

## INFORME TECNICO DE EVALUACIÓN

# TACROLIMUS

**Liberación retardada**

Abril 2009

Servicio de Farmacia

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** tacrolimus liberación retardada.

**Indicaciones clínicas solicitadas:**

- Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores adultos de aloinjertos renales o hepáticos.
- Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos.

**Autores / Revisores:** Vicente Arocas y Amelia de la Rubia.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No.

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Dr. Llorente, Dra. Jimeno, Dr. González Soriano.

**Servicio:** Unidad de trasplante renal. Servicio de Nefrología.

**Justificación de la solicitud:** frente a tacrolimus convencional presenta una menor variabilidad intraindividual en los niveles sanguíneos de exposición al fármaco y una menor  $C_{max}$  (para una exposición sistémica similar) lo que podría relacionarse con una tendencia a mejorar el perfil de seguridad en aspectos como la nefrotoxicidad.

**Fecha recepción de la solicitud:** junio 2008.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** tacrolimus.

**Nombre comercial:** Advagraf Cápsulas duras de liberación prolongada.

**Laboratorio:** Astellas Pharma S.A.

**Grupo terapéutico:** L04AD. Inhibidores de la calcineurina.

**Vía de administración:** vía oral.

**Tipo de dispensación:** Diagnóstico Hospitalario. Visado de Inspección.

**Vía de registro:** procedimiento centralizado.

**Precauciones de conservación:** una vez abierto el blister de aluminio, consumir en un plazo máximo de un año.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por caps. (PVP + IVA)
Advagraf 0.5 mg cápsulas duras de liberación prolongada	30	658953	1.57 €
Advagraf 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada	30	658954	2.51 €
Advagraf 1 mg cápsulas duras de liberación prolongada	60	658956	2.42 €
Advagraf 5 mg cápsulas duras de liberación prolongada	30	658957	9.82 €

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### 4.1 Mecanismo de acción.

A nivel molecular, los efectos de tacrolimus parecen estar mediados por su unión a una proteína citosólica (FKBP12), que es la responsable de la acumulación intracelular del compuesto. El complejo FKBP12-tacrolimus se une de forma específica y competitiva a la calcineurina, inhibiéndola. Esto produce una inhibición dependiente de calcio de las vías de transducción de señales en las células T, lo que impide la transcripción de un grupo concreto de genes de linfocinas.

Tacrolimus es un potente agente inmunosupresor cuya actividad se ha demostrado en experimentos tanto *in vivo* como *in vitro*. En particular, tacrolimus inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del implante. Tacrolimus inhibe la activación de las células T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de las células T auxiliares, así como la formación de linfocinas (como las interleucinas 2, 3 y  $\gamma$ -interferón y la expresión del receptor de la interleucina-2).

#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas.

##### EMEA y AEMPS:

- Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores adultos de aloinjertos renales o hepáticos.
- Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos.

FDA: no autorizado.

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

**Profilaxis rechazo Trasplante renal:** de 0,20-0,30 mg/kg/día, administrada una vez al día por la mañana.

**Profilaxis rechazo Trasplante hepático:** de 0,10-0,20 mg/kg/día, administrada una vez al día por la mañana.

**Ajuste de dosis durante el periodo post-trasplante:** la dosis de Advagraf se reduce generalmente durante el periodo post-trasplante. La mejoría en el estado del paciente después del trasplante puede afectar la farmacocinética de tacrolimus y hacer necesarios posteriores ajustes de dosis.

##### Tratamiento del rechazo:

- Trasplante renal y hepático: En la conversión de otros inmunosupresores a Advagraf una vez al día, el tratamiento debe comenzar con la dosis oral inicial recomendada para el trasplante renal y hepático respectivamente para la profilaxis del rechazo del trasplante.
- Trasplante cardíaco: En pacientes adultos en los que el tratamiento se convierte a Advagraf, debe administrarse una dosis oral inicial de 0,15 mg/kg/día una vez al día por la mañana.
- Trasplante de otros aloinjertos: A pesar de que no existe experiencia clínica con Advagraf en pacientes trasplantados de pulmón, páncreas e intestino, se ha utilizado Prograf en pacientes con trasplantes pulmonares a una dosis oral inicial de 0,10 – 0,15 mg/kg/día, en pacientes con trasplante pancreático a una dosis oral inicial de 0,2 mg/kg/día, y en el trasplante intestinal a una dosis oral inicial de 0,3 mg/kg/día.

**Conversión de Prograf a Advagraf:** en los pacientes con trasplantes de aloinjertos que se encuentran en mantenimiento con una posología de Prograf cápsulas dos

veces al día, que precisen conversión a Advagraf administrado una vez al día, ésta se realizará en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total.

#### **Normas para la correcta administración.**

Se recomienda administrar la dosis diaria oral de Advagraf una vez al día por la mañana. Las cápsulas de liberación prolongada de Advagraf deben tomarse inmediatamente después de sacarlas del blíster. Advagraf debe administrarse con el estómago vacío o al menos una hora antes o 2-3 horas después de la ingesta de alimentos, para obtener la máxima absorción.

#### **Pacientes con alteraciones insuficiencia hepática.**

En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles valle en sangre dentro de los límites recomendados.

#### **Pacientes con insuficiencia renal.**

La función renal no afecta la farmacocinética de tacrolimus, por lo que generalmente no es necesario realizar ajustes de dosis. Sin embargo, debido al potencial nefrotóxico de tacrolimus, se recomienda vigilar cuidadosamente la función renal.

