

BIOLOGINEN SAMANARVOISUUS on edellytys lääkevaihhdolle

Keskenään vaihtokelpoisten lääkevalmisteiden tulee olla keskenään biologisesti samanarvoisia eli bioekvivalentteja. Biologinen samanarvoisuus osoitetaan kliinisessä tutkimuksessa, jossa rinnakkaisvalmisteen ja alkuperäisvalmisteen imeytymistä verrataan toisiinsa. Käytännössä erot ovat pieniä eivätkä vaikuta rinnakkaisvalmisteen tehoon.

Lääkevaihhdossa lääkärin määräämä lääke voidaan vaihtaa apteekissa toiseen samaa vaikuttavaa ainetta sisältävään valmisteeseen. Keskenään vaihtokelpoisiksi luokiteltavissa valmisteissa on sama määrä samaa vaikuttavaa ainetta. Lisäksi valmisteiden lääkeainetta vapauttavat ominaisuudet ovat samankaltaiset. Valmisteiden tulee myös olla keskenään biologisesti samanarvoisia eli bioekvivalentteja. Näin varmistetaan, että valmisteiden teho ja turvallisuus ovat samanlaiset.

Vaihtokelpoisuus osoitetaan kliinisellä tutkimuksella

Biologinen samanarvoisuus osoitetaan kliinisessä tutkimuksessa, jossa generisen eli rinnakkaisvalmisteen imeytymisominaisuuksia verrataan alkuperäisen valmisteen (referenssi) imeytymisominaisuuksiin. Samanarvoisuutta osoitettaessa tulee noudattaa Euroopan lääkeviraston laatimia ohjeita (Guideline on the investigation of bioequivalence).

Samanaarvoisuus- eli bioekvivalenssitutkimukset tehdään yleensä terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä. Valmisteet annostellaan useimmiten kerta-annoksina paaston jälkeen. Tutkimusjaksoja on yleensä kaksi, joista toisella koehenkilö saa alkuperäisvalmistetta ja toisella

rinnakkaisvalmistetta. Tutkimusjaksot on satunnaistettu.

Lääkkeenannon jälkeen koehenkilöiltä otetaan näytteitä tiheästi ennalta määriteltynä ajankohtina. Lääkeaineen pitoisuudet määritetään yleensä plasmasta.

Tutkimusolosuhteiden tulee olla standardoituja muun muassa ruoan, juoman ja rasituksen suhteen, jotta pystytään arvioimaan valmisteen vaikutus lääkeaineen imeytymiseen ja eliminoimaan muiden tekijöiden vaikutus. Tämän vuoksi myös muiden lääkkeiden käyttöä tutkimuksen aikana on rajoitettu.

Nopeasti lääkeaineen vapauttaville valmisteille, kuten kalvopäällysteisille tableteille ja kapselleille, riittää yleensä yksi samanarvoisuustutkimus paasto-olosuhteissa tehtynä. Entero- ja depotvalmisteiden samanarvoisuus tulee tutkia kuitenkin yleensä kerta-annoksen jälkeen sekä paastossa että ruoan kanssa, ja depotvalmisteilta vaaditaan lisäksi moniannostutkimus (Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms).

Myös iholle annosteltavien laastareiden samanarvoisuustutkimukset on tarkkaan ohjeistettu. Oraaliliuosilta ei yleensä samanarvoisuustutkimuksia vaadita, ellei alkuperäisessä tai rinnakkaisvalmisteesta ole käytetty apuaineita, joiden voidaan olettaa vaikuttavan lääkeaineen imeytymiseen valmisteesta (esim. sorbitoli).

Lääkevalmisteiden erot tulevat näkyviin lääkeaineen imeytymisessä

Samanarvoisuustutkimuksessa verrataan kahden eri lääkevalmisteen imeytymisominaisuuksia keskenään. Lääkeaineen imeytymistä lääkevalmisteesta kuvaavia parametrejä ovat AUC eli pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala sekä Cmax eli huippupitoisuus. AUC kuvaa imeytyneen lääkeaineen määrää valmisteesta ja Cmax lääkeaineen imeytymisnopeutta.

Biologinen samanarvoisuus perustuu kanta-aineen imeytymiseen

Biologisen samanarvoisuuden osoittamisen tulee perustua kanta-aineeseen (parent compound), vaikka lääkeaine kantamuodossaan olisi inaktiivinen. Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, onko valmisteiden välillä eroja ja tutkia lääkeaineen vapautumista sekä imeytymistä eri valmisteista. Lääkevalmisteiden väliset erot tulevat esille nimenomaan kanta-aineen imeytymisessä ja näkyvät lääkeaineen AUC:ssä ja Cmax-arvossa.

