

The Limitation in BA/BE Study: Example from Clopidogrel- containing Drug

**Prof. Dr. Zullies Ikawati,
Apt.**

Fakultas Farmasi UGM

Yogyakarta

Disampaikan pada Simposium
dalam rangka Pekan Ilmiah
Tahunan (PIT) IAI
Tangerang, 8 September 2017

Outline of Presentation

- Study BA-BE
- Clopidogrel
- Keterbatasan Study BE Clopidogrel
- Implikasi Klinis
- Kesimpulan

Pendahuluan

Proses suatu obat untuk
mendapatkan
ijin edar dari BPOM

Produk
obat
copy

Uji Disolusi
Terbanding

Uji
Bioekiva-
lensi

Pendafta
ran Badan
POM

Untuk membuktikan bahwa obat copy
memiliki terapeutik ekuivalen dengan
obat inovatornya → memenuhi
persyaratan mutu obat



Launching
Product

Uji Bioekivalensi (BE)

- ✓ Adalah uji bioavailabilitas komparatif yg didisain untuk membuktikan ekivalensi obat copy/generik terhadap obat komparator.
- ✓ Sangat esensial karena obat yang diproduksi harus memenuhi kriteria “**interchangeable**” karena menggunakan klaim efikasi dan keamanan yang sama dengan inovatornya.

Laboratorium Uji BE

- Laboratorium tempat pelaksanaan Uji BE harus mendapatkan pengakuan dari BPOM berdasarkan pemenuhan aspek *Good Clinical Practice (GCP)* dan *GLP (Good Laboratory Practice)*
- Lab Uji BE paling sedikit harus memiliki sertifikat akreditasi dari KAN sesuai dengan ruang lingkup obat yang diuji
- Kecuali untuk obat tertentu yang tidak termasuk ruang lingkup sertifikasi, laboratorium dapat melakukan uji BE setelah mendapat pengakuan dari Kepala BPOM

Bioekivalensi

Dua obat disebut bioekivalen jika keduanya mempunyai ekivalensi farmasetik atau merupakan alternatif farmasetik dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, dalam hal efikasi maupun keamanan

Obat-obat yang harus menjalani uji BE

Golongan obat yang harus menjalani uji BE :

1. **Obat oral lepas cepat yg bekerja sistemik**, dan memenuhi kriteria :
 - a. **index terapi sempit** atau kurva dose response curam, misal : digoxin, antiarrhythmics, anticoagulants, cytostatics, lithium, phenytoin, cyclosporine, sulphonylureas, theophyllin
 - b. Obat yang digunakan untuk **kondisi kritis /serius** yang memerlukan **respon terapi yang pasti** : anti tuberkulosis, antiretroviral, antimalaria, antibiotik, antihipertensi, antiangina, obat gagal jantung, antiepilepsi, anti asma
 - c. Ada **masalah bioavailabilitas atau bioinekivalensi**, misalnya absorpsi bervariasi atau tidak lengkap, eliminasi presistemik yg tinggi, farmakokinetik non-linear, sifat fisikokimia yang tidak menguntungkan, dll

Obat-obat yang harus menjalani uji BE (2)

3. Obat non-oral dan non-parenteral yang didisain untuk bekerja sistemik, misal sediaan transdermal, supositoria, implant
4. Obat lepas lambat atau termodifikasi yang bekerja sistemik
5. Obat kombinasi tetap untuk bekerja sistemik, yang paling sedikit salah satu zat aktifnya memerlukan studi in vivo



Disain Study BE

- Studi dilakukan pada **subyek yang sama** dengan disain menyilang (**cross over**) umumnya **2-way**, yaitu pemberian dua produk obat terhadap masing-masing subyek uji, yang dipisahkan oleh periode *washout* untuk waktu tertentu (tergantung obatnya, biasanya **lebih dari 5 kali waktu paruh** eliminasi dari obat atau metabolit yang terukur)
- Subyek adalah **sukarelawan sehat** dengan kriteria tertentu dengan jumlah tertentu
- Pemberian obat pada periode pertama harus dilakukan secara **acak** agar efek urutan pemberian obat maupun efek waktu, jika ada, dibuat seimbang

