

Biológiai egyenértékűség és vizsgálata

Dr. Lakner Géza

members.iif.hu/lakner

Originalitás, generikum

Originalitás, innovatív gyógyszerkészítmény =

- első ízben kifejlesztett, új hatóanyagból előállított gyógyszer, amely szabadalmi oltalom alatt áll
 - termékszabadalom
 - gyártástechnológiai szabadalom

Generikum, alapvetően hasonló termék =

- az originalitás szabadalmi védettségének lejárta után gyártott és törzskönyvezett termék
- hatóanyagainak minőségi és mennyiségi összetétele, a gyógyszerforma egyező a referens készítménnyel
- a referens készítménnyel bizonyítottan **bioekvivalens**

Definíciók #1

- **biológiai egyenértékűség (biokvivalencia)**
 - egymással **gyógyszerészetileg egyenértékűek**,
 - vagy **gyógyszerészeti alternatívák** és
 - azonos moláris dózisban adagolva **biohasznosulásuk** oly mértékben hasonló, hogy hatásuk alapvetően azonos, mind hatásosság, mind biztonságosság tekintetében
- **terápiás egyenértékűség**
 - azonos aktív összetevő
 - klinikailag azonos hatásosság és biztonságosság a referens készítménnyel, amelynek hatásossága és biztonságossága korábban bizonyítást nyert

*Bizonyítás: "alapértelmezésben"
bioekvivalencia vizsgálattal*

Definíciók #2

- **biohasznosulás**
 - annak mértéke és sebessége, ahogyan a hatóanyag felszabadul a készítményből és elérhetővé válik a véráramban
- **gyógyszerészeti egyenértékűség**
 - azonos hatóanyag
 - azonos mennyiség
 - azonos gyógyszerformuláció
- **gyógyszerészeti alternatívák**
 - azonos hatóanyag, lehet:
 - eltérő a mennyiség (=eltérő hatáserősség) vagy
 - eltérő a formuláció (tabletta, capsula) vagy
 - eltérő az aktív összetevő kémiai formája (só, észter stb.)

„In vitro” és „in vivo” egyenértékűség

- **In vitro egyenértékűség**
 - kioldódási vizsgálattal
 - magas oldékonyságú és magas permeabilitású anyagok esetében elegendő a bizonyításhoz
- **In vivo ekvivalencia**
 - minden más esetben szükséges a kioldódási vizsgálat mellett humán „in vivo” vizsgálat is
 - farmakokinetikai = analitikai paraméterek meghatározása
 - abszorpció mértékére jellemző: AUC , c_{max}
 - abszorpció sebességére jellemző: t_{max}
 - farmakodinámiás = terápiás hatás mérése

A gyógyszerek fejlesztésének életciklusa törzskönyvezés után

- “Klasszikus” fázis IV vizsgálatok, nem-intervenciós vizsgálatok, posztmarketing vizsgálatok
- Fázis III vizsgálatok (javallat-bővítés)
- **Bioekvivalencia vizsgálatok**
- Életminőség-vizsgálatok
- Farmakoökonomiai-farmakoepidemiológiai-farmakogenetikai vizsgálatok
- Farmakovigilancia (postmarketing surveillance)

Bioekvivalencia vizsgálati populáció

- **„klasszikus” populáció**
 - homogén vizsgálati csoport
 - 18 - 55 éves, egészséges férfiak
 - nem dohányzik, alkoholt nem fogyaszt (<10 szál cigarettát fogyasztók bevonása mérlegelhető)
 - az egészségesség kritériumai: anamnesis, fizikális vizsgálat, szakvizsgálatok (pl. szemészet, fül-orr-gégészet, ideggyógyászat), műszeres (pl. EKG) és laboratóriumi vizsgálatok (rutin vérkémiai panel, vírus serologia, drog / alkohol abusus vizsgálat)
- **alternatív populációk / jövőbeni lehetőségek:**
 - nők is vs. kizárólag férfiak ? ($AE_{nők} = 2 * AE_{férfiak}$)
 - 60-65 év fölötti egészséges személyek – életkor hatása?

Bioekvivalencia vizsgálatok

Egyszeri adagolású vizsgálati elrendezés

- felépítés: randomizált, nyílt, egyszeri adagolású
- keresztezett, önkontrollos elrendezés [cross-over design] - az egyéni változékonyság semlegesítésére
- polimorf metabolizmus esetén feno-/genotipizálás
- létszám a farmakológiai variabilitás, hiba variancia, szignifikancia szint, statisztikai erő, a referens készítménytől eltérés (delta) függvénye, általában 24-40 fő
- kimosási periódus a kezelési ciklusok között: $5 \cdot t_{1/2}$
- vérvételek addig az időpontig, hogy teljesüljön:
 $AUC_{\text{maradék}} < 0.2 \cdot AUC_{\text{teljes (extrapolált)}}$

Bioekvivalencia vizsgálatok

Ismételt adagolású vizsgálati elrendezés

Ismételt adagolás is szükséges, ha:

- nagymértékű a molekula **interindividualis** farmakokinetikai variabilitása (CV >30%)
- hosszú $t_{1/2}$, **retard** "modified release" formuláció
- farmakokinetika **dózis és/vagy időfüggő**
- alacsony érzékenységű az **analitikai módszer** és elégtelen a méréshez az egyszeri adagolással elérhető plazmaszint

Biológiai hasonlóság (biosimilarity)

- **Biológiai gyógyszerek**
 - élő szervezetben hozzák létre
 - jóval nagyobbak és heterogénebbek a kémiai gyógyszer-entitásoknál (1 – 100 kDa, szemben: max. 1 kDa)
 - több száz aminosavat tartalmazó proteinek
 - immunogenitás
- **Biológiailag hasonló termék (biosimilar product)**
 - molekuláris és biológiai értelemben hasonló a referenshez
 - gyógyszerforma, hatáserősség és beviteli mód azonos
 - a kémiai hatóanyagok hagyományos bioekvivalenciája nem alkalmazható