

Gyógyszerfejlesztés és bioekvivalencia



Gyógyszertechológiai és Biofarmáciai Intézet
PTE ÁOK
2014.

2019. november 29.

Gyógyszer fejlesztés

Előkísérletek

Cél: Betegség megértése és a célmolekula kiválasztása.

Hogyan: Gyógyszerkutató vállalatok, kormány, egyetemi és profitorientált kutatók.

Felfedezés

Cél: Gyógyszerjelölt keresése

Hogyan: Kiindulópont egy új vagy már meglévő molekula. Tesztek elvégzése a molekulával, majd optimalizálása.

Preklinikai vizsgálatok

Cél: Annak megállapítása, hogy a gyógyszer elég biztonságos-e az emberi teszteléshez.

Hogyan: Biztonság és hatékonyság tesztelése labor- és állatkísérletekben.

Gyógyszer fejlesztés

Klinikai vizsgálatok

Cél: Biztonság és hatékonyság tesztelése embereken.

Hogyan: A gyógyszerjelölt tesztelése klinikai körülmények között (3 fázis). Kezdetben egészséges önkénteseken, majd nagyobb számú alanyokon és betegeken.

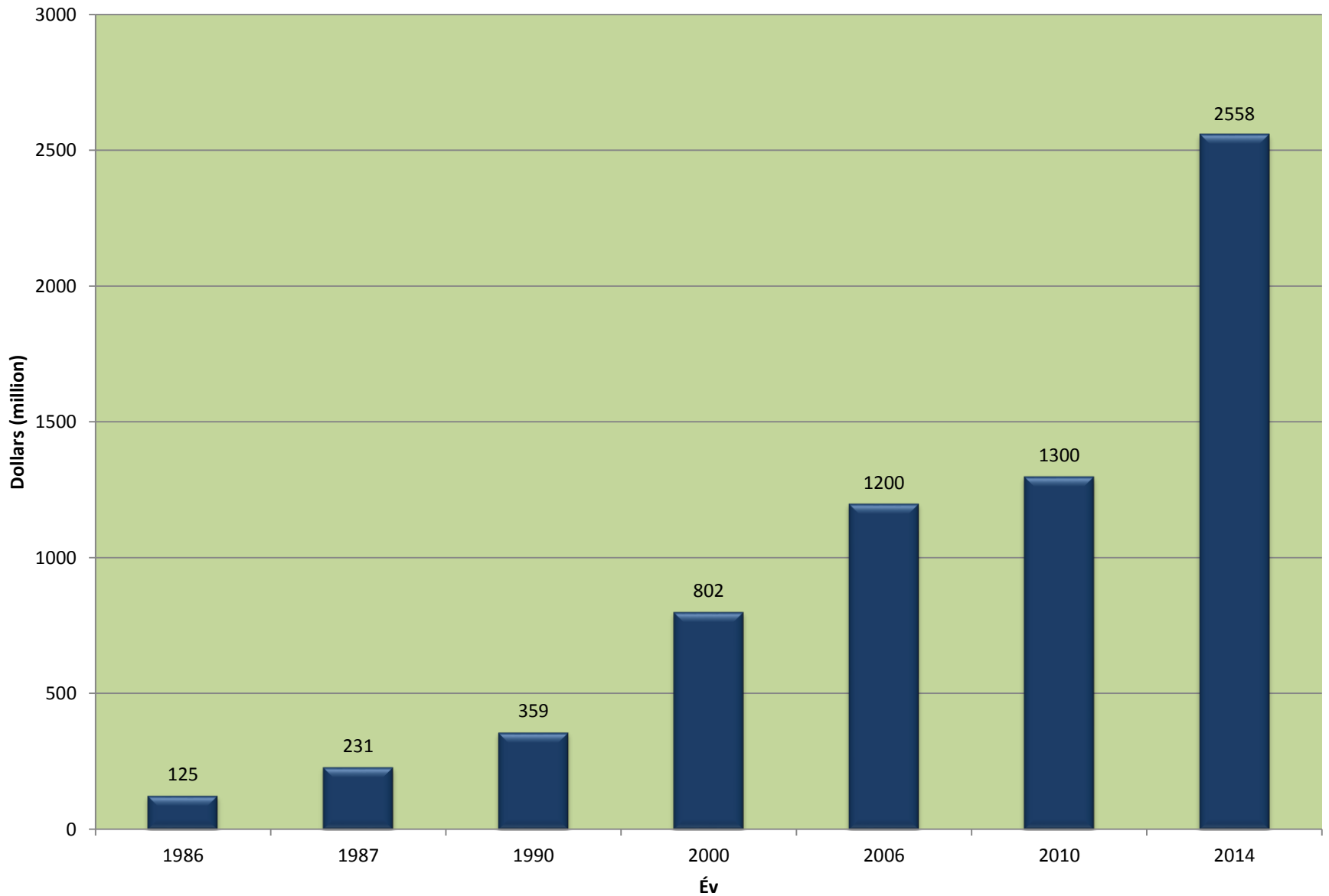
Gyártás

Cél: Kísérleti gyártás majd léptéknövelés.

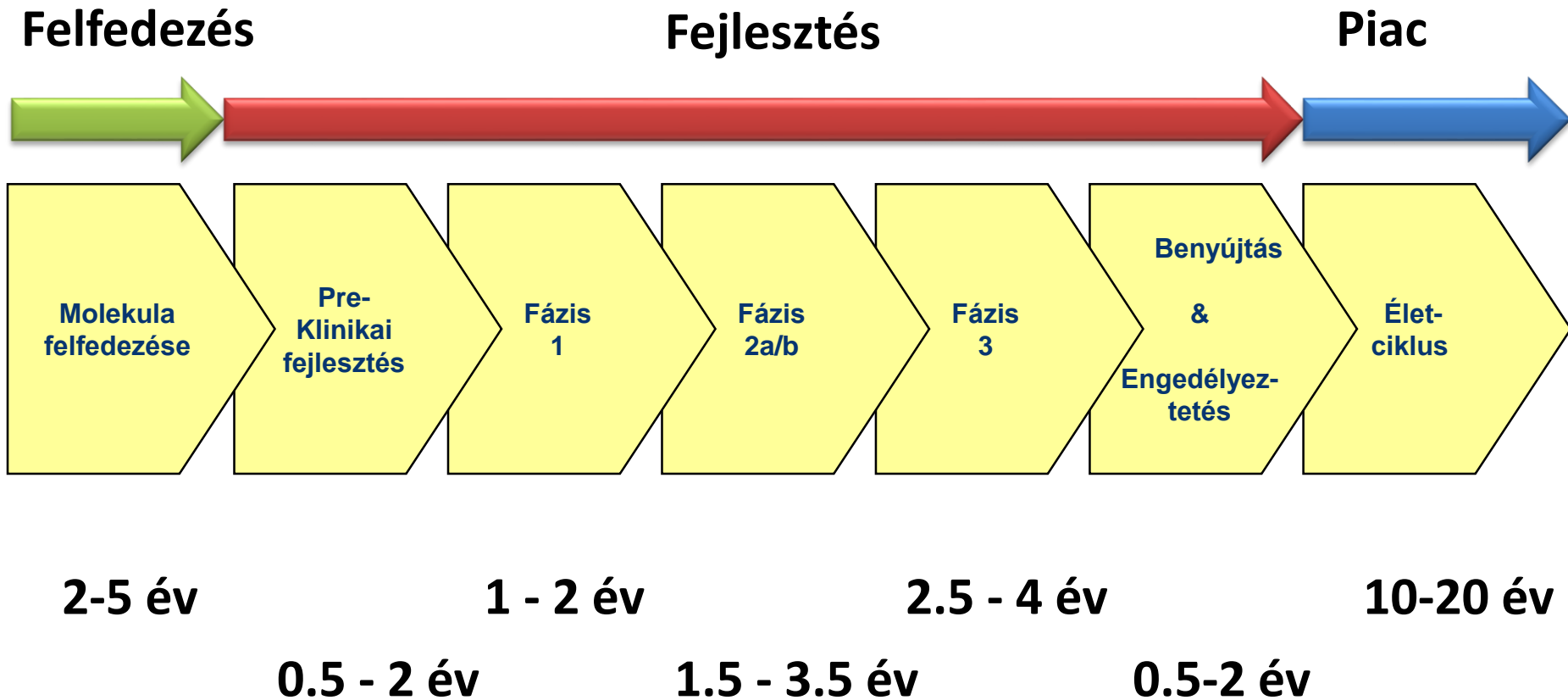
Folyamatos ellenőrzés

Cél: A gyógyszer monitorozása, az esetleges nemkívánatos mellékhatások észlelése érdekében.

