



**CONSIDERAZIONI SULL'USO DEGLI
IMMUNOSOPPRESSORI EQUIVALENTI
DOPO TRAPIANTO D'ORGANO SOLIDO**

Introduzione

I pazienti portatori di un trapianto d'organo solido (*rene, fegato, cuore, polmone, pancreas, intestino*) devono assumere quotidianamente farmaci immunosoppressori per la prevenzione del rigetto acuto e cronico.

L'uso di questi farmaci ha rappresentato, e rappresenta tutt'ora, uno degli aspetti più complessi della gestione clinica del post-trapianto. Infatti, un loro impiego non corretto può aumentare da un lato l'incidenza di rigetti acuti e cronici, dall'altro, il rischio di morbilità e mortalità per infezioni, neoplasie, malattie cardiovascolari e tossicità renale (1).

Lo stretto *intervallo terapeutico* che contraddistingue l'uso di questi farmaci (inteso come facilità di passare da una condizione di tossicità ad una di sottodosaggio), ha stimolato numerosi studi di farmacocinetica, di farmacodinamica e clinici, con lo scopo di individuare le modalità di impiego più efficaci e più sicure.

Questi studi, iniziati nel 1980 con la Ciclosporina (CsA), sono continuati poi con il Tacrolimus (*Prograf*[®]), il Micofenolato Mofetile (*Cell Cept*[®]), il Micofenolato Sodico (*Myfortic*[®]), la Rapamicina (*Rapamune*[®]), l'Everolimus (*Certican*[®]). I risultati, oltre che confermare in tutti lo stretto intervallo terapeutico segnalato, hanno anche evidenziato *una farmacocinetica molto variabile*, perché influenzabile da più fattori, come età, sesso, razza, obesità, malattie metaboliche, malattia renale, fattori genetici, etc. Un altro aspetto di grande rilevanza per le sue implicazioni cliniche riguarda *l'interazione farmacologica* documentata sia tra alcuni dei farmaci immunosoppressori, che tra questi ed altri farmaci di largo impiego, come gli antimicotici, alcuni antibiotici, alcuni anticomiziali. In questi casi, per evitare il rischio di sovra o sottodosaggio, diventa indispensabile modificare la posologia giornaliera, anche drasticamente (2,3).

Le ragioni della complessità della terapia immunosoppressiva dipendono quindi da:

stretto intervallo terapeutico

farmacocinetica variabile da individuo a individuo

presenza di interazioni farmacologiche significative

Nonostante queste difficoltà, un impiego corretto dei farmaci immunosoppressori ha permesso di migliorare significativamente i risultati del trapianto d'organo, non solo in termini di funzionalità dell'organo trapiantato, ma anche di sopravvivenza del paziente (4). Inoltre, ha permesso di estendere i benefici del trapianto anche a pazienti un tempo esclusi per età o problemi clinici.

Quindi l'efficacia e la sicurezza della terapia immunosoppressiva rappresentano la "pietra angolare" dei risultati clinici del post trapianto. Fino ad oggi, almeno in Italia, sono stati utilizzati

sempre e solo farmaci “originari”, cioè prodotti dalla ditta farmaceutica detentrica del brevetto. Tuttavia, a partire dal 2011, in seguito alla scadenza di alcuni di questi brevetti, si sono resi disponibili farmaci immunosoppressori “equivalenti”, e proposti in alternativa ai precedenti “originari”. L’avvento di questa nuova categoria di farmaci ha posto la comunità scientifica di fronte al problema della loro efficacia e sicurezza. In altre parole, ci si interroga se sia sicuro per il paziente sostituire il farmaco originario con il corrispondente “competitor generico” (5,6).

Il farmaco “equivalente”

Poiché l’efficacia e la sicurezza del farmaco “originatore” è già stata documentata, le agenzie regolatorie per l’approvazione dei farmaci, quali l’EMA e l’FDA, usano *processi semplificati* per l’approvazione dei farmaci equivalenti.