#### **Recomendaciones sobre la concentración diana de los niveles valle.**

La dosis debe basarse principalmente en las valoraciones clínicas de rechazo y tolerancia de cada paciente individual con la ayuda de la monitorización de los niveles valle de tacrolimus en sangre total, obtenidos con métodos de inmunoensayo. La relación entre los niveles valle de tacrolimus ( $C_{24}$ ) y la exposición sistémica ( $AUC_{0-24}$ ) es similar entre las dos formulaciones Advagraf y Prograf.

En la práctica clínica, los niveles valle en sangre total detectados deben estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardíaco durante el periodo postoperatorio temprano. Posteriormente, durante la terapia de mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml en los pacientes con trasplante hepático, renal y cardíaco.

### **4.4 Farmacocinética.**

**Absorción.** En el hombre se ha demostrado que tacrolimus es capaz de absorberse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. El tacrolimus disponible generalmente se absorbe rápido. Advagraf es una formulación de liberación prolongada de tacrolimus, que produce un perfil de absorción oral ampliado con un tiempo promedio hasta la  $C_{máx}$  de aproximadamente 2 horas.

Existe una importante correlación entre el AUC y los niveles valle en sangre en estado estacionario para Advagraf. Por este motivo, el control de los niveles valle en sangre proporciona una buena estimación de la exposición sistémica.

**Distribución.** En el plasma, se une principalmente (> 98,8%) a las proteínas del plasma, en particular a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida  $\alpha$ -1. La semivida de eliminación de tacrolimus es larga y variable. En individuos sanos, la semivida de eliminación en sangre es de aproximadamente 43 horas.

**Metabolismo.** Tacrolimus se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450-3A4.

**Excreción.** Tacrolimus se metaboliza casi por completo antes de la eliminación, siendo la bilis la vía principal de eliminación.

#### 4.5 Estudios farmacocinéticas en voluntarios sanos.

##### Estudio FG506-04-21.

**Table 5 Derived pharmacokinetic indices at steady-state**

Study FG-506-04-21 – 2 mg daily – n = 16

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max0→24</sub> (ng.mL)	AUC <sub>0→24</sub> (ng.h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
Prograf Day 10	1.0 (1 – 3)	6.1 (39.4)	70.7 (46.3)	40.8 (13.4)
MR4 Day 10	2.0 (1 – 5)	5.8 (37.6)	83.7 (35.2)	40.9 (12.6)

\* T<sub>max</sub> is median and range

##### Estudio FG-506-04-25.

**Table 6 Derived pharmacokinetic indices at steady-state**

Study FG-506-04-25 – 4 mg daily – n = 25

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max0→24</sub> (ng.mL)	AUC <sub>0→24</sub> (ng.h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
Prograf Day 10	1.0 (1 – 2)	14.9 (32.7)	160 (34.6)	37.6 (9.53)
MR4 Day 10	2.0 (1 – 3)	11.1 (31.6)	148 (32.9)	37.8 (8.78)

\* T<sub>max</sub> is median and range

#### 4.6 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con medicamentos similares		
Nombre	Advagraf	Prograf
Presentaciones	0.5 mg caps.duras 1 mg caps.duras 5 mg caps.duras	0.5 mg caps.duras 1 mg caps.duras 5 mg caps.duras 5 mg/mL ampollas
Posología en profilaxis conversión 1:1 (mg:mg)	Tx renal: 0.2-0.3 mg/kg c/24 h Tx hepático: 0.1-0.2 mg/kg c/24 h Tx cardíaco: <b>no indicación</b>	Tx renal: 0.10-0.15 mg/kg c/12 h Tx hepático: 0.05-0.10 mg/kg c/12 h Tx cardíaco: 0.037mg/kg c/12 h
Precio	0.5 mg: 1.57 € 1 mg 2.42 € 5 mg 9.82 €	0.5 mg: 1.57 € 1 mg 2.42 € 5 mg 9.82 €
Precio diario a PVP paciente de 70 Kg	Tx renal: 29.32 € - 41.7 € Tx hepático: 14.66 – 29.32 €	Tx renal: 29.32 € - 41.7 € Tx hepático: 14.66 – 29.32 €

#### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

En el informe de registro de la EMEA se presenta un EC pivotal fase III de no inferioridad en **trasplante renal** que compara Advagraf/MMF frente a Prograf/MMF y frente a Ciclosporina/MMF y dos estudios fase II en trasplante renal y en hepático respectivamente:

- *HT Silva et al. One-Year Results with Extended-Release Tacrolimus/MMF, Tacrolimus/MMF and Cyclosporine/MMF in De Novo Kidney Trasplant Recipients. America Journal of Transplantation 2007; 7: 595-608.*
- *Estudio FG-506E-12-01. Informe de Registro de la EMEA. No publicado.*
- *Estudio FG-506E-11-01. Informe de Registro de la EMEA. No publicado.*

**5.1 Ensayos clínicos pivotaes.**

HT Silva et al. One-Year Results with Extended-Release Tacrolimus/MMF, Tacrolimus/MMF and Cyclosporine/MMF in De Novo Kidney Trasplant Recipients. America Journal of Transplantation 2007; 7: 595-608.