Obat Uji dan Komparator

- Obat uji untuk Uji BE harus berasal dari **bets yang sama** dengan obat uji untuk Uji disolusi terbanding
- Obat uji yang digunakan dalam uji BE utk tujuan registrasi **harus identik** dengan obat yang akan dipasarkan
- Obat komparator untuk uji BE harus obat inovator yang memiliki ijin edar di Indonesia
- Dalam hal obat komparator tersebut tidak tersedia, dapat dipilih obat yang telah terdaftar di negara yg bergabung dalam *International Conference on Harmonization (ICH)* dan negara asosiasinya.
- Obat uji dikemas sesuai dengan kemasan primer yg akan dipasarkan, karena berkaitan dengan **stabilitas obat**
- Obat uji dan komparator dikemas secara individual dalam kemasan primer untuk setiap subyek

Penilaian Bioekivalensi Produk

Parameter bioekivalensi obat (Data Plasma):

- Waktu konsentrasi plasma (darah) mencapai puncak (t_{maks})
- Konsentrasi plasma puncak (C_{maks})
- Area di bawah kurva kadar obat (AUC)

Ketiga parameter tersebut menentukan :

1. Jumlah obat yang diabsorpsi
2. Laju bioavailabilitasnya

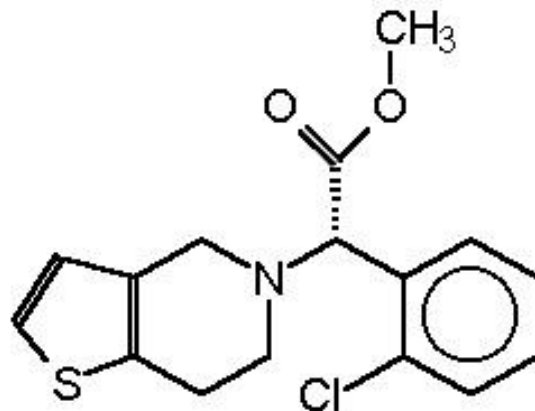
Menurut FDA, dasar penetapan bioekivalensi : jika jumlah absorpsi produk dan laju bioavailabilitasnya adalah sama.

Kriteria evaluasi bioekivalensi

- Produk uji (test = T) dan produk komparator (reference = R) dikatakan bioekivalen jika :
 - Rasio nilai rata-rata geometrik (GMR) $AUC_T/AUC_R = 1.00$, dengan 90% CI = **80,00-125,00%**. Untuk obat-obat dengan index terapi sempit, interval ini harus dipersempit (**90,00 – 111,11%**)
 - Rasio nilai rata-rata geometrik (GMR) $C_{maksT}/C_{maksR} = 1.00$, dengan 90% CI = **80,00-125,00%**.
- Umumnya CV C_{max} lebih besar daripada dibanding CV AUC, sedangkan variabilitas C_{max} dinilai tidak begitu relevan secara klinik, maka kriteria penerimaan C_{max} dapat diperlebar hingga maksimum **69,84 – 143,19%**