L’Autorità Regolatoria Europea (EMA) definisce come farmaco equivalente un prodotto che contenga la stessa quantità di principio attivo e presenti la stessa forma farmaceutica del corrispondente farmaco originatore. Il prodotto può invece differire per forma, colore, eccipienti e confezione (7). Proprio la *diversa formulazione dell’eccipiente* può in parte spiegare le differenze di farmacocinetica riscontrate talvolta tra farmaco originatore e equivalente (8). Comunque, un farmaco equivalente può essere immesso sul mercato solo dopo che ne sia stata documentata la “*bioequivalenza*” con il farmaco originatore, a cui dovrebbe corrispondere anche una equivalenza terapeutica.

Uno studio di bioequivalenza è normalmente di tipo “cross-over”, condotto in 18-36 soggetti sani, che, teoricamente, dovrebbero essere di età, sesso ed etnicità diverse (5). Viene inoltre effettuato *con una singola dose test*, trascurando quindi tutte le possibili variazioni legate all’uso protratto del farmaco, alle interazioni farmacologiche suddette, all’età del soggetto, a malattie metaboliche, etc.(9,10)

La bioequivalenza “standard” viene valutata con due parametri di farmacocinetica: la concentrazione massima (C_{max}) e l’area sotto la curva della concentrazione plasmatica del farmaco nel tempo (AUC).

Le linee guida stabiliscono che il farmaco equivalente abbia una biodisponibilità simile a quella del farmaco originatore. Per questa valutazione si utilizzano i rapporti di AUC e C_{max} tra farmaco equivalente e originatore. La condizione di bioequivalenza viene raggiunta quando gli estremi dell’intervallo di confidenza al 90% delle medie di tali rapporti risultano comprese tra 0,80-1,25 (9,10) (Fig 1).

TEST DI BIOEQUIVALENZA

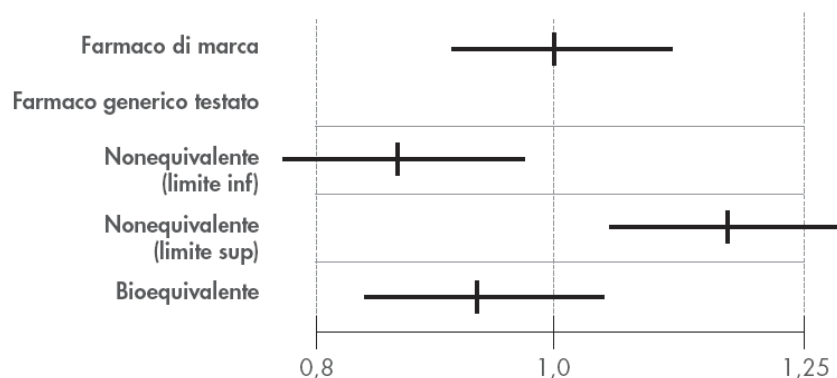


Fig 1: Criteri di accettabilità: l'intervallo di confidenza al 90% del rapporto tra farmaco generico e farmaco di riferimento dell'AUC e del Cmax deve essere compreso tra 0.80 e 1,25.

(da DOT: maggio 2011; anno X; numero 2, suppl 1)

Vantaggi dei farmaci “equivalenti”

L'intera comunità scientifica concorda sul fatto che l'introduzione dei farmaci equivalenti debba essere accolta con favore dagli operatori sanitari, dai pazienti e da coloro che sono chiamati a gestire i costi della sanità pubblica.

Il loro impiego può infatti permettere una importante riduzione della spesa farmaceutica, grazie ad un abbattimento del 30-50% del costo del singolo farmaco. Spingono inoltre le industrie farmaceutiche a ridurre anche il costo del farmaco originatore.

Questo aspetto può assumere un particolare rilievo nel campo dei trapianti d'organo. E' stato calcolato che il costo dei farmaci rappresenta il 15-25% del costo complessivo del primo anno di trapianto di rene, ed aumenta al 30-90% negli anni successivi (5).

L'uso dell'equivalente potrebbe inoltre aumentare l'aderenza alla terapia da parte dei soggetti economicamente più deboli, laddove il costo dell'assistenza farmaceutica non sia garantita dalla struttura sanitaria pubblica. Permette inoltre l'introduzione di farmaci ad alta efficacia clinica anche in paesi economicamente meno evoluti.

