6 aug 2004.
- Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. Committee for Proprietary Medicinal Products; 2001. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>. Geraadpleegd 6 aug 2004.
- Lee YJ, Chung SJ, Shim CK. Decreased oral availability of cyclosporin A at second administration in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;44:343-5.
- Park MS, Kim YS, Lee HK, et al. Bioequivalence study of Cipol-N (Cyclosporine microemulsion preparation) in healthy adults. *Transplant Proc.* 1998;30:3541-6.
- Schroeder TJ, Cho MJ, Pollack GM, et al. Comparison of two cyclosporine formulations in healthy volunteers: bioequivalence of the new Sang-35 formulation and Neoral. *J Clin Pharmacol.* 1998;38:807-14.
- Canafax DM, Irish WD, Berger Moran H, et al. An individual bioequivalence approach to compare the intrasubject variability of two cyclosporin formulations, SangCya and Neoral. *Pharmacology.* 1999;59:78-88.
- David-Neto E, Kakehashi E, Feres Alves C, et al. Bioequivalence of a new cyclosporine A formulation to Neoral. *Ther Drug Monit.* 2004;26:53-7.
- Federal Register December 4 2000;65(233). <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/120400a.htm>. Geraadpleegd 11 aug 2004.
- CTS Collaborative Study. Newsletter 1;2001. <http://www.ctstransplant.org/public/literature/newsletters/2001/gif/2001-1.html>. Geraadpleegd 13 aug 2004.
- Carnahan W, Cooper TY. Neoral-to-Gengraf conversion in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003;35:1308-13.
- Van Niel JCC, Van Luin M. Ciclosporine generiek: levensbedreigend? *Pharm Weekbl.* 2004;139:826.
- Stolze GJTM, Rietveld J. Ciclosporine generiek: levensbedreigend? Klinische equivalentie. *Pharm Weekbl.* 2004;139:930.
- Alloway RR. Generic immunosuppressant use in solid organ transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(suppl 3A):2S-5S.
- Roza A, Tomlanovich S, Merion R, et al. Conversion of stable renal allograft recipients to a bioequivalent cyclosporine formulation. *Transplantation.* 2002;74:1013-7.
- Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft E, et al. Bioequivalence between cyclosporine microemulsion formulations may not translate into equivalent clinical outcomes (abstract). *Am J Transplant.* 2003;3(suppl 5):462.
- Christians U, First RM, Benet LZ. Recommendations for bioequivalence testing of cyclosporine generics revisited. *Ther Drug Monit.* 2000;22:330-45.
- Alloway RR, Isaacs R, Lake K, et al. Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am J Transplant.* 2003;3:1211-5.
- Barr WH. Cyclosporine: the case for expanding bioequivalence criteria to include measures of individual bioequivalence in relevant population subsets. *Transplant Proc.* 1999;31(suppl 3A):25S-30S.
- Johnston A, Holt DW. Generic substitution for cyclosporine: what should we be looking for in new formulations. *Transplant Proc.* 1998;30:1652-3.