

# Odborné hodnotenie dokumentácie — bioekvivalenčné štúdie

**PharmDr. Jana Klimasová, PhD.**

Tematický kurz SARAP, 30.03.2012

# Bioekvivalencia



European Medicines Agency

London, 20 January 2010

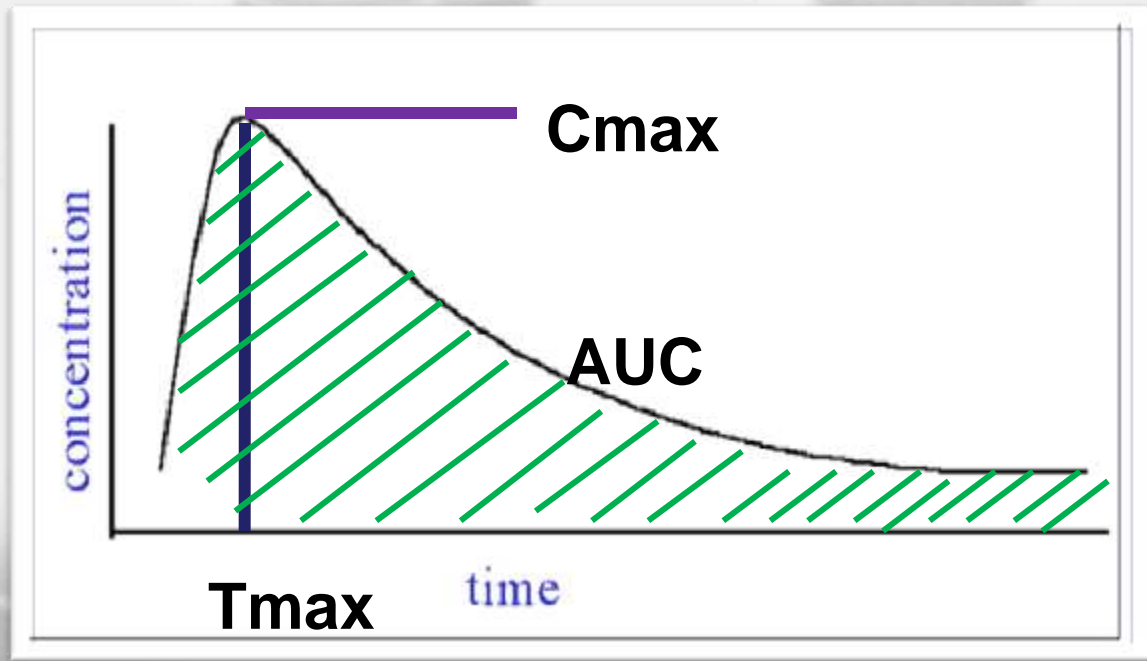
Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)**

**GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE**

# Bioekvivalencia

- ❖ dva lieky obsahujúce rovnaké liečivo sú bioekvivalentné ak sú farmaceuticky ekvivalentné a ich biologická dostupnosť po podaní v rovnakej dávke je v rámci preddefinovaných limitov



- ❖ biologická dostupnosť – časť perorálne podaného liečiva v určitej dávke, ktoré sa dostane v nezmenenej forme do systémovej cirkulácie
  - rýchlosť a miera absorpcie liečiva do krvi

❖ CPMP/EWP/QWP/1401/98/Rev.1/Corr\*\*

- špecifikuje požiadavky na dizajn, prevedenie, hodnotenie BEQ štúdií pre lieky s okamžitým uvoľňovaním a systemovým účinkom

❖ CPMP/EWP/280/96

- liekové formy – predĺžené uvoľňovanie, transdermálne liekové formy

❖ EMA/618604/2008

- BEQ konkrétnych liečiv (losartan, takrolimus, mofetil mykofenolát...), gastrorezistentné liekové formy