**Diseño:** Fase III, multicéntrico, randomizado (1:1:1), abierto, comparativo, de no inferioridad.  
**Número de pacientes:** 638.  
**Tratamiento grupo activo:** **Tacrolimus XL** inicialmente 0.15-0.20 mg/kg/día (objetivo Cp= 7-16 ng/mL para los primeros 90 días postrasplante y 5-15 ng/mL después).  
**Tratamiento grupo control 1:** **Tacrolimus** inicialmente 0.075-0.10 mg/kg/12h (objetivo Cp= 7-16 ng/mL para los primeros 90 días postrasplante y 5-15 ng/mL después).  
**Tratamiento grupo control 2:** **Ciclosporina** inicialmente 4-5 mg/kg/12h (objetivo Cp 125-400 ng/mL para los primeros 90 días postrasplante y 100-300 ng/mL después).  
**Tratamiento inmunosupresor común:** basiliximab, 1ª dosis día 0 y 2ª dosis día 3-5, metilprednisolona o equivalente y Micofenolato de mofetilo 1 g/12h (se permitió dosis de 1.5/12h para raza negra).  
**Criterios de inclusión:** ≥12 años que recibieran un primer trasplante o un retrasplante renal.  
**Criterios de exclusión:** pacientes que hubieran recibido o recibieran un órgano distinto del riñón, recepción de un riñón de donante cadáver, donante con grupo sanguíneo incompatible, donante ≥ 60 años o riñón con isquemia fría ≥ 36h.  
**Variable principal:** fracaso del injerto después de un año definido como una variable compuesta por pérdida de eficacia, fallecimiento, retorno a diálisis durante más de 30 días, biopsia que confirme el rechazo agudo o pérdida de seguimiento.  
**Variabes secundarias:** supervivencia a un año, permanencia del injerto a un año, incidencia de rechazo agudo, periodo de tiempo hasta el rechazo...  
**Tipo de análisis:** Por intención de tratar modificado (todos los pacientes randomizados que hubieran recibido al menos una dosis).  
**Criterio de no inferioridad:** margen del 10%.

Variable principal	Prograf (N=212)	Advagraf (N=214)	Ciclosporina (N=212)
<b>Fracaso del tratamiento</b>	32 (15.1%)	30 (14.0%)	36 (17.1%)
Fallecimientos	9	3	5
Fallo del injerto	9	5	4
Biopsia que confirma el rechazo agudo	16	22	29
Pérdida de seguimiento	4	3	1

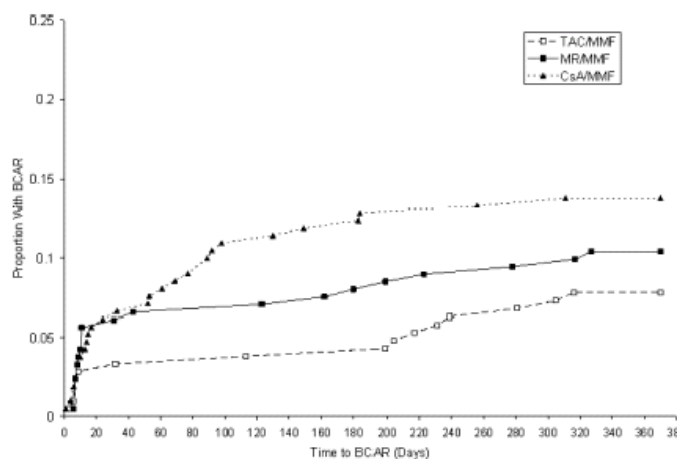
**Advagraf/MMF** fue **no inferior** a **Ciclosporina/MMF** en supervivencia a un año, supervivencia del injerto e incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia.

**Prograf/MMF** fue **no inferior** a **Ciclosporina/MMF** en supervivencia a un año, supervivencia del injerto y **superior** a Ciclosporina/MMF en incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia.

**Advagraf/MMF** fue **no inferior** a **Prograf/MMF** en supervivencia a un año, supervivencia del injerto e incidencia de rechazo agudo confirmado por biopsia.

En la **figura 3** se muestra el tiempo transcurrido hasta el primer rechazo agudo confirmado por biopsia.

**Figure 3: Kaplan-Meier estimate of time to occurrence of first biopsy-confirmed acute rejection.** XL: tacrolimus extended-release formulation; TAC = tacrolimus twice-a-day formulation; CsA = cyclosporine microemulsion; MMF = mycophenolate mofetil; BCAR = biopsy confirmed acute rejection. Kaplan-Meier plot of BCAR censored at time of last follow-up.



En la figura 2 se muestra el porcentaje de pacientes con niveles plasmáticos dentro del objetivo en cada una de las visitas.

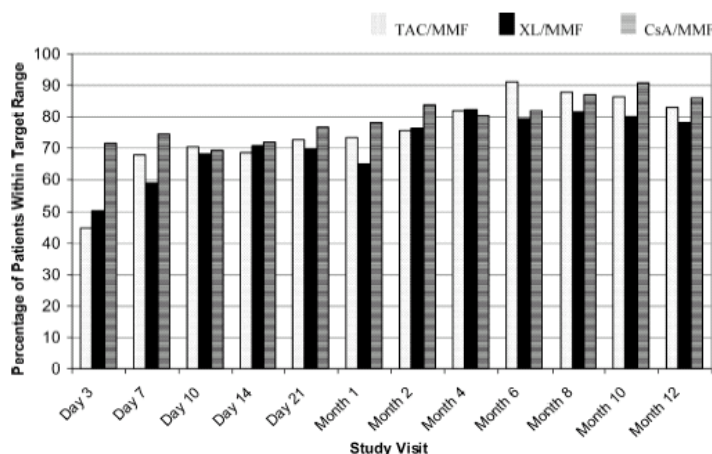


Figure 2: Percentage of patients within the target study drug trough concentration range by visit. XL: tacrolimus extended-release formulation; TAC = tacrolimus twice-a-day formulation; CsA = cyclosporine microemulsion; MMF = mycophenolate mofetil.

**Conclusiones.**

Con los resultados de este ensayo se confirma la equivalencia en cuanto a eficacia de Advagraf y Prograf en profilaxis de rechazo en trasplantados renales *de novo*.

**Validez interna.**

Las dosis de advagraf y prograf son equivalentes y coinciden con las recomendadas en la ficha técnica.

El ensayo no es ciego, aunque debido al tipo de variables (muerte, rechazo...) no se considera relevante.

