

DIE BIOÄQUIVALENZ – WAS IST DRAN AN DER VERGLEICHBARKEIT?

*DAS GRUNDLEGENDE
KONZEPT DER BIOÄQUIVA-
LENZUNTERSUCHUNGEN
ERSCHEINT AUF DEN ERSTEN
BLICK EINFACH UND FÜHRT
GERADE DESWEGEN ZU
FEHLINTERPRETATIONEN
UND MISSVERSTÄNDNISSEN.*

Wird bei der vielfach zitierten Schwankungsbreite 80 bis 125 Prozent auf die therapeutische Breite oder gar Wirksamkeit geschlossen, handelt es sich eher um höchste sachliche Unkenntnis statistischer Basics als um eine wissenschaftliche Expertise. Dennoch werden solche Meinungen immer wieder von so genannten Experten in der Öffentlichkeit kolportiert. Diesem fachlichen Informationsmangel will vorliegender Informationsschwerpunkt Bioäquivalenz entgegen treten.

DIE BIOÄQUIVALENZSTUDIE

Eine Bioäquivalenzstudie ist eine vergleichende Bioverfügbarkeitsstudie. Die Bioverfügbarkeit ist das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Wirkstoffresorption aus einer Arzneiform in den Kreislauf und damit die Verfügbarkeit des Wirkstoffes am Wirkort. Mit diesem international anerkannten Verfahren wird nachgewiesen, ob Bioäquivalenz zwischen einem Testprodukt und dem Referenzprodukt besteht.

DIE INTRAINDIVIDUELLE VARIABILITÄT

Die Untersuchung der Bioäquivalenz berücksichtigt die intraindividuelle Variabilität. Was heißt, wenn ein Mensch dasselbe Medikament – auch das Original – an zwei Tagen einnimmt, die Blutspiegel am Tag 1 und am Tag 2 nicht vollkommen ident sind. Von dieser Abweichung zwischen den beiden Tagen zu schließen, ein Medikament wirke deshalb um 25 Prozent stärker oder 20 Prozent schwächer als das Original, ist schlichtweg falsch: Der Grund für diese Schwankung ist der Mensch selbst. Die Verfassung des Individuums, sein Alter, der gesundheitliche Zustand und sofort, bewirken unterschiedliche Plasmaspiegel. Das Arzneimittel selbst ist standardisiert.

FORTSETZUNG 1

Die Bioäquivalenz – Was ist dran an der Vergleichbarkeit?

DIE SCHWANKUNGSBREITE

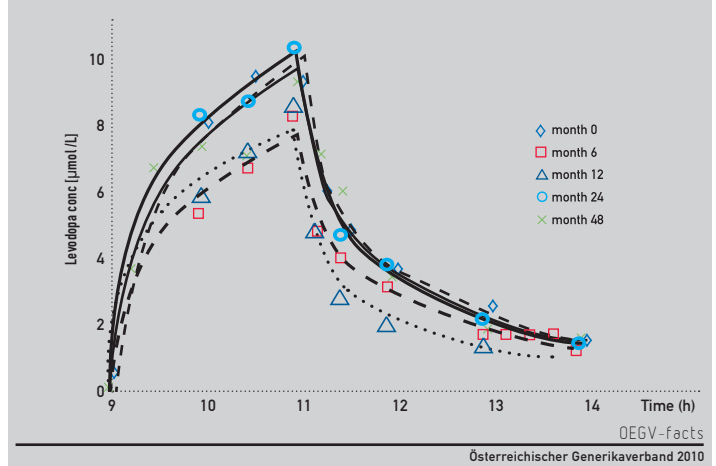
Die viel zitierte Schwankungsbreite von 80 bis 125 Prozent nimmt auf diese Variabilität in der Bioäquivalenztestung Bezug. Die Referenzkurve von Erstanbietern selbst ist darum nur ein Mittelwert und wird auch bei Erstanbietern nie gleich sein und Streuung verursachen, wie bei der Grafik an den Messergebnissen klar erkennbar ist. Die Plasmaspiegel unterscheiden sich unter den Probanden und auch die Messergebnisse von Tag 1 und 2 sind nicht gleich.

