

## **Wann sind zwei Arzneiformen austauschbar?** von **Thomas Bradstreet** und **Thomas Dobbins**, übersetzt von **Karl Röttel, Buxheim**

**Zusammenfassung:** Dieser Aufsatz diskutiert eine Anwendung der schließenden Statistik in der Pharmazie. Es wird die Frage der therapeutischen Gleichwertigkeit von Arzneimitteln aufgegriffen und an einem konkreten Beispiel ausführlich beantwortet. Dabei spielen die Begriffe Bioäquivalenz und Bioverfügbarkeit und deren Bestimmung eine besondere Rolle.

### **1. Das Problem**

Haben Sie sich - nach dem Sehen einer Fernsehwerbung oder dem Hören einer Radiowerbung, in der die ähnliche (oder bessere) Wirkung eines Medikaments gegenüber einer anderen Art desselben Wirkstoffes (Arzneistoffes) behauptet wird, jemals selbst die im Titel aufgeworfene Frage gestellt?

Wie die meisten Leute haben Sie wahrscheinlich angenommen, daß Medikamenten-Formen, die demselben Zweck dienen sollen, austauschbar sind, d.h., daß z.B. konkurrierende Marken desselben frei käuflichen Kopfschmerzmittels therapeutisch äquivalent sind. Deshalb können Sie mit der Einnahme eines bestimmten Medikaments beginnen, dieses später durch das andere ersetzen und ähnliche Ergebnisse erwarten. Oberflächlich betrachtet scheint dies eine plausible Annahme zu sein. Wenn zwei oder mehr Formen desselben Medikaments für die gleiche Krankheit zugelassen sind, glauben wir also, daß diese Formen therapeutisch äquivalent zur Heilung dieser Krankheit sind.

Überwachungsbehörden in Ländern überall auf der Welt bewerten die Austauschbarkeit von Medikament-Formen. Eine günstige Bewertung ermächtigt einen Arzneimittelhersteller zu verkünden, daß seine Marke ein Ersatz für andere auf dem Markt befindliche Marken ist. Doch was bedeutet die Aussage, daß zwei Medikament-Formen therapeutisch gleichwertig und daher austauschbar sind? Und wie wird dies gegenwärtig definiert und festgelegt? Welche Rolle spielt die Statistik in der Bewertung der Austauschbarkeit?

Um das Problem der Austauschbarkeit konkreter vorzustellen, diskutieren wir eine Situation aus dem wirklichen Leben. Wir nehmen an, eine Medikamenten-firma habe im Augenblick ein Schmerzmittel in Form einer Brausetablette auf dem Markt. Die Brausetablette löst sich vollständig im Wasser auf, so daß die

Medizin einfach genommen werden kann, indem man die entstehende Lösung trinkt: aber die Lösung hat einen bitteren Geschmack. Deshalb glaubt die Firma, daß sie ihren Marktanteil für dieses Produkt erhöhen kann, wenn sie eine filmüberzogene Tablette einführt, die den Verbraucher wohl mehr ansprechen könnte. Der Filmüberzug macht es relativ einfach, die Tablette zu schlucken, ohne den bitteren Geschmack zu spüren.

Lassen Sie sich dieses Beispiel kurz durch den Kopf gehen und versuchen Sie, Kriterien für die therapeutische Gleichwertigkeit zu definieren. Konzipieren Sie auch ein klinisches Experiment, so daß Sie eine Entscheidung zur Austauschbarkeit von Brausetabletten und überzogenen Dragees machen können.

## 2. Festlegung der therapeutischen Gleichwertigkeit (Äquivalenz)

Bevor in unserem Beispiel die Arzneimittelfirma die neuen Dragees verkaufen kann, muß sie zeigen, daß die Abänderung der Tablettenform nicht den therapeutischen Effekt der Arznei verändert. Genauer: die Firma muß (nur) zeigen, daß die Darreichungsformen Dragee und Brausetablette bioäquivalent sind.

Im allgemeinen wird Bioäquivalenz als Identität der Bioverfügbarkeit zweier Medikamentenformen definiert. Die Wirkgeschwindigkeit und -breite des therapeutisch wirksamen Anteils eines Arzneimittels (oder eines ihrer Metaboliten) am entsprechenden Ort im menschlichen Körper wird dabei Bioverfügbarkeit genannt. Nachdem die Arznei einer Person verabreicht wurde, wird die Bioverfügbarkeit an Hand der Plasma(oder Urin-)Konzentration der aktiven Arznei über die Zeit gemessen und durch drei charakterisierende Variablen zusammengefaßt:

- (I) Flächeninhalt unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve („FUK“: Fläche unter der Kurve), ein Maß der vollständigen Absorption
- (II) maximale Plasmakonzentration ( $C_{MAX}$ ), ein Maß für den Grad der Absorption;
- (III) Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration ( $T_{MAX}$ ), ein Maß für die Absorptionsrate.