**RESULTADOS A 2 AÑOS.**

Estos resultados no han sido publicados. Se presentaron como comunicación en el American Transplant Congress de 2007.

Variables a 2 años	Prograf	Advagraf	Ciclosporina
Biopsia que confirma el rechazo agudo	11.1%	12.9%	16.6%
Rechazo agudo clínicamente tratado	13.7%	21.5%	23.1%
Uso de anticuerpos antilinfocíticos	4.2% (p=0.015)	4.2% (p=0.014)	10.4%
Media de Creatinina sérica	1.52	1.43	1.50
Media de aclaramiento de creatinina	55.2	58.0	54.9
Media de colesterol	177.2	182.2	186.9
Media de LDL-colesterol	102.7	95.8	100.7
% pacientes con hipolipemiantes	49.0% (p=0.036)	48.4% (p=0.023)	62.1%
Discontinuación por cualquier causa	20.3%	19.2%	34.9%
Discontinuación por rechazo	0.5% (p<0.0001)	0.9% (p<0.0002)	7.5%

p comparadas con ciclosporina.

Estudio **FG-506E-12-01**. Informe de Registro de la EMEA. No publicado.

**Diseño:** Fase II, multicéntrico, randomizado, abierto.  
**Número de pacientes:** 119.  
**Criterios de inclusión:** pacientes adultos trasplantados **renales**.  
**Criterios de exclusión:** se excluyeron los pacientes con historia de anterior pérdida del injerto por rechazo dentro del año anterior o con panel de anticuerpos reactivo (PRA) > 50%.



**Tratamiento grupo activo:** Tratamiento inmunosupresor basado en MR4 (tacrolimus de liberación retardada) vs tratamiento inmunosupresor basado en Prograf.  
**Variabes:** Pérdida del injerto, rechazo agudo confirmado por biopsia, supervivencia del injerto a la semana 6.

Variabes	MR4 (N=60)	Prograf (N=59)	RAR
Rechazo agudo confirmado con biopsia	8 (13.3%)	9 (15.3%)	1.4 (-11 a +14)
Pérdida del injerto	1 (1.7%)	2 (3.4%)	1.7 (-7 a +4)
<b>Estimaciones de Kaplan-Meier a la semana 6</b>			
Supervivencia del injerto estimada	98.3%	93.1%	5.2 (-2 a +12)
Ausencia de rechazo agudo confirmado con biospsia	86.2%	83.1%	3.1 (-9 a +16)

Estudio fase II, abierto y no publicado. Los datos que se disponen han sido obtenidos de la discusión científica de la EMEA.

Se demuestra la equivalencia a corto plazo de las dos formulaciones en la profilaxis de rechazo agudo en trasplantados de riñón.

Se incluyeron 6 pacientes **re-trasplantados** (al menos un año antes de la randomización) y 15 con **PRA>0%** (pero <50%) con estos resultados.

	Number of patients					
	MR4			Prograf		
	N	BCAR	Graft loss	N	BCAR	Graft loss
<b>Total</b>	60	8 (13.3)	1 (1.7)	59	9 (15.3)	2 (3.4)
<b>Re-transplant</b>	4	0	0	2	0	0
<b>PRA &gt; 0%</b>	10	0	0	5	2 (40.0)	0
<b>Re-transplant or PRA &gt; 0%</b>	11	0	0	7	2 (28.6)	0

En este subgrupo de pacientes de alto riesgo no hubo ninguna pérdida del injerto ni fallecimiento con ninguno de los dos tratamientos, aunque en el grupo de prograf si que hubo un 28.6% de pacientes con rechazo agudo confirmado por biopsia, aunque no fue estadísticamente significativo por lo reducido de la muestra.

Estudio **FG-506E-11-01**. Informe de Registro de la EMEA. No publicado.

**Diseño:** Fase II, multicéntrico, randomizado, abierto.  
**Número de pacientes:** 129.  
**Criterios de inclusión:** pacientes de entre 18 y 65 años trasplantados **hepaticos**.  
**Tratamiento grupo activo:** Tratamiento inmunosupresor basado en MR4 (tacrolimus de liberación retardada) vs tratamiento inmunosupresor basado en Pograf.  
**Variable principal:** AUC<sub>0-24</sub> de tacrolimus en el día 1, día 14 y semana 6.  
**Variabes secundarias:** rechazo agudo confirmado por biopsia.

Variable principal	MR4 (N=45)	Prograf (N=32)	Ratio (90% IC)
D1 AUC <sub>0-24</sub> *	145.95	462.82	55.3% (36.9 73.8)
D1 C <sub>max</sub> **	10.59	19.75	53.6% (39.4 a 67.8)
D14 AUC <sub>0-24</sub>	324.19	286.99	113.05% (98.6 a 127.4)
D14 C <sub>max</sub>	25.65	25.07	102.8% (84.2 a 120.5)
D42 AUC <sub>0-24</sub>	364.28	301.1	121.0% (89.0 a 113.7)
D42 C <sub>max</sub>	29.2	28.25	102.4% (87.8 a 117.0)

\*AUC=ng.h/mL \*\*C<sub>max</sub>=ng/mL

La dosis media de MR4 se incrementó de 0.118 mg/kg el día 1 a 0.221 mg/kg el día 14, y la dosis media de Prograf se incrementó de 0.112 mg/kg en el día 1 a 0.176 mg/kg en el día 14.

Los niveles plasmáticos en los pacientes recién trasplantados fueron mayores con Prograf, pero a partir del día 4 ya fueron comparables.

Como **variable secundaria** se evaluó el rechazo agudo confirmado por biopsia (BCAR). Durante las **dos primeras semanas** hubo 11 BCAR en cada uno de las dos ramas (17.7% para prograf y 16.4% para MR4).