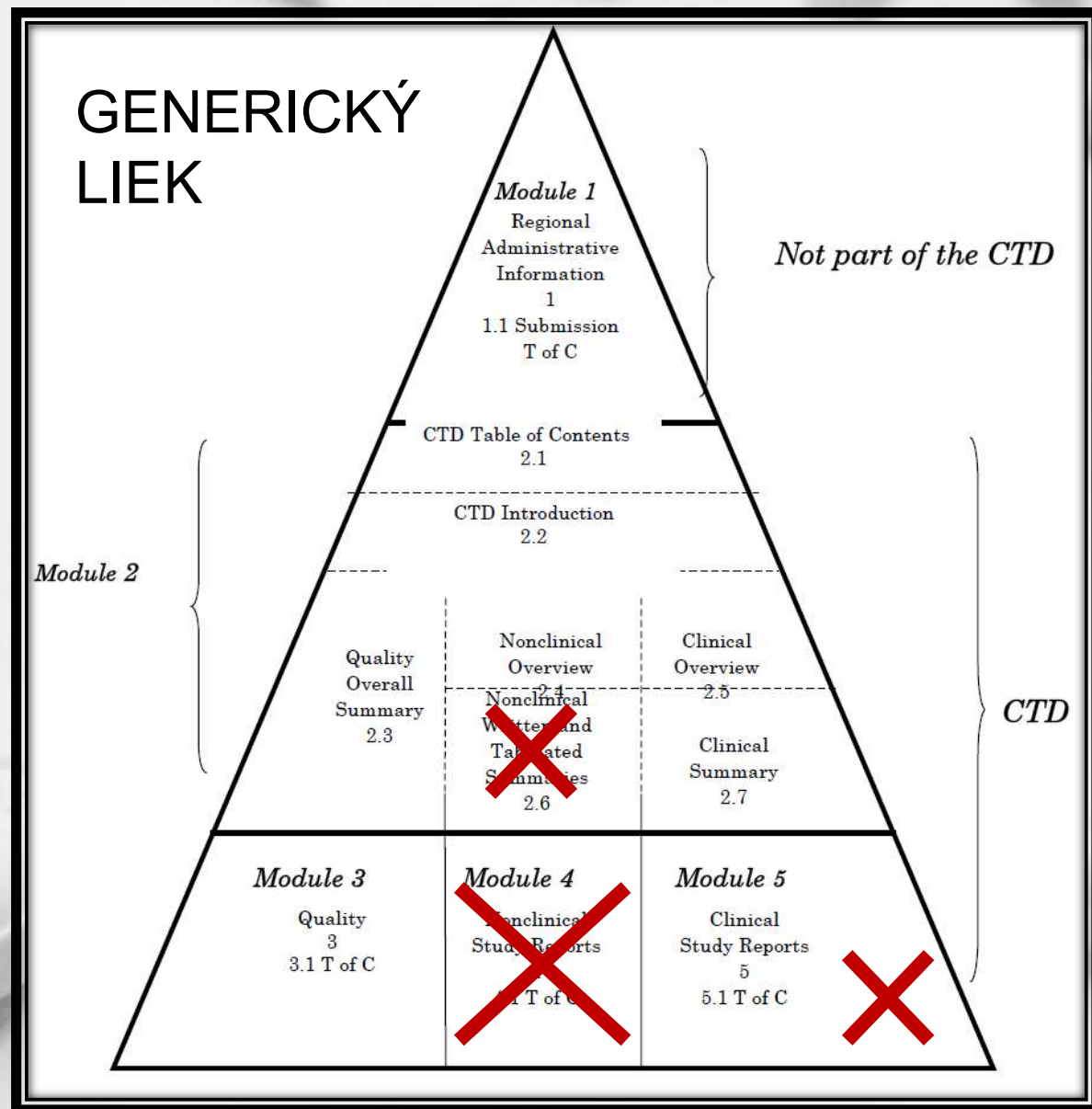
**Použitie BEQ štúdií:**

- ❖ generické lieky
- ❖ zmeny
- ❖ fixné kombinácie
- ❖ rozšírenia radu
- ❖ hybridné žiadosti

# Bioekvivalencia najčastejšie – generický liek

## Generický liek vs. referenčný liek

- ❖ rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie liečiv
- ❖ rovnakú liekovú formu
- ❖ rovnakú biologickú dostupnosť
  
- ❖ rozličné soli, estery, étery, izoméry, zmesi izomérov, komplexy alebo deriváty liečiva sa považujú za rovnaké liečivo, ak sa ich vlastnosti výrazne nelíšia z hľadiska bezpečnosti alebo účinnosti od referenčného lieku
  
- ❖ rozličné perorálne liekové formy s okamžitým uvoľňovaním sa považujú za rovnakú liekovú formu.



POSÚDENIE KVALITY, ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI GENERICKÉHO LIEKU NEPOZOSTÁVA IBA Z POSÚDENIA BIOEKVIVALENCIE

**GUIDANCE DOCUMENT**

December 2011  
CMDk/202/2005

<Decentralised Procedure>  
<Mutual Recognition Procedure>

<RMS Day 70 Preliminary Assessment Report>  
<RMS Assessment Report>

**NON-CLINICAL AND CLINICAL ASSESSMENT  
OF A GENERIC APPLICATION**

*This template is aimed for generic applications. If, apart from bioequivalence studies, other (non)-clinical data have been submitted, the template should be supplemented with relevant headings from the general templates of assessment report for non-clinical and clinical data.*

<Invented Name>  
<Active Substance>

<AB/H/{nnnn}/{nnn}/DC>  
<AB/H/{nnnn}/{nnn}/MR>

**Applicant:**

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Reference member state:   |  |
| <Start of the procedure:> |  |
| Date of this report:      |  |
| Deadline for comments:    |  |

## A. Predklinické hodnotenie

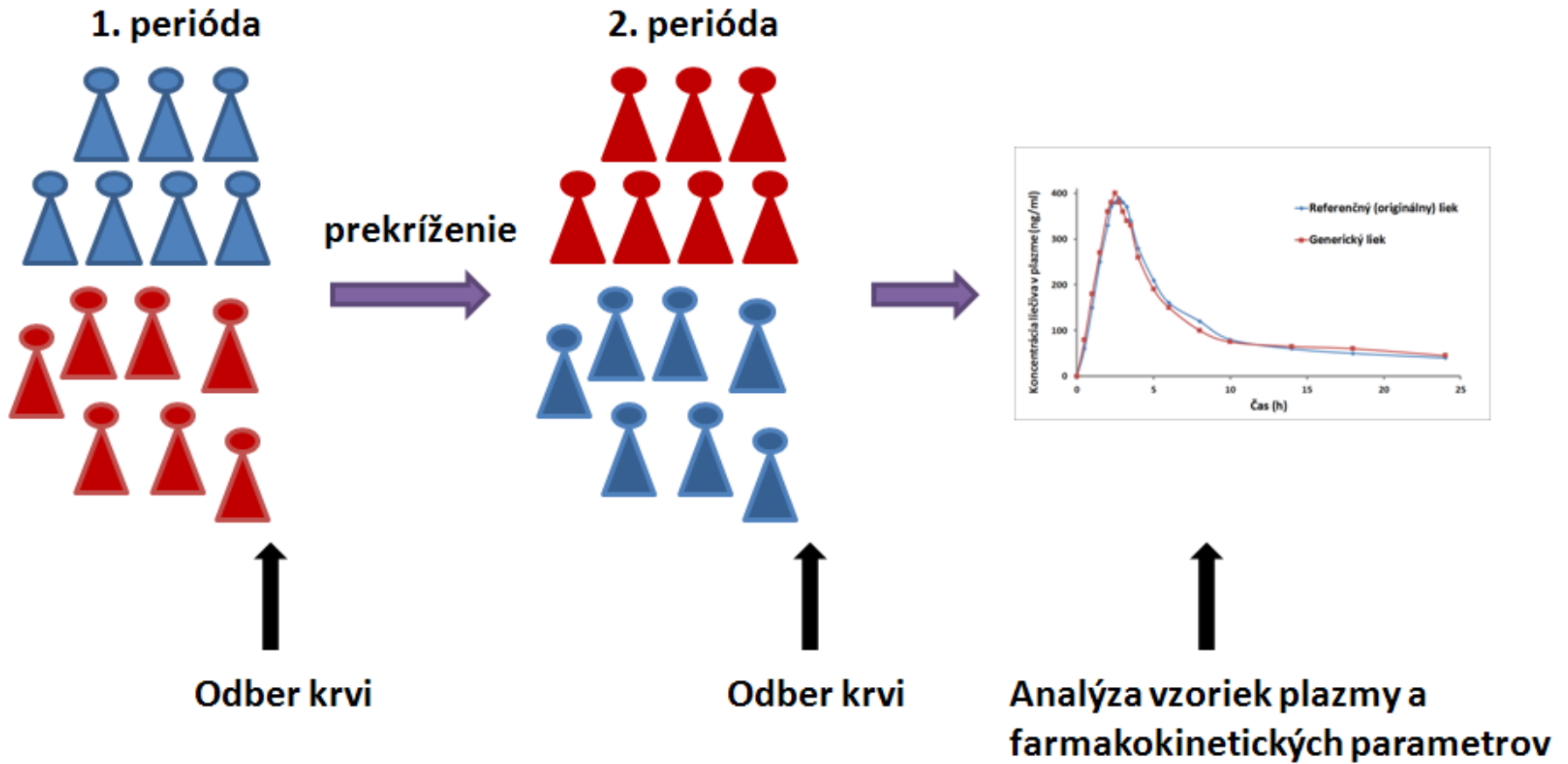
- ❖ hodnotenie predklinického prehľadu a súhrnu (2.4 & 2.6)
- ❖ všetky dostupné informácie o liečive – predklinika
- ❖ dostatočné množstvo zdrojov
- ❖ žiadne nové predklinické dáta – súhrn (2.6) sa nepredkladá
- ❖ v špecifických prípadoch – nové predklinické dáta  
(nová soľ liečiva, nové pomocné látky, nečistoty,  
dostupnosť nových informácií)
- ❖ zhoda predklinických častí SmPC s referenčným liekom
- ❖ hodnotenie enviromentálneho rizika





