

Na mestu uvodnika/On the place of leading article

ZAKAJ SO BISTVENO PODOBNA ZDRAVILA MED SEBOJ ZAMENLJIVA?

Aleš Mrhar

Zdravila delimo na inovativna in generična.

Evropski predpisi štejejo za inovativna zdravila tista, za katere predlagatelj pridobi dovoljenje za promet na osnovi popolne dokumentacije. Največkrat to pomeni zdravila z novimi učinkovinami. Dokumentacija takega zdravila ima 4 dele: I. del - splošni del, II. del - farmacevtsko-kemični, biološki in mikrobiološki del, III. del - farmakološko-toksikološki del in IV. del - klinični del. Izdano dovoljenje za promet z zdravilom zagotavlja, da zdravnik lahko to zdravilo predpiše, farmacevt pa izda v skladu s povzetkom o temeljnih značilnostih zdravila in navodilom o uporabi.

Predlagatelj lahko pridobi dovoljenje za promet z zdravilom tudi v primeru, ko nima rezultatov farmakološko-toksikoloških ali kliničnih preizkušanj, če predloži dokaz, da je zadevno zdravilo bistveno podobno zdravilu, za katerega je v Republiki Sloveniji že izdano dovoljenje za promet. V tem primeru gre za generično zdravilo, ki vsebuje že znano učinkovino, po kakovosti, varnosti in učinkovitosti pa se ne razlikuje od inovativnega in ima zato tudi enak povzetek temeljnih značilnosti zdravila in enako navodilo o uporabi. Koncept bistvene podobnosti je osnova za medsebojno zamenljivost zdravil. Ker bistveno podobnost generičnega in inovativnega zdravila potrди registracijski organ, lahko predpisovalec (zdravnik) in izdajatelj (farmacevt) zdravili medsebojno zamenjata z namenom, da dosežeta optimalni klinični, humanistični in ekonomski izid.

Generično zdravilo je bistveno podobno inovativnemu, ko ima kakovostno in količinsko enakovredno sestavo učinkovine, ko je v enaki farmacevtski obliki (ali v različnih peroralnih oblikah s takojšnjim sproščanjem) in ko je dokazana bioekvivalenca (če je potrebno), dokler se znanstveno ne dokaže pomembna razlika glede varnosti in učinkovitosti. Do te razlike lahko pride zaradi razlik pri uporabi pomožnih snovi in postopkov za izdelavo generičnega in inovativnega zdravila. Na samem začetku zdravljenja običajno ne nastopijo klinično pomembne razlike v varnosti in učinkovitosti med bistveno podobnima zdraviloma. Po določenem času pa se z določeno, po navadi zelo majhno verjetnostjo pojavijo z zdravilom povezani problemi. Le-ti se lahko kažejo v obliki neustrezne učinkovitosti ali neželenih učinkov. Preobčutljivost na sestavine zdravila, farmakodinamična in farmakokinetična idiosinkrazija, specifične interakcije sestavin zdravila s hrano in drugimi zdravili, pa tudi sledovi nečistot in razgradnih produktov, lahko povzročijo pri bolniku neustrezen terapevtski odziv. Ker to velja tako za inovativno kot tudi za generično zdravilo, morata zdravnik in farmacevt bolnika spremljati in doseči njegov optimalni odziv na zdravilo. Zato ni pomembno, s katerim od bistveno podobnih zdravil začnemo zdravljenje, pomembnejše je, da zamenjava poteka transparentno in da vključuje tako zdravnika kot tudi farmacevta, bolnik kot končni uporabnik pa je deležen strokovne razlage o umestnosti opravljene zamenjave.

Kaj pomeni izraz dokazana bioekvivalenca? Koncept bioekvivalence temelji na biološki uporabnosti. Le-ta je definirana z obsegom in hitrostjo prehoda zdravilne učinkovine iz me-

sta dajanja v centralni krvni obtok. Ker praviloma vnašamo v telo učinkovino, ki jo predhodno vgradimo v farmacevtsko obliko, potekajo po dajanju zdravila procesi sproščanja, absorpcije in predsistemskega metabolizma, porazdeljevanja, sistemskega metabolizma in izločanja učinkovine. Le-ti potekajo različno hitro in v različnem obsegu, odvisno od sestave zdravila in stanja bolnika. Sestava zdravila, ki je drugačna pri inovativnem kot pri generičnem zdravilu, pa vpliva le na procese sproščanja, absorpcije in predsistemskega metabolizma. Če pri dveh zdravilih ob nespremenjenem stanju bolnika ti procesi potekajo enako hitro in v enakem obsegu, potem lahko pričakujemo enak časovni potek koncentracij učinkovine v plazmi po enkratnem ali večkratnem odmerjanju ali enak časovni potek kumulativnih v urin izločenih količin učinkovine. V tem primeru sklepamo, da imata ti dve zdravili enako biološko uporabnost (BU), kar pomeni, da sta bioekvivalentni (BE).