Am häufigsten wird FUK (in der Fachliteratur meist engl.: AUC= area under the curve) als zusammenfassendes Bioverfügbarkeitsmaß verwendet. Ein Beispiel für die Kurve der Plasmakonzentration gegen die Zeit s. Abb.1 (Blutspiegelkurve).

Wenn zwei Medikamentenformen bioäquivalent sind, werden sie mittels klinischer Extrapolierung als klinisch äquivalent und damit als therapeutisch austauschbar betrachtet.

Wann sind zwei Arzneiformen bioäquivalent?

In vielen Ländern ist die gegenwärtige Vergleichsgröße die durchschnittliche Bioäquivalenz, wobei eine  $\pm 20\%$ -Regel verwendet wird. In unserem Beispiel, dem Vergleich des filmbezogenen Dragees (F) mit der Brausetablette (B), sind die beiden Arten der Tabletten bioäquivalent, wenn die Mittelwerte der FUKs beider Tabletten,  $\mu_F$  und  $\mu_B$ , innerhalb des 20%-Bereiches der anderen liegen, das bedeutet, daß das Verhältnis dieser Mittelwerte  $\mu_F/\mu_B$  zwischen 0,80 und 1,25 liegt.

Das untere Ende dieses Intervalls bezeichnet äquivalente Effizienz, während das obere Ende die Beziehung für äquivalente Sicherheit widerspiegelt.

Wie legen wir statistisch fest, wann 2 Arzneiformen bioäquivalent sind? Wir benutzen eine Konfidenzintervall-Annäherung. Die Überwachungsbehörden in den meisten Ländern verlangen, daß Bioäquivalenz mit einem angemessenen Grad von Sicherheit belegt wird, deshalb wird - abhängig vom Land - ein 90% - (oder 95% -) Konfidenzintervall benutzt. Zwei Arzneiformen werden als bioäquivalent erklärt, wenn das 90%- Konfidenzintervall ihrer geometrischen Mittelwertverhältnisse zwischen 0.80 und 1,25 fällt. FUK und  $C_{MAX}$  -Daten werden vor der statistischen Analyse log-transformiert, weil das Äquivalenz-Kriterium die Arzneiformen durch Proportionen vergleicht, und auch, weil die log-transformierten Daten einer eher normalen glockenförmigen Verteilung zu folgen scheinen.

### Eine typische Studie

Die Bestimmung der therapeutischen Äquivalenz zweier Arzneiformen wird formal in einer einzigen Bioäquivalenz-Studie angegangen. Der gegenwärtig bevorzugte Aufbau einer Studie ist die 2 Perioden - 2 Behandlungen - 2 Sequenzen - Cross-Methode. Gewöhnlich werden diese Studien an 12 bis 24 gesunden Versuchspersonen ( $V_{pn}$ ) geführt, die zudem freiwillig an einer Bioäquivalenz-Studie teilnehmen. Jeder  $V_p$  wird zufällig eine von zwei Behandlungs-Sequenzen zugeteilt; in unserem Beispiel entweder das neue filmüberzogene Dragee in Studienperiode 1 gefolgt von der Brausetablette in Studienperiode 2 („F/B“), oder die Behandlungen F und B werden in der umgekehrten Ordnung verabreicht („B/F“).

Das Zeitintervall, das die beiden Behandlungsperioden trennt, wird „washout“-Periode (Auswaschungsperiode) genannt und gründet sich auf die Halbwertszeit der Arznei. Die Halbwertszeit ist die Zeit, in der 50% der Arznei aus dem Körper

ausgeschieden werden. Die Auswaschungsperiode wird so geplant, daß sie so lang ist, um 100% der Arznei, die in der ersten Behandlung verabreicht wurde, vom Körper eliminieren zu lassen, bevor die zweite Behandlungsperiode beginnt.

In jeder Behandlungsperiode werden Plasma-(manchmal Urin-) Proben von jeder Vp an zuvor festgelegten Zeitpunkten genommen. Von diesen Plasmaproben werden individuell für jede Vp die Arzneikonzentrationen festgestellt und dann eine Kurve der Plasmakonzentration in Abhängigkeit von der Zeit gezeichnet.

