

1. Einleitung

Eine besonders wichtige Anwendung findet das im vorangegangenen Kapitel erklärte BCS-System im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Marktzulassung für Generika. Hierzu muss man wissen, dass Generika therapeutisch gleichwertig gegenüber dem Originalanbieter sein müssen. Im einfachen Fall der kleinen chemisch-definierten Moleküle (small molecules) geschieht dies durch den Nachweis der Bioäquivalenz (bioequivalence, BE). Das heißt, bestimmte pharmakokinetische Parameter müssen denjenigen des Originators in vorab festgelegten Grenzen entsprechen. Dies sind typischerweise die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (area under the curve, AUC) sowie der maximal erreichte Arzneistoffspiegel im Plasma (maximal concentration, C_{max}). Andere Parameter, wie die Zeit bis zum Auftreten des höchsten Plasmaspiegels (t_{max}), die Plasma-Eliminationshalbwertszeit ($t_{0,5}$) die renale clearance etc. werden zwar auch im Rahmen einer Bioverfügbarkeitsstudie gemessen, sind aber für die Entscheidung der Zulassungsbehörde weniger wichtig als AUC (auch exposure genannt) und C_{max} .

2. Grundlagen: klinische Prüfung (KP) von Arzneimitteln

Eine Klinische Studie wird an Probanden oder Patienten durchgeführt, um Arzneimittel zu überprüfen. Das häufigste Studiendesign ist die randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT). Die RCT ist der „Gold Standard“ zur Prüfung der Wirksamkeit (efficacy) und Sicherheit (safety). Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen (Studienarme) erfolgt nach dem Zufallsprinzip (Randomisierung), um Störgrößen (confounder) und systematische Verzerrungen (bias) zu vermeiden. Es wird gegen eine Vergleichs- oder Placebogruppe getestet (kontrolliert).

Essentieller Bestandteil zur Gewährleistung strukturgleicher Behandlungsgruppen ist eine erfolgreiche Randomisierung. Das Studien-Design einer RCT erfordert methodische und klinische Expertise, aber auch ein hohes Maß an Aufmerksamkeit für unvorhergesehene Umstände. Eine erfolgreiche Randomisierung erfolgt in zwei Schritten:

- I. die EDV-basierte Erzeugung einer unvorhersehbaren Reihenfolge und
- II. die Zuordnung der Teilnehmer zu den verschiedenen Studienarmen anhand dieser vorab festgelegten Reihenfolge.

Eine RCT wird im Parallelgruppendesign oder im Cross-over Design durchgeführt. Bei einem Parallelgruppendesign werden zwei oder mehr Studiengruppen zeitgleich behandelt. Beim cross-over Design bekommt erst ein Behandlungsarm (Gruppe 1) das Medikament (A) und danach das Vergleichs/Placebopräparat (B) und bei dem anderen Studienarm (Gruppe 2) wird erst mit Vergleichs/Placebopräparat und danach mit dem Medikament behandelt.