## B. Klinické hodnotenie

- ❖ hodnotenie klinického prehľadu a súhrnu (2.5 & 2.7)
- ❖ všetky dostupné informácie o liečive – klinické
- ❖ dostatočné množstvo zdrojov
- ❖ vždy sa predkladá aj súhrn (2.7) – lebo BEQ štúdia je klinická štúdia Notice to Applicants: Non-clinical and Clinical Summaries can be provided, but they are only mandatory if new additional studies have been provided within the documentation.
- ❖ zhoda klinických častí SmPC s referenčným liekom – diskrepancie
- ❖ farmakokinetické štúdie – BEQ
- ❖ farmakodynamické štúdie
- ❖ biowaiver
- ❖ dodatočné dáta

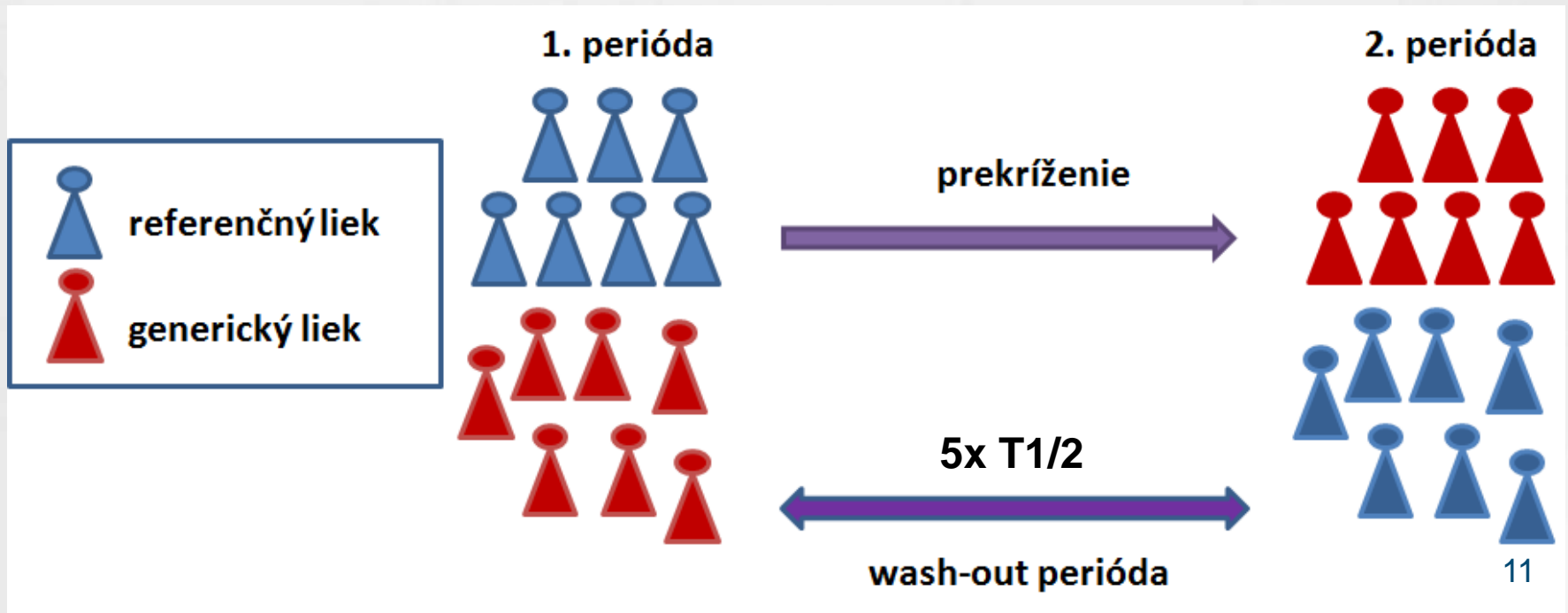
# BEQ štúdia



 Účastníkovi štúdie bol podaný referenčný liek  
 Účastníkovi štúdie bol podaný generický liek