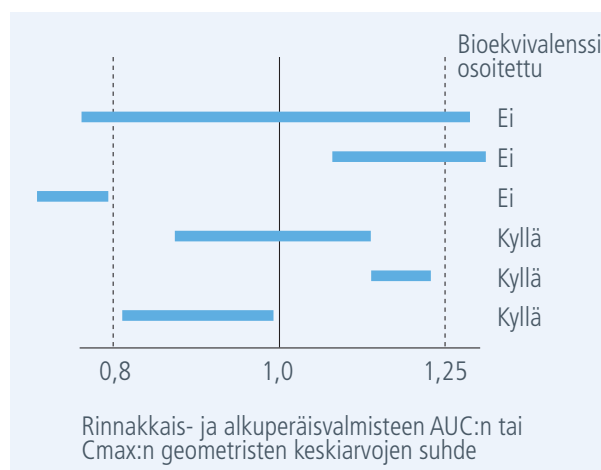
Lääkevalmisteiden välisiä mahdollisia eroja on vaikea havaita lääkeaineen hajoamistuotteiden (metaboliittien) pitoisuuksissa, sillä lääkeaineiden hajoamiseen vaikuttavat useat eri tekijät, kuten hajottavat entsyymit ja suoliston bakteerifloora. Näiden tekijöiden standardointi tutkimusolosuhteissa on vaikeaa. Vaikka hajoamistuote olisi aktiivinen, ei samanarvoisuutta voida osoittaa hajoamistuotteen eli metaboliitin perusteella kuin poikkeustapauksissa. Näitä ovat muun muassa kanta-aineen lyhyt puoliintumisaika ja vaikeudet bioanalytiikassa.

Samanarvoisuustutkimusten hyväksymiskriteerit

Rinnakkaisvalmisteiden samanarvoisuus osoitetaan tilastollisia menetelmiä käyttäen. Varianssianalysissä (ANOVA-testi) AUC- ja Cmax-arvot muutetaan logaritmisesti ja valmisteiden samankaltaisuutta tutkitaan analysoimalla vertailu- ja alkuperäisvalmisteen parametrien geometristen keskiarvojen suhdetta toisiinsa.

Rinnakkaisvalmiste on samanarvoinen alkuperäisvalmisteen kanssa, jos 90 %:n luottamusväli imeytyvän lääkeaineen kokonaismäärälle (AUC) ja huippupitoisuudelle (Cmax) ovat hyväksymisrajojen 80,00 % ja 125,00 % sisällä (**kuvio 1**). Tällöin valmisteita pidetään kliinisesti samankaltaisina. Menetelmä vastaa kahta yksisuuntaista testiä 5 %:n merkitsevyydellä. Koska pitoisuuden ja vasteen suhde ei ole lineaarinen, 20 %:n ero pitoisuuksissa ei aiheuta 20 %:n eroa vasteissa, vaikka näin joskus virheellisesti tulkitaan.

Kuvio 1. Bioekvivalenssin osoittaminen AUC:n ja Cmax:n 90 %:n luottamusvälin avulla. AUC:n ja Cmax:n geometristen keskiarvojen suhteen 90 %:n luottamusvälin pitää olla hyväksymisrajojen 80,00 % ja 125,00 % sisällä.



Jos valmisteesta on olemassa useita eri vahvuuksia, voidaan hyväksyä samanarvoisuustutkimuksen tekeminen vain yhdellä vahvuudella. Tehdyn tutkimuksen tulokset voidaan tällöin yleistää muihin vahvuuksiin, mikäli EMA:n ohjeistossa luetellut kriteerit samanarvoisuus- eli bioekvivalenssitutkimuksesta vapautukselle täyttyvät.

Lääkevaihdon piiriin kuuluvat valmisteet

Lista keskenään vaihtokelpoisista lääkevalmisteista laaditaan ja sitä ylläpidetään Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimeassa. Lista julkaistaan neljä kertaa vuodessa Fimean verkkosivuilla.

Farmakologisten ja kliinisten syiden takia lääkevaihdon ulkopuolelle on jätetty muun muassa sydän-glykosidit, useimmat rytmihäiriölääkkeet ja varfariini. Vain sairaalakäyttöön tarkoitetut valmisteet eivät kuulu lääkevaihdon piiriin.

Lääkevaihto aloitettiin maassamme lähes 10 vuotta sitten, ja se on hillinnyt lääkemenojen kasvua ja lisännyt hintakilpailua. Rinnakkaislääkkeet ovat osoittautuneet yhtä laadukkaiksi ja turvallisiksi kuin alkuperäisvalmisteet. Lääkevaihdon kieltämiseen (lääke)tieteellisestä syystä on harvoin perusteita. ■

Kirjallisuutta

Guideline on the investigation of bioequivalence (CHMP/QWP/EWP/1401/98 Rev 1). www.ema.europa.eu.

Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical evaluation) (CHMP/EWP/280/96 Corr).* www.ema.europa.eu.