

Evaluatie van de commentaren en van het antwoord van de aanvrager op de door de CTG gestelde vragen in het D60 rapport

De farmacokinetische studies in geconverteerde patiënten tonen een duidelijke intra- en inter-subject variabiliteit. Welke zijn de algemene verschillen tussen Prograf en Advagraf, de uitleg hiervoor en de consequenties voor de patiënten?

a) Farmacokinetische eigenschappen van tacrolimus

Tacrolimus is een molecule met een sterke inter- en intra-individuele variabiliteit, die gezien het nauwe therapeutische venster nauwkeurig dient getitreerd te worden in het bloed.

De absorptie en orale biologische beschikbaarheid is zeer laag (~25%), met een negatieve impact op de snelheid en de mate van absorptie bij inname van voedsel.

In de darm wordt tacrolimus echter snel (maar onvolledig) geabsorbeerd, met een Tmax van 1-2 uur.

Naast metabolisatie in de lever door CYP3A4 isoenzymes, bestaat er ook metabolisatie in de intestinale mucosa door CYP3A4 isoenzymes en P-glycoproteïnen.

Het belang van deze intestinale metabolisatie is het meest uitgesproken bij patiënten met een sterk versnelde intestinale transitietijd (eg. diarree), waarbij, door de korte intestinale interactie en metabolisatietijd, een hogere serum C_0 (= dalwaarde = de nuchtere waarde 12 uur na de laatste inname) kan worden vastgesteld voor een zelfde hoeveelheid ingenomen product.

b) Titratie van de dosis tacrolimus bij getransplanteerde patiënten

Vermits er geen uniform dosis-antwoord bestaat tussen de patiënten onderling met betrekking tot de mg/kg toediening van tacrolimus en de resulterende C_0 waarde, dient dit steeds voor elke patiënt afzonderlijk empirisch te worden bepaald.

Omwille van de zeer goede correlatie ($R^2 \sim 0,9$) tussen de AUC_{0-24h} en de C_0 waarde worden de patiënten in de klinische praktijk getitreerd op deze C_0 waarde.

In functie van het type orgaan en de tijd na de transplantatie zal de streefwaarde voor de C_0 echter variëren, zoals beschreven in de wetenschappelijke bijsluiter van Prograf en Advagraf (vb. 10-20 ng/ml in de initiële fase na niertransplantatie en 5-15 ng/ml in de onderhoudsfase).

De exacte streefwaarde is echter ook functie van de concomitante immunosuppressieve medicatie, het immunologisch profiel van de patient en de donor en de mogelijke bijwerkingen.

c) Circadiaanse variabiliteit in de farmacokinetiek van tacrolimus in een BID (Prograf) regime

Tacrolimus is een molecule met duidelijke chronofarmacologische eigenschappen, anders gezegd, de serumconcentraties na de ochtendinname zijn niet noodzakelijk identiek voor eenzelfde dosis als die na de avondinname.

Uit klinisch onderzoek blijkt dit effect door een lagere C_{max} en langere T_{max} voor de avondinname in vergelijking met de ochtendinname, waardoor de C_0 waarde na de vorige avondinname hoger zal zijn de volgende dag (langere T_{max} en dus tragere afname van de eliminatiecurve in steady state) in vergelijking met C_0 waarde na de ochtendinname.

Deze variabiliteit zal een constante tacrolimus serumspiegel niet ten goede komen bij een BID regime, en bijgevolg de titratie bemoeilijken, waardoor de patiënten op regelmatige basis een C_0 bepaling dienen te ondergaan (meer frequent na dosisaanpassingen).

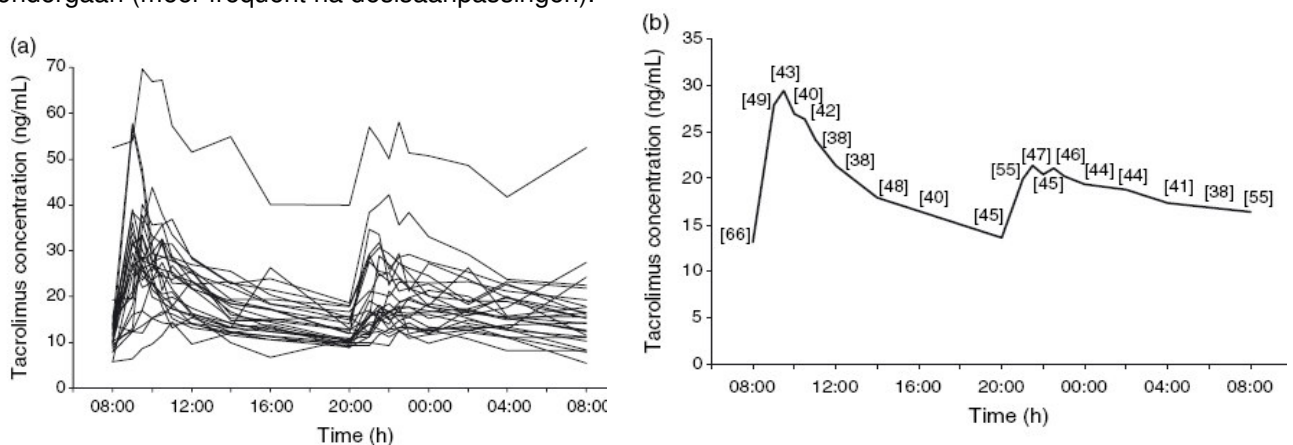


Figure 1 Individual (a) and mean (b) concentration-time curves of tacrolimus from 26 kidney transplant recipients at day 7 after a.m. and p.m. dosing. %CV for each time point is shown in brackets.

d) **Impact van de circadiaanse farmacokinetische variabiliteit bij een tacrolimus BID (Prograf) en QD (Advagraf) regime**

Vermits Advagraf slechts eenmaal daags in de ochtend op een nuchtere maag dient te worden ingenomen, zal er geen negatieve invloed zijn van de meer variable avondabsorptie zoals geobserveerd bij BID regime. Hierdoor zou de interpatient variabiliteit van Advagraf minder uitgesproken dienen te zijn, door minder fluctuaties bij de C_0 bepalingen in steady state condities (onderhoudsbehandeling) bij getransplanteerde patiënten. Hierdoor zouden op termijn minder frequente C_0 bepalingen nodig kunnen zijn bij gestabiliseerde patiënten.

Een minder fluctuerende serumwaarde zal eveneens een positief farmacodynamisch effect hebben, met een constantere lymfocyttaire inhibitie.

Wat betreft de intra-patient variabiliteit speelt dit gegeven in mindere mate, gezien de orale biologische beschikbaarheid, de intestinale en hepatische metabolisatie door fysiologische en pharmacogenetische processen wordt bepaald, welke verschillend zijn voor de patiënten onderling.

Wel zou men kunnen verwachten hier ook minder variabiliteit te vinden bij Advagraf behandelde patiënten, vermits de meer variable avondopname niet zal meespelen in de bepaling van de biologische beschikbaarheid, en de spreiding van de intra-patient variabiliteit kleiner zou kunnen zijn.

Door de intra-patient verschillende biologische beschikbaarheid (mg/kg versus C_0 ratio) zal er echter nog steeds een op effectieve bloedserumwaarden (C_0) gebaseerde dosis-respons titratie dienen te gebeuren, en dit zowel voor Prograf als voor Advagraf.