FUK,  $C_{MAX}$  und  $T_{MAX}$  sind tabelliert. FUK wird von 0 Stunden bis  $\infty$  geschätzt; normalerweise wird FUK angenähert von 0 Stunden bis zum letzten gemessenen Zeitpunkt unter Verwendung der Trapez-Regel; die Extrapolierung vom letzten gemessenen Zeitpunkt bis  $\infty$  gibt dann die Eliminierungsrate-Konstante (die die Rate der Arznei-Entfernung aus dem Körper beschreibt),  $C_{MAX}$  und  $T_{MAX}$  werden einfach aus der Kurve der Plasmakonzentration gegen die Zeit abgelesen.

In unserem Beispiel nahmen 16 Vpn am Bioäquivalenztest teil. Für jede der 16 Vpn wurden Plasmakonzentrationskurven konstruiert (für jeder der 2 Behandlungsperioden) mit den Werten, die aus Plasmaproben gewonnen wurden, welche 0, 10, 20, 30, 45 Minuten und 1, 1,25, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8 und 10 Stunden nach der Verabreichung entnommen wurden. Für Vp 4 sind die Plasmakonzentrationen der Arznei über die Zeit ab Verabreichung der filmüberzogenen Tabletten aufgelistet, und die zugehörige Kurve ist in Abb. 1 gezeigt.

$C_{MAX}$  und  $T_{MAX}$  wurden zu 11,54  $\mu\text{g/ml}$  bzw. 30 Minuten beobachtet und die FUK (von 0 Stunden bis  $\infty$ ) wurde berechnet zu 35,86  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Diese Messungen wurden wiederholt, als Vp 4 die Brausetabletten erhielt.

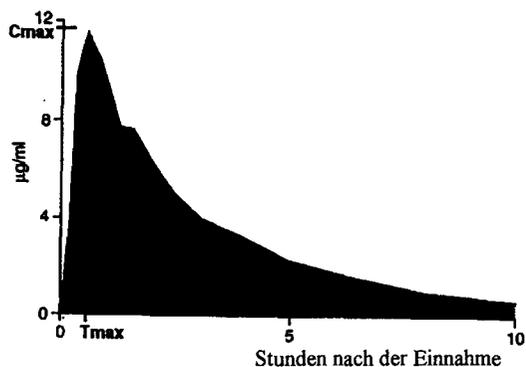


Abbildung 1: Konzentration des Medikaments im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit – aus den Werten der Tabelle 1 für Vp 4.  $C_{max} = 11,57 \mu\text{g/ml}$ ,  $T_{max} = 30$  Minuten, FUK = 35,86  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Ähnliche Berechnungen wurden für die anderen 15 Vpn der Studie gemacht. Die FUK-Werte für alle 16 Vpn sind in Tabelle 2 aufgelistet. Man schaue diese Daten genau an.

Tabelle 1: Konzentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) des Medikaments im Plasma der Vp 4 nach der Einnahme der filmüberzogenen Tablette.

Stunden nach Einnahme des Medikaments	Konzentration des Medikaments im Plasma
0,00	0,00
0,17	3,84
0,33	9,96
0,50	11,57
0,75	10,63
1,00	9,03
1,25	7,67
1,50	7,58
2,00	6,14
2,50	4,89
3,00	4,00
4,00	3,18
5,00	2,26
6,00	1,76
8,00	0,95
10,00	0,62

Wenn wir das als gegeben ansehen, was Sie jetzt über Definition, Kriterien und statistische Bewertung der Bioäquivalenz wissen: wie würden Sie diese Daten graphisch und statistisch analysieren? Was wäre Ihre Schlußfolgerung? Wie würden Sie Ihre Arbeit zusammenfassen und präsentieren?

### Ergebnisse unserer Bioäquivalenz-Untersuchung

In unserem Beispiel wurde FUK als summarisches Maß für die Bioäquivalenz benutzt. Die FUK - Daten sind in Tabelle 2 aufgelistet. Um diese Tabelle zu veranschaulichen, bemerken wir, daß Vp 4 die Brausetablette und danach das filmbezogene Dragee erhielt und die für die filmbezogene und die Brausetablette errechneten FUK-Werte 35,86 bzw. 35,54  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  waren.

