

Metody hodnocení a formulační dokumentace léčivých přípravků

Bioekvivalenční studie léčivých přípravků I



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Základní definice použitých termínů

▪ Bioekvivalence

- termín k porovnání biologické dostupnosti dvou léčivých přípravků (např. různých výrobců)
- dva přípravky jsou bioekvivalentní, pokud z hlediska farmaceutické ekvivalence mají srovnatelnou biologickou dostupnost při stejných experimentálních podmínkách

▪ Biologická dostupnost

- celkový podíl (frakce) léčivé látky, která se dostává po perorálním či jiném podání (kromě intravenózního) do systémového oběhu
- biologická dostupnost je ovlivněna enzymatickou aktivitou střeva a jater, pH v žaludku a ve střevě, motilitou střeva

Základní definice použitých termínů

▪ Biowaiver

- termín v registračním procesu, pokud je žádost schválena na základě jiného průkazu bioekvivalence než jakým je in vivo test

▪ Biofarmaceutický klasifikační systém

- klasifikace léčivých látek založená na jejich rozpustnosti ve vodě, střevní absorpci (permeabilitě) a na disoluci léčivého přípravku z nich vytvořeného (faktory, které určují rozsah absorpce léčivé látky)
- v USA

▪ Originální přípravek

- zaregistrovaný na základě žádosti obsahující úplná chemická, biologická, farmaceutická a farmakologicko – toxikologická data
- referenční produkt je obvykle originální přípravek.

Základní definice použitých termínů

- **Generický přípravek**
 - považován za zaměnitelný s originálním preparátem
 - vyráběn po ukončení patentové ochrany originálního přípravku
- **Zaměnitelnost léčivých přípravků** (interchangeability)
 - podmínka terapeutické ekvivalentnosti s originálním přípravkem
- **Farmaceutické alternativy**
 - přípravky obsahující stejné molární množství stejných léčivých látek v různé lékové formě (tablety, tobolky atd.) nebo chemické formě (např. sůl, ester atd.)
- **Farmaceutická ekvivalence**
 - přípravky obsahující stejné molární množství stejných léčivých látek ve stejné lékové formě a aplikují se stejným způsobem

Základní definice použitých termínů

▪ **Terapeutická ekvivalence**

- přípravky jsou **farmaceuticky alternativní** nebo farmaceutickými **ekvivalenty** + jejich **efekt** s ohledem na bezpečnost a účinnost je **shodný** po podání stejné molární dávky pacientovi stejným způsobem a při stejných podmínkách, jaké jsou uvedeny na obalu
- terapeutická ekvivalence se demonstruje bioekvivalenčními studii

▪ **Zásadní podobnost** (essential similarity)

- **stejné** kvalitativní a kvantitativní **složení účinných látek** (soli, estery, ethery a jiné deriváty dané chemické látky jsou považovány za shodnou léčivou látku) + **stejné lékové formy** (tobolka = tableta = roztok) + **bioekvivalence**

Co jsou bioekvivalenční studie?

- ✦ Dva léčivé přípravky se považují za bioekvivalentní, jestliže obsahují stejné molární množství stejných léčivých látek ve stejné nebo různé lékové (tablety, tobolky, atd.) nebo chemické formě (např. sůl, ester atd.) a jejich biodostupnost po podání stejné molární dávky léčiva a při stejných podmínkách je shodná natolik, že výsledný terapeutický efekt lze považovat za totožný
- ✦ Bioekvivalenční studie jsou ve farmaceutickém průmyslu velmi důležitou částí vývoje léčivého přípravku
- ✦ Jejich podstatou je sledování farmakokinetických a farmakodynamických parametrů po podání testovaných přípravků

K čemu slouží bioekvivalenční studie?

- ✦ U generických přípravků tvoří velmi významnou část registrační dokumentace předkládané regulačním autoritám
- ✦ Registrace generických přípravků totiž nevyžaduje na rozdíl od přípravků originálních náročné a nákladné klinické zkoušení
- ✦ Porovnání originálního přípravku a přípravku generického pomocí bioekvivalenčních studií je považováno za dostatečné

K čemu slouží bioekvivalenční studie?