Die Schwankungsbreite ist für den Großteil der Produkte relativ eng gesetzt. Würde man diese weiter reduzieren, wäre sogar für dasselbe Produkt Äquivalenz nur mehr schwer nachweisbar. Eine Verringerung der Bandbreite könnte daher zu dem absurden Ergebnis führen, dass ein Produkt mit sich selbst nicht mehr bioäquivalent ist.

DIE GALENIK

Die Bioäquivalenzstudie sagt nichts über die therapeutische Wirkung und auch die Wirkstärke aus, sondern wann ist der Wirkstoff am Wirkort verfügbar. Bei einer Bioäquivalenzstudie kann darum der Wirkstoff (in gleicher Konzentration) nur gemeinsam mit der Galenik überprüft werden. Hat ein Generikum eine andere Galenik, so muss dieses die gleichen Kriterien erfüllen wie das Originalpräparat. Nur dann wird das Generikum zugelassen. Diese Form der Studie wird bei der Zulassung von geänderten Darreichungsformen zum Nachweis der Bioäquivalenz auch von Erstanbietern angewendet.

PLASMAKURVEN EINES EINZELNEN PROBANDEN:
ERSTANBIETER LEVODOPA BEI GLEICHER DOSIERUNG



DAS STUDIENDESIGN

Bioäquivalenzstudien werden bewusst nur an gesunden Probanden und nicht an Patienten durchgeführt. Dafür gibt es einen triftigen Grund: Geprüft werden Produktcharakteristika. Diese Überprüfung ist aber nur vor einem „rauschfreien“ Hintergrund – also bei gesunden Probanden – möglich. Bei Studien an erkrankten Personen würden neben Produktcharakteristika auch andere Einflussfaktoren, wie z.B. Krankheitsprozesse wirksam sein. Selbst wenn Patientenstudien also Bioäquivalenz zeigen würden, wäre es unmöglich zu eruieren, aufgrund welcher Variablen diese zu Stande kämen.

FORTSETZUNG 2

Die Bioäquivalenz – Was ist dran an der Vergleichbarkeit?

MINIMIERUNG DES „BIONOISE“

Zufällige Schwankungen von Blutwerten sind nicht erwünscht. Durch das Studiendesign muss der natürlich immer vorkommende „Bionoise“ bestmöglich minimiert werden. Dieses Vorgehen dient nicht – wie fallweise unterstellt – der Vereinfachung, sondern ist für eine Erhöhung der Aussagekraft einer Bioäquivalenzstudie unabdingbar.

OPTIMIERUNG DER AUSSAGEKRAFT

Je weniger Probanden umso exakter muss die Gleichwertigkeit sein (statistisches Mittel!). Je weniger Probanden herangezogen werden, umso enger muss die Streuung des untersuchten Medikaments sein. Je mehr Probanden man bei dieser Studie verwendet, umso unschärfer wird das Ergebnis. Zudem wird die Anzahl der Probanden von der EMEA (Europäische Zulassungsagentur) meist vorgegeben, um ein valides Studienergebnis zu garantieren. Diese Form der Studie ist State-of-the-Art und wird bei der Zulassung von geänderten Darreichungsformen zum Nachweis der Bioäquivalenz auch von Erstanbietern angewendet.

BIOÄQUIVALENZ ALS OBJEKTIVER PRÜFSTEIN

Die Experten der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) haben Leitlinien zur Zulassung von Generika veröffentlicht, die in enger Zusammenarbeit mit den Experten der nationalen Behörden, in Österreich der AGES PharmMed, laufend überarbeitet werden. Bioäquivalenzstudien sind ein international angewandtes Verfahren, um die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln zu überprüfen.

