

Metody hodnocení a formulační dokumentace léčivých přípravků

Bioekvivalenční studie léčivých přípravků II



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Pravidla pro provádění bioekvivalenčních studií v ČR

▪ odběr vzorků

- 12 – 18 vzorků
- po dobu nejméně 3 a více biologických poločasů léčivé látky
- nejméně 3 – 4 vzorky je nutno odebrat během závěrečné „log-line“ fáze k přesnému stanovení λ_{\max} (konstanta terminální eliminace) z lineární regrese

▪ testování jedinci (většinou)

- minimální variabilita
- obojí pohlaví
- věk 18 – 55 let
- normální hodnoty BMI (20 – 25)
- bez problémů se zneužíváním alkoholu či omamných látek
- nekuřák (lehký kuřák - méně než 10 cigaret za den)

Pravidla pro provádění bioekvivalenčních studií v ČR

▪ studie vlivu potravy

- fyziologické změny v GIT (zpoždění vyprázdnění žaludku, stimulace vylučování žluči, změna pH GITu, zvýšení průtoku krve vnitřními orgány, změnu metabolismu účinné látky ve střevech, fyzikální nebo chemická interakce s lékovou formou nebo léčivem)
- u všech nových, originálních léčivých přípravků a u lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva
- léčivý přípravek se užívá nalačno, společně s jídlem nebo že jídlo nemá vliv na terapeutický účinek
- během studií jídla s vysokou kalorickou hodnotou (asi 800 – 1000 cal v jedné porci) a obsahem tuků (přibližně 50 % z celkové kalorické hodnoty jídla)

Pravidla pro provádění bioekvivalenčních studií v ČR

▪ studie vlivu potravy

- po celonočním **lačnění** (nejméně 10 hodin) podání standardizované porce jídla **30 minut před aplikací**
- léčivý přípravek přesně 30 minut po zahájení jídla (jídlo se do této doby musí sníst)
- generika s okamžitým uvolňováním - podle referenčního přípravku - pokud se referenční přípravek podává nalačno nebo jídlo neovlivňuje jeho terapeutický účinek, není provedení studie vlivu potravy nutné
- pro generické přípravky platí, že pokud se bioekvivalenční studie vlivu potravy provedla **na nejvyšší síle**, je možné stanovení bioekvivalence u nižších sil vynechat na základě srovnání disolučních profilů

Pravidla pro provádění bioekvivalenčních studií v ČR

▪ etické principy testování

- **Helsinská deklarace**: Spravedlnost, respekt k lidským bytostem, maximalizovat výhody a minimalizovat možná poškození, neuškodit
- **plná informovanost** - co se požaduje, jaké procedury se provedou, vlastnosti podávaného přípravku, riziko možných vedlejších účinků, náhodnost procedur, možnost kdykoliv odstoupit od účasti na studii bez jakékoliv penalizace, anonymita, jména osob, které lze kdykoliv kontaktovat s dotazy ohledně studie – **informovaný souhlas**
- **neterapeutická studie**
- **etická komise** – schvaluje plán studie

Požadavky na bioekvivalenční studie u lékových formách s řízeným uvolňováním

- a) **přípravek nový**, ale žádost o registraci se vztahuje k již registrovanému **přípravku s okamžitým uvolňováním** s obsahem dané účinné látky
- rychlost, rozsah absorpce a fluktuace po jednorázovém i opakovaném podání – potvrzeny charakteristiky uvolňování účinné látky, **podobná nebo nižší fluktuace a srovnatelná celková systémová expozice**; vždy v porovnání s lékovou formou s okamžitým uvolňováním (biodostupnost může být rozdílná)
 - **variabilita farmakokinetiky** vycházející z lékové formy (srovnání interindividuální variability)
 - **variabilita u lékové formy** s řízeným uvolňováním - musí být nižší než u lékové formy s okamžitým uvolňováním
 - **proporcionálna dávky**
 - faktory ovlivňující funkci lékové formy (**ovlivnění potravou**, funkce GIT, denní rytmus)
 - nečekaně rychlé uvolnění léčiva (tzv. dose dumping)

Požadavky na bioekvivalenční studie u lékových formách s řízeným uvolňováním a transdermálních přípravků