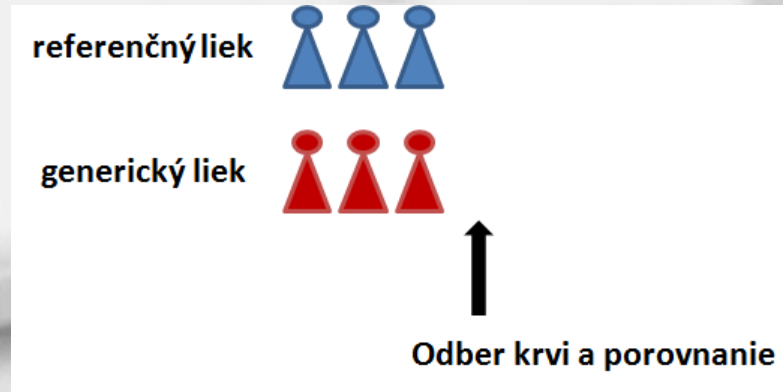
# BEQ štúdia

- ❖ počet a dizajn – závisí od liečiva a liekovej formy
- ❖ dizajn štúdie – vplyv liekovej formy musí byť rozlíšiteľný od iných vplyvov
- ❖ **základný dizajn** – randomizovaná **prekřížená** štúdia s dvoma periódami a dvoma sekvenciami, **jednodávková**

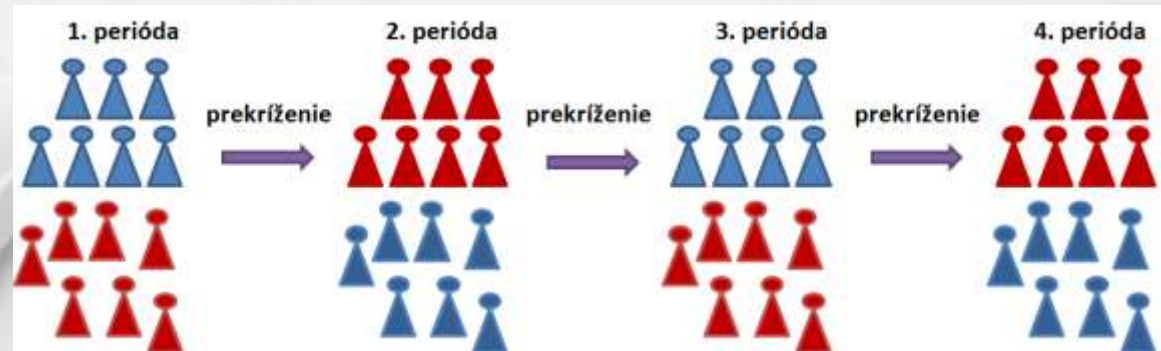


## BEQ štúdia

- ❖ alternatívny dizajn:
  - paralelný



- „replicate“



- viacdávkové podanie lieku

## Štandardizácia štúdie:

- ❖ podmienky štúdie musia byť štandardizované – minimalizácia variability iných faktorov ako je formulácia lieku
- ❖ štandardizácia príjmu potravy:
  - nalačno – pôst minimálne 8 hod pred podaním tablety
  - po jedle – príjem potravy ako v SmPC (30 min pred podaním tablety, vysoký obsah kalórií)
- ❖ štandardizácia príjmu tekutín – vplyv na prechod tablety tráviacim traktom (min 150 ml)

## Štandardizácia štúdie:

- ❖ štandardizácia polohy tela a fyzickej aktivity – vplyv na GIT pasáž a prekrvenie
- ❖ príjem potravín a nápojov, ktoré ovplyvňujú funkciu ciev, GITu, obličiek a pečene
- ❖ príjem iných liekov /príjem liekov liečiacich NÚ skúšaného lieku

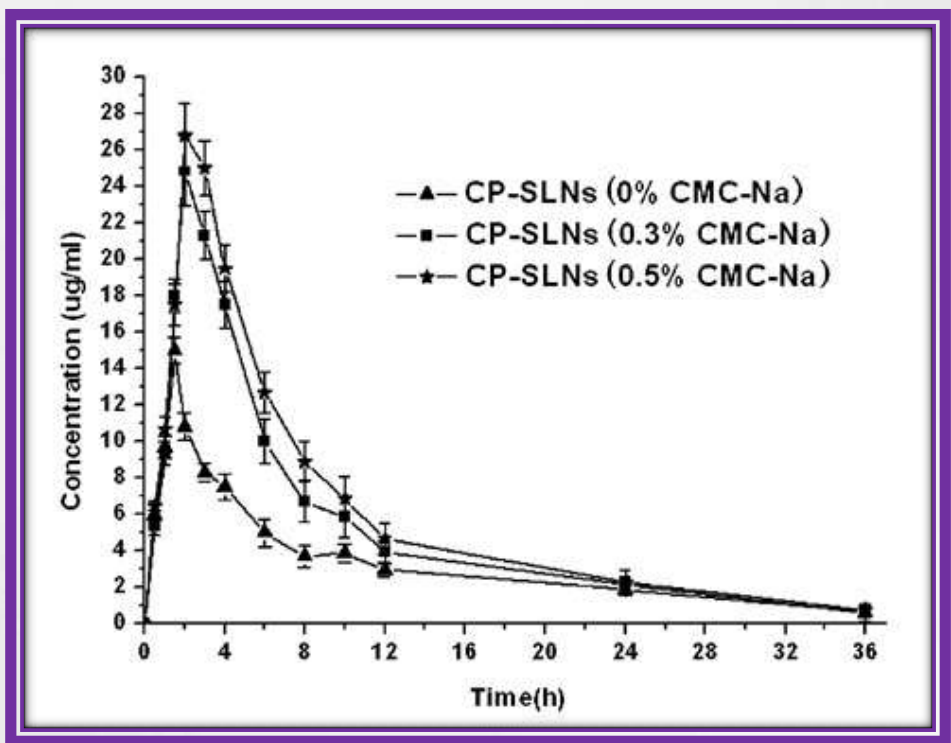
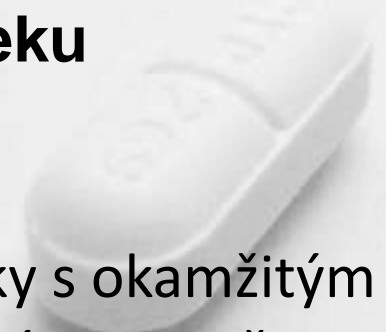
## Zber vzoriek krvi

- ❖ odobraté musí byť dostatočné množstvo vzoriek krvi na spoľahlivý opis zmeny koncentrácie liečiva v plazme v závislosti od času