L'introduzione dei farmaci equivalenti comporta quindi indubbi vantaggi economici, tuttavia il loro impiego suscita spesso perplessità per timore che la loro efficacia sia inferiore a quella del farmaco originatore. Questo aspetto risulta particolarmente rilevante per alcune categorie di farmaci, come i così detti “salvavita”, che per la loro importanza devono garantire una efficacia terapeutica massima e stabile. In questa categoria si inseriscono anche i farmaci immunosoppressori, utilizzati per la prevenzione del rigetto acuto e cronico dopo trapianto.

Gli immunosoppressori “equivalenti”

In Italia, il problema di sostituire o meno gli immunosoppressori originali con le rispettive formulazioni generiche è recente, ed è coinciso con la scadenza del brevetto di alcuni farmaci di largo impiego come il Micofenolato Mofetile (Cell Cept®) ed il Tacrolimus (Prograf®). La Ciclosporina “generica” è invece presente sul mercato da diversi anni, in 10 formulazioni diverse (9), ma ad oggi, è stata utilizzata solo in alcuni paesi dell’america latina e medio-orientali.

La formulazione generica del Micofenolato Mofetile è disponibile in Italia dall’inizio del 2011, ed è già proposta in più formulazioni diverse tra loro. A breve entrerà sul mercato anche l’equivalente del Tacrolimus, ed anche per questa molecola si prevedono più formulazioni. Quindi per ciascun immunosoppressore originale esisteranno *più formulazioni equivalenti*, e questo, come vedremo, può rappresentare un serio problema per la gestione clinica del paziente

La comunità scientifica ha sempre espresso perplessità sull’introduzione di immunosoppressori equivalenti nella pratica clinica (5), e questo soprattutto per le modalità con cui vengono condotti gli studi di bioequivalenza. Questi, infatti, non hanno un “end-point” clinico, e si basano sull’assunto che una volta stabilita la *farmacocinetica* del farmaco (che rappresenta l’assorbimento, la distribuzione e l’eliminazione) sia possibile stabilirne anche la *farmacodinamica* (che riguarda invece l’efficacia farmacologica e gli effetti collaterali). Suscita forte perplessità soprattutto il fatto che gli studi di farmacocinetica vengano effettuati dopo *una singola dose di farmaco e per di più in soggetti sani*.

Questo significa trascurare gli effetti sulla farmacocinetica dell’assunzione prolungata, dell’interazione farmacologica con altri farmaci, e delle diverse condizioni metaboliche, che notoriamente contraddistinguono un paziente trapiantato da un soggetto sano. Valga come esempio il ritiro dal commercio, dopo tre anni, di un generico della CsA, il SangCyA, il cui assorbimento risultò inaspettatamente ridotto dalla concomitante assunzione di succo di mela e di arancia, non osservato con la formulazione originaria (12). Altre inattese diversità di farmacocinetica sono state segnalate quando il generico della CsA veniva utilizzato in pazienti con ridotta capacità di assorbimento (11).

Questi limiti procedurali risultano probabilmente trascurabili in presenza di farmaci con un *ampio intervallo terapeutico*, come gli antiipertensivi, le statine, gli antiinfiammatori non steroidei, farmaci utilizzati spesso in dosi fisse, grazie appunto all’ampio intervallo tra tossicità ed efficacia.

Purtroppo, in presenza di farmaci con uno stretto intervallo terapeutico come gli immunosoppressori, e per questo definiti “*Narrow Therapeutic Index Drugs*” (NTIDs), variazioni della farmacocinetica anche modeste possono comportare importanti variazioni della farmacodinamica. E’ per questo motivo che l’EMA (*European Medicines Agency*) ha stabilito che,

a partire dal luglio 2010, per lo studio di bioequivalenza di questi farmaci fosse necessario l'inserimento di altri parametri, quali il Tmax, l'emivita ed il valore di concentrazione minimo di valle (trough). Inoltre, ha disposto di restringere l'intervallo di variabilità dei parametri di confronto *da 0,80-1,25 a 0,90-1,11*. (13)