- b) **přípravek generický** usilující o prokázání zásadní podobnosti s originálním přípravkem s řízeným prodlouženým uvolňováním
 - bioekvivalence po jednodávkovém i opakovaném podání
 - stejná charakteristika uvolňování jako přípravek referenční
 - nečekaně rychlé uvolnění léčiva
 - **vliv potravy** na funkčnost in vivo u obou formulací

- **transdermální přípravky**
 - bioekvivalence po jednodávkovém i opakovaném podání (na stejném místě těla)
 - požadavky určení **lokální iritace, fototoxicity, senzibilizace atd.**

Doporučený formát protokolu bioekvivalenční studie

- Název studie
- Jméno zadavatele
- Název a adresa klinické laboratoře
- Název a adresa analytické laboratoře
- Data klinické studie (začátek, konec)
- Podpisy s datem – hlavního a klinického zadavatele
- Seznam osob účastnících se studie (pracovníci)
- Plán studie:
 - úvod
 - cíl studie
 - uspořádání podání léčivých přípravků
 - použité metody
 - informace o referenčním a testovaném produktu
 - testovaný produkt: název, číslo šarže, velikost šarže, složení, účinná látka, množství, koncentrace účinné látky a datum její expirace

Doporučený formát protokolu bioekvivalenční studie

- Klinické informace a zprávy o bezpečnosti
- Metody a validace – popis metod a validační procesy
- Farmakokinetické parametry a testy – definice, výpočty, grafy a tabulky
- Statistická analýza
- Výsledky a diskuze
- Závěr
- Dodatky – např. schválení regulační autoritou a etickou komisí atd.

Bioekvivalentní léčivé přípravky

- ◆ Biodostupnost při stejných podmínkách shodná natolik, že výsledný terapeutický efekt lze považovat za totožný
- ◆ Průkaz bioekvivalence: 90% -ní interval spolehlivosti poměru průměrných hodnot sledovaných parametrů v testované a referenční populaci leží v intervalu 0,80 – 1,25.
- —————> přípravky jsou terapeuticky zaměnitelné

Kdy není generická substituce vhodná: (80 – 125 % účinné látky)

- **Hledisko typu léčivé látky**
 - Léčivé látky s úzkým terapeutickým rozpětím (warfarin), nízkou rozpustností, s nelineární kinetikou,
- **Hledisko typu lékové formy**
 - roztoky nebo prášky pro dávkovací inhalátory, topické formy s vysoce účinnými léčivy, přípravky s řízeným uvolňováním včetně transdermálních systémů
- **Hledisko stavu pacienta**
 - alergici, astmatici, staré osoby a polymorbidní pacienti, epileptici, pacienti se sepsí, po transplantaci a v jiných kritických stavech, ...
- *Farmakoterapeutické informace, 2/2008*
- *Vetchý, D. Klinické a ekonomické dopady generické substituce. Practicus. 2008;10:27-30.*

6-měsíční studie – nežádoucí účinky: (80 – 125 % C_{max})

- 193 (70.7%) pacientů ve skupině placebo a 192 (69.1%) pacientů ve skupině levocetirizinu mělo alespoň jednu nežádoucí příhodu

	Placebo (n=273)	Levo. 5 mg (n=278)
bol. hlavy	23.2%	24.5%
Pharyngitis	20.5%	19.8%
chřipkové přízn.	13.9%	14.0%
únava	7.0%	8.6%
ospalost	1.8%	6.8%
Gastroenteritis	5.1%	2.9%

rozdílná koncentrační křivka léčiva – vliv na imunomodulační aktivitu léčiva

- Říhová, B. et al. Induction of systemic antitumour resistance with targeted polymers. Scand J Immunol. 2005 Jul;62 Suppl 1:100-5.
- Říhová, B. et al. Drug-HPMA-Hulg conjugates effective against human solid cancer. Adv Exp Med Biol. 2003;519:125-43.[Links](#)
-

Biofarmaceutický klasifikační systém (BCS)

- klasifikace léčivé látky na základě tří vlastností, které určují rozsah absorpce léčivé látky z pevné perorálně aplikované lékové formy s okamžitým uvolňováním:
 - Disoluce
 - Rozpustnosti
 - Střevní propustnosti (permeability)
- Jedním z hlavních cílů BCS je vytvořit požadavky na vlastnosti léčiva, při jehož testování se může vynechat *in vivo* bioekvivalenční studie (**biowaiver**)