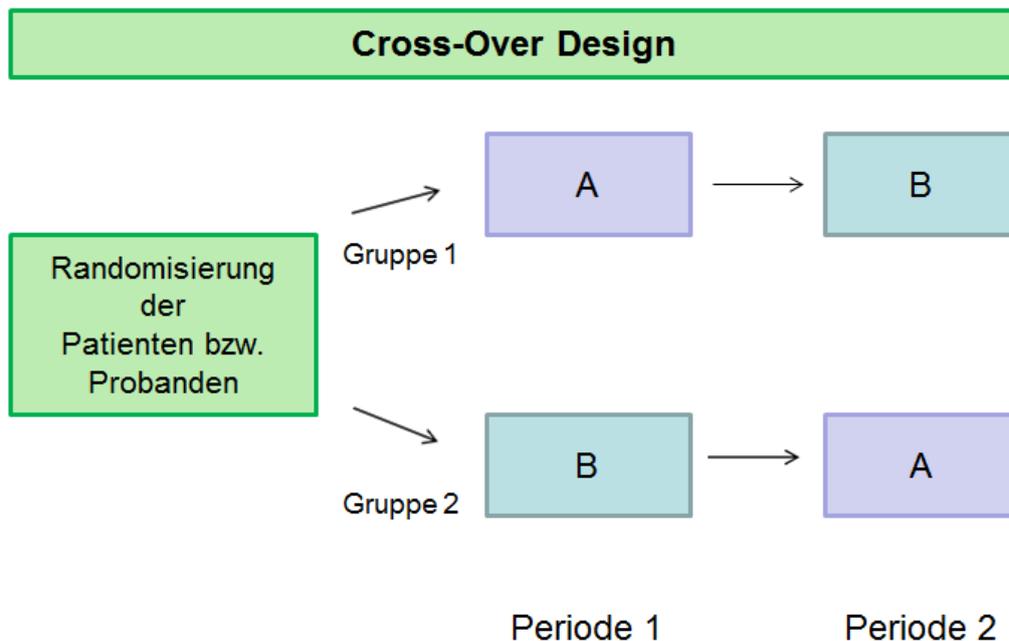


Abb. 1: Cross-Over Design einer klinischen Studie

Der Nachteil von Generika ist, dass man mit ihnen weniger Geld verdient. Beim Übergang vom innovativen (patentgeschützten) Arzneimittelmarkt zum generischen (Festbetrags-) Markt entsteht oftmals eine Preisreduktion von bis zu 95% verglichen mit dem Originator. Aus diesem Grund und wegen des steigenden Kostendrucks im Gesundheitswesen ist der pharmazeutische Unternehmer gezwungen, seine Ausgaben zu minimieren. Da die BE-Studie das teuerste an der Generika-Entwicklung ist, wird versucht, diese Kosten zu umgehen. Die behördliche Zustimmung zum Verzicht auf klinische Daten wird Biowaiver genannt.

Gewährt die Behörde einen Biowaiver auf Basis der biopharmazeutischen Klassifizierung des Arzneistoffs (gute Löslichkeit des Arzneistoffs und rasche Penetration durch Biomembranen), spricht man von einem BCS-basierten Biowaiver. Das BCS-System bietet somit eine naturwissenschaftliche Möglichkeit, Bioäquivalenz zwischen Generikum und Originator nachzuweisen. Dies geht allerdings nur bei Stoffen der BCS-Klassen I und III. Besteht diese Möglichkeit nicht (Klassen II und IV), muss der BE-Nachweis auf medizinischem Weg, also mit klinischen Daten geführt werden. Zusammengefasst bedeutet dies: **bei einem BCS-basierten Biowaiver wird nicht auf den Nachweis der Bioäquivalenz verzichtet, Bioäquivalenz wird nur anders geprüft.**

Tab. 1: Das biopharmazeutische Klassifizierungssystem (BCS) mit Beispielen

Klasse	Eigenschaften des Arzneistoffs		Beispiele
I	Löslichkeit ↑	Permeabilität ↑	Metoprolol, Diltiazem, Verapamil
II	Löslichkeit ↓	Permeabilität ↑	Diclofenac, Glibenclamid, Ibuprofen

III	Löslichkeit ↑	Permeabilität ↓	Cimetidin, Ranitidin, Aciclovir
IV	Löslichkeit ↓	Permeabilität ↓	Taxole, Furosemid, Hydrochlorothiazid

In Bioäquivalenzstudien wird die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (*Bateman-Funktion*) zur vergleichenden Bewertung der Bioverfügbarkeit verwendet. Die BE Guideline gilt vorwiegend für Bioäquivalenzstudien von schnell freisetzenden Formulierungen mit systemischer Wirkung. Die Guideline legt die erforderlichen Kriterien für den Verzicht von Bioäquivalenzstudien fest. Dies gilt allerdings nur für chemisch definierte Arzneistoffe: der Vergleich von Biosimilars mit ihrem jeweiligen Referenzarzneimittel ist in der Guideline „on similar biological medicinal products“ (nicht der BE-Guideline) näher erläutert.