Új gyógyszer kifejlesztésének költsége



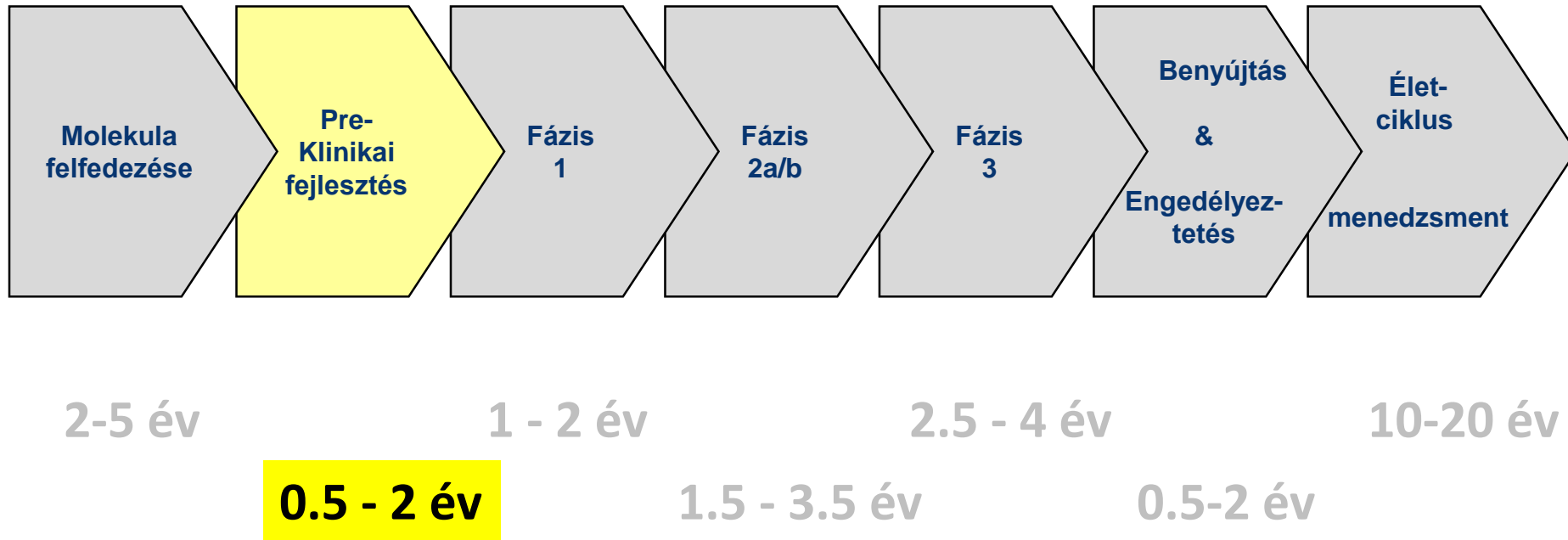
Gyógyszer fejlesztés



Kihívások: - Biztonságos és hatékony gyógyszer megtalálása

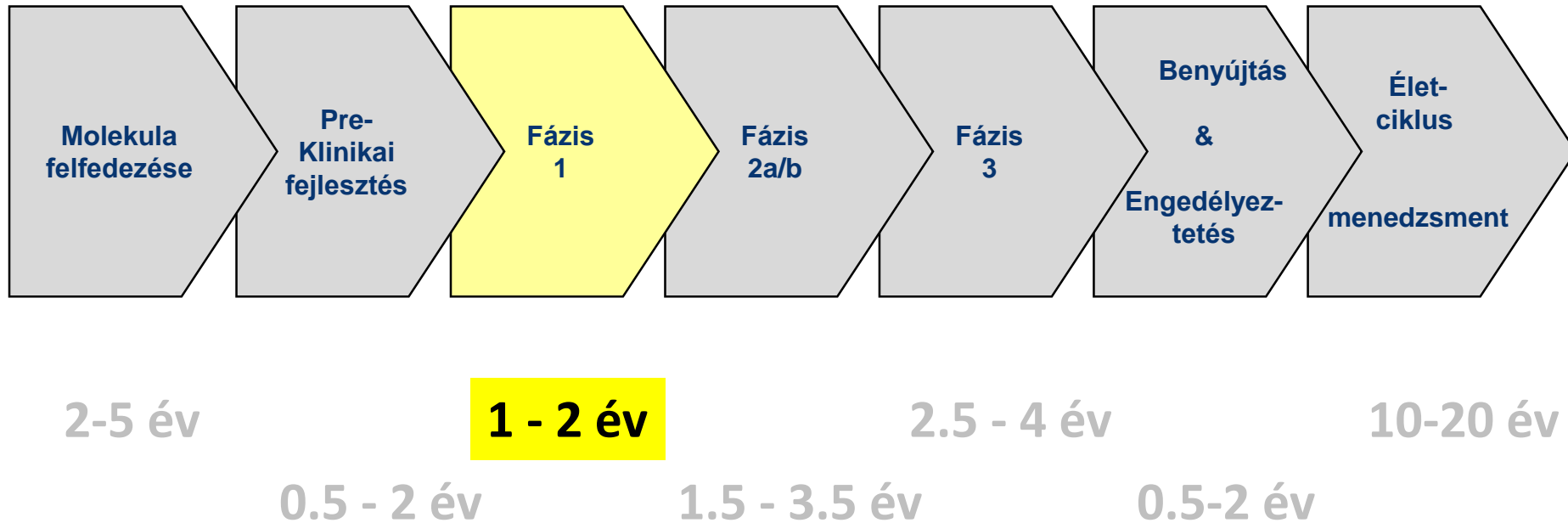
- Elsőnek lenni a piacon

Gyógyszer fejlesztés



- **Toxicitás és terápiás hatékonyság tesztelése állatokon**
 - Rágcsálók (egér, patkány)
 - Emlősök (sertés)
 - Főemlősök (majmok, csimpánzok)
 - Lemurok (*Microcebus*)

Gyógyszer fejlesztés



Kis létszámú (max. 10 fő) egészséges önkénteseken

- Biztonságosság és
- Toxicitás meghatározása

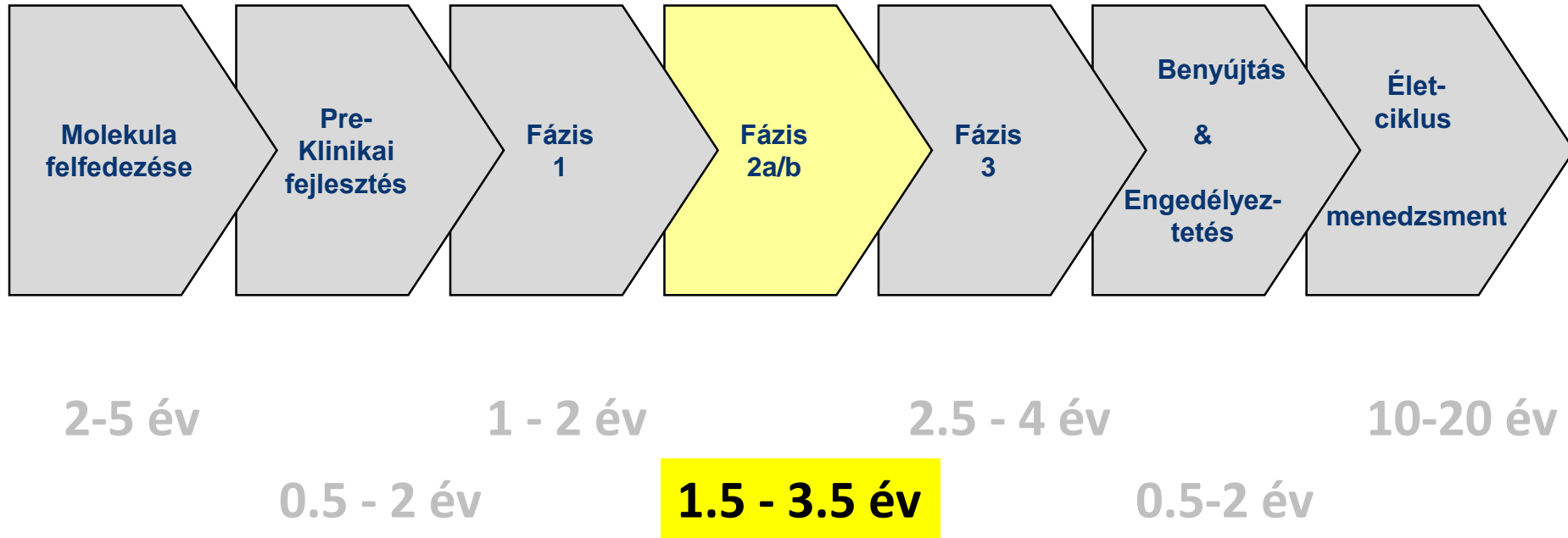
Esetleg néhány fő a célcsoportból

Fázis 1

- Emberi szervezetben fellépő **interakciók** tesztelése.
 - Hogyan abszorbeálódik
 - Hogyan oszlik meg a szervezetben
 - Hogyan metabolizálódik
- *Normál egészséges önkéntesek*
- *Kb. 1 év vizsgálati idő*



Gyógyszer fejlesztés

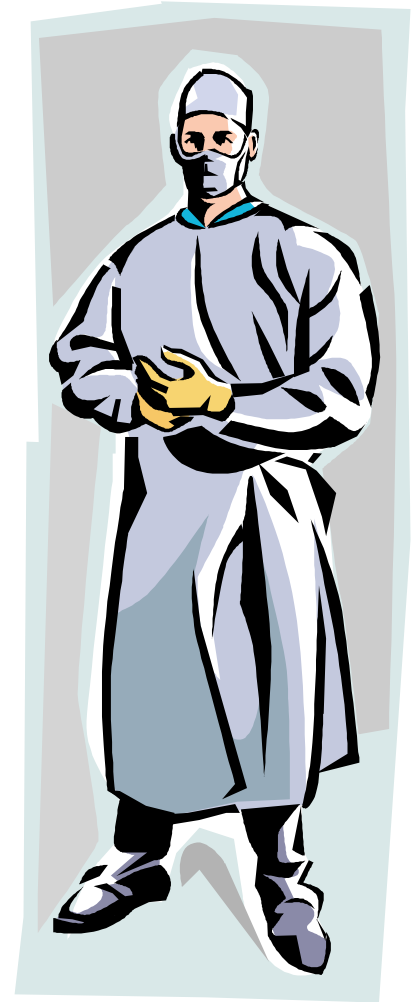


100 fő beteg-alany

- hatékonyság,
- dózis,
- biztonságosság

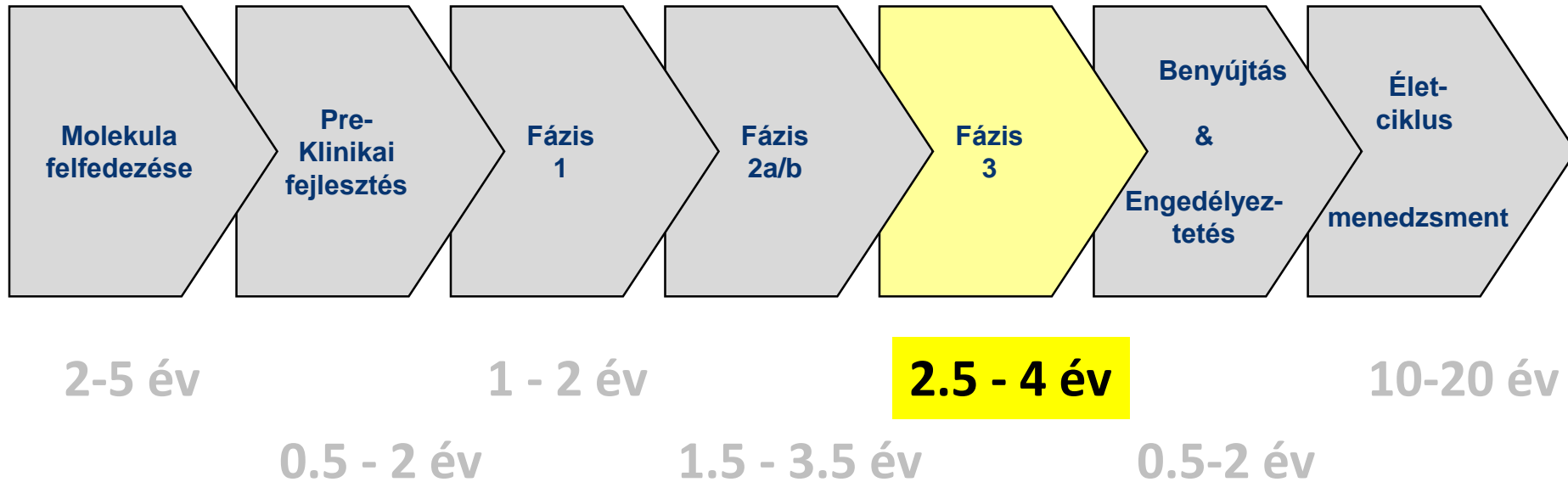
Fázis 2

- A gyógyszer **hatékonyágának** és **biztonságának** meghatározása betegeken, az adott betegségben, illetve a betegség kialakulásának megelőzésében.



A gyógyszer különböző dózisainak és adagolási rendjének vizsgálata.

Gyógyszer fejlesztés



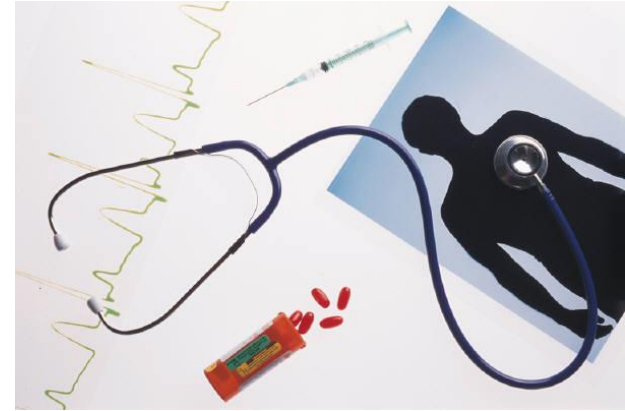
1000 fő, beteg és „kontroll” csoport

- hatékonyság,
- dózis,
- biztonság,
- mellékhatások és
- interakciók.