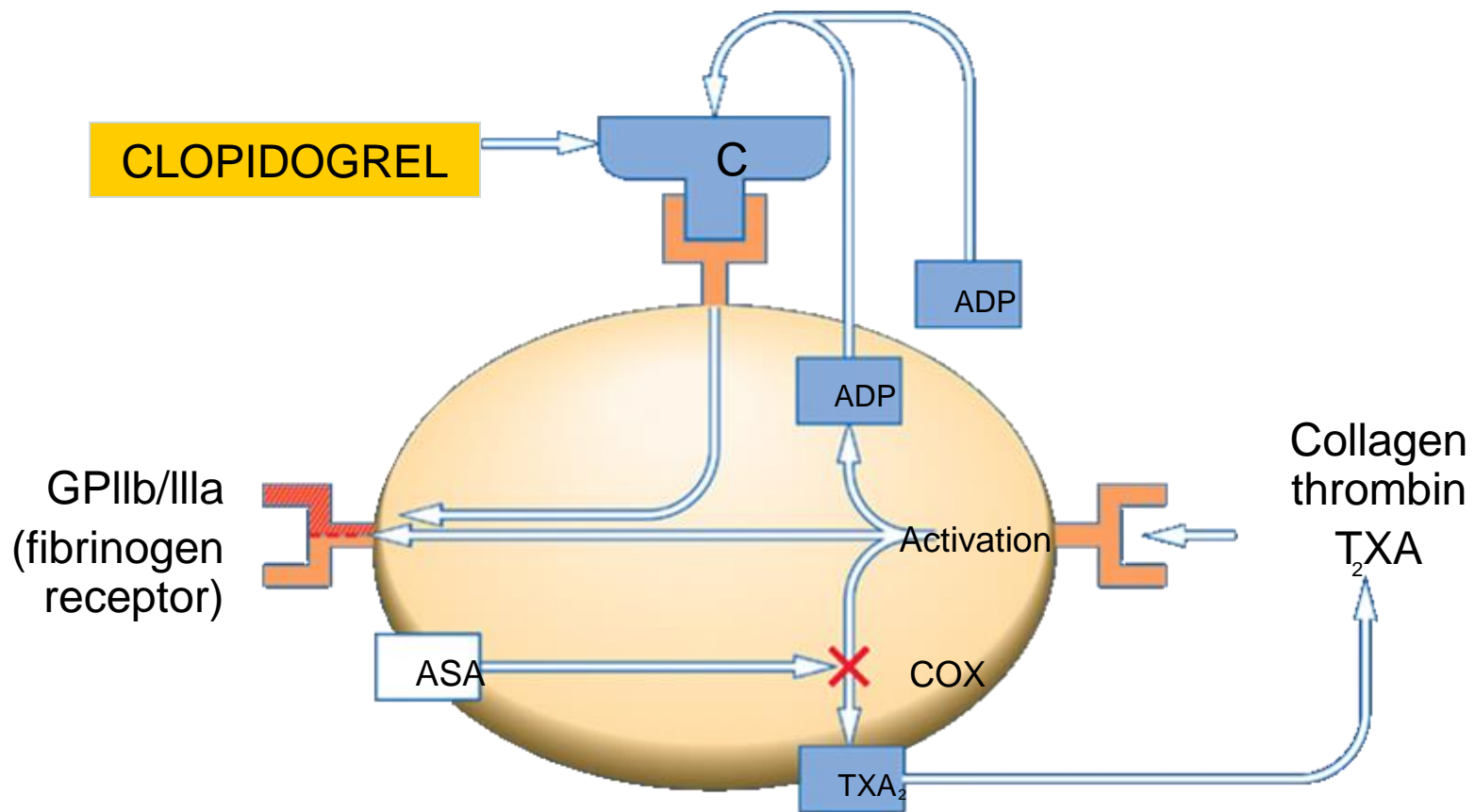
Clopidogrel

Clopidogrel adalah obat antiplatelet yang bekerja dengan cara menghambat secara selektif pengikatan **adenosine diphosphate (ADP)** terhadap reseptornya di platelet, dan pada gilirannya menghambat aktivasi **glycoprotein GPIIb/IIIa complex** yang diperantarai ADP → sehingga menghambat agregasi platelet → mencegah penggumpalan darah.