In Ausnahmefällen werden auch für BE-Studien pharmakodynamische und klinische Endpunkte benötigt, wenn z.B. Bioäquivalenz nicht mit der Wirkstoffkonzentration im Plasma nachgewiesen werden kann. Ein Beispiel hierfür sind LHRH-Analoga wie Buserelin, Goserelin und Leuprorelin. Diese Substanzen bewirken eine Desensibilisierung der Rezeptoren im Hypophysenvorderlappen bereits bei extrem geringen Konzentrationen und über einen längeren Zeitraum. Die Wirkung (bsp. beim Prostatakarzinom) wird jedoch nicht direkt durch den Arzneistoff erreicht, sondern durch die Folge des bis auf Kastrationsniveau absinkenden Testosteronlevels. Daher macht eine Konzentrationsmessung des Arzneistoffs wenig Sinn und in der Praxis wird als klinischer Endpunkt die Absenkung des Testosteronplasmalevels formuliert. Außerdem gilt die BE-Guideline nicht für pflanzliche Arzneimittel. Das Prinzip einer generischen Arzneimittelentwicklung auf Basis einer Bioäquivalenzstudie im Gegensatz zu einer Neuentwicklung wird in der folgenden Abbildung verdeutlicht.

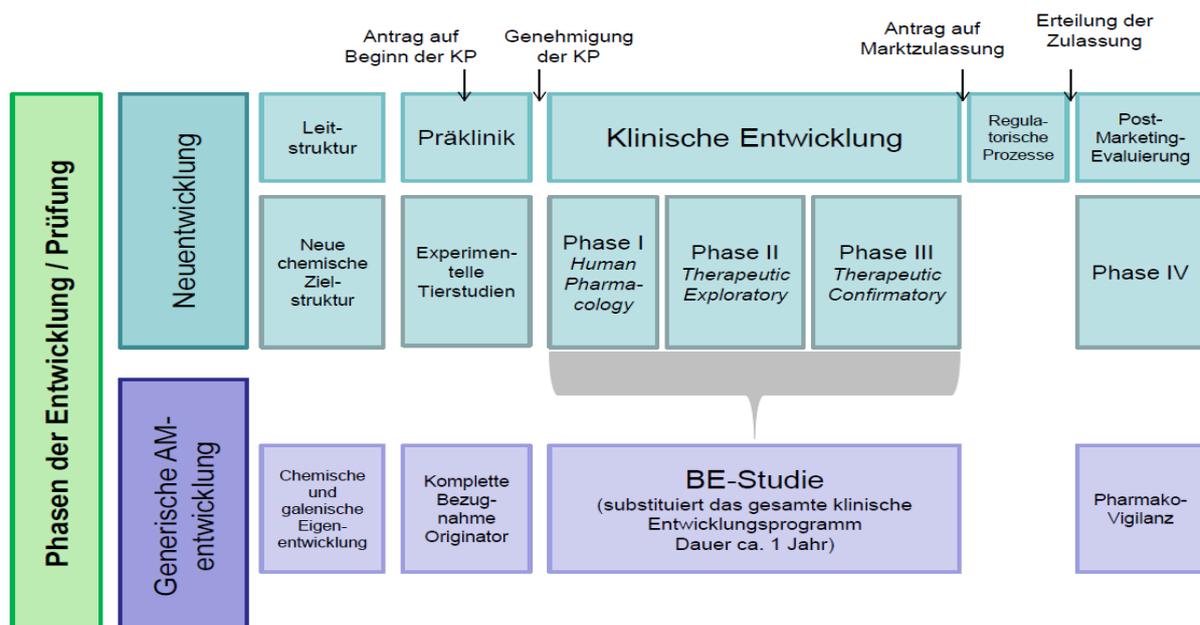


Abb. 2: Phasen der Entwicklung/Prüfung von Neuentwicklungen und Generischen AM-entwicklungen, (KP= Klinische Prüfung)