Valamennyi leendő betegcsoport (férfiak, nők, gyermekek, idősek és etnikai csoportok).

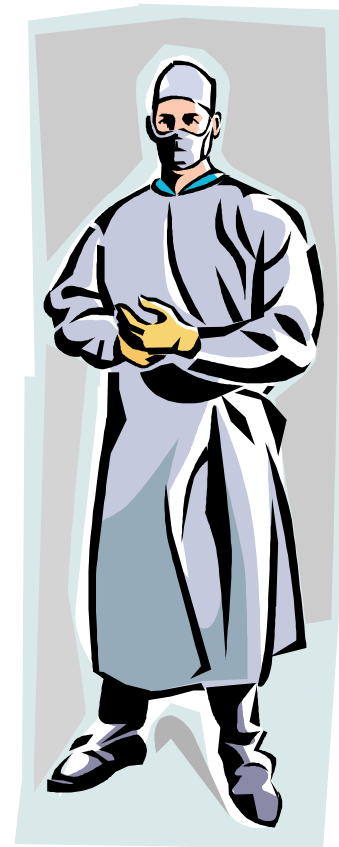
Fázis 3

- „Kiterjesztett” klinikai vizsgálatok
- Előre tervezetten ...
 - További adatok gyűjtése a hatékonyságra és a specifikus interakciókra vonatkozóan
 - A biztonsággal és a nem kívánt hatásokkal kapcsolatos információk jobb megértése



Fázis 4

- Azok a vizsgálatok, amelyek a gyógyszer forgalomba hozatalát követően az FDA jóváhagyását követően jelentkeznek
 - A **mellékhatások** előfordulási gyakoriságának meghatározására
 - A gyógyszer **hosszú távú hatásának** meghatározása
 - Korábban **nem vizsgált betegpopuláció** tanulmányozása
 - Más termékekkel és felhasználókkal való **összehasonlítás** céljából



Forgalomba hozatal utáni felügyelet



- A forgalomba hozott gyógyszerek folyamatos biztonságának figyelemmel kísérése a gyógyszer-kockázat újbóli értékelésével ...
 - A forgalomba hozatal után gyűjtött új adatok
 - A kockázatok megfelelő módon történő kezelése
 - A gyógyszert forgalmazó vállalat orvosi közösségének mellékhatásainak jelentése
 - A gyógyszer időszakonkénti mintavétele és vizsgálata
 - A gyártási és elosztási folyamat időszakos ellenőrzése

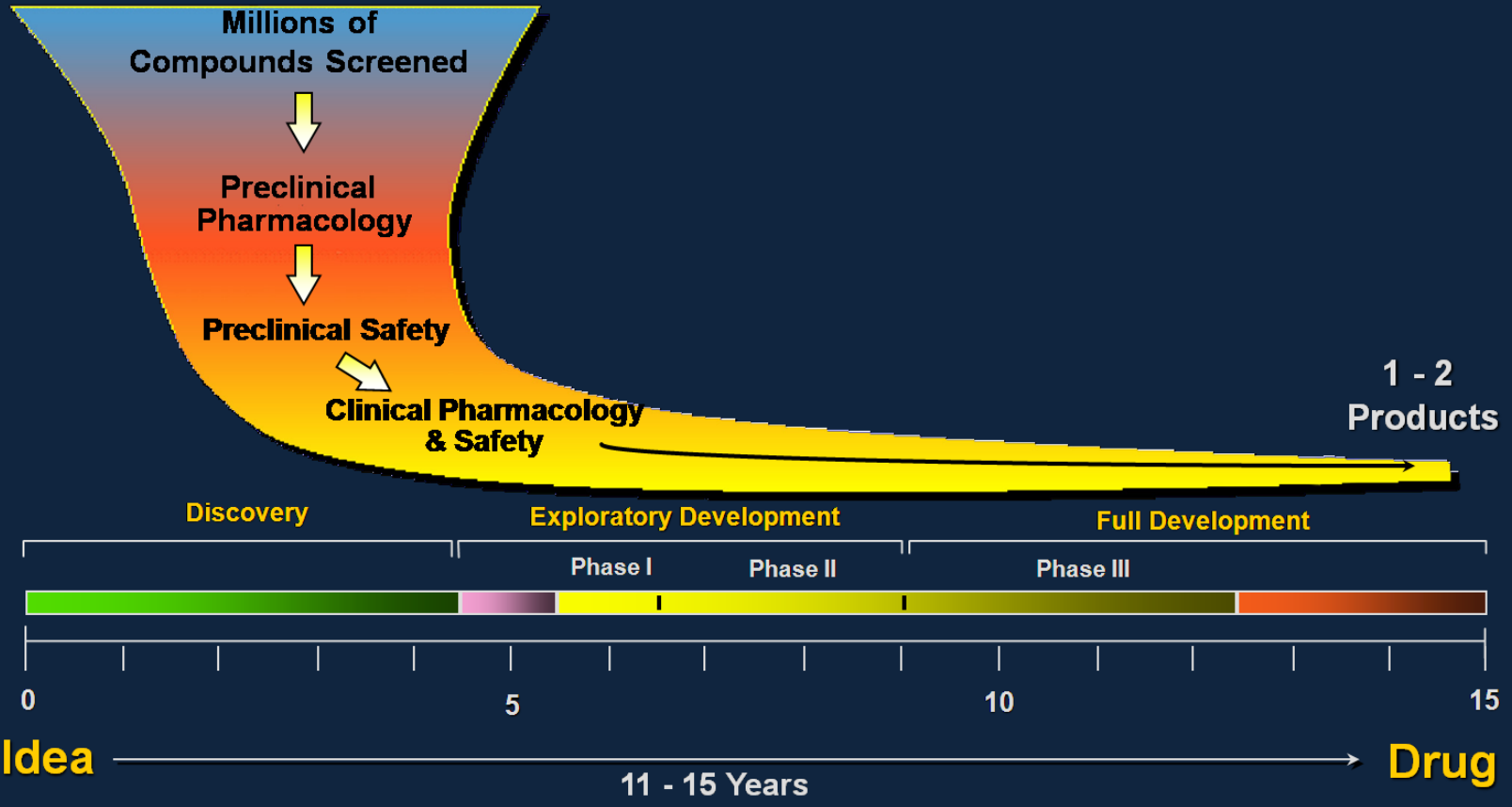


Gyógyszer fejlesztés

~100 Discovery Approaches



**High Risk Process:
11-15 Years, \$800MM+**

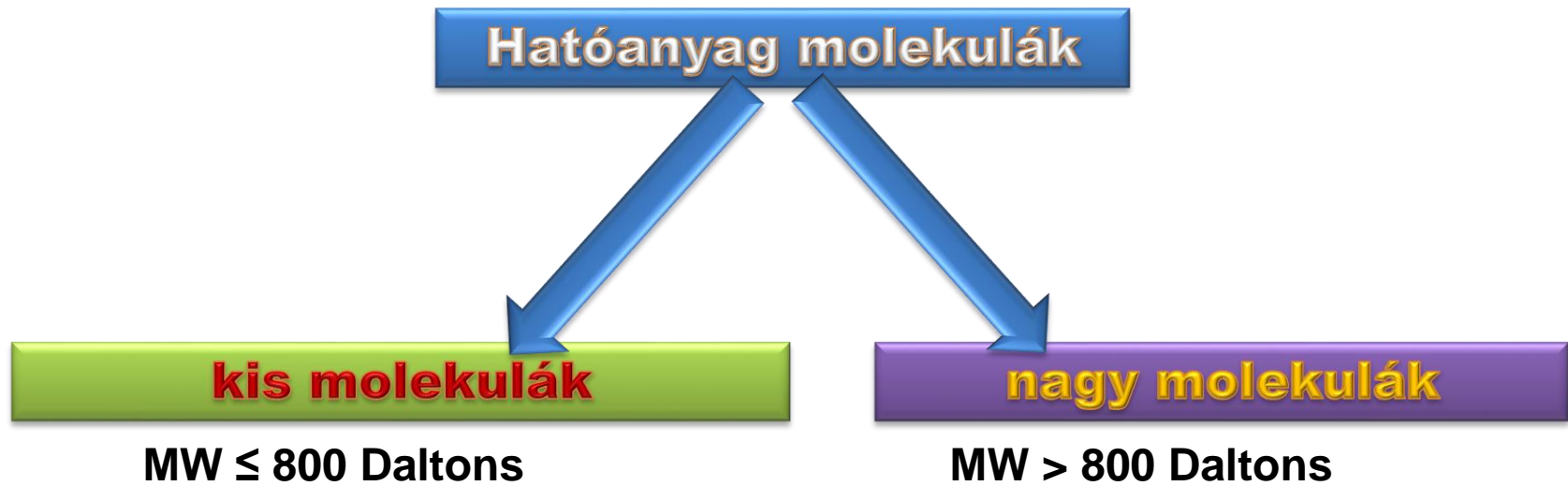


Gyógyszerkutató, fejlesztés

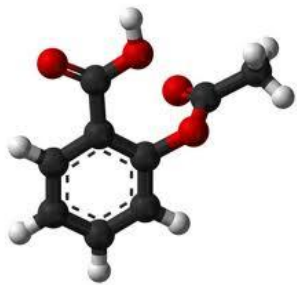
Egy gyógyszerként engedélyezett készítményhez

- 0.8-1 milliárd \$-ra,
- 10-15 évre,
- 10 000 vizsgálati készítményre,
- 6000 állatra,
- 5000 humán vizsgálati alanyra van szükség.

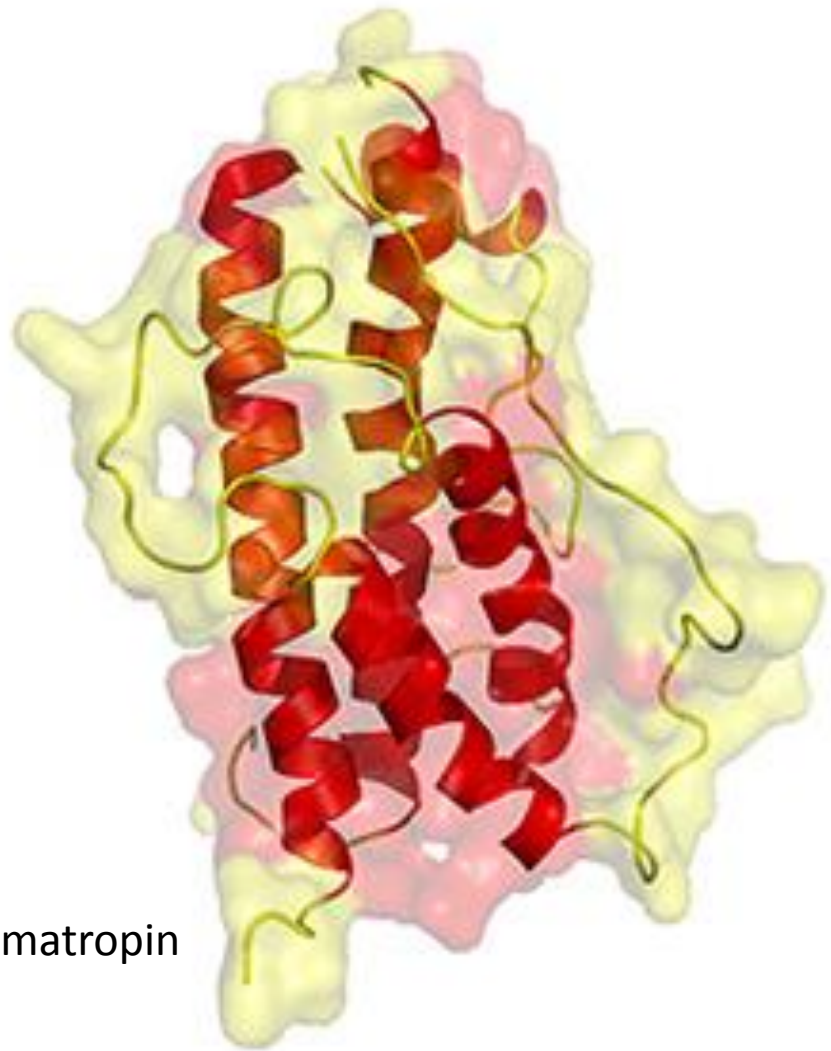
Gyógyszerkincsünk



Gyógyszerkincsünk



aszpirin



szomatropin

A hagyományos gyógyszerek:

- kémiai szintézissel gyártva, ami azt jelenti, hogy az egyes vegyi összetevők rendezett eljárással való egyesítésével készülnek,
- kis molekulák,
- jól meghatározott kémiai struktúrák, és
- a kész gyógyszer minden összetevője elemezhető.