## Podanie lieku

- ❖ pre lieky s okamžitým uvoľňovaním postačuje zber krvi počas 72 hod



## Referenčný a testovaný liek

- ❖ referenčný liek – full dossier
  - sila, výrobca, číslo šarže, expirácia, krajina pôvodu, reálny obsah liečiva v liekovej forme
- ❖ testovaný liek
  - sila, výrobca, číslo šarže, expirácia, reálny obsah liečiva v liekovej forme, veľkosť šarže (min 100 000 alebo 1/10 výrobnéj šarže)
- ❖ každý podaný liek musí byť identifikovateľný



## Výber sily lieku, ktorá má byť použitá v BEQ štúdi

- ❖ v prípade registrácie viacerých síl – BEQ iba s 1 alebo 2 silami
- ❖ závisí od linearity farmakokinetiky liečiva, proporcionality liečiva a pomocných látok, atď.
- ❖ ak sa dokáže bioekvivalencia so silou, ktorá je najcitlivejšia na preukázanie potenciálnych rozdielov vo formulácii v porovnaní s referenčným liekom, ostatné sily nemusia byť použité v *in vivo* BEQ štúdi

- BIOWAIVER

## Všeobecné kritéria na biowaiver

- ❖ jednotlivé sily sú vyrobené rovnakým výrobným procesom
- ❖ kvalitatívne zloženie jednotlivých síl je rovnaké
- ❖ zloženie jednotlivých síl je kvantitatívne priamo úmerné

### Výnimky:

- množstvo liečiva je menej ako 5% z hmotnosti tablety
  - množstvo pomocných látok je rovnaké, mení sa len množstvo liečiva
  - mení sa len množstvo liečiva a plniva (v závislosti od liečiva)
- ❖ disolučné profily jednotlivých síl sú porovnateľné
  - ❖ ak sú podmienky splnené, výber sily pre BEQ štúdiu závisí od linearity farmakokinetiky liečiva

## Výber sily lieku, ktorá má byť použitá v BEQ štúdií

- ❖ lineárna farmakokinetika:
  - BEQ štúdia len s 1 silou
  - vo všeobecnosti najvyššia sila
  - ak je liečivo vysoko rozpustné – akceptuje sa aj nižšia sila
  - tolerabilita/bezpečnosť liečiva – akceptuje sa aj nižšia sila
  
- ❖ nelineárna farmakokinetika (AUC a dávka sa nezvyšujú priamo úmerne):
  - ak AUC sa zvyšuje viac ako dávka – najvyššia sila
  - ak AUC sa zvyšuje menej ako dávka – najvyššia a najnižšia sila
  
- ❖ bracketting – ak nie sú splnené podmienky pre biowaiver
  - BEQ štúdie s 2 najviac sa odlišujúcimi silami

## Účastníci štúdie

- ❖ počet – priložený výpočet a zdôvodnenie – pre BEQ štúdiu minimálne 12
- ❖ zdraví dobrovoľníci – výnimka v prípade ohrozenia bezpečnosti účastníkov – možnosť použiť pacientov
- ❖ inklúzne kritéria – vek (nad 18), BMI (18,5 – 30 kg/m<sup>2</sup>), anamnéza, laboratórne vyšetrenia, zdravotná prehliadka, vylúčenie tehotenstva, (ne)fajčiari, vylúčenie závislosti na alkohole, drogách, fenotypizácia, genotypizácia
- ❖ počet účastníkov, ktorí ukončili štúdiu, počet drop-outov/ účastníkov vylúčených zo štúdie – dôvody, monitorovanie

## Výber zlúčeniny, ktorá sa analyticky stanoví

- ❖ vo všeobecnosti – stanovenie koncentrácie materskej zlúčeniny / pôvodného liečiva v krvi

( $C_{max}$  materskej zlúčeniny je citlivejšia na zachytenie rozdielov medzi rôznymi formuláciami ako  $C_{max}$  metabolitu)

- ❖ lieky s obsahom inaktívnych pro-drug liečiv – odporúča sa stanovenie materskej zlúčeniny (výnimka ak má pro-drug nízku koncentráciu v plazme)
- ❖ liečivá enantioméry
- ❖ koncentrácia liečiva v moči – ak nie je možné určiť v krvi