3. Konzeption, Durchführung und Auswertung von Bioäquivalenzstudien

Die Zahl der für eine Zulassung erforderlichen Studien und das Studiendesign sind abhängig von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes und seinen pharmakokinetischen Eigenschaften. Von großer Bedeutung ist eine lineare Pharmakokinetik, also eine vorhersagbare Korrelation der Wirkung mit der applizierten Dosis. Ebenso wichtig ist es, zu wissen, ob Nahrungsaufnahme die Pharmakokinetik beeinflusst. Diese sogenannte food-interaction bestimmt den Bedarf an Studien im nüchternen (fasted) und im nicht-nüchternen (fed) Zustand. Für einen Antrag auf Marktzulassung müssen vollständige Studienberichte von allen Studien erhältlich sein.

Studiendesign

Studien sollten so designed werden, dass zwischen beiden Studienarmen so weit wie irgend möglich Strukturgleichheit herrscht, also der Effekt der Formulierung sich deutlich von anderen Effekten unterscheiden lässt. Als Standarddesign kann bei einem Vergleich von zwei gleichen Formulierungen (Generikum vs. Originator) folgendes Design empfohlen werden: randomisierte, two-period, two-sequence, single dose Studie im Crossover-Design.

Alternativdesigns: Sofern das Studiendesign und die statistischen Analysen wissenschaftlich fundiert sind, können auch alternative etablierte Designs gewählt werden, bspw. ein Parallelgruppendesign für Stoffe mit langen Halbwertzeiten.

Mehrfachdosis-Studien in Patienten sind akzeptabel, wenn eine Einzeldosis-Studie aus ethischen Gründen nicht in gesunden Probanden durchgeführt werden kann und eine Einzeldosis-Studie nicht bei Patienten durchführbar ist.

Referenz- und Test-Produkt

Als Referenzarzneimittel sind Arzneimittel akzeptabel, die eine EU-Zulassung haben. Dies ist von besonderer Bedeutung für den pharmazeutischen Unternehmer, der ja üblicherweise nicht nur eine Marktzulassung in einem einzigen Staat anstrebt, sondern in mehreren (vielen) Mitgliedstaaten der EU. Hierzu ist es notwendig, sich im Vorfeld zu informieren, welches Referenzarzneimittel von den Zulassungsbehörden anerkannt wird. Bestehen Zweifel, sollte der pharmazeutische Unternehmer sich im Rahmen eines Scientific Advice (Beratungsverfahren durch die Zulassungsbehörden) schriftlich das Einverständnis über den akzeptablen Originator (Referenzarzneimittel) einholen.

Probanden

In einer Bioäquivalenzstudie sollte die Anzahl der auswertbaren Probanden nicht kleiner als 12 sein. Sofern ethisch vertretbar sollten Bioäquivalenzstudien an gesunden Probanden durchgeführt werden. Die inclusion- und exclusion criteria sollten prospektiv (also vor Beginn der Studie) im Protokoll hinterlegt werden. Die Probanden sollten mindestens 18 Jahre alt sein und einen BMI von 18.5 – 30.0 kg/m² aufweisen. Parallelgruppen-Designs sollten in allen Variablen Strukturgleichheit herstellen, die Einfluss auf die Pharmakokinetik des Wirkstoffes haben können (Alter, Gewicht, Körpergröße, Raucherstatus, ethnische Herkunft...).