Možno je, da sestava zdravila bistveno spremeni hitrost in obseg omenjenih treh procesov. Če se odločimo za peroralno dajanje, ki je najbolj naraven način dajanja zdravila, moramo izbrati eno od peroralnih farmacevtskih oblik, s katero vnesemo učinkovino v prebavila. V tem primeru se sproščanje učinkovine zaradi prisotnosti drugačnih pomožnih snovi lahko preveč zadrži ali preveč pospeši. Lahko se zgodi, da se del odmerka sploh ne sprost iz farmacevtske oblike, lahko se del odmerka sprosti prehitro in pride zaradi tega do razpada učinkovine v kislem želodčnem soku in/ali prehitre absorpcije, raztapljanje učinkovine se lahko pospeši ali zadrži zaradi prisotnosti oziroma odsotnosti solubilizatorja, absorpcija učinkovine se lahko pospeši ali zadrži zaradi prisotnosti oziroma odsotnosti pospeševalca absorpcije, metabolizem učinkovine v črevesni steni se spreminja v odvisnosti od mesta absorpcije v prebavilih, učinek prvega prehoda skozi jetra je odvisen od hitrosti dotoka učinkovine v jetra. Če se pri generičnem zdravilu zgodi vsaj eden od naštetih fenomenov, potem časovni potek koncentracij učinkovine v plazmi oziroma kumulativnih količin učinkovine v urinu po aplikaciji takega zdravila ni enak tistemu po aplikaciji inovativnega zdravila. V tem primeru ugotovimo, da zdravili nista bioekvivalentni oziroma nista bistveno podobni.

Koncept bioekvivalence torej temelji na primerjavi farmakokinetičnih profilov učinkovine v plazmi oziroma urinu. Za ugotavljanje BU/BE imamo na voljo več metod:

1. Na osnovi časovnega poteka plazemskih koncentracij učinkovine, dobljenih po enkratnem dajanju zdravila: v tem primeru BE ugotavljamo s primerjavo parametrov AUC (površina pod krivuljo plazemskih koncentracij učinkovine, ki je merilo za obseg prehoda učinkovine v centralni krvni obtok) in C_{max} (maksimalna koncentracija učinkovine v plazmi, ki je merilo za obseg in hitrost prehoda učinkovine v centralni krvni obtok). Ta način ugotavljanja BU/BE je najpogostejši, ker je enostaven (enkratno odmerjanje inovativnega in generičnega zdravila), obenem pa zajame dogajanja v sistemu (plazemske koncentracije učinkovine).

2. Na osnovi časovnega poteka plazemskih koncentracij učinkovine po večkratnem dajanju zdravila oziroma v stacionarnem stanju. V tem primeru BE ugotavljamo s primerjavo parametrov AUC (površina pod krivuljo plazemskih koncentracij učinkovine znotraj intervala odmerjanja v stacionarnem stanju, ki je merilo za obseg prehoda učinkovine v centralni krvni obtok) in C_{max} - C_{min} / C_{pov} (nihanje plazemskih koncentracij učinkovine v stacionarnem stanju, ki je merilo za hitrost prehoda učinkovine v centralni krvni obtok). Ta način ugotavljanja BU/BE je redkejši, ker zahteva večkratno odmerjanje zdravil, je pa potreben v primeru, ko procesi sproščanja, absorpcije ali predsistemskega metabolizma učinkovine potekajo z nelinearno kinetiko, ko so koncentracije učinkovine po enkratnem odmerjanju prenizke glede na analizo metodo in ko je intraindividualna variabilnost plazemskih koncentracij učinkovine v stacionarnem stanju manjša kot po enkratnem odmerku.
3. Na osnovi časovnega poteka urinskih kumulativnih količin učinkovine po enkratnem dajanju zdravila. V tem primeru BE ugotavljamo s primerjavo parametrov A_e (delež odmerka, izločenega v urin, ki predstavlja merilo za obseg prehoda učinkovine v centralni krvni obtok) in dA_e/dt (hitrost izločanja učinkovine v urin, ki predstavlja merilo za hitrost prehoda učinkovine v centralni krvni obtok). Tudi ta način ugotavljanja BU/BE je, čeprav enostavnejši, redkejši, ker ne zajame neposredno sistemska dogajanja.

V raziskavi biološke ekvivalence zdravil se torej ugotavlja enakost parametrov biološke uporabnosti. Enakost seveda ni vrednotena matematično, ampak statistično. Natančneje povedano, ugotavljanje bioekvivalence temelji na 90% intervalu zaupanja za razmerje izbranih parametrov biološke uporabnosti, ki mora ležati na intervalu od 0,80 do 1,25, v izjemnih primerih na intervalu od 0,75 do 1,33.