## Bioanalytické stanovenie

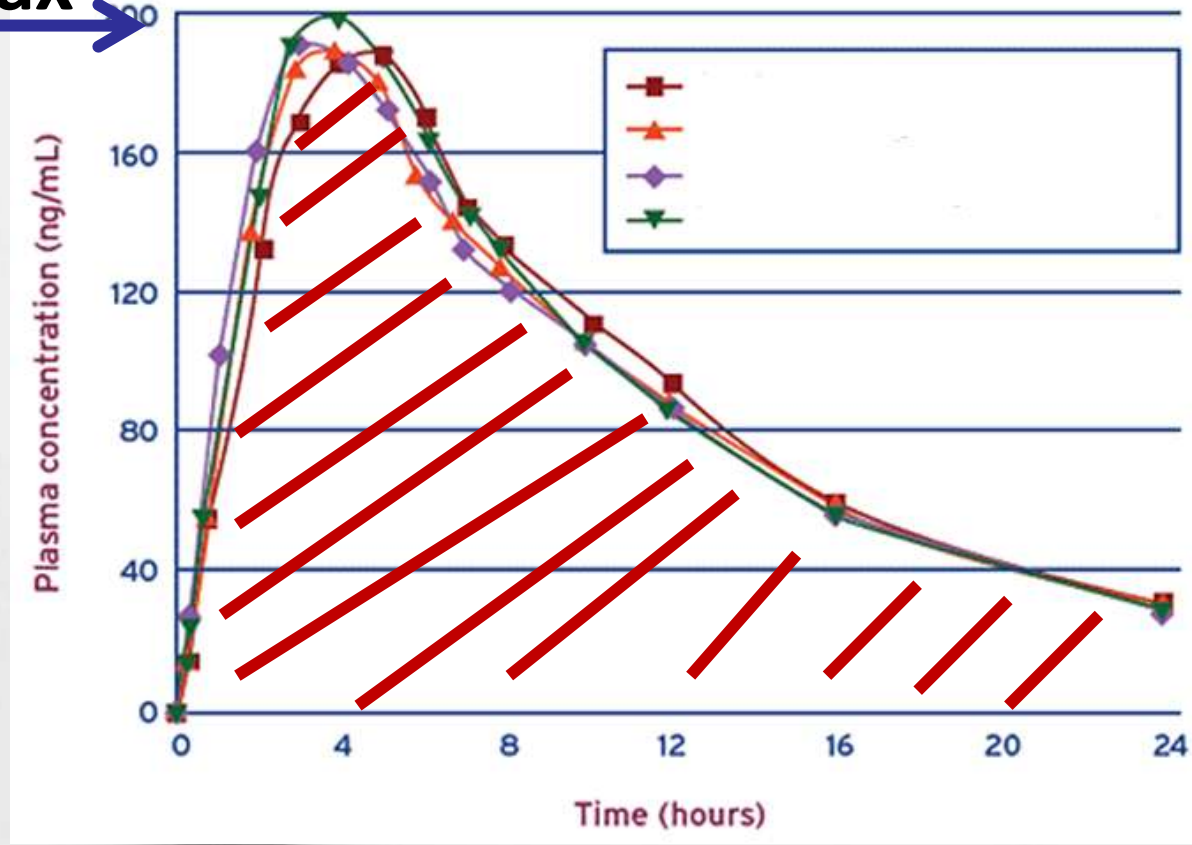
- ❖ Bioanalytical method validation – EMEA/CHMP/EWP/192217/09
  - platný od 01.02.2012
  - validácia metodiky a analýza vzoriek
- ❖ podľa zásad GLP
- ❖ základné charakteristiky metodiky
- ❖ vhodné zaobchádzanie a skladovanie vzoriek
- ❖ podmienky na reanalýzu vzoriek musia byť preddefinované v protokole – reanalýza z farmakokinetických dôvodov je neakceptovateľná
- ❖ analýza musí byť zaslepená

## Zahrnutie účastníkov do analýzy

- ❖ všetci účastníci, ktorí ukončili štúdiu musia byť zahrnutí do analýzy (tí, ktorí majú vyhodnotiteľné dáta z oboch období)
- ❖ náhradní účastníci – neakceptuje sa
- ❖ rozhodnutie vylúčiť účastníka zo štúdie musí byť urobené ešte pred analýzou vzoriek
- ❖ dôvod na vylúčenie zo štúdie musí byť dopredu špecifikovaný v protokole (napr. vracanie, hnačka, užívanie iných liekov)
- ❖ **vylúčenie účastníka zo štúdie nemôže byť založené na farmakokinetických dôvodoch**

## Farmakokinetické parametre

**C<sub>max</sub>**



**AUC**

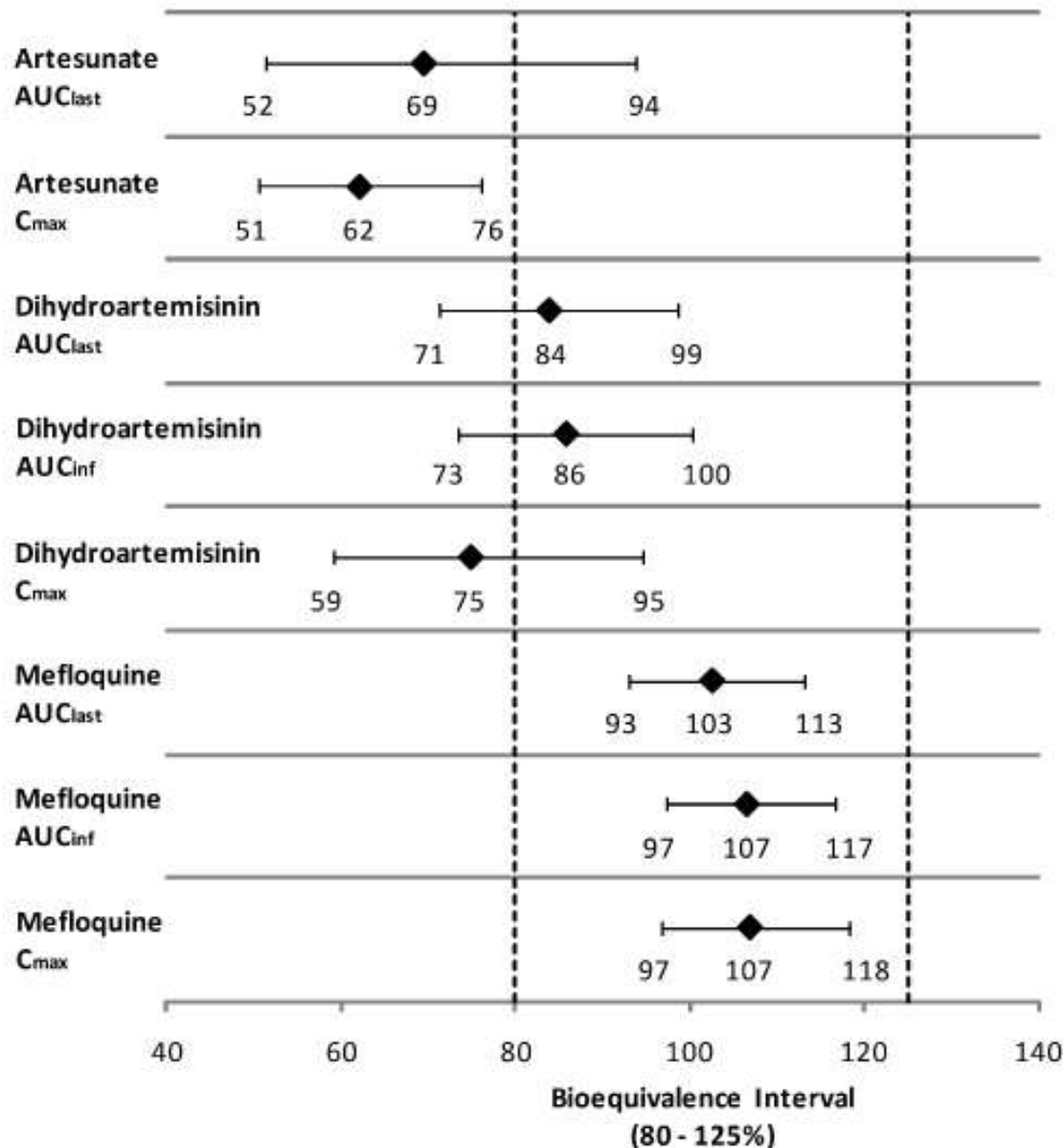
❖ T<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>, K<sub>el</sub>, %CV