Nonostante le perplessità riportate, a favore degli immunosoppressori equivalenti c'è il fatto che *non ci sono studi clinici* che abbiano documentato *complicanze rilevanti* dopo conversione da farmaco originatore a farmaco equivalente. Anzi, gli studi disponibili, soprattutto con le diverse formulazioni della CsA, hanno sempre confermato una sufficiente efficacia e sicurezza delle formulazioni equivalenti. Si tratta comunque di pochi studi clinici, effettuati in pazienti stabili, sempre di breve durata, con casistica spesso limitata ed in cui veniva utilizzata sempre la *stessa formulazione equivalente* (9, 14-16).

Quest'ultimo punto ci porta ad una nuova considerazione: le conseguenze derivanti dalla sostituzione di una formulazione equivalente con un'altra, nel corso della gestione clinica quotidiana del paziente. Sappiamo che gli studi di farmaco equivalenza hanno sempre confrontato il farmaco equivalente con il proprio generatore, *ma mai le diverse formulazioni equivalenti tra loro*. Considerando le più recenti disposizioni in materia di farmaco-equivalenza, è possibile ipotizzare una biodisponibilità variabile fino al 20% tra i diversi farmaci equivalenti di uno stesso originatore. Ovviamente, questo problema diventa tanto più rilevante quanto maggiore è il numero di formulazioni disponibili. Infatti, considerando che i criteri che portano alla scelta di un equivalente sono esclusivamente economici, è facile attendersi in futuro la possibilità di cambi frequenti di formulazione, anche all'insaputa del proscrittore. Questo aspetto assume ulteriore rilevanza se si considera che un paziente potrà essere in terapia con formulazioni equivalenti di più farmaci immunosoppressori. Tutto questo finirebbe col porsi in netta contraddizione con la pratica clinica corrente, che cerca invece di mantenere un *assetto immunosoppressivo il più costante possibile*, per evitare il rischio di tossicità o rigetto nel breve e lungo termine.

Come vedremo, per ovviare a questo problema, è stato suggerito da tutte le autorità competenti, che il medico prescriva al paziente *sempre lo stesso farmaco equivalente* con cui ha iniziato la terapia, indipendentemente dal costo. In realtà, questa procedura va contro la natura stessa dei farmaci equivalenti, che hanno nel prezzo l'unico criterio di scelta e sono per questo interscambiabili. Ci preme rilevare che questa indicazione, necessaria ma inusuale, comporterà il *delicato problema* di stabilire perché un medico abbia scelto una formulazione equivalente anziché un'altra, visto che non esistono dati di confronto.

Il parere della Società Europea per Trapianti d'Organo (ESOT)

Nel novembre 2010 l'ESOT ha affidato ad un "Advisory Committee" il compito di valutare i problemi relativi all'uso degli immunosoppressori equivalenti dopo trapianto di organo solido. Questa commissione ha elaborato un documento disponibile su web dal luglio 2011 (www.esot.org/).

Il documento, pur non opponendosi all'uso degli immunosoppressori equivalenti, ha considerato le criticità che dovrebbero suggerire una certa attenzione e cautela nell'uso di questi farmaci.

Viene innanzitutto segnalato che, nonostante le nuove direttive per la valutazione della bioequivalenza, alcuni tra gli immunosoppressori equivalenti oggi disponibili sono antecedenti a queste disposizioni (*luglio 2010*), e quindi, potrebbero non garantire i maggiori criteri di sicurezza previsti.

Nel documento viene ribadito il rischio che potrebbe derivare sia da un cambio frequente del farmaco equivalente (come spesso osservato con altre categorie di farmaci) che dall'uso contemporaneo di due equivalenti diversi di uno stesso immunosoppressore.

Un altro dei rischi considerati riguarda la possibilità che il farmaco originatore venga sostituito all'insaputa del medico prescrittore, e questo priverebbe il paziente di un dovuto attento monitoraggio clinico.

Infine, è stato sottolineato che la disponibilità di più equivalenti e le frequenti sostituzioni potrebbero generare nel paziente confusione, sfiducia e minore aderenza alla terapia.