Biofarmaceutický klasifikační systém (BCS) - cíle

- rozšířit platnost BCS a doporučit metody pro **klasifikaci léčivých látek**
- zlepšit efektivnost vývoje léčiv, doporučit vhodný postup pro určení postradatelnosti bioekvivalenční studie a **nahradit** ji *in vitro* metodami (**disolučním testem**)
- **doporučit třídu** pevné perorálně aplikované lékové formy s okamžitým uvolňováním, pro kterou může být bioekvivalence založena na *in vitro* disolučním testu

Třídy BCS a jejich vymezení

- Podle pravidel BCS se léčivé látky řadí do čtyř tříd:
 - Třída I : Vysoká rozpustnost – vysoká permeabilita
 - Třída II : Nízká rozpustnost – vysoká permeabilita
 - Třída III : Vysoká rozpustnost - nízká permeabilita
 - Třída IV : Nízká rozpustnost – nízká permeabilita
- Pevné perorálně aplikované léčivé přípravky nebo lékové formy s okamžitým uvolňováním se kategorizují podle disolučního testu jako látky s rychlou nebo pomalou disolucí.

Třídy BCS a jejich vymezení – *In vitro* disoluční testy a stanovení bioekvivalence

- test rozpadavosti není dostatečně citlivý a přesný na stanovení chování léčivé látky *in vivo* → **disoluční test**
 - disoluční metody - citlivé k faktorům složení, které ovlivňují disoluci léčivé látky
- X
- často dva přípravky, které vykazují **rozdíly v disoluci *in vitro*** mají **stejně** farmakokinetické **vlastnosti *in vivo*** a naopak
 - → **nalézt vztah** mezi *in vitro* charakteristikou lékové formy a jejím *in vivo* chováním
 - léčivá látka s okamžitým uvolňováním z LP se považuje za rychle se uvolňující, pokud se **85 %** nebo více vyznačeného množství uvolní **do 30 minut** při použití lékopisné metody

Třídy BCS a jejich vymezení - Rozpustnost

- založeno na **nejvyšší síle přípravku** s okamžitým uvolňováním, který je předmětem žádosti o vynechání bioekvivalenční studie
- léčivá látka se v léčivém přípravku považuje za **vysoce rozpustnou**, jestliže se množství léčivé látky obsazené v nejvyšší síle přípravku **rozpustí v 250 ml nebo méně** vodného média při pH 1 – 7,5
- rozpustnost by se měla stanovit minimálně ze 3 měření při pH = pKa, pH = pKa + 1, pH = pKa – 1 a pH = 1 a 7,5

Třídy BCS a jejich vymezení - Permeabilita

- založeno na rozsahu absorpce léčivé látky *in vivo* a na přímém měření množství látky přenesené přes střevní membránu
 - alternativně na nehumánním systému schopném predikce rozsahu absorpce u člověka (např. epiteliální buněčná kultura jako *in vitro* testovací metoda)
- Když se nepotvrdí nestabilita v trávicím traktu, může se látka považovat za vysoce permeabilní, pokud se rozsah absorpce podané dávky u člověka stanoví na 90 % a více v porovnání s referenční intravenózní dávkou.

Metody stanovení třídy permeability

- na lidských objektech pomocí tzv. **mass balance studií**, studií **absolutní biodostupnosti** nebo způsobem **intestinální perfuze**
- doporučenými metodami nezahrnujícími lidské objekty jsou *in vivo* nebo *in situ* **intestinální perfuze** na vhodném **zvířecím modelu** (např. potkani) a/nebo metody s použitím **tkáňových buněk**
- absolutní biodostupnost **90 % a více** nebo pokud 90 % a více podané látky je detekovatelné v moči → jedna metoda (jinak dvě)

Metody stanovení třídy permeability

- Farmakokinetické studie na lidech

- mass balance studie („rovnováha hmoty“)
 - využití izotopů nebo účinné látky radioaktivně značené – měření celkové radioaktivity v moči
 - metoda může poskytnout velmi rozdílné závěry
- studie absolutní biodostupnost
 - intravenózní podání jako reference
 - pokud absolutní biodostupnost 90 % a více, další data k dokumentaci stability dané substance v gastrointestinální tekutině nejsou nutné

Metody stanovení třídy permeability

- Metody určující intestinální permeabilitu

- *in vivo* studie intestinální perfuze na lidech
- *in vivo* nebo *in situ* studie intestinální perfuze na vhodném zvířecím modelu
- *in vitro* studie permeability s použitím vhodných lidských či zvířecích tkání
- *in vitro* studie permeability na jednoduchých vrstvách kultivovaných epiteliálních buněk