## Štatistická analýza

- ❖ ANOVA – vplyv periódy, sekvencie, subjektu v sekvencii, formulácie – ak významný rozdiel, je nutné zdôvodniť
- ❖ 90% interval spoľahlivosti 80,00 – 125,00%

## 90% interval spoľahlivosti 80,00 – 125,00%



❖ pomer  
 $AUC_{test}/AUC_{ref}$   
 $C_{max\ test}/C_{max\ ref}$

U 90 % populácie  
 bude pomer  
 farmakokinetických  
 parametrov  
 testovaného lieku a  
 referenčného lieku v  
 rozmedzí 80 – 125%

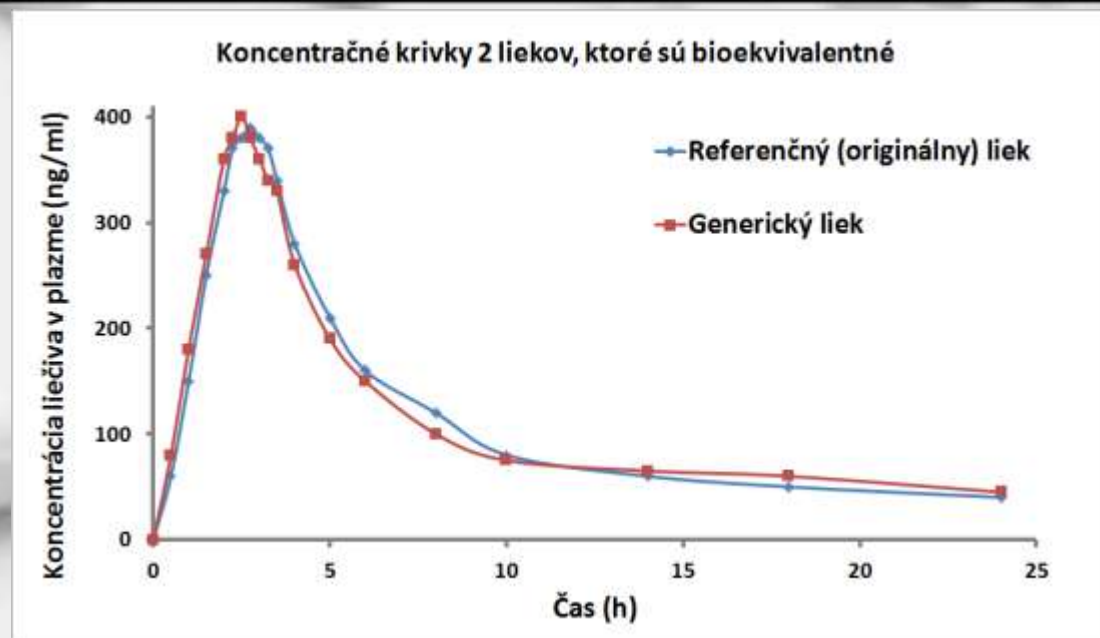
## Liečivá s nízkym terapeutickým indexom

- ❖ Terapeutický index = LD50/ED50
- ❖ Nízky terapeutický index – menej ako 2
- ❖ Antiepileptiká, warfarín, imunosupresíva
- ❖ 90% interval spoľahlivosti pri **AUC 90-111,11%**

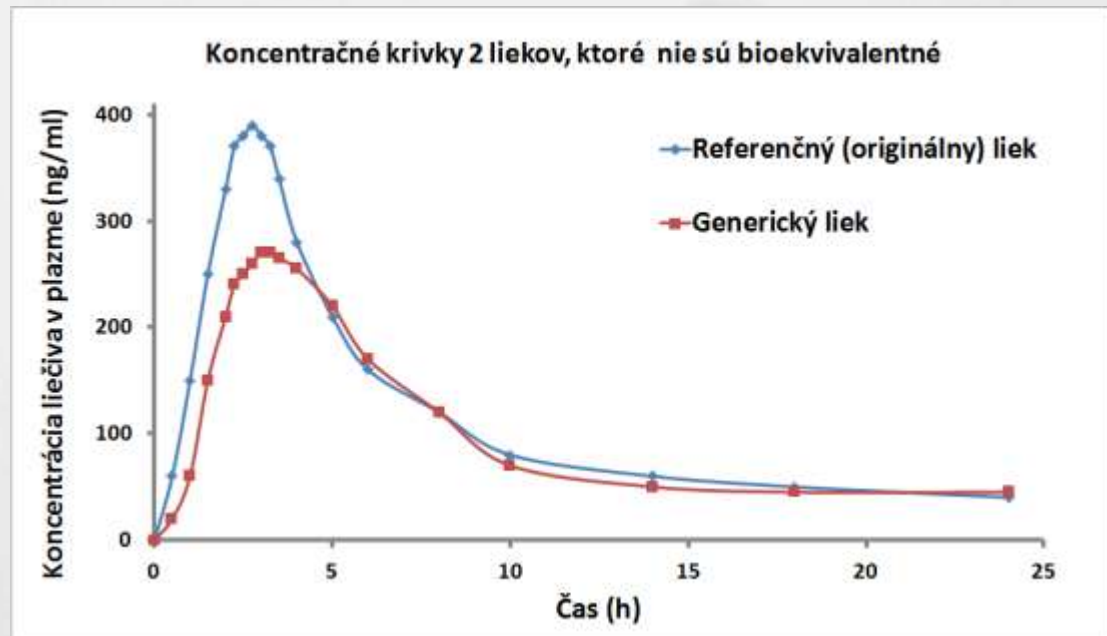
## Liečivá s vysokou intra- a inter-individuálnou variabilitou