Principali consigli del documento ESOT:

Nonostante i limiti segnalati, la Commissione ESOT ha riconosciuto che i farmaci equivalenti hanno il vantaggio di ridurre il costo dell'immunosoppressione, e quindi devono essere considerati come una opportunità qualora quest'aspetto risulti particolarmente rilevante. La Commissione ha quindi elaborato alcune "linee di comportamento" per aumentare la sicurezza nell'uso di questi farmaci.

- *Evitare i farmaci equivalenti che non soddisfino le più recenti linee guida dell'EMA*
- *La sostituzione di un farmaco originale con un equivalente dovrebbe essere prescritta solo dal medico specialista*
- *Si dovrebbero evitare cambi frequenti di formulazioni equivalenti*
- *I pazienti dovrebbero essere correttamente informati delle ragioni che portano all'uso dell'equivalente, dei rischi e benefici, ed essere istruiti a identificare il prodotto in uso e ad informare il medico specialista in caso di un cambio di formulazione.*

- Evitare l'uso contemporaneo di più equivalenti dello stesso farmaco in uno stesso paziente
- Il medico prescrittore deve avere la possibilità di proseguire con il farmaco originale qualora lo ritenga opportuno.

La posizione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

In questi ultimi mesi, anche l'AIFA ha affrontato il problema dell'uso degli immunosoppressori equivalenti, dopo trapianto di organi solidi.

In una nota del giugno 2011, relativa all'uso di un generico del Tacrolimus, è stata ribadita la necessità di *evitare interscambi tra farmaco originario ed equivalente*. Per questo, è stato stabilito che:

- i medici prescrittori di Medicina Generale (MG) si attengano al nome commerciale riportato nella Scheda del paziente (*piano terapeutico*) compilata dal medico specialista
- i farmacisti dispensino sempre e solo il prodotto prescritto dal medico di M.G.
- i pazienti verifichino che il nome commerciale del farmaco corrisponda a quello riportato nella loro Scheda di terapia
- si raccomanda infine che le autorità sanitarie territoriali *non pongano a carico dell'assistito* la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco previsto, facendo eccezione a quanto stabilito dal quarto comma dell'art. 7 della legge 405/2001

Ad integrazione di quanto sopra, nel Luglio 2011, in una successiva nota, riferita sempre all'uso di un generico del Tacrolimus, è stato raccomandato che:

- il passaggio dalla formulazione originale a quella generica o viceversa, debba avvenire sempre sotto *stretto monitoraggio clinico*, e gestito da medici specialisti esperti di terapia immunosoppressiva e gestione dei pazienti trapiantati.
- l'uso del farmaco equivalente dovrebbe essere effettuato più *in pazienti "de novo"* che in pazienti già in trattamento.
- rimane sempre *affidata alla responsabilità professionale del medico*, secondo scienza e coscienza, stabilire lo shift da una formulazione all'altra.
- viene ribadita la possibilità da parte del prescrittore di specificare la *non sostituibilità* del medicinale ritenuto più idoneo.

La posizione della Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO)

La nostra società concorda sulla possibilità di utilizzare gli immunosoppressori equivalenti per la prevenzione del rigetto acuto e cronico dopo trapianto d'organo solido. Tuttavia afferma l'importanza del rispetto di alcune procedure per garantire maggiore sicurezza al paziente:

- **ribadisce** l'importanza che il cambio di terapia sia *deciso dal medico specialista*, esperto di trapianto, in modo che possa selezionare i pazienti più idonei ed attuare un programma di monitoraggio clinico adeguato.

- **sconsiglia** di attuare un cambio di terapia in più pazienti contemporaneamente, per ovvie difficoltà ad attuare un corretto monitoraggio clinico.

- **suggerisce**, in attesa di acquisire maggiore esperienza, di valutare con attenzione l'uso di immunosoppressori equivalenti in pazienti a maggior rischio di rigetto, o per tipo di trapianto (polmone, pancreas, cuore) o per motivi immunologici.