Versuchsperson	Reihenfolge der Behandlung	F	B
1	B/F	48,59	39,09
2	F/B	27,46	28,32
3	F/B	62,40	58,16
4	B/F	35,86	35,54
5	B/F	34,96	33,75
6	B/F	36,53	37,79
7	F/B	38,33	33,01
8	F/B	34,20	41,49
9	B/F	33,56	35,54
10	F/B	34,51	32,38
11	B/F	29,72	32,13
12	F/B	29,49	31,37
13	B/F	25,54	24,67
14	B/F	41,04	37,70
15	F/B	42,25	37,71
16	F/B	35,67	30,92

Tabelle 2: FUK-Werte eines Bioäquivalenz-Versuches, der die filmbezogenen Dragees (F) mit den Brausetabletten (B) eines Schmerzmittels ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) vergleicht.

Abb. 2 zeigt eine Zusammenfassung der Bioäquivalenz-Bewertung. Die gestrichelten Linien bei 0,8 und 1,25 stellen die regulären (üblichen) Grenzen für Bioäquivalenz dar. Die leeren Kreise stellen das Verhältnis F/B von FUK-Werten für die zwei Tabletten jeder Vp dar. Für Vp 4 beispielsweise war dieses Verhältnis  $35,86 / 35,54 = 1,01$ .

Abb. 2 zeigt auch das 90%-Konfidenzintervall (horizontale Stiche) über dem geometrischen Mittelwert der Verhältnisse (voller Kreis), die die filmüberzogene Tablette mit der Brausetablette verglichen. (Das Konfidenzintervall wurde berechnet unter Verwendung des mittleren quadratischen Fehlers aus einer normalen Varianzanalyse für den 2 Perioden - 2 Behandlungen - 2 Folgen - Cross-Versuch). Das 90%-Konfidenzintervall über dem geometrischen Mittelwert der Verhältnisse muß innerhalb der Grenzen 0,80 und 1,25 liegen, um auf Bioäquivalenz der beiden Tabletten schließen zu können.

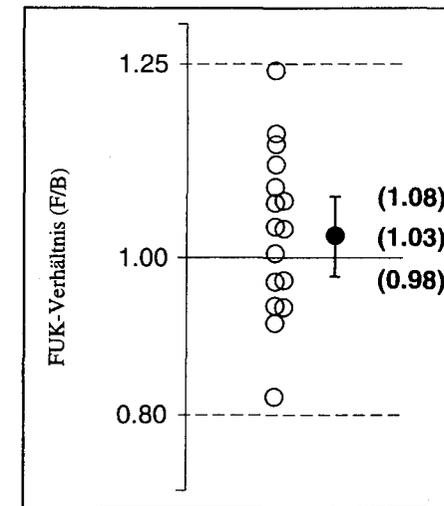


Abbildung 2: Individuelle FUK-Werte (leere Kreise) und 90%-Konfidenzintervall (horizontale Striche) über dem geometrischen Mittel (voller Kreis).

## Diskussion

Da das 90%-Konfidenzintervall über dem geometrischen Mittel der Verhältnisse im Intervall von 0,80 bei 1,24 erhalten ist, schließen wir auf Grund des Durchschnitts-Bioäquivalenz-Kriteriums, daß die filmbezogenen und die Brausetabletten biologisch äquivalent und deshalb austauschbar sind.

In unserer Studie lag nicht nur das 90%-Konfidenzintervall zwischen 0,80 und 1,25, sondern auch die FUK-Verhältnisse aller 16 Individuen.

Dies ist sehr merkwürdig und macht den Schluß auf Bioäquivalenz klar. Was aber könnte geschlossen werden, wenn das 90%-Konfidenzintervall zwischen 0,80 und 1,25 läge und ein beachtenswerter Teil der individuellen FUK-Verhältnisse nicht? Dies kann sein und ist oft der Fall bei Bioäquivalenz-Studien. Für jene Individuen können die beiden Darreichungsformen nicht bioäquivalent sein.

Als Verbraucher beruht unsere Vorstellung von Bioäquivalenz auf einer individuellen Basis. Wenn uns beispielsweise ein Arzt ein bestimmtes Medikament verschreiben würde für unser Leiden, ist es uns gleichgültig, welche von zwei bioäquivalenten Arzneien wir kaufen würden. (Doch können ökonomische Anreize da sein, das eine anstelle des anderen zu kaufen.) Ähnlich ist es, wenn wir bislang die eine Sorte der Arznei einnehmend - einen Wechsel zu einer bioäquivalenten Sorte vom therapeutischen Gesichtspunkt einsehen sollen. Das Problem

der Bewertung von Bioäquivalenz auf individueller Basis wurde in diesem Artikel nicht diskutiert. Doch werden gesetzgeberische und statistische Bestimmungen gegenwärtig erkundet. Die Frage der Bewertung von Bioäquivalenz auf individueller Basis ist dem Leser zum Nachdenken überlassen.