Biológiai gyógyszerek:

- élő szervezetből, például mikroorganizmusokból vagy növényi vagy állati sejtekből állítják elő,
- nagyon nagy molekulák,
- komplex molekulák vagy rekombináns DNS technológiával előállított molekulák keverékei,
- nehéz és néha lehetetlen a komplex biológiai jellemzésük,
- egyes komponensei ismeretlenek lehetnek.

Biológiai gyógyszerek

„Biológiai gyógyszernek nevezünk minden olyan terméket, amelynek **hatóanyaga biológiai anyag**.

Biológiai anyag az az anyag, amely biológiai forrásból készült, vagy abból vonták ki, és minőségének meghatározásához fizikai-kémiai és biológiai módszerek kombinációjára van szükség csakúgy, mint a gyártásához és a gyártás ellenőrzéséhez”

Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló hazai rendelet 1. számú melléklete

Biológiai gyógyszerek

A biológiai készítmények jellemző tulajdonságaik:

- élő szervezetből származnak,
- immunbiológiai készítmények,
- emberi vérből, plazmából előállított készítmények,
- géntechnológiával előállított készítmények,
- sejterápiás készítmények.

Biológiai gyógyszerek

- **Makromolekulák**, általában fehérjék, amelyeket szinte kizárólag **biotechnológiai eljárásokkal**, biológiai rendszerekben állítanak elő.
- Pontos térbeli szerkezete a ma ismert módszerekkel nem határozható meg teljes pontossággal, ezért minőségük és előállításuk ellenőrzéséhez fizikai-kémiai és biológiai módszerek kombinációja szükséges.
(„Az eljárás maga a termék”)
- Hatóanyagok **immunreakció**t váltanak ki a szervezetben, ami gyakran a biológiai gyógyszerek hatásának semlegesítéséhez vezet.

Gyógyszerkincsünk

Hagyományos	Biológiai
Fizikai –kémiai tulajdonságok	
kis molekulák stabil	nagy molekulák instabil (hőérzékeny)
Farmakológiai tulajdonságok	
rövid hatású, nem immunogén fajoktól független	hosszú hatású immunogén fajoktól nem független
Biofarmáciai tulajdonságok	
perorális adás általános gyakorlatban használható	parenterális adás kórházi kezelésben

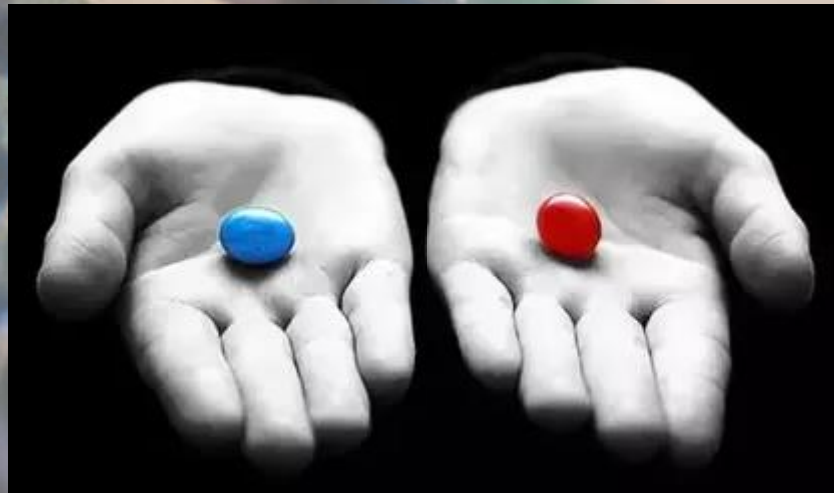
Gyógyszerpiaci trendek 2010-ben

Table I: Combined global prescription sales for the top 50 pharmaceutical companies (excluding generic-drug companies) by molecule type (2009–2014).

Molecule type	Sales (\$ billion)						Difference in sales between 2009 and 2014
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Small molecule	411	414	415	405	394	394	–4%
Therapeutic protein	65	68	70	72	74	76	17%
Monoclonal antibody	38	43	48	53	58	62	63%
Vaccine	21	22	24	25	27	28	33%

Sources: Datamonitor, PharmaVitae Explorer, January 2010, and company-reported information.

Originális és generikus gyógyszerek



Gyógyszertechológiai és Biofarmáciai Intézet
PTE ÁOK
2014.

Originális és generikus gyógyszerek



Originális és generikus gyógyszerek

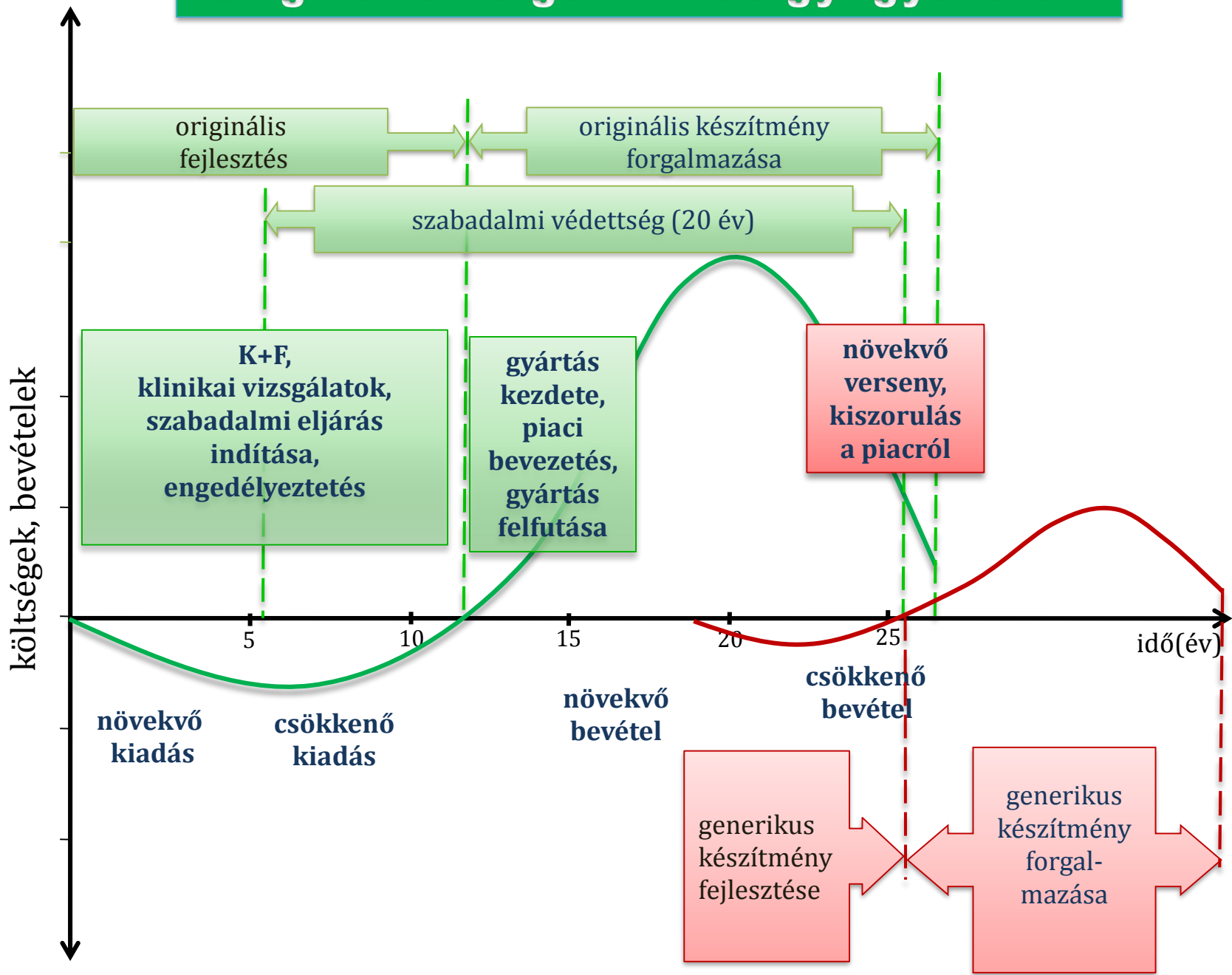
Originális:

- 10-15 éves kutatás és tesztelés állatokon és embereken.
- A vizsgálat során a gyógyszergyártó cégnek be kell bizonyítania, hogy biztonságos és hatékony az emberek számára.
- Mindez a tesztelés több mint 1 milliárd dollárba kerülhet.
- Amint az új gyógyszer jóváhagyásra kerül, a cég, amely előállította és tesztelte, szabadalmat kap.

Generikus:

- Már meglévő gyógyszer „másolata”: adagolási forma (tabletta, kapszula, folyadék stb.).
- Azonos mennyiségű hatóanyag.
- Azonos minőség.
- Biztonság, hogyan kell bevenni (szájon keresztül, injekcióban stb.).
- Hogyan kerül a gyógyszer a véráramba és működik a szervezetben.
- A gyártóknak nem kell annyi időt és pénzt költeniük, nem kell tesztelniük a gyógyszerbiztonságot az FDA jóváhagyásáért.
- A generikus gyógyszerek előállítási költsége kisebb.

Originális és generikus gyógyszerek



Originális gyógyszerek

Az úgynevezett **originális (eredeti)** gyógyszerek **újonnan kifejlesztett hatóanyagot** tartalmaznak (korábban nem létezett vagy még nem használták a gyógyászatban), amely kifejlesztése egy hosszú (általában 12-14 évig tartó), jelentős anyagi ráfordítással járó folyamat eredménye.

Ezek tehát eredeti, **új hatóanyagot** tartalmazó és **új terápiás** lehetőséget nyújtó gyógyszerek.

Originális gyógyszerek

Az újonnan kifejlesztett hatóanyagot 20, illetve bizonyos esetekben 25 évig tartó **termékszabaddalmi oltalom** védi, mely időszak alatt **más gyártó nem forgalmazhat azonos hatóanyag-tartalmú készítményt.**

Ha a szabadalom lejár, a hatóanyagot más gyártók is használhatják, és az így előállított készítmények lesznek az ún. **generikus gyógyszerek**. Ezek tehát az originális gyógyszerek azonos hatóanyagú **másolatai**.