- **raccomanda** di informare correttamente i pazienti, in modo che possano conoscere le ragioni dello cambio, i rischi e benefici connessi, ed imparino a distinguere la propria formulazione equivalente in modo da non sostituirla con altre (evento che diventerà sempre più probabile in futuro)

- **consiglia** di evitare l'uso di farmaci equivalenti che non rispettino le più recenti direttive dell'EMA

- **consiglia** di preferire, in questa prima fase, l'uso dell'equivalente nei pazienti "de novo" anziché in quelli già in terapia.

Considerazioni relative al problema dei costi:

L'abbattimento del costo della terapia immunosoppressiva rappresenta, come abbiamo più volte detto, un obiettivo irrinunciabile, laddove possibile. Permetterebbe tra l'altro, anche di aumentare i vantaggi del trapianto di rene rispetto alla dialisi nel trattamento dell'insufficienza renale cronica. L'uso dei farmaci equivalenti va sicuramente in questa direzione.

Qualora la differenza di costo tra farmaco originatore ed equivalente risultasse elevata, per il medico sarebbe difficile rinunciare ad un significativo risparmio, nonostante le problematiche sopra riportate. In questi casi, l'aspetto economico diventerebbe probabilmente prioritario, a scapito di tutti gli problemi clinici connessi. E' evidente che questa condizione potrebbe essere superata solo da un concomitante e significativo abbattimento dei costi del farmaco originatore. Infatti, in presenza di una differenza di spesa contenuta, risulterebbe sicuramente più facile utilizzare le diverse formulazioni terapeutiche disponibili, secondo criteri clinici oltre che economici.

La proposta della Società Italiana Trapianti d'Organo.

La Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO) esprime preoccupazione per l'entrata in uso di farmaci immunosoppressori equivalenti. Teme, infatti, che le regole alla base del mercato genericista possano impedire quella continuità terapeutica che ad oggi ha permesso di ottenere in Italia risultati eccellenti, sia in termini di sopravvivenza del paziente, dell'organo trapiantato e di qualità di vita dopo trapianto. La SITO ritiene necessario richiamare l'attenzione su alcuni principi di sicurezza, prima di esprimere la propria posizione su questo problema.

1° punto: I dati disponibili in letteratura *confermano la possibilità* di utilizzare gli immunosoppressori equivalenti, purché venga utilizzato sempre lo stesso farmaco equivalente.

2° punto: Nel corso dell'osservazione, l'interscambio tra farmaco originatore ed equivalente o tra più equivalenti dovrebbe essere evitato perché può esporre il paziente a variazioni impreviste del grado di immunosoppressione (17).

3° punto: qualora venga effettuato un cambio di terapia, l'unica modalità per garantire il paziente è effettuare un attento monitoraggio clinico, sia nella fase di cambiamento che per alcuni mesi successivi.

4° punto: Il programma di monitoraggio, costoso ed impegnativo per ogni centro trapianto, può essere attuato solo se il cambio di terapia viene stabilito dal medico specialista. Ne consegue, che non potrà mai essere effettuato in modo generalizzato, o all'insaputa del medico.

Purtroppo, le regole del mercato genericista, basate su un interscambio di farmaci regolato esclusivamente dal prezzo, possono rendere difficile l'applicazione anche di uno solo di questi principi.

La regionalizzazione della Sanità fa sì che ogni Regione abbia una propria regolamentazione per l'acquisto e distribuzione dei farmaci generici. Già questo status può di per sé complicare il tentativo di uniformare una terapia immunosoppressiva genericista. In Italia, per alcuni farmaci immunosoppressori, è prevista una distribuzione "diretta" o "per conto", che prevede una gara di acquisto da parte delle strutture sanitarie, in cui l'offerta prezzo rappresenta il criterio di scelta principale. Questo porterà Aziende Ospedaliere ad acquistare immunosoppressori generici diversi, Centri Trapianto a disporre di farmaci immunosoppressori diversi da quelli dei Centri di Afferenza, etc. Per ora, questa modalità di distribuzione non riguarda gli immunosoppressori in "fascia A", per i quali valgono invece le regole della "lista di trasparenza". Tuttavia non si può escludere che in un prossimo futuro, le Regioni decidano di estendere la distribuzione "diretta" o "per conto" anche a questi immunosoppressori, con gare di appalto regionali. Ne deriverà, che il semplice cambio di area geografica potrà comportare, per il paziente, la possibilità di un cambio imprevisto di farmaco.