### Abschließende Bemerkungen

Statistiker spielen in der pharmazeutischen Industrie eine große Rolle bei der Erforschung und Entwicklung von Medikamenten (s.z.B.: das Buch von CHOW in der folgenden Literaturliste.). Wir haben eine Seite beschrieben, nämlich die Bestimmung der Austauschbarkeit zweier Darreichungsformen von Medikamenten durch die Bewertung durchschnittsbezogener Bioäquivalenz. Innerhalb dieses Bereiches haben wir zur Verdeutlichung eine statistische Methode zur Bewertung von Bioäquivalenz gewählt, mit der wir auch die Schlußfolgerungen erklären konnten, die sich aus der Anwendung dieser Methode auf ein Beispiel aus dem wirklichen Leben ziehen lassen.

Wir haben nicht die wichtige Rolle erwähnt, welche die Statistiker bei der Formulierung praktischer Probleme (wie Bioäquivalenz), durch Planen effizienter und gezielter Experimente, beim Analysieren der Daten aus dem Experiment und beim Formulieren des Urteils, das aus den Daten gezogen werden kann, spielen. Oft erforscht und entwickelt der Statistiker neue statistische Pläne und Methoden, um sich neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen und Hypothesen zuzuwenden.

Einige weitere Einblicke in die statistischen Anwendungen in der pharmazeutischen Industrie vermitteln dem interessierten Leser die Abhandlungen (1) (3) (5) (6) (7) und (8) bzw.(9) des Literaturverzeichnisses. Weiterhin kann man Datensätze, die nützlich für das Lehren des statistischen Schließens und das Kennenlernen statistischer Methoden sind, in den Titeln (2) und (4) finden.

Der deutsche Leser findet einen ergänzenden Aufsatz über die Gleichwertigkeit von Arzneimitteln in der MNU vom 1.Dezember 1992 auf den Seiten 469-477 (Autor: Hertenberger). Dort findet der Interessierte auch weitere deutsche Literaturhinweise. Außerdem sei auf die Fachzeitschriften Pharmazie und Arzneimittel Forschung verwiesen

### Literatur:

- (1) Antonello, J.M., Clair, J.H. Katdare, A.V., and Cunningham, J.C. (1993). Statistical Applications in the Pharmaceutical Industry, Nonclinical Research - A Tablet Formulation Development Example. *STATS - The Magazine for Students of Statistics* **9**, 12-18.
- (2) Bradstreet, T.E. (1991, 1992, 1994). Favorite Data Sets From Early Phases of Drug Research - Pars 1, 2, 3. Statistical Education Section Proceedings, Joint Statistical Meetings, 1991: 190-195; 1992: 219-223; 1994: 247-252.
- (3) Bradstreet, T.E. (1993). Statistical Applications in the Pharmaceutical Industry - Phase I and II Clinical Pharmacology Studies. *STATS - The Magazine For Students of Statistics*, **10**, 20-23.
- (4) Bradstreet, T.E. and Liss, C.L. (1995). Favorite Data Sets From Early Phases of Drug Research - Part 4. Statistical Education Section Proceedings, Joint Statistical Meetings, Orlando, Florida. 1995: in press.
- (5) Chow, Shein-Chung; Liu, Jen-Pei: Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. New York: Marcel Dekker, 1992 (Statistics: Textbooks and Monographs.133)
- (6) Day, S. (1994). Patients, Medicines, Policies and Statistics. *Teaching Statistics*, **16**, 20-22.
- (7) Liss, C. (1994). Statistical Applications in the Pharmaceutical Industry - Multicenter Clinical Trial Example. *STATS - The Magazine for Students of Statistics*, **11**, 14-19.
- (8) Ruberg, S.J. and Louv, W.C. (1990). Statistical Science: Opportunities in the Pharmaceutical Industry. *STATS - The Magazine for Students of Statistics*, **3**, 11-14, 22.
- (9) Schofield, T., and Antonello, J.M. (1992). Statistical Applications in the Pharmaceutical Industry, Part I: Preclinical Research. *STATS - The Magazine for Students of Statistics*, **8**, 13-16.
- (10) Shah, Vinod.P.; Maibach, Howard I. (Eds.): Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration. New York: Plenum, 1993