Globalmente también hubo una proporción similar de pacientes con rechazo agudo y con rechazo agudo confirmado por biopsia en los dos grupos:

Table 17 Main Efficacy Results – Study FG-506-11-01

	MR4 (N=67)	Prograf (N=62)
<b>Incidence</b>	<b>Patients (%)</b>	
Acute rejection	19 (28.4)	18 (29.0)
Biopsy-confirmed acute rejection	18 (26.9)	17 (27.4)
<b>Kaplan-Meier Estimate</b>	<b>% of Patients</b>	
Freedom from acute rejection	68.4	67.5
Freedom from biopsy-confirmed acute rejection	70.1	68.8
Patient survival	98.4	98.1
Graft survival	96.9	93.3

Se llega a la conclusión de que ambas formulaciones son equivalentes, pero se debe tener especial precaución en el post-trasplante inmediato, donde sí hay diferencias en el  $AUC_{0-24}$  y  $C_{max}$  de ambas formulaciones.

## 5.2 Ensayos clínicos farmacocinéticos de bioequivalencia.

### • En trasplante renal.

Alloway R et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from trice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. Transplantation Proceedings. 2005; 37: 867-70.

**Diseño:** Fase II, multicéntrico, abierto, con diseño cruzado.

**Número de pacientes:** 70 (67 completaron el estudio).

**Criterios de inclusión:** pacientes de entre 18 y 65 años, trasplantados al menos 6 meses antes, con función renal estable y en tratamiento con dosis estables de Prograf más de dos semanas antes del reclutamiento.

**Criterios de exclusión:** pacientes que hubieran recibido cualquier fármaco que interfiera en el metabolismo del tacrolimus, pacientes con rechazo en los 90 días previos o pacientes que hubieran requerido terapia biológica frente al rechazo en los últimos 6 meses.

**Tratamiento grupo activo:** los pacientes recibían prograf dos veces al día hasta el día 7. A continuación, los mismos pacientes recibían la misma dosis diaria de tacrolimus de liberación retardada (LR) una vez al día.

**Variable principal:** Se obtenían los parámetros farmacocinéticos de los días 1 y 7 (prograf) y 8, 14 y 21 (tacrolimus de liberación retardada).

**Equivalencia:** ratio IC90% Tacrolimus LR/Prograf (80%, 125%).

Variables	Media Advagraf	Media Prograf	Ratio advagraf/prograf (IC 90%)
$C_{max}$ (ng/mL)	13.5	15.3	88.15% (82.69 a 93.96)
$AUC_{0-24}$ (ng.h/mL)	192.3	202.5	94.97% (90.72 a 99.41)
$C_{min}$ (ng/mL)	5.7	6.6	87.2% (82.72 a 91.93)



La dosis media de prograf a los días 1 y 7 fue  $5.8 \pm 3.5$  mg, y la mediana fue 5.0 para ambos días, con un rango de 1 a 19 mg.

La dosis media de advagraf en los días 8, 14 y 21 fue  $5.8 \pm 3.5$  mg;  $5.9 \pm 3.3$  mg y  $6.1 \pm 3.5$  mg respectivamente. La dosis mediana fue 5.0 mg para el día 8 y 6.0 para los días 14 y 21.

#### Conclusión:

Los parámetros farmacocinéticos de tacrolimus de liberación retardada son equivalentes a los de Prograf después de la conversión mg a mg de Prograf dos veces al día a Tacrolimus LR una vez al día.

- **En trasplante hepático.**

Florman S et al. Conversion of stable liver transplant recipients from trice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. Transplantation Proceedings. 2005; 37: 1211-13.

**Diseño:** Fase II, multicéntrico, abierto, con diseño cruzado.

**Número de pacientes:** 70 (62 completaron el estudio).

**Criterios de inclusión:** pacientes de entre 18 y 65 años, trasplantados al menos 6 meses antes, con función hepática y renal estable y en tratamiento con dosis estables de Prograf más de dos semanas antes del reclutamiento.

**Criterios de exclusión:** pacientes que hubieran recibido cualquier fármaco que interfiera en el metabolismo del tacrolimus, pacientes con rechazo en los 90 días previos o pacientes que hubieran requerido terapia biológica frente al rechazo en los últimos 6 meses.

**Tratamiento grupo activo:** los pacientes recibían prograf dos veces al día hasta el día 14 y después desde el día 29 al 42. A continuación, los mismos pacientes recibían la misma dosis diaria de tacrolimus de liberación retardada (LR) una vez al día desde el día 15 al 28 y desde el 43 al 56).

**Variable principal:** Se obtenían los parámetros farmacocinéticos de los días 14, 28, 42 y 56.

**Equivalencia:** ratio IC90% Tacrolimus LR/Prograf (80%, 125%).

Variables	Media Advagraf	Media Prograf	Ratio advagraf/prograf (IC 90%)
AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/mL)	199.0	176.6	88.79 % (85.42 a 92.29)

La dosis media de prograf a los días 14 y 42 fue  $5.2 \pm 3.48$  mg y  $5.3 \pm 3.36$  mg respectivamente, y la mediana fue 4.0 mg para ambos días, con un rango de 1 a 18 mg para el día 14 y de 2 a 18 mg para el día 42.

La dosis media de tacrolimus LR en los días 28 y 56 fue  $5.2 \pm 3.41$  mg y  $5.3 \pm 3.36$  mg respectivamente. La dosis mediana fue 4.0 mg para para ambos días, con un rango de 1 a 18 mg para el día 28 y de 2 a 18 mg para el día 56.