Non solo, ma anche all'interno di una stessa area geografica sarà frequente assistere alla sostituzione improvvisa di un immunosoppressore generico con un altro, in virtù delle note regole delle gare d'appalto.

E' evidente che in questi condizioni sarà impossibile garantire al paziente anche uno solo dei 4 principi di sicurezza precedentemente esposti, a fronte di un risparmio modesto della spesa sanitaria nazionale, considerato il numero di nuovi trapianti annui (circa 3000 sull'intero territorio nazionale).

Sulla base di queste considerazioni, la SITO ribadisce che dare priorità solo alla riduzione dei costi, senza considerare le esigenze individuali di ogni paziente, implica l'abbandono di tutti i principi di sicurezza fino ad oggi utilizzati per la gestione della terapia immunosoppressiva dopo trapianto d'organo solido. Quindi, per mantenere prioritaria la sicurezza del paziente anche nell'ambito di un mercato genericista, ritiene indispensabile che l'autorità preposta alla regolamentazione dei farmaci (AIFA) si impegni ad emanare normative vincolanti, volte a garantire la *continuità della terapia*, in tutte le Regioni e senza necessità di esborsi da parte del paziente.

Dobbiamo essere tutti consapevoli che l'assenza di questa regolamentazione, significherà dare priorità solo alla riduzione dei costi, a scapito della sicurezza del paziente.

Bibliografia

- 1) Lindholm A, Kahan BD. Influence of cyclosporine pharmacokinetics, trough concentration, and AUC monitoring on outcome after kidney transplantation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54:205-218
- 2) Wu FL, Tsai MK, Chen RR et al. Effects of calcineurin inhibitors on sirolimus pharmacokinetics during administration in renal transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 646-53
- 3) Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM et al, Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties and tolerability of a microemulsion-based formulation (neoral)1 in organ transplantation. *Drugs* 2001; 61: 1957-2016
- 4) Serur D, Saal S, Wang J et al. Deceased-donor kidney transplantation: improvement in long-term survival. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:317-324
- 5) Alloway RR, Isaacs R, Lake K et al. Report of the American Society of Transplantation Conference on Immunospressive Drugs and the Use of Generic Immunosuppressants. *Am. J. Transplant* 2003; 3:1211-1215
- 6) The American Journal Transplantation Report: News and issues that affect organ and tissue transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10:708-710
- 7) Considerazioni e raccomandazioni sull'uso dei farmaci generici nella terapia antirigetto nel post trapianto. DOT; anno X; numero 2, suppl 1, maggio 2011
- 8) 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 ; 60 : 389-395
- 9) Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. et al. Generic cyclosporine formulations: more open questions than answers. *Transplant Int.* 2005; 18: 371-378
- 10) Christians U, Klawitter J, Clavijo CF. Bioequivalence testing of immunosuppressants: concept and misconceptions. *Kidney Int.* 2010; 77 (suppl 115), S1-S7
- 11) Kovarik JM, Barilla D, MacMahon L et al. Administration diluents differentiate Neoral from generic cyclosporine oral solution. *Clin Transplant* 2002; 16:306
- 12) Curtis JJ, Barbieto R, Pirsch J et al. Differences in bioavailability between oral cyclosporine formulations in maintenance renal transplant patients *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 869-874
- 13) www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific-guideline/2010/01

- 14) 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
- 15) Vitko S and Ferkl M. Interchangeability of cyclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an International, multicenter, randomized, open-label trial. *Kidney Int* 2010; 77 (suppl 115), S12-S16.
- 16) Diarra DA, Riegersperger M, Saemann MD et al. Maintenance immunosuppressive therapy and generic cyclosporine A use in adult renal transplantation: a single center analysis. *Kidney Int* 2010; 77 (suppl 115), S8-S11
- 17) Momper JD, Ridenour TA. The impact of conversion from Prograf to generic Tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am J Transplant* 2011; 11: 1861-67

1a stesura, Agosto 2011

2a stesura, Novembre 2011