- ◆ U **originálních přípravků** tvoří užitečné **porovnání** mezi **složení** v časně a pozdní fázi **klinických testů**, složením při klinických testech a složením konečného přípravku určeného pro trh (pokud se mění) a další porovnání
- ◆ Výsledky těchto studií se také obvykle vyžadují u originálních i generických přípravků, **pokud dojde** po zaregistrování přípravku **k výrazné změně** ve složení, v postupu výroby, atd.
- ◆ **Podkladem pro pravidla** provádění bioekvivalenčních studií:
 - ◆ mezinárodní ICH předpisy (International Conference on Harmonisation – Harmonized Tripartite Guidelines)
 - ◆ předpisy FDA (Food and Drug Administration) platné pro USA
 - ◆ předpisy EMEA (European Agency for Evaluation of medicinal products) pro Evropu
 - ◆ mezinárodně platné předpisy Světové zdravotnické organizace
 - ◆ směrnice Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Jaké jsou typy bioekvivalenčních studií?

- ◆ Farmakokinetické studie
- ◆ Farmakodynamické studie
- ◆ Srovnávací klinické testy
- ◆ In vitro studie (disoluční testy)

Farmakokinetické studie

- ◆ **Nejpoužívanější** bioekvivalenční studie
- ◆ Pokud léčivo vytváří **měřitelné koncentrace** v určitých biologických tekutinách (např. v plazmě), provádí se farmakokinetická studie
- ◆ **Někdy** měření **koncentrace** aktivního nebo inaktivního **metabolitu** (koncentrace výchozí účinné látky příliš nízká - problémy v analytické metodě, léčivo je v tělních tekutinách nestabilní, příliš krátký poločas, což dává vznik vysoké variability)
- ◆ **Zjišťovány** jsou následující **parametry**:
 - **AUC** – plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (**Ae** - kumulativní renální exkrece, **plazmatické koncentrace**)
 - **c_{max}**, **c_{min}**, **c_{av}** – maximální, minimální a průměrná plazmatická koncentrace, fluktuace = $(c_{max} - c_{min}) / c_{av}$
 - **t_{max}** – čas, který uběhne mezi podáním léčivého přípravku a okamžikem, kdy je pozorována **c_{max}**, **t_{1/2}** - biologický poločas eliminace

Farmakokinetické studie

- **přístup je založen** na skutečnosti:
 - měření koncentrace léčivé látky v místě účinku obecně není možné +
 - existuje vztah s bezpečností, účinností a koncentrací léčivé látky nebo aktivního metabolitu v systémové cirkulaci
- **uspořádání studie:**
 - většinou **zkřížené uspořádání**
 - u léčivé látky s velmi dlouhým biologickým poločasem - **paralelní uspořádání**
 - pro vysoce variabilní léčivé přípravky - **opakované uspořádání** (zkřížené uspořádání se dvakrát opakuje)
 - cytostatika - na pacientech a v tzv. **ustáleném stavu** (při opakovaném podání po 4 – 5 biologických poločasech plazmatická koncentrace nenarůstá, předchozí dávka je eliminována)

Farmakokinetické studie

- možná **pilotní studie** na malém počtu jedinců
 - před řádnou bioekvivalenční studií
 - k validaci analytických metod, stanovení variability, optimalizaci frekvence odběru vzorků a poskytnutí dalších informací
 - podmínka odlišení vlivu formulace lékové formy od ostatních vlivů
- Studie může být:
- a) jednodávková
 - **doporučována**, je obecně citlivější při stanovení uvolňování účinné látky z léčivého přípravku do systémové cirkulace
- b) vícedávková
 - pokud existuje výrazná variabilita v biodostupnosti u jednotlivých subjektů
 - pokud koncentrace účinné látky nebo aktivního metabolitu v krvi je po jedné dávce příliš nízká k jejímu přesnému změření analytickými metodami
 - pokud se jedná o lékovou formu s řízeným uvolňováním

Farmakodynamické studie

- ✦ vhodné pro **topické a inhalační lékové formy**
- ✦ **větší variabilita** v měřeních než u studií farmakokinetických
- ✦ uplatňuje se také často výrazný **placebo efekt**, který zvyšuje variabilitu a komplikuje vytvoření vhodného uspořádání studie
- ✦ Do studie je obvykle nutné zařadit **velké množství pacientů**, aby výsledky byly relevantní.