Generikus gyógyszerek

Ha a szabadalom lejár, a cég köteles nyilvánosságra hozni a molekulára vonatkozó főbb ismereteit és az utángyártható lesz, ezek lesznek az úgynevezett **generikumok**.

A generikus termékek megjelenésével eltűnik az eredeti (originális) készítmény monopol helyzete, erősödik a versenyhelyzet, ami az árak csökkenését eredményezik. Mindez hasznos a társadalom biztosításnak, és a betegeknek - a fogyasztóknak is.

Mivel **több** gyógyszercég is gyárthatja ugyanazt a hatóanyagot, így ugyanaz a gyógyszer többféle készítménynévvel is forgalomban lehet - **Multisource (generic) pharmaceutical products**.

A generikus gyártónak már nem kell a hosszú, költséges fejlesztési folyamatot végigvinnie, vagyis nem kell tizenkét-tizenhárom évig kutatnia.

A generikumok előnye:

- Hatékony (nincs terápiás kockázat)
- Biztonságos (nem jár nem ismert vagy nem várt mellékhatásokkal)
- Olcsó (nincs K&F költség)

A generikus gyógyszergyártónak részletes gyógyszerészeti dokumentációt kell benyújtania, hiszen újraformulázza a gyógyszert, és egy vizsgálatot, amit úgy hívunk, hogy **bioekvivalencia-vizsgálat**.

Nem kötelező, hogy a generikum :

- hatóanyaga azonos legyen az eredetivel,
- a hatóanyag polimorf módosulata azonos legyen,
- lejárata azonos legyen az originális termékkel,
- azonos segédanyagokból álljon (csak gyógyszerkönyvi segédanyagokat tartalmazhatnak a készítmények)

Generikus gyógyszerek

- Nem minden lejárt szabadalmú gyógyszernek van generikus változata;
- Néha túl nehéz egy szer másolatának az elkészítése, vagy
- A gyógyszer piaca olyan kicsi, hogy üzleti szempontból nem érné meg ugyanolyan termék gyártása.

Generikus fejlesztések fő irányai

A legnagyobb piaci növekedés az alábbi gyógyszereknél várható:

- légzőszerv kezelésére való,
- központi idegrendszerben ható,
- gasztrointesztinális és
- daganatellenes terápiás szerek.

Bioekvivalencia és biohasonlóság



Gyógyszertechológiai és Biofarmáciai Intézet
PTE ÁOK
2014.

Bioekvivalencia

Az originális gyógyszerek ma már kvalitatív és kvantitatív módszerekkel, **biofarmáciai vizsgálatok** segítségével biztonságosan másolhatók.

A generikumok engedélyezése jogszabályban rögzített.



Bioekvivalencia

A generikus gyógyszerkészítmény engedélyezése

- Az engedélyező hatóság (**USA-ban az FDA, hazánkban az OGYÉI**) minden generikus változatról értékelést készít.
- Akkor hagyja jóvá a generikus gyógyszert, ha a vizsgálatok azt mutatják, hogy az eredeti és a generikus változat alapvetően **bioekvivalens**.
- A hatóság arról is megbizonyosodik, hogy az új gyógyszer megfelelő mennyiségben tartalmazza az aktív hatóanyagot, valamint a gyártás menete a (**Good Manufacturing Practice, GMP**) irányelveknek megfelelő.

Bioekvivalencia

Bioekvivalencia vizsgálatok

A bioekvivalencia vizsgálatokban azt nézik, hogy

- a generikus szer hatóanyaga lényegében **ugyanolyan gyorsan** és **ugyanolyan mennyiségben** éri-e el a véráramot, mint az eredeti, és
- **ugyanolyan vérszinteket** ér-e el ez idő alatt (biohasznosíthatóság, t_{\max} , C_{\max} , AUV) .

Bioekvivalencia

A generikus gyógyszerkészítmény engedélyezése

- a hatóanyag(ok) szerint minőségi és mennyiségi összetétele ugyanaz,
- gyógyszerformája azonos,
- a referens készítménnyel bizonyítottan bioekvivalens,
- ártalmatlanságában és hatékonyságában sem különbözik az eredetitől.

Bioekvivalencia

Egyenértékűség

Két gyógyszer egyenértékű, ha:

- azonos hatóanyagot azonos mennyiségben,
- azonos gyógyszerformában tartalmazzanak,
- a hatóanyag felszabadulása azonos idő alatt történik meg (t_{\max}),
- a hatóanyag koncentrációja a vérben, a szövetekben egymással megegyezik (c_{\max} , AUV).

Generikus gyógyszerek kiterjesztett meghatározása

- **Gyógyszerészeti egyenértékűség**

- azonos hatóanyag
- azonos mennyiség
- azonos gyógyszerforma

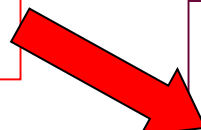


- **Gyógyszerészeti alternatívák azonos hatóanyagot tartalmaznak, melyek eltérhetnek**

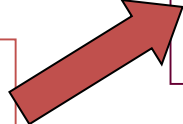
- a hatóanyag **kémiai formájában** (sók, észterek, izomérek és izomér keverékek, éterek, komplexek stb.)
- **gyógyszerformában** (pl. tablettá, kapszula), azonos beviteli út mellett
- **hatáserősségben** (10 mg, 20 mg, 30 mg)

Biológiai hasznosíthatóság jelentősége a *generikus* gyógyszerek helyettesítési gyakorlatában

Azonos vérszint



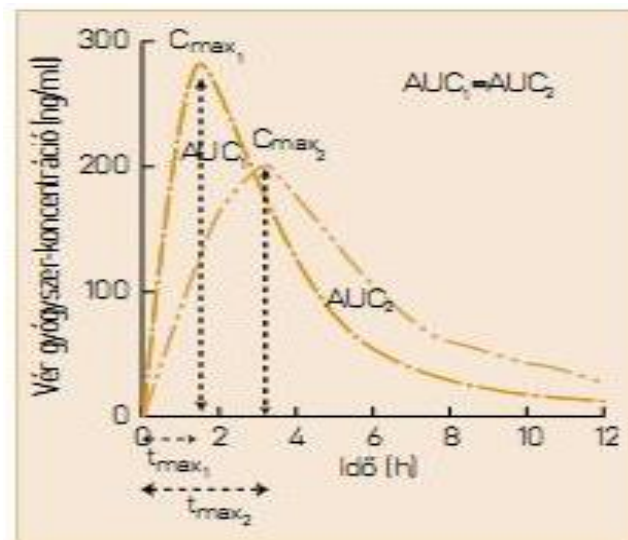
Azonos hatóanyag



Azonos klinikai hatás

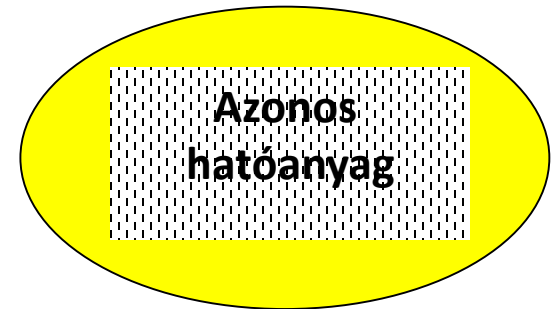
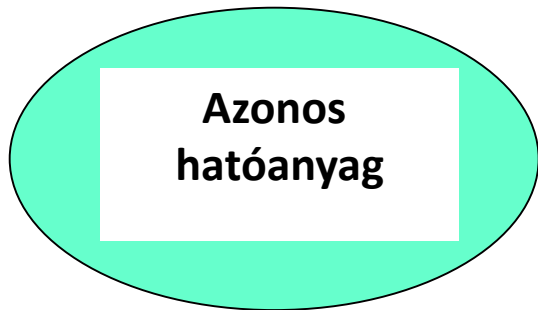
- Biológiai hasznosíthatóság (bioavailability) alatt értjük azt a gyógyszer mennyiségét, mely a szisztémás keringésbe kerül bármely adagolási út nyomán

Azonos hatóanyag egyenlő biológiai hasznosíthatósága biztosítja az azonos klinikai hatást

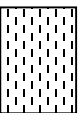


$AUC_1/AUC_2=1$ (0,80-1,25)

Generikus gyógyszerek eltérő sajátosságainak lehetséges okai



- **Azonos hatóanyag, de eltérő segédanyagok**
- **Az azonos hatóanyagban eltérő mennyiségű, esetleg eltérő kémiai szerkezetű szennyeződések**
- **A készítmény eltérő minősége, stabilitása, stb.**



Segédanyagoktól és szennyeződésektől függő eltérések

- Az egyes generikumok farmakológiailag hatástalan, egymástól **eltérő segédanyagokat** tartalmaznak
- Azonos hatóanyagok **eltérő** minőségű és mennyiségű **szennyeződést** tartalmazhatnak
 - A különböző segédanyagokra és szennyeződésekre a betegek eltérő módon reagálhatnak
 - A generikus gyógyszerkészítmények között hatóanyagtól független, segédanyag, illetve szennyeződés specifikus mellékhatások léphetnek fel

Szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerek

- Szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerek esetén kis méretű plazmaszint emelkedés jelentős toxicitáshoz vezethet
- Szűk terápiás ablakú (index) gyógyszereknek nevezzük azokat a szereket, melyekben a minimum (medián) toxikus és a minimum (medián) terápiás plazmaszintek közötti arány kisebb, mint 2.

Minimum (medián) toxikus plazmaszint

Minimum (medián) terápiás plazmaszint

< 2

Szűk terápiás ablakú gyógyszerek

- Javasolt de nem elfogadott tűrési határ: 95%-os CI (0,9-1,11)
 - Aminophylline/Theophylline
 - Lithium
 - Thyroxine
 - Warfarin
 - Antiepileptikumok (Kivéve benzodiazepineket)
 - Immunoszuppresszív gyógyszerek
 - Citotoxikumok
 - Antiarrhythmikumok
 - Triciklikus antidepresszívumok

Helyettesítést fokozott orvosi kontroll mellett javasolt végezni (dózis titrálás, gyógyszer szint monitoring, stb.)

Generikus helyettesítés szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszereknél

- *Jól kontrollált beteg esetében a generikus gyógyszer helyettesítést lehetőleg kerülni kell*
- *Helyettesítést szükség esetén kizárólag szoros orvosi ellenőrzés mellett szabad végezni*
- Nem kielégítő klinikai eredmény esetén a generikus helyettesítés eredménnyel járhat
- Eredeti és generikus készítmények egyaránt alkalmazhatók a kezelés indításakor
- Plazma szint monitorozás hasznos lehet generikus helyettesítésnél a kívánatos plazmaszint beállításához
- Beteget minden esetben tájékoztatni kell a helyettesítés tényéről

Generikus gyógyszerek biológiai egyenértékűsége és helyettesíthetősége

- A nemzetközi harmonizációban, az eredeti és a generikus készítmény bioegyenértékűségének kimondásához elfogadott 90%-os konfidencia intervallum elegendő biztonságot nyújt a különböző generikus készítmények közötti helyettesíthetőséghez is
- Kisebb konfidencia intervallum (pl. 95%) nem fokozta a biztonságot
- *A fenti feltételek fennállása esetén a sok éves, igen széles körű klinikai gyakorlat azt mutatta, hogy az eredeti és a generikus követő molekulák gyógyszer-tani hatásai azonosak, a készítmények a betegek jelentősebb károsodása nélkül, egymással helyettesíthetők.*
- *A helyettesítést fokozott ellenőrzés mellett kell végezni*

Bioekvivalencia

Szupergenerikus, vagy generikus plusz gyógyszer

Olyan generikus gyógyszer, amely az eredeti (referencia) készítménnyel **azonos hatóanyagot** tartalmaz, de **terápiásan további előnyös tulajdonsággal** rendelkezik pl. biológiailag jobban hasznosul, jobban tolerálható, előnyösebben alkalmazható, hatásosabb, ezáltal pl. javulhat a beteg kezelhetősége, a beteg terápiás együttműködése.