CLOPIDOGREL

Potent, Specific and Complementary Mode of Action of Clopidogrel¹



Indikasi Clopidogrel

Clopidogrel diindikasikan untuk :

- Pasien dengan **myocardial infarction** (dari bbrp hari sampai kurang dari 35 hari), **stroke iskemik** (dari 7 hari s/d kurang dari 6 bulan) atau **peripheral arterial disease**
- Pasien dengan **acute coronary syndrome**
- **Non-ST segment elevation acute coronary syndrome** (*unstable angina* atau *non-Q-wave myocardial infarction*), termasuk pasien yg menjalani pemasangan STENT sebagai terapi lanjutan *percutaneous coronary intervention* dengan kombinasi Acetylsalicylic acid (ASA)
- **ST segment elevation acute myocardial infarction**, dalam kombinasi dengan ASA pada pasien yg diterapi trombolitik

Sifat fisika kimia Clopidogrel

- Terdapat 3 bentuk basa klopidogrel yang tidak stabil, karena adanya proton yg labil pada pusat kiral dan kerentanan terhadap rasemisasi dan hidrolisis gugus metil ester
- Selain itu, clopidogrel bentuk basa memiliki **kelarutan rendah** dalam air dan sulit dimurnikan karena ia tidak membentuk fase kristal padat
- Karena sifat inilah clopidogrel dipreparasi dalam bentuk garam, yaitu garam **hydrogen sulfate, besylate, hydrochloride, resinate dan napadisilate.**
- Formulasi garam yg spesifik dapat mempengaruhi jumlah yang terabsorpsi, terdistribusi, dan tereliminasi → menentukan profil **farmakokinetik** dan efek **farmakodinamik**

Implikasi perbedaan bentuk clopidogrel basa dan garam sulfat terhadap efek antiplatelet

- **High platelet reactivity (HPR)** dilaporkan berkaitan dengan peningkatan signifikan insidensi kekambuhan iskemia pada pasien *acute coronary syndromes (ACS)* yang menjalani intervensi *percutaneous coronary* dengan stent implantation (J Am Coll Cardiol 2007;49:2312–7)
- Sebuah studi di Italia oleh Marcucci, et al (2013) membandingkan efek clopidogrel **bentuk basa** dengan **clopidogrel hydrogen sulfate** terhadap HPR oleh ADP. Studi melibatkan 1.579 pasien (1.111 pria dan 468 wanita, usia $71.7 \pm 11,7$ tahun) dengan ACS (765 pasien STEMI dan 814 non-STEMI) yang tersebar dalam 2 klp.
- Tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok clopidogrel basa dengan hydrogen sulfat dalam hal sebaran usia, gender dan faktor risiko penyakit kardiovaskuler → matching