Srovnávací klinické testy

- ◆ **Jestliže neexistuje jiná možnost**, mohou se správně vedené klinické testy na lidech použít jako podpůrné prostředky k prokázání biodostupnosti a bioekvivalence
- ◆ Tento přístup se však obecně nedoporučuje, protože se považuje za **málo citlivý**
- ◆ pro **topické přípravky** k aplikaci na kůži nebo sliznici, perorální lékové formy, které se nevstřebávají do systémového oběhu (**antacida, aktivní uhlí** atd.) a **bronchodilatancia** podávaná inhalačně

In vitro studie (disoluční testy)

- ◆ Biowaiver - pro perorální pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním a s léčivou látkou:
 - ◆ vysoce rozpustnou
 - ◆ se známou absorpcí
 - ◆ nemající úzký terapeutický index

Emea: Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010

- ◆ Porovnávací **disoluční testy** jsou za určitých podmínek vhodné jako náhrada bioekvivalenční studie a to jak v **období vývoje** nového léčiva, tak při **registraci více sil** stejného léčiva a **při určitých změnách po schválení** originálních i generických přípravků.
- ◆ Dále se disoluční testy používají ke stanovení a zajištění **kvality jednotlivých šarží** přípravku v průběhu jeho výroby i po celou dobu použitelnosti.

V některých případech a u některých vybraných lékových forem není nutné provádět bioekvivalenční studie

- ◆ léčivé přípravky ve formě topických, inhalačních, intravenózních, perorálních, očních, nosních a ušních roztoků
- ◆ léčivé přípravky ve formě prášků pro rekonstituci nebo plynů,

◆ které ale

- ◆ obsahují stejné molární množství stejných léčiv ve stejné lékové formě,
- ◆ aplikují se stejným způsobem jako referenční přípravek
- ◆ a mají stejné nebo zásadně podobné farmaceutické pomocné látky jako referenční přípravek.
- ◆ Některé pomocné látky se mohou lišit, pokud je potvrzeno, že tato změna neovlivní bezpečnost a/nebo účinnost přípravku

Pro provádění in vivo farmakokinetické bioekvivalenční studie se doporučuje následující obecný postup:

- ◆ Bioekvivalenční studie se obvykle provádí na zdravých dobrovolnících (**minimálně na dvanácti**, počet subjektů je určen předpokládanou velikostí rozptylu zjišťovaných parametrů)
- ◆ dodržování etických principů
- ◆ **většinou** se volí **zkřížená studie** - každému subjektu se podá léčivý přípravek zahrnutý ve studii v náhodném pořadí (po týdnu). Srovnání se pak provede na každém subjektu zvlášť.

- Testovaný a referenční přípravek by se měly podávat s **250 ml vody** vhodnému počtu jedinců při podmínkách **lačnění** (pokud se neprovádí studie vlivu potravy).
- Podávat by se měla **jedna dávka nejvyšší síly** zamýšlené pro trh. Pokud je to nutné, podává se více dávek nejvyšší síly.
- Jednotlivá podání léčivého přípravku by se měla opakovat až po časovém intervalu, který odpovídá době nutné k vyloučení léčivé látky z těla (většinou **1 týden**).
- **Obsah léčiva** testovaného produktu by se neměl od referenčního lišit o více než **5 %**. Vzorky obou produktů se musí uchovat po dobu 5 let.

- Před každou fází studie by se mělo testovaným jedincům:
 - podle přání podat voda, kromě období 1 hodinu před a 1 hodinu po podání léčiva
 - podat standardizované jídlo ne dříve než 4 hodiny po podání léčiva
 - nesmí podat alkohol 24 hodin před každou fází studie a dokud není odebrán poslední vzorek k analýze