#### Conclusión:

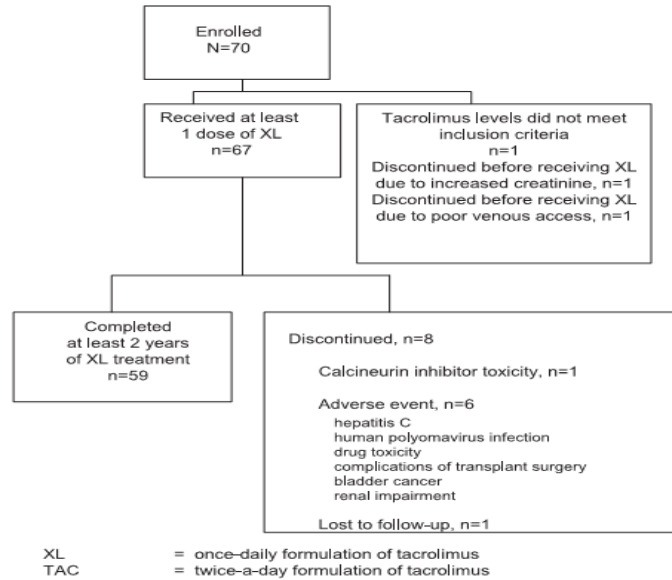
Los parámetros farmacocinéticos de tacrolimus de liberación retardada son equivalentes a los de Prograf después de la conversión mg a mg de Prograf dos veces al día a Tacrolimus LR una vez al día.

### 5.3. Estudios no comparativos.

Con los pacientes incluidos en los dos ensayos de bioequivalencia se realizaron dos estudios no comparativos de eficacia y seguridad a dos años:

Alloway R et al. Two years postconversion from a Prograf-based regimen to a once-daily Tacrolimus extended-release formulation in stable kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2007; 83 (12): 1648-51.

Estudio no comparativo de seguimiento de los pacientes trasplantados renales que convirtieron su tratamiento con Prograf en Advagraf.



**FIGURE 1.** Patient disposition.

Dos años después de la conversión a Advagraf:

Supervivencia	100%
Supervivencia del injerto	98.5%
Incidencia de rechazo confirmado por biopsia	6.0%
Incidencia de rechazo múltiple	1.5%

La utilización de Advagraf no sugiere un aumento del riesgo de efectos adversos en relación al tratamiento con Prograf. La incidencia de diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión, disfunción hepática fue coincidente con la observada con Prograf.

Los efectos adversos graves que aparecieron en más de un paciente fueron: celulitis (tres, 4.5%), poliomavirus (dos, 3%), pielonefritis (dos, 3%), infección del tracto urinario (dos, 3%), aumento de creatinina en sangre (dos, 3%) y fallo renal agudo (tres, 4.5%). Este estudio confirma que el uso de tacrolimus de liberación retardada una vez al día es tan seguro como el uso de tacrolimus convencional dos veces al día, manteniendo las mismas técnicas de monitorización utilizadas clásicamente.

Florman S et al. Once-daily Tacrolimus extended release formulation: experience at 2 years postconversion from a Prograf-based regimen in stable liver transplant recipients. *Transplantation*. 2007; 83 (12): 1639-42.

Estudio no comparativo de seguimiento de los pacientes trasplantados hepáticos que convirtieron su tratamiento con Prograf en Advagraf.

Dos años después de la conversión a Advagraf:

Supervivencia	98.6%
Supervivencia del injerto	98.6%
Incidencia de rechazo confirmado por biopsia	5.8%

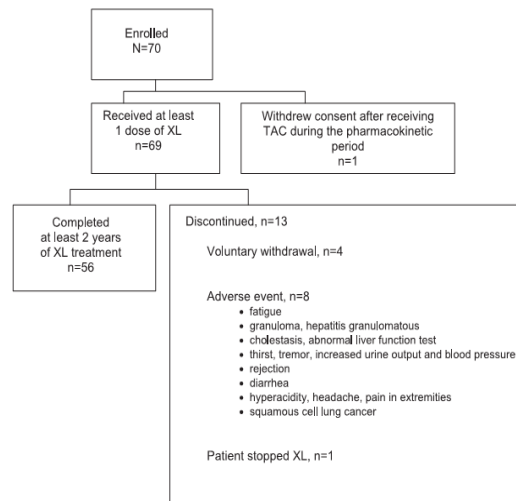


FIGURE 1. Patient disposition.

XL = once-daily formulation of tacrolimus  
TAC = twice-a-day formulation of tacrolimus

La utilización de Advagraf no sugiere un aumento del riesgo de efectos adversos en relación al tratamiento con Prograf. La incidencia de diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión, disfunción hepática fue coincidente con la observada con Prograf.

Los efectos adversos graves que aparecieron en más de un paciente fueron: fiebre (cuatro, 6%), hernia incisional (cuatro, 6%), colangitis (dos, 3%), colestasis (dos, 3%), diarrea (dos, 3%), influenza (dos, 3%) y neumonía (dos, 3%).

Este estudio confirma que no hay pérdida de efectividad ni aumento del riesgo de sufrir efectos adversos cuando se produce el paso de tacrolimus convencional a tacrolimus de liberación retardada.

#### 5.4. Revisiones sistemáticas.

Sarah A and Caroline M Perry. Tacrolimus once-daily formulation in the prophylaxis of transplant rejection in renal or liver allograft recipients. *Drugs* 2007; 67 (13): 1931-43.

##### Conclusiones de los autores:

“Tacrolimus oral de liberación retardada una vez al día proporciona una exposición a tacrolimus equivalente en términos generales a la proporcionada por el tacrolimus oral convencional administrado cada 12 horas, tanto en pacientes estables ya trasplantados de riñón o hígado como en trasplantados *de novo*. La tolerabilidad de ambos también parece ser similar. La formulación de liberación retardada ofrece la ventaja de administrarse una vez al día, frente a la administración dos veces al día del resto de formulaciones de inhibidores de la calcineurina.”