Metody stanovení třídy permeability

- Metody určující intestinální permeabilitu

- *In vivo* nebo *in situ* testy na zvířecích modelech a *in vitro* metody jsou vhodné pro látky s pasivním transportem
- *in vivo* metody na lidech - 6 modelových substancí jako standard
- *in vivo* a *in situ* metody na zvířecích modelech a tkáňových kulturách 20 modelových substancí jako standard
- modelové substance by měly zastupovat různé typy rozsahu absorpce - nízkou (< 50 %), mírnou (50-89 %) a vysokou (\geq 90 %)

Stanovení disoluční charakteristiky léčivého přípravku

- metoda míchadlová, košíčková, průtoková, s vratnými válci
- během vývoje léčivého přípravku - k identifikaci formulačních faktorů, které mohou mít zásadní vliv na biodostupnost
- ke kontrole jakosti šarží, zajištění jejich stejnorodosti
- podpůrný prostředek ke stanovení biodostupnosti nového léčivého přípravku a bioekvivalence zásadně podobných produktů
- Porovnání disolučních profilů faktorem podobnosti f_2

Další požadavky pro možnost vynechání bioekvivalenční studie na základě BCS

■ Pomocné látky

- mohou v určitých případech ovlivnit rozsah absorpce léčivé látky
- obecně použití lékopisně schválených pomocných látek neovlivňuje rozsah absorpce u vysoce rozpustných a vysoce permeabilních látek, které jsou zpracované do rychle se rozpouštějícího produktu
- pokud se použijí nové pomocné látky nebo neobvykle velké množství (zvláště problematické je použití velkého množství manitolu, sorbitolu nebo polysorbátů), je nutné dodat další informace o jejich vlivu na biodostupnost, např. studii relativní biodostupnosti s použitím vodného roztoku jako referenčního produktu

■ Proléčiva

- pokud přeměna po průniku střevní membránou → nutné stanovení permeability proléčiva

Další požadavky pro možnost vynechání bioekvivalenční studie na základě BCS

- Vynechání biostudií na základě BCS není možné v těchto případech:
 - léčivé látky s **úzkým terapeutickým rozmezím** (např. digoxin, lithium, phenytoin, warfarin)
 - léčivé látky s **orální absorpcí** (např. bukální či sublinguální tablety)

Podmínky uplatnění BCS

- Možnost **vynechání biostudií** na základě BCS může žadatel podat při splnění následujících podmínek:
- **Léčivá látka musí:**
 - mít rychlou a srovnatelnou disoluci
 - mít vysokou rozpustnost
 - mít vysokou permeabilitu
 - široké terapeutické rozmezí
 - použité pomocné látky schválené pro použití pro pevné lékové formy s okamžitým uvolňováním

Uplatnění BCS

■ Originální přípravky

- možnost vynechání dalších bioekvivalenčních studií zahrnující změny ve složení nebo metodě výroby
- u výrazných změn po schválení přípravku

■ Generické přípravky

- možnost vynechání bioekvivalenční studie na základě BCS pokud:
 - má referenční léčivý přípravek také rychlou disoluci
 - testovaný přípravek vykazuje srovnatelný disoluční profil jako produkt referenční
 - farmaceutické ekvivalenty
- u výrazných změn po schválení přípravku

In vivo – in vitro korelace

- jedna z nejobtížnějších otázek v této oblasti
- **neexistuje** formulace **univerzálního vztahu** mezi chováním léčivé látky *in vitro* a *in vivo*
- **omezení *in vitro* metodami**
- stanovení *in vivo – in vitro* korelace mezi *in vitro* disolucí a *in vivo* biodostupností zvláště u vývoje lékových forem s modifikovaným uvolňováním
- **jen málo korelací** a u běžných perorálních lékových forem

Závěr

- ◆ **Pravidla** pro provádění bioekvivalenčních studií se **neustále aktualizují**, aby se optimalizovaly a pacientovi se tak zaručil kvalitní, bezpečný a účinný jak originální, tak i generický léčivý přípravek.
- ◆ **Bioekvivalenční studie** v rámci uvedených mezí **zaručují podobnost** a terapeutickou zaměnitelnost dvou léčivých přípravků,
 - ◆ **ale ne jejich shodnost.**