Bioekvivalencia

Mit kell benyújtania **generikus gyártónak** az engedélyezéshez?

- gyógyszerészeti dokumentációt,
- a nem-klinikai és a klinikai vizsgálatokat pedig egy egyszerű **bioekvivalencia**, vagyis **bioegyenértékűségi** vizsgálattal tudja helyettesíteni.

Azaz nem kell végig csinálnia a hosszú fejlesztési fázist, a kutatásnak az ember- és az állatkísérletekre vonatkozó szakaszait!

Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

In vitro egyenértékűség

Engedélyezéshez dokumentálni kell a hatóanyag leadására vonatkozó kioldódási vizsgálatokat.

Jelentősen eltérő kioldódási görbék előrevetíthetik a bioekvivalencia hiányát.

Nem szükséges bioekvivalencia vizsgálatot és kioldódási vizsgálatot végezni orvosi gázok és oldatos injekciók esetében.

Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

In vitro egyenértékűség

- kioldódási vizsgálat
- jó oldékonyságú és jó permeabilitású anyagok esetében elegendő a bizonyításhoz

Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

In vitro egyenértékűség

Bioekvivalens készítmény kioldódása

illeszkedési faktorok (fit factors f_1 , f_2)

A módszer a referens és a minta készítmény adott időpontban mért százalékos kioldódás értékeit hasonlítja össze, és a két kioldódási görbe különbözőségét illetve hasonlóságát jelzik.

f_1 különbözőségi faktor

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (R_i - T_i)}{\sum_{i=1}^n R_i} \times 100$$

f_2 hasonlósági faktor

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i) \right]^{-0,5} * 100 \right\}$$

n a mintavételi időpontok száma,

R_i referens készítményből az i -edik időpontban átlagosan kioldódott hatóanyag %-ban kifejezve,

T_i a vizsgált készítményből az i -edik időpontban átlagosan kioldódott hatóanyag %-ban kifejezve.

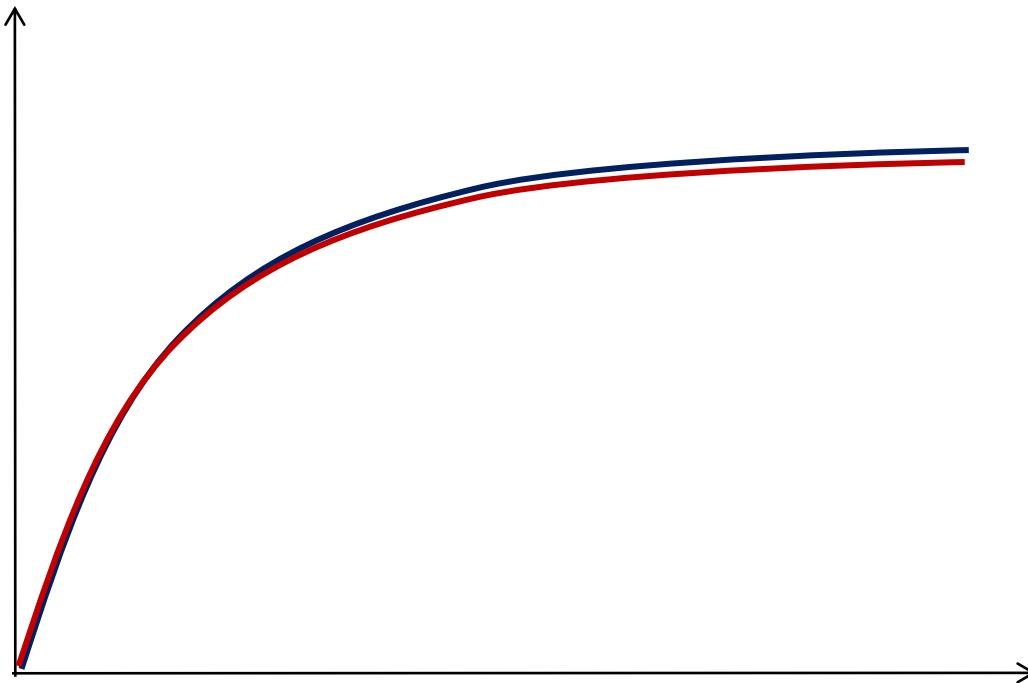
Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

In vitro egyenértékűség

Bioekvivalens készítmény kioldódása
illeszkedési faktorok (fit factors f_1, f_2)

Ha a **különbözőségi (f_1) faktor = 0**, akkor a két kioldódási profil tökéletesen egyezik.



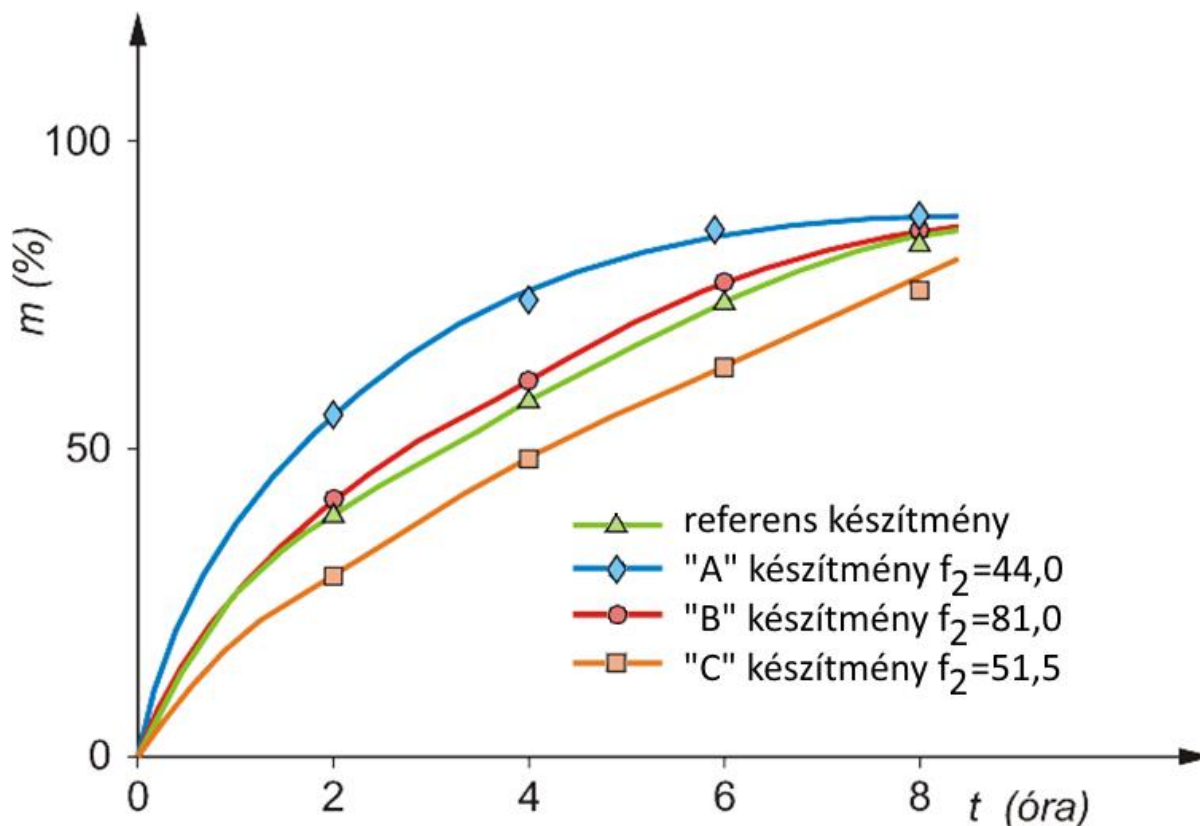
Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

In vitro egyenértékűség

Bioekvivalens készítmény kioldódása

A hasonlósági (f_2) faktor 0-és 100 közötti dimenzió nélküli szám.
Ha $f_2 > 50$, akkor a két görbe hasonló.



Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

In vivo egyenértékűség

- minden más esetben szükséges a kioldódási vizsgálat mellett humán “in vivo” vizsgálat is
- farmakokinetikai paraméterek meghatározása
 - abszorpció mértékére jellemző: AUC , C_{max}
 - abszorpció sebességére jellemző: t_{max}
- farmakodinámiás, terápiás hatás mérése

Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

In vivo egyenértékűség

A vizsgálatokat viszonylag kis számú (24-36) egészséges önkéntesen végzik.

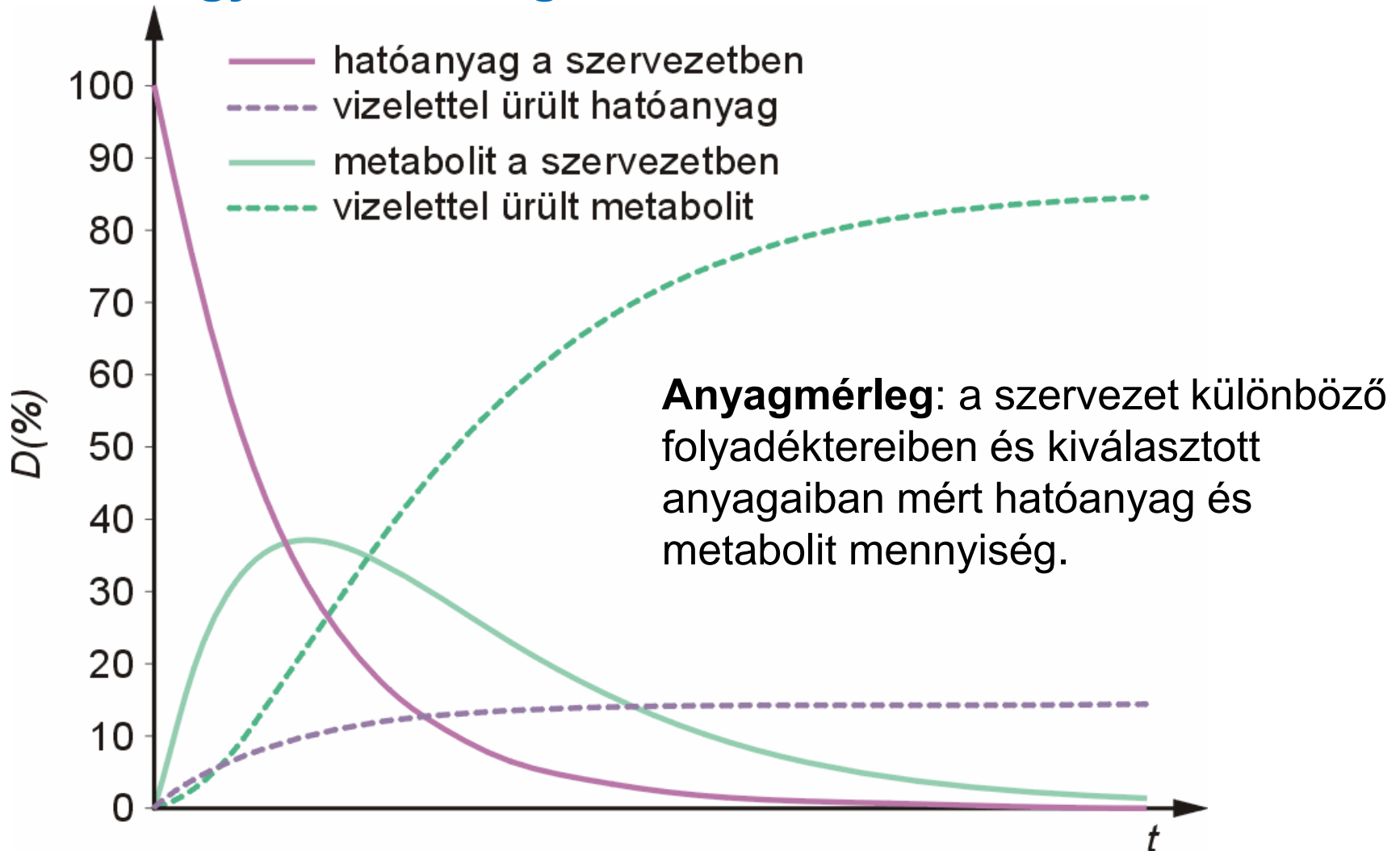
Először az egyik, majd néhány hét múlva a másik gyógyszert szedik a megadott módon és megadott időn keresztül.