Chisholm MA and Matthew D Middleton. Modified-release tacrolimus. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2006; 40: 270-5.

##### Conclusiones de los autores:

“Los estudios demuestran que MR-4 tiene un perfil farmacocinético similar a tacrolimus en voluntarios sanos, trasplantados renales y trasplantados hepáticos. También se ha demostrado eficacia y seguridad similar. Los datos sugieren que los niveles plasmáticos objetivo de MR-4 y tacrolimus son similares y que es segura la conversión 1:1 de tacrolimus dos veces al día a MR-4 una vez al día. La administración de MR-4 una vez al día supone una ventaja frente al resto de inhibidores de la calcineurina en la prevención del rechazo agudo. Sin embargo, son necesarios estudios de adherencia para confirmar si existen beneficios clínicos y económicos.”

## 5.5. Opiniones de Fuentes independientes.

All Wales Medicines Strategy Group. February 2008.

Advagraf no ha sido aprobado para su uso dentro de Gales debido a los defectos encontrados en el estudio coste-efectividad presentado.

Todo el análisis económico estaba basado en la asunción de que la adherencia de tacrolimus dos veces al día era del 77.7% y la de tacrolimus una vez al día de 89.1%. El odds ratio estimado de pérdida del injerto en no adherentes frente a adherentes era de 7.1. Estas asunciones no han sido confirmadas y eran la clave de la relevancia y credibilidad del modelo. En ningún ensayo la adherencia era una variable medida. Además, el análisis del impacto de la adherencia ignora el uso de medicación concomitante administrada dos veces al día.

Por otro lado, el comité recuerda que la patente de Prograf expira en 2009, y que es posible que estén disponibles medicamentos genéricos más baratos.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos en los EC.

Al ser la misma molécula, los efectos adversos de Prograf y Advagraf son similares. En la siguiente tabla se muestran los registrados en el ensayo de Silva et al. con una diferencia >5% o significativos:

Efecto Adverso	Grupo Prograf (n=212)	Grupo MR4 (n=214)	p
Cualquier EA	212 (100%)	214 (100%)	
Estreñimiento	76 (35.8%)	89 (41.6%)	NA
Dolor abdominal	2 (0.9%)	10 (4.7%)	0.0359
Complicaciones en el lugar de la incisión	60 (28.3%)	44 (20.6%)	NA
Disfunción del injerto	50 (23.6%)	39 (18.2%)	NA
Infecciones del tracto urinario	54 (25.5%)	34 (15.9%)	0.0166
Gastroenteritis	1 (0.5%)	14 (6.5%)	0.0008
Fatiga	23 (10.8%)	34 (15.9%)	NA
Parestesia	3 (1.4%)	12 (5.6%)	0.0320
Tos	27 (12.7%)	16 (7.5%)	NA

En la tabla 25 se muestran los efectos adversos graves que aparecieron en este mismo estudio:

Table 25 Study 02-0-158: Summary of most frequently reported treatment-emergent serious adverse events considered to be related to primary study drug

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Treatment Group		
	Prograf/MMF (n = 212)	MR4/MMF (n = 214)	Neoral/MMF (n = 212)
<b>All Systems</b>			
Any Adverse Event	49 (23.1%)	45 (21.0%)	45 (21.2%)
<b>Infections and Infestations</b>			
Cytomegalovirus Infection	9 (4.2%)	5 (2.3%)	5 (2.4%)
Human Polyomavirus Infection	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Sepsis	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Urosepsis	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	0 (0.0%)	4 (1.9%)	0 (0.0%)
Urinary Tract Infection	0 (0.0%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>			
Diabetes Mellitus	2 (0.9%)	5 (2.3%)	2 (0.9%)
Hyperglycaemia	2 (0.9%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)
<b>Injury, Poisoning, and Procedural Complications</b>			
Therapeutic Agent Toxicity	4 (1.9%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Graft Dysfunction	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
<b>Investigations</b>			
Blood Creatinine Increased	7 (3.3%)	4 (1.9%)	6 (2.8%)
<b>Renal and Urinary Disorders</b>			
Renal Failure Acute	1 (0.5%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
<b>Blood and Lymphatic System Disorders</b>			
Anaemia	3 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)

## 6.2 Precauciones de empleo en casos especiales.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a tacrolimus o a otros macrólidos o a alguno de los excipientes.

## 6.3 Interacción con otros medicamentos.

El tacrolimus se metaboliza a través de la CYP3A4 hepática. También existe evidencia de metabolismo gastrointestinal a través del CYP3A4 de la pared intestinal. El uso concomitante de medicamentos o preparados a base de plantas conocidas por inhibir o inducir CYP3A4 puede afectar al metabolismo de tacrolimus y, por lo tanto, elevar o disminuir su nivel sanguíneo. Por ello, se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se utilizan de forma concomitante sustancias con potencial de alterar el metabolismo de CYP3A4, y ajustar de forma apropiada la dosis de tacrolimus para mantener una exposición similar de tacrolimus.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1 Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Advagraf	Prograf
<b>Precio unitario PVL+IVA</b>	0.5 mg: 1.57 € 1 mg 2.42 € 5 mg 9.82 €	0.5 mg: 1.57 € 1 mg 2.42 € 5 mg 9.82 €
<b>Posología</b>	<b>Tx renal:</b> 0.2-0.3 mg/kg c/24h <b>Tx hepático:</b> 0.1-0.2 mg/kg c/24h	<b>Tx renal:</b> 0.10-0.15 mg/kg c/12 h <b>Tx hepático:</b> 0.05-0.10 mg/kg c/12h <b>Tx cardíaco:</b> 0.037mg/kg c/12 h
<b>Precio diario a PVP paciente de 70 Kg</b>	<b>Tx renal:</b> 29.32 € - 41.7 € <b>Tx hepático:</b> 14.66 – 29.32 €	<b>Tx renal:</b> 29.32 € - 41.7 € <b>Tx hepático:</b> 14.66 – 29.32 €
<b>Coste anual</b>	<b>5.351 €- 15.220 €</b>	<b>5.351 €- 15.220 €</b>
<b>Coste incremental respecto a la terapia de referencia</b>	=	=