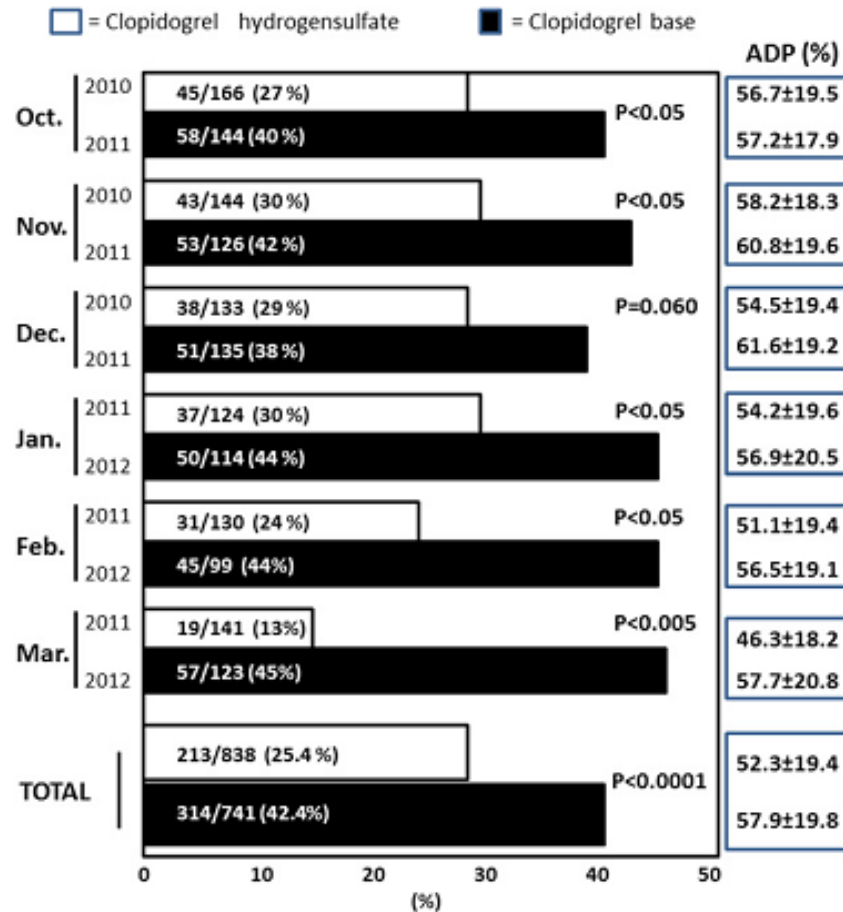


Figure 1

HPR by ADP According to the Type of Clopidogrel Administered

High platelet reactivity (HPR) by adenosine diphosphate (ADP) (defined as 10 $\mu\text{mol/l}$ ADP-induced platelet aggregation $\geq 70\%$). Clopidogrel hydrogen sulfate (open bars), clopidogrel base (solid bars).

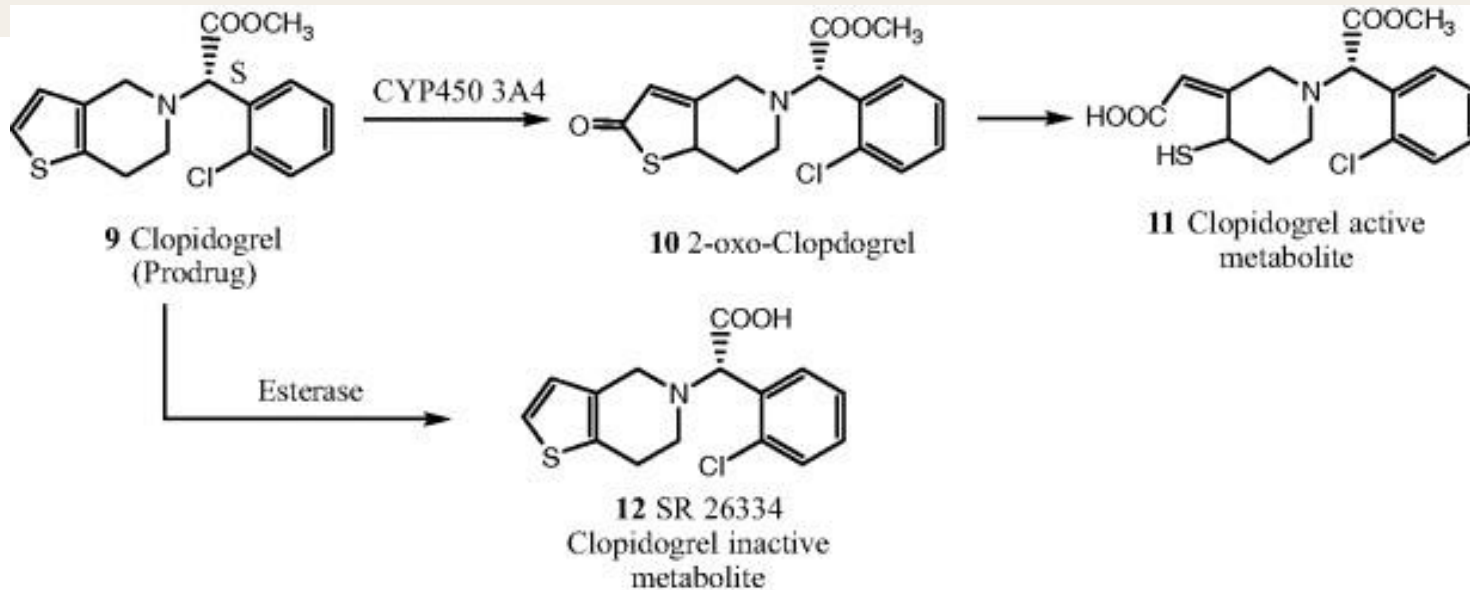
- Diperoleh bahwa jumlah pasien dengan HRP oleh ADP lebih tinggi pada pasien yg mendapatkan **clopidogrel basa** daripada **hidrogen sulfat** (314 of 741, 42.4% vs. 213 of 838, 25.4%; $p < 0.0001$)
- Setelah di-adjust terhadap usia, gender, faktor risiko ca, dan and STEMI/NSTEMI, prevalence pasien dengan HPR by ADP tetap lebih tinggi pada kelompok **clopidogrel basa** dibandingkan dengan kelompok **clopidogrel hydrogen sulfate**