Durchführung von BE-Studien

Es sollte eine ausreichende Anzahl von Proben angenommen werden, um das Plasmakonzentrations-Zeit-Profil zu beschreiben. Der Probezeitplan sollte mehrere Probenentnahmen im Zeitraum des erwarteten t_{\max} vorsehen, um so eine verlässliche Schätzung der Maximalexposition zu geben. Bei der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve soll C_{\max} nicht den ersten Probepunkt darstellen. Um eine verlässliche Aussage treffen zu können, sollen ausreichend viele Probenentnahmen geplant werden. Bei Arzneimitteln, die einen endogenen Spiegel haben (bsp. Substitutionstherapie mit Hormonen), kann es nötig sein, den Basislevel vor der Arzneistoffgabe zu ermitteln und zu subtrahieren. Die Baseline wird meist aus 2-3 Proben bestimmt und die Werte gemittelt bevor das Arzneimittel gegeben wird. Bioäquivalenzstudien sollten im Normalfall nüchtern durchgeführt werden, um einen Einfluß der Nahrung auf die Pharmakokinetik zu minimieren (bspw. besagt die Fachinformation des Schilddrüsenhormons L-Thyroxin, dass die Einnahme mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück erfolgen sollte).

Zu untersuchende Dosisstärken

Eine weitere Frage ist, ob man klinische Daten bezüglich der Dosisstärke extrapolieren kann. Anders formuliert: Wenn man für die Zulassung eines Generikums klinische Daten erhebt, darf man dann in Bioäquivalenzstudien nur eine Dosisstärke testen und auf andere Stärken extrapolieren, für die man ebenfalls eine Zulassung erhalten möchte? Generell lautet die Antwort: Ja, dieses Vorgehen ist bei linearer Pharmakokinetik akzeptabel. Mit der Bioäquivalenz-Leitlinie konform ist es, wenn man Bioäquivalenz für den höchsten Wirkstoffgehalt (z. B. einer schnell freisetzenden Tablette) mit klinischen Daten nachweist und auf die geringeren Wirkstärken extrapoliert (aber nur, wenn der Arzneistoff eine lineare Pharmakokinetik besitzt).

Folgende Anforderungen müssen erfüllt sein, um auf zusätzliche Dosisstärken zu extrapolieren:

- a) die Formulierungen werden durch das gleiche Herstellungsverfahren produziert
- b) die qualitative Zusammensetzung der verschiedenen Dosisstärken ist identisch
- c) die Zusammensetzung der Dosisstärken soll quantitativ proportional sein (Verhältnis Wirkstoff(e) zu Trägersubstanzen)
- d) geeignete in vitro Freisetzungsdaten sollten bestätigen, dass der Verzicht auf zusätzliche in vivo Bioäquivalenzstudien begründet ist.

Bei einer linearen Pharmakokinetik wird die Bioäquivalenz mit der höchsten Stärke ermittelt: wenn also a – d erfüllt ist, wird nur eine Dosisstärke benötigt. Als Beispiel mag hier wiederum das Schilddrüsenhormon L-Thyroxin dienen. Hiervon sind Tabletten mit 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 und 200µg Wirkstoffgehalt im Handel. Es wäre also ausreichend bei einer oralen, schnell freisetzenden Formulierung die 200µg Stärke zu untersuchen, eine lineare Pharmakokinetik durch Untersuchung der 50µg und 100µg Wirkstärken nachzuweisen und die anderen Wirkstärken zu inter- bzw. extrapolieren. Salopp bezeichnet man dieses Vorgehen auch als „Stärke-Biowaiver“.

Gründe für den Ausschluss von Probanden

Alle Probanden müssen nach gleichen Prinzipien beobachtet und behandelt werden um eine Strukturgleichheit innerhalb der Studienarme zu gewährleisten. Sofern ein Proband ausgeschlossen werden soll, muss dies vor der Bioanalytik geschehen. Dies ist wichtig, damit nicht der Eindruck entsteht, ein Proband, der die Statistik „stört“, soll nachträglich entfernt werden. Gründe für einen Ausschluss können Erbrechen und Durchfall (wegen veränderter PK) sein. Ausschlussgründe müssen vor Studienbeginn im Protokoll genannt sein.