### 7.2 Situación en nuestro Centro.

Durante 2008 se consumieron en nuestro centro:

- Cápsulas 0.5 mg: 3.570.
- Cápsulas 1 mg: 28.036.
- Cápsulas 5 mg: 4.369.
- Ampollas 5 mg: 226.
- Gasto total de tacrolimus: 100.043 €.

El precio por mg es de Advagraf es idéntico al de Prograf, por lo que su inclusión no tendría ninguna repercusión en este momento en nuestro centro.

Sin embargo, la patente de Prograf vence este año, por lo que es posible que en breve aparezcan en el mercado medicamentos genéricos más económicos.

En la resolución de 12 de noviembre de 2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios, tacrolimus se incluyó en el anexo I de principios activos de estrecho margen terapéutico no sustituibles. Esto supone que los tratamientos que se inicien en los hospitales deben ser respetados en Atención Primaria, por lo que el producto incluido en Guía Farmacoterapéutica será, en gran parte, el que se prescriba para su tratamiento ambulatorio.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

- Advagraf (tacrolimus liberación retardada) y Prograf comparten las mismas indicaciones (a excepción de trasplante cardíaco que solo es indicación de Prograf).
- La vía intravenosa siempre deberá proveerse desde Prograf que se utiliza tras el trasplante inmediato.
- Advagraf, al formularse como cápsulas duras, tarda más tiempo en alcanzar la  $C_{max}$  que Prograf: 1.0 h (1-2) frente a 2.0 h (1-3), y alcanza picos de  $C_{max}$  menores (14.9 vs 11.1 ng/mL), por lo que puede administrarse una vez al día en lugar de cada 12 horas. Sin embargo, se debe tener especial precaución en el post-trasplante inmediato, donde hay diferencias en el  $AUC_{0-24}$  y  $C_{max}$  de ambas formulaciones.
- En trasplante renal, Advagraf ha demostrado no ser inferior a Prograf/MMF ni a Ciclosporina/MMF en un ensayo abierto fase III (resultados al año y a los dos años).
- En dos EC fase II abiertos no publicados se ha demostrado la equivalencia terapéutica de las dos formulaciones en trasplante renal y hepático.
- En otros dos EC se ha demostrado la bioequivalencia farmacocinética de ambas formulaciones en trasplantados hepáticos y renales.
- La seguridad tras dos años de seguimiento es similar entre ambos.
- La adherencia no ha sido una variable estudiada en ninguno de los EC con Advagraf.
- El coste de ambos medicamentos es idéntico.

### 8.3 Conclusiones.

- Advagraf tiene un perfil **farmacocinético** similar a tacrolimus en voluntarios sanos, trasplantados renales y trasplantados hepáticos. No tiene la indicación en trasplante cardíaco.
- También se ha demostrado **eficacia** y **seguridad** similar.
- La administración de Advagraf una vez al día supone **sólo teóricamente** una ventaja frente al resto de inhibidores de la calcineurina. Son necesarios estudios de **adherencia** para confirmar si existen realmente beneficios clínicos y económicos.
- La patente de Prograf vence este año, por lo que es posible que en breve aparezcan en el mercado medicamentos **genéricos** más económicos que tendrían un impacto importante en Atención Primaria.



#### 8.4 Propuesta de inclusión.

Se propone clasificar la solicitud con criterio **C2: SE INCLUYE COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO sólo para las indicaciones propuestas de trasplante hepático y renal.**

**A valorar la repercusión en Atención Primaria si se decide elegirlo.**

El medicamento es de eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. No aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas de gestión. Por lo tanto, el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

#### 9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Advagraf®.
2. Ficha técnica Prograf®.
3. Micromedex. Healthcare series. <http://www.thomsonhc.com/>
4. EMEA: scientific discussion. ([www.emea.europa.eu/index](http://www.emea.europa.eu/index)).
5. Resolución 12 de noviembre de 2008. En BOE 284 de 25 de noviembre de 2008: 47112.
6. HT Silva et al. One-Year Results with Extended-Release Tacrolimus/MMF, Tacrolimus/MMF and Cyclosporine/MMF in De Novo Kidney Trasplant Recipients. *America Journal of Transplantation* 2007; 7: 595-608.
7. Alloway R et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from trice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37: 867-70.
8. Florman S et al. Conversion of stable liver transplant recipients from trice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37: 1211-13.
9. Alloway R et al. Two years postconversion from a Prograf-based regimen to a once-daily Tacrolimus extended-release formulation in stable kidney transplant recipients. *Tansplantation*. 2007; 83 (12): 1648-51.
10. Florman S et al. Once-daily Tacrolimus extended release formulation: experience at 2 years postconversion from a Prograf-based regimen in stable liver transplant recipients. 2007; 83 (12): 1639-42.
11. Sarah A and Caroline M Perry. Tacrolimus once-daily formulation in the prophylaxis of transplant rejection in renal or liver allograft recipients. *Drugs* 2007; 67 (13): 1931-43.
12. Chisholm MA and Matthew D Middleton. Modified-release tacrolimus. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2006; 40: 270-5.