

Bioekvivalenční studie léčivých přípravků I

Doc. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D.

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

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

▪ testovaní 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 form 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
 - **proporcionalita 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.**