Zu untersuchende Parameter

Bei Bioäquivalenzstudien sollten folgende Parameter untersucht werden: $AUC_{(0-t)}$ (typischerweise $AUC_{(0-72h)}$) und C_{max} (bei einem Konfidenzintervall von 90% und Akzeptanzgrenzen von 80 bis 125%). Beide Grenzen sollen auf 2 Dezimalstellen gerundet sein, also genau genommen 80,00% bzw. max. 125,00% sein. Dies ist der einfachste Fall. Es stellt sich allerdings die Frage, wie Bioäquivalenz bestimmt werden kann, wenn eine Studie in gesunden Probanden ethisch nicht vertretbar ist und es sich um eine Dauertherapie handelt. Hier muss ein steady-state Ansatz gewählt werden. Zur Bestimmung der Bioäquivalenz von Formulierungen mit sofortiger Freisetzung wird in einem steady-state Zustand $AUC(0-\tau = \text{Länge des Dosierungsintervalls})$ und $C_{max,ss}$ herangezogen.

Die statistische Auswertung von t_{max} ist nicht notwendig da es sich oftmals nicht um einen kontinuierlichen Wert handelt. Für Arzneistoffe mit einer engen therapeutischen Breite (narrow therapeutic index drug, NTID) werden die Akzeptanzgrenzen auf 90% bis 111% eingengt. Eine generelle Aussage, ob ein Arzneistoff ein NTID ist, ist laut BE-Guideline nicht möglich. Hierfür sind klinisch-pharmakologische Überlegungen notwendig. Eine NTID-Designation wird typischerweise im Rahmen einer europäischen Referral-Prozedur abgestimmt. Wichtig ist jedoch: NTIDs bekommen generell keine BCS-basierten Biowaiver gewährt. Im Gegensatz zu den NTIDs stehen die sogenannten highly variable drug products (HVDP). HVDP zeigen eine intra-individuelle Variabilität größer als 30% im cross-over Design. Das Akzeptanzkriterium kann für C_{max} auf 69.84 – 143.19 % erweitert werden. Voraussetzung ist, dass die Bioäquivalenzstudie nachweist, dass die intra-individuelle Variabilität des Referenzarzneimittels von C_{max} größer als 30 % ist. Der Antragssteller muss zeigen, dass es sich um eine verlässliche Schätzung handelt und nicht um Ausreißer. Der Antrag auf die Erweiterung des Intervalls muss prospektiv im Protokoll festgelegt werden. Eine Erweiterung der AUC ist nicht möglich, der Akzeptanzbereich sollte bei 80.00 – 125.00 % bleiben.

Statistische Auswertung

Pharmakokinetische Parameter sollen mittels ANOVA (analysis of variance) ausgewertet werden. Die Daten sollten vor der Analyse logarithmiert werden. Eine nicht-parametrische Auswertung kann nicht akzeptiert werden. Das Modell muss vorher im Protokoll festgelegt werden.

Studienberichte

Das study protocol einer Bioäquivalenzstudie sollte die vollständige Dokumentation einschließlich der Protokolle (SOPs im appendix) enthalten. Die Daten zur Pharmakokinetik und der statistischen Auswertung sollten so detailliert sein, dass der Versuch reproduzierbar ist.

4. Literatur

1. Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98/Rev.1/Corr** Jan 2010) Committee for medicinal product for human use (CHMP)
2. Eckstein, N. et al. Arzneimittel - Entwicklung und Zulassung Für Studium und Praxis 1. Auflage (2013), ISBN 978-3-7692-5985-8
3. Heinzl S. Klinische Studien: Wie Arzneimittel geprüft werden. Pharm Ztg 2011;156(30):16 – 20.
4. Röper L, Haas B, Eckstein N. (2013) Arzneimittelzulassung in besonderen Fällen – Wann sind keine klinischen Studien nötig? Deutsche Apotheker Zeitung Jahrgang 153 (Nr. 22)