Ezzel ellentétben, az új gyógyszerek kifejlesztésénél végzett vizsgálatok bonyolultabbak, nagy számú résztvevőt igényelnek (és ezért jóval drágábbak is), mivel ezekkel a vizsgálatokkal kell bizonyítani, hogy a gyógyszer biztonságos és hatékony.

Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

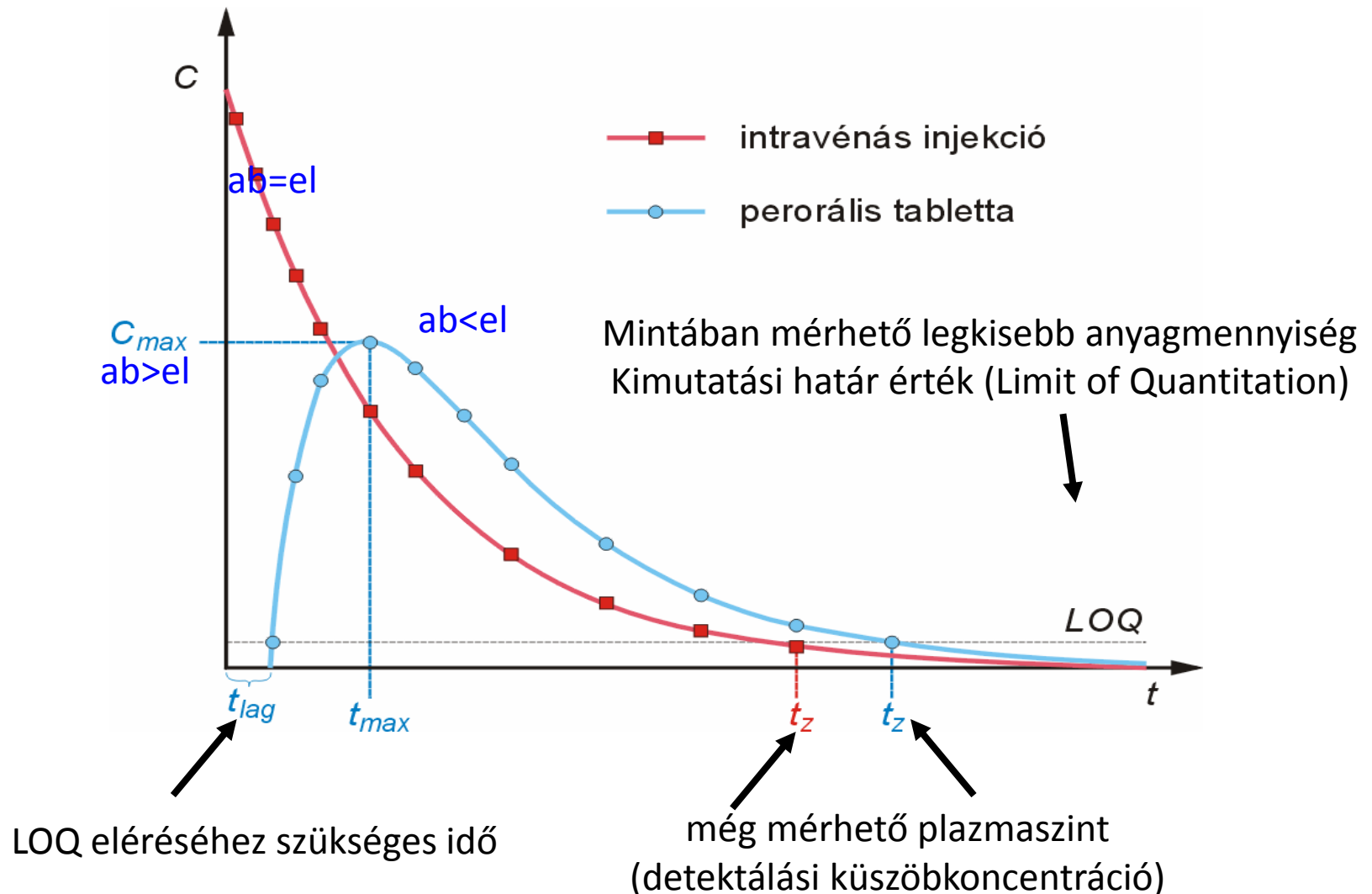
In vivo egyenértékűség



Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

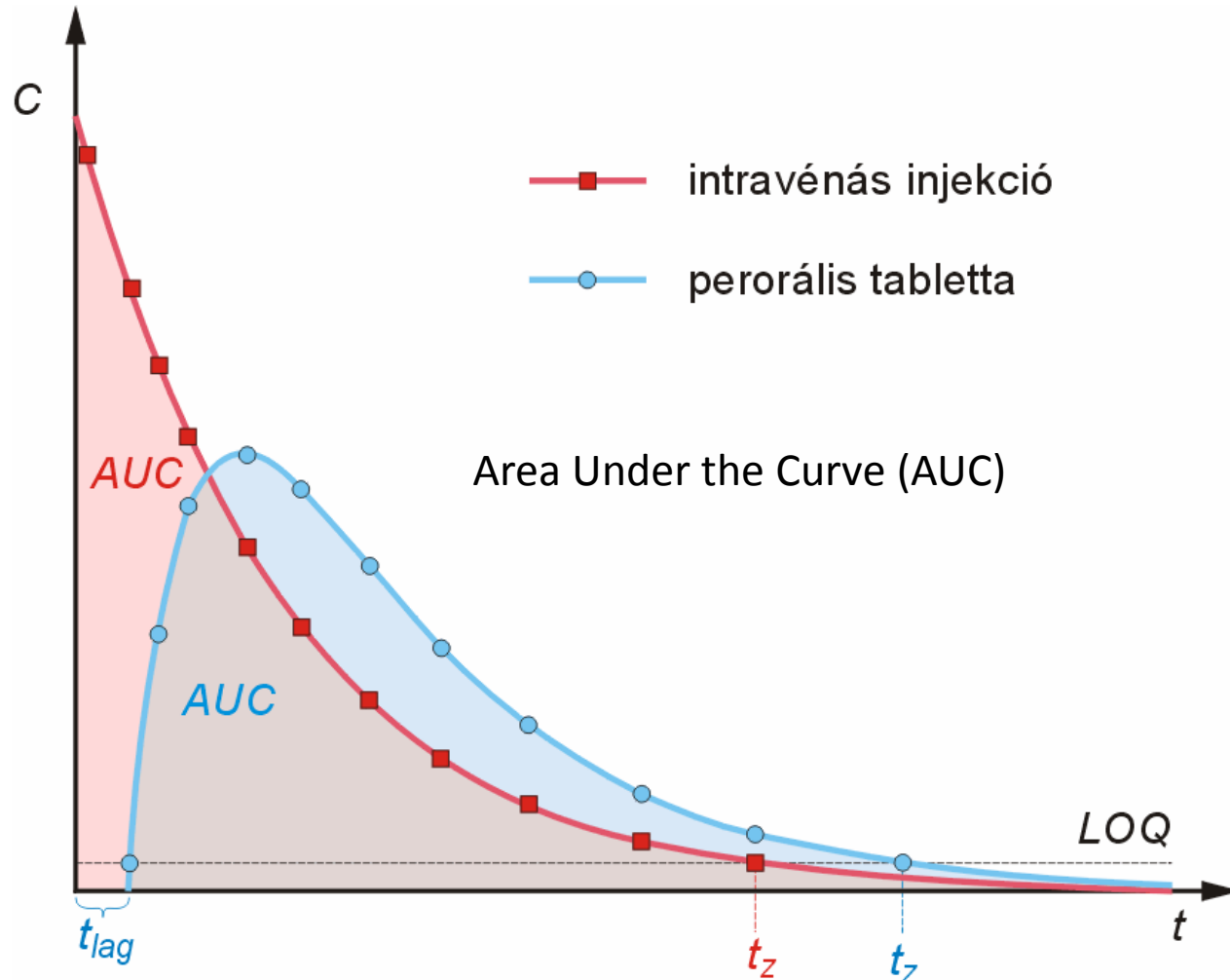
In vivo egyenértékűség



Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

In vivo egyenértékűség



Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

In vivo egyenértékűség

A gyógyszer bevétele után megméri a hatóanyag(ok) vérszintjét és az így kapott plazmaszint-idő függvényeket hasonlítják össze.

Az így nyert farmakokinetikai paraméterek között felfelé és lefelé is **20%** eltérés a megengedett.

Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

In vivo egyenértékűség

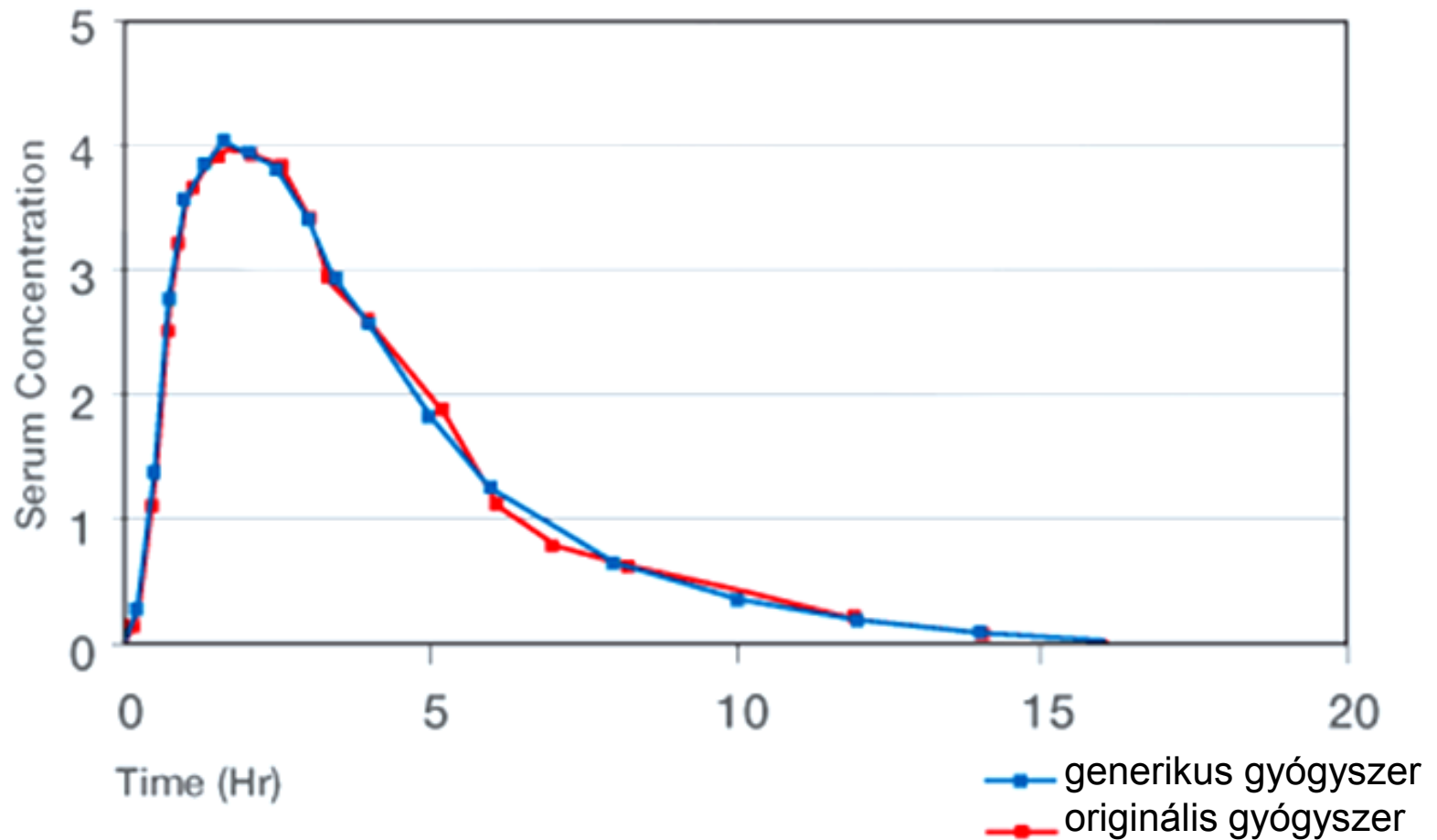
A tényleges különbség azonban a jóváhagyott generikus és originális gyógyszerek között általában sokkal kisebb.

A tényleges különbség jellemzően csak **3,5%** körül van, és ritkán haladja meg a **10%**-ot bármely egyszeri bioekvivalencia vizsgálatban.

Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

In vivo egyenértékűség



Bioekvivalencia

Bioekvivalens készítmény biofarmáciai vizsgálata

In vivo egyenértékűség

Bioekvivalencia vizsgálatok során meghatározandó paraméterek:

1. C_{max}
2. t_{max}
3. AUC
4. $t_{terápiás}$

Biológiai gyógyszerek biofarmáciai vizsgálata

A különböző cégek által biotechnológiai eljárással előállított, nagyfokú farmakológiai hasonlóságot mutató, úgynevezett **követő hatóanyagokat** a European Medicines Agency (EMA) **biológiailag hasonló (biosimilar)** készítményekként engedélyezi, mivel **kémiai azonosságuk nem bizonyítható.**

Biológiai tulajdonságaik és immunogenitásuk hasonlóságai és eltérései csak összehasonlító nem klinikai és klinikai vizsgálatok során mérhetők fel.

A hasonló biológiai készítmények **gyakori cseréje fokozza a betegekben a terápiás hatást semlegesítő antitestek megjelenését**, ezért helyettesítésük csak klinikai indokok, kizárólag orvosi döntés alapján javasolt.

Biológiai gyógyszerek biofarmáciai vizsgálata

Növényi, állati, emberi eredetű makromolekulák, biotechnológiai termékek, tehát biológiai forrásból készültek, vagy abból vonták ki.

A biológiai gyógyszerek hatóanyagai:

- biológiai tulajdonságaik és immunogenitásuk hasonlóságai és eltérései csak **összehasonlító**, nem klinikai és klinikai vizsgálatok során állapítható meg,
- szerkezetük alapján teljes pontossággal **nem jellemezhető** makromolekulák, főleg fehérjék,
- gyártásukhoz, minőségük meghatározásához, gyártásellenőrzéshez, **fizikai-kémiai és biológiai módszerek kombinációja** szükséges

Biohasonlóság

Biológiai gyógyszerek biofarmáciai vizsgálata

Biológiai jellegű termékek (pl.vakcinák, vérkészítmények) esetében **nem lehet bioekvivalencia** vizsgálatot végezni, hanem **összehasonlító toxikológiai és klinikai adatokkal** kell alátámasztani a hasonlóságot

Biohasonlóság

Biológiai gyógyszerek biofarmáciai vizsgálata

A biohasonló termékek várhatóan 20-30%-kal lehetnek olcsóbbak a originális készítményekhez képest.

Biohasonlóság

Biológiai gyógyszerek biofarmáciai vizsgálata

A bioegyenértékűség fogalmát biológiai készítmények (biogyszerek) esetén a **biohasonlóság** váltja fel.

A „generikus termék” elnevezés helyett pedig a „**hasonló biológiai készítmény**” elnevezést szükséges használni.

Generikus és *Hasonló biológiai (Biosimilar)* gyógyszerek

Guideline on similar biological medicinal products: CHMP/437/04. ff

Innovatív gyógyszerek

Kémiai gyógyszerek

Biológiai gyógyszerek

Követő gyógyszerek

Generikus gyógyszerek

- Kémiai azonosság meghatározható
- Összehasonlító biológiai hasznosíthatósági vizsgálat alkalmazható a hatásosság és a biztonság bizonyítására
- Terápiás összehasonlítás nem szükséges

Hasonló biológiai (biosimilar) gyógyszerek

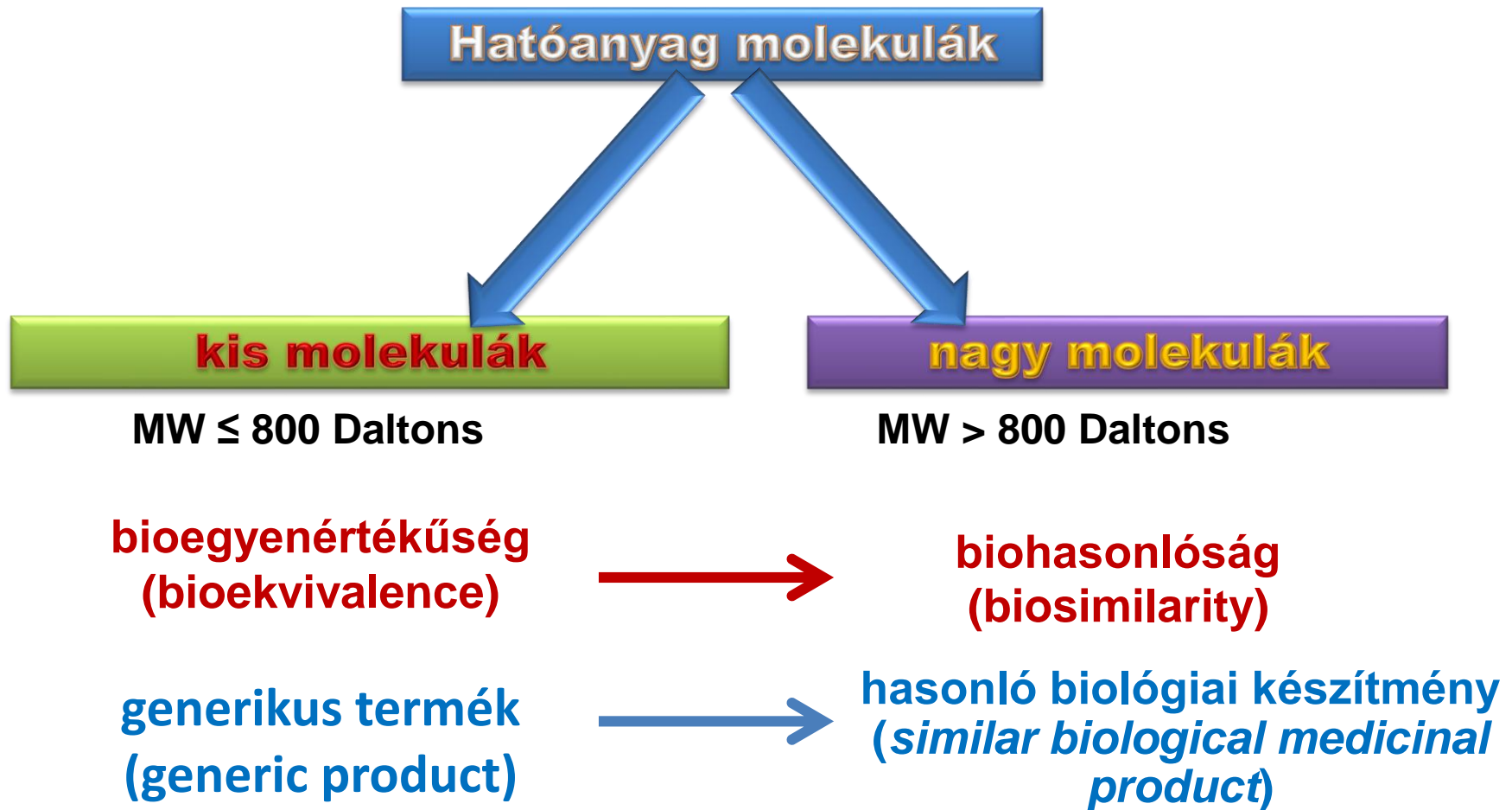
- A molekulák teljes kémiai azonossága nem bizonyítható
- A referencia gyógyszerrel szemben végzett összehasonlító vizsgálatokra van szükség a hasonló minőség, a *klinikai hatásosság és biztonság* bizonyítására (immunogenitás!!!)

Bioekvivalencia vs Biohasonlóság

	Kismolekulás generikus készítmények	Biohasonló gyógyszerek
A molekula másolata	Teljesen azonos szerkezet	Nagyon hasonló szerkezet
Termelés	Kémiai szintézis (általában)	Fermentáció (bioszintézis)
Regisztráció	EU tagállami Bioekvivalencia vizsgálat: az azonos hatóanyag azonos biológiai hasznosíthatósága biztosítja az azonos klinikai hatást (→ felcserélhetőség)	EU-ban centrális (EMA) Biohasonlósági vizsgálat: a hasonló hatóanyagok összehasonlító preklinikai és klinikai vizsgálatai igazolják a minőséget, hatékonyságot, biztonságosságot, Σ a terápiás egyenértékűséget
Regisztrációhoz szükséges betegszám	~25-70	~500
Farmakovigilancia Kockázatkezelés	Rutin Rutinszerűen nem kell	Külön terv alapján Külön terv alapján
Teljes fejlesztési költség	1-1,5 millió USD	160-250 millió USD

Bioekvivalencia vs Biohasonlóság

Biológiai gyógyszerek biofarmáciai vizsgálata



Köszönöm a figyelmet!