- ❖ Variabilita viac ako 30% – „replicate“ dizajn
- ❖ Rozdiely v biologickej dostupnosti nespôsobuje formulácia, ale charakter liečiva samotný
- ❖ Klopidogrel, rosuvastatín, ibandronát
- ❖ 90% interval spoľahlivosti pre C<sub>max</sub> až do **69,84-143,19%** – dopredu uvedené v protokole

## Výsledky



Ak sú PK parametre gen. lieku porovnateľné s PK parametrami ref. lieku – dva lieky sú **bioekvivalentné**



90% interval spoľahlivosti  
80-125%

## Výsledky

- ❖ vyhodnotenie 90% CI
- ❖ porovnanie ostatných PK parametrov
- ❖ zhodnotenie dizajnu štúdie vzhľadom na výsledky
  - $C_{max}$  nesmie byť v čase prvého odberu po podaní lieku
  - v krvi odobratej pred podaním lieku má byť nulová koncentrácia liečiva
  - namerané koncentrácie majú byť v intervale, na aký bola metodika validovaná
  - extrapolovaných má byť max. 20%  $AUC_{0-inf}$
- ❖ dostupné všetky individuálne PK dáta pre konkrétneho účastníka
- ❖ porovnanie NÚL, vyhodnotenie bezpečnosti novej formulácie

- ❖ závisí od liekovej formy
- ❖ lieky s okamžitým uvoľňovaním – 1 jednodávková štúdia
- ❖ lieky s predĺženým uvoľňovaním (MR vs. MR)
  - jednodávková a viacdávková štúdia
  - vplyv jedla
  - jednodávková nalačno pre každú silu
- ❖ gastrorezistentné tablety – jednodávková nalačno a po jedle
- ❖ parenterálne roztoky – BEQ štúdia nie je potrebná
- ❖ lokálne pôsobiace lieky, kde nedochádza k prechodu do krvi
  - farmakodynamická štúdia

## ***In vitro* disolučné testy**

- ❖ z dvoch dôvodov – doplňujúce údaje k *in vivo* BEQ štúdii  
– biowaiver v prípade viacerých síl

### **Doplňujúce údaje k *in vivo* BEQ štúdii**

- ❖ testovaný a referenčný liek – šarža použitá v BEQ štúdii
- ❖ tri rozdielne disolučné média (pH 1.2, 4.5, 6.8) + QC médium
- ❖ disolučné profily podobné ak:
  - disolúcia viac ako 85% do 15 min
  - f2 50-100
- ❖ ak sa BEQ štúdiou preukázala bioekvivalencia, ale disolučné profily sú rôzne, prihliada sa na výsledky BEQ štúdie
  - diskrepanciu v disolučných profiloch je nutné zdôvodniť

## Disolučné testy pre biowaiver v prípade viacerých síl

- ❖ sila testovaného lieku použitá v BEQ štúdii vs. ostatné sily testovaného lieku
- ❖ tri rozdielne disolučné média (pH 1.2, 4.5, 6.8)
- ❖ disolučné profily podobné ak:
  - disolúcia viac ako 85% do 15 min
  - f2 50-100
  
- ❖ ak liečivo nedisolvuje (nedosahuje „sink conditions“) – rozdiel v disolúcii medzi silami je akceptovateľný ak sa preukáže, že podobný rozdiel existuje aj u referenčného lieku  
(disolučný profil 1tbl 20mg ≠ 1tbl 40mg)
- ❖ odporúča sa porovnať disolučné profily pri rovnakej dávke  
(disolučný profil 2 tbl 20mg vs. 1 tbl 40mg)



## Dodatočné dáta

- ❖ prehlásenie o vykonaní štúdie/ analýze vzoriek v súlade s GCP, GLP pravidlami
- ❖ informácie o centre, skúšajúcom, sponzorovi, podpisy zodpovedných osôb, dátumy
- ❖ farmakokinetické dáta, výsledky štatistickej analýzy
- ❖ protokol schválený etickou komisiou
- ❖ validačná, analytická správa
- ❖ záznamy z analýzy
- ❖ zdravotné záznamy jednotlivých účastníkov
- ❖ analytické certifikáty skúšaného a testovaného lieku



- Hlavná stránka
- O nás
- Registrácia humánných liekov
- Posudzovanie kvality liekov
- Inšpekcia
- Drogové prekursorzy
- Bezpečnosť liekov
- Klinické skúšania liekov
- Zdravotnícke pomôcky
- Zásielkový výdaj
- Spolupráca s organizáciami pacientov
- Média
- Databázy a servis
- Kontakty

○ [Vyhľadávanie v databáze liekov a zdravotníckych pomôcok](#)

○ [Archív zmien v registračnej databáze liekov](#)

[LIEKY A ZP - MIMORIADNE OZNAMY](#)

[Aktuality](#)

VYHĽADÁVANIE

Zadájte text...

PRIHĽÁSENIE

**ĎAKUJEM ZA POZORNOSŤ**  
**klimasova@sukl.sk**  
**www.sukl.sk**

3.9.2010

[Stiahnutie z trhu Vigantol qtt por 10ml](#)  
II. trieda urgentnosti

30.7.2010

[Stiahnutie z trhu NYSTATIN GALVEX supp. vaq. sup 15](#)  
II. trieda urgentnosti

9.7.2010

[Stiahnutie z trhu Atorvastatin ratiopharm 40mg tbl](#)  
flm 30x40mg  
II. trieda urgentnosti

[Staršie oznamy...](#)

16.9.2010

[Prerušenia a zrušenia dodávok liekov v SR](#)  
aktualizácia september 2010

6.9.2010

[Stiahnutie z distribúcie lieku Vigantol](#)  
Informácia pre verejnosť

6.8.2010

[Oznam pre lekárne o zmene systému zberu](#)  
[nespotrebovaných liekov od obyvateľstva](#)

3.8.2010

[EMA odporúča obmedzenie užívania modafinilu](#)

[Staršie aktuality...](#)

Váš e-mail...

KONTAKT

ŠÚKL

Kvetná 11  
825 08 Bratislava 26

RAPID ALERT SYSTEM

email: alert@sukl.sk  
FAX: +421 2 5556 0022