Uji BE Clopidogrel yg disyaratkan di Indonesia (BPOM, 2011)

- Disain : *2 ways, cross over, randomized, fasting condition*
- Jumlah subyek : 28 orang
- Jenis sampel biologis : Plasma/serum
- Waktu sampling : menit ke 0, 10, 20, 30, 45 dan jam ke 1, 1.5; 2; 2.5; 3; 4; 6; 9; 15; 24
- Wash out period : minimal 2 hari
- Analit : Senyawa Induk Clopidogrel
- LoQ : Metode analisa harus mampu mencapai LoQ 6 ng/ml (untuk dosis 75 mg)
- Obat Pembanding : Plavix tablet salut selaput 75 mg produksi Sanofi Winthrop Industrie Perancis

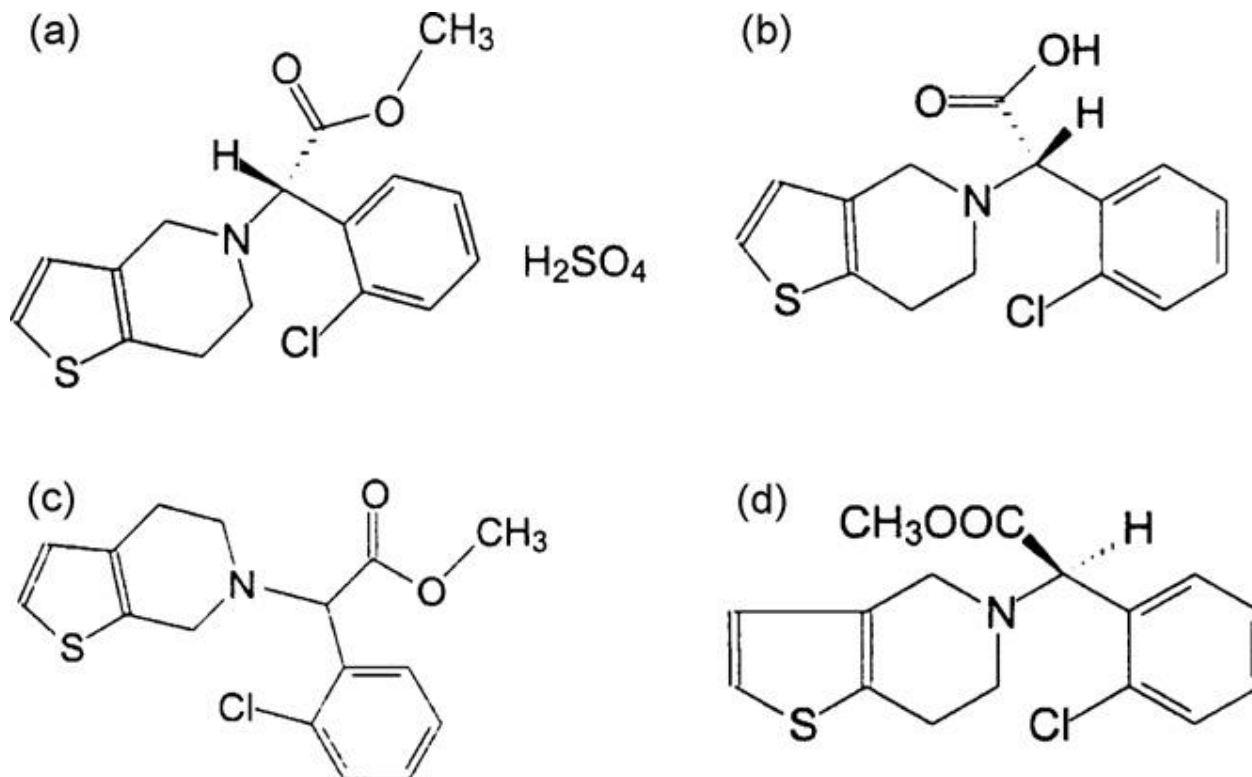
Keterbatasan 1:

- Perlu diingat bahwa clopidogrel adalah **prodrug** yang tidak memiliki aktivitas secara in vitro, dan memerlukan metabolisme hepatic yang dikatalisis oleh **enzim cytochrome P450**, menjadi metabolit aktifnya.
- Namun demikian, pengukuran kadar metabolit dalam darah cukup sulit karena sifatnya yang tidak stabil, sehingga analit pada uji BE clopidogrel adalah **senyawa induknya**



Keterbatasan 2 : Clopidogrel memiliki enantiomer

Clopidogrel bisulphate memiliki 2 enantiomers, S dan R, di mana **S-enantiomer** merupakan senyawa yang aktif, sementara R-enantiomer kurang aktif.



(a) clopidogrel (S-enantiomer), (b) impurity A (hydrolysis product), (c) impurity B (racemic mixture of isomers), and (d) impurity C (R-enantiomer).

Karena itu ...

- Metode pengukuran kadar yang ada idealnya bisa mengukur the **S-enantiomer** dengan uji **enantiospecific**
- Namun demikian, karena pengukuran yang **non-enantiospecific** masih diterima dalam uji BE oleh BPOM, maka hampir semua uji BE clopidogrel di Indonesia **belum memperhatikan keberadaan enansiomer** tersebut dan mengukur kadar senyawa induknya
- Persentase dari R-enantiomer hanya didasarkan pada *certificate of analysis (CoA) of the active pharmaceutical ingredient (API)* yang diterbitkan oleh supplier API
- Persyaratan USP 30 (2007) untuk clopidogrel tablet: kandungan **R-enantiomer** tidak boleh lebih dari **1.5%** dan **produk hidrolisisnya** tidak boleh lebih dari **1.2 %**, dan total **impurities** tidak boleh lebih dari **2.5%**.

Contoh metode

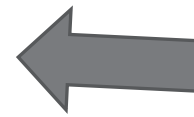
J Pharm Biomed Anal. 2009 Feb 20;49(2):193-200

Separation and determination of clopidogrel and its impurities by capillary electrophoresis.

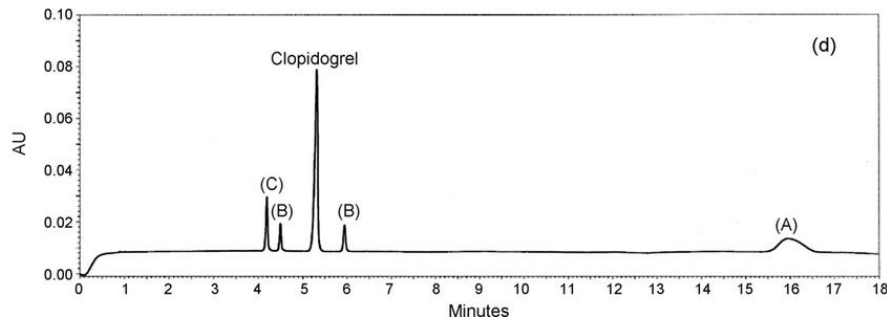