Raziskava mora biti zasnovana tako, da je možno ločiti vpliv sestave farmacevtske oblike od ostalih vplivov. Če preizkušamo dve zdravili, je najbolj običajen navzkrižni eksperimentalni načrt raziskave z dvema periodama in dvema sekvencama.

Pomemben podatek je število subjektov v raziskavi. Najmanjše število je 12, navadno je 24, lahko pa to število znaša tudi nekaj deset (tudi do 100) subjektov, odvisno od variabilnosti koncentracij učinkovine, od pričakovanega odstopa vrednosti parametrov generičnega zdravila od vrednosti za inovativno zdravilo, od izbrane stopnje tveganja in od zahtevane moči preizkusa. Navadno se zahteva dokaz bioekvivalence z verjetostjo najmanj 0,8.

Dve zdravili sta lahko bioekvivalentni, če sta farmacevtska ekvivalenta ali farmacevtski alternativni. Farmacevtska ekvivalenta sta takrat, ko je v obeh zdravilih učinkovina v enakem odmerku in v enaki kemijski obliki (ista sol, isti ester, isti kompleks). V tem primeru sta farmacevtska ekvivalenta tudi kemijska ekvivalenta. Razlika med zdraviloma je lahko v barvi, vonju, obliki, embalaži, pomožnih snoveh in roku uporabnosti. Dve zdravili sta farmacevtski alternativni, če sta kemijski alternativni, t. j. v primeru, ko je učinkovina v različni kemijski

obliki (druga sol, drug ester, drug kompleks). V ostalem velja enako kot za farmacevtska ekvivalenta. V obeh primerih je učinkovina vgrajena v enakovredno farmacevtsko obliko, t. j. farmacevtsko obliko s hitrim ali upočasnjem sproščanjem ne glede na to, ali je farmacevtska oblika tableta ali kapsula. Zakaj torej lahko rečemo, da sta dve zdravili bistveno podobni, če imata dokazano bioekvivalenco in kako se ta bistvena podobnost manifestira? Bioekvivalenca pomeni skladnost farmakokinetičnih profilov učinkovine, dobljenih po dajanju inovativnega in generičnega zdravila. Če predpostavljamo, da skladnost časovnega poteka plazemskih koncentracij učinkovine pomeni skladnost časovnega poteka koncentracij učinkovine na mestu delovanja, potem lahko pričakujemo enak klinični učinek oz. enako učinkovitost in varnost generičnega zdravila, ne da bi to predhodno dokazali z rezultati farmakološko-toksikoloških in kliničnih preizkušanj. V tem primeru lahko govorimo o terapevtski ekvivalenci zdravil, ki vsebinsko pomeni isto kot bistvena podobnost. Če pa dve zdravili nista bioekvivalentni, govorimo o terapevtskih alternativah, ki ne izkazujejo bistvene podobnosti in zato nista med seboj zamenljivi.

V izjemnih primerih bistvene podobnosti ni potrebno dokazati z bioekvivalenčno raziskavo. To velja takrat, ko je učinkovina že dolgo v uporabi, ima širok terapevtski interval, je visoko topna in permeabilna in je vgrajena v farmacevtsko obliko s hitrim sproščanjem. Poleg tega vsebuje farmacevtska oblika pomožne snovi, katerih lastnosti so dobre znane in v običajnih koncentracijah ne vstopajo v interakcije z učinkovino.

V primeru razvoja generičnega zdravila z več jakostmi je dovolj, da se bistvena podobnost dokaže z bioekvivalenco samo za eno jakost. Za ostale jakosti velja dokaz za bistveno podobnost le v primeru, ko so izpolnjeni vsi naslednji pogoji: vsa zdravila izdelata isti proizvajalec na enak način, kakovostna sestava vseh zdravil je enaka, razmerje med količinami učinkovine in pomožnih snovi je pri vseh zdravilih enako, farmakokinetika učinkovine je pri vseh jakostih linearna, iz vseh zdravil se učinkovina sprošča enako hitro in v enakem obsegu.

Na osnovi povedanega je odgovor na vprašanje, postavljeno z naslovom tega prispevka, jasen. Bistveno podobna zdravila so med seboj zamenljiva, ker je zaradi skladnosti plazemskih koncentracijskih oz. urinskih kumulativnih količinskih profilov učinkovine mogoče z veliko verjetnostjo napovedati, da sta učinkovitost in varnost inovativnih in generičnih zdravil enaki.

Literatura

1. Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih. Ur. list RS 1999; IX (101): 15013-27.
2. Pravilnik o postopku za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Ur. list RS 2000; X (67): 8386-93.
3. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, www.eudra.org/emea.html
4. Shargel I, Yu A. Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics. Stanford: Appleton & Lange, 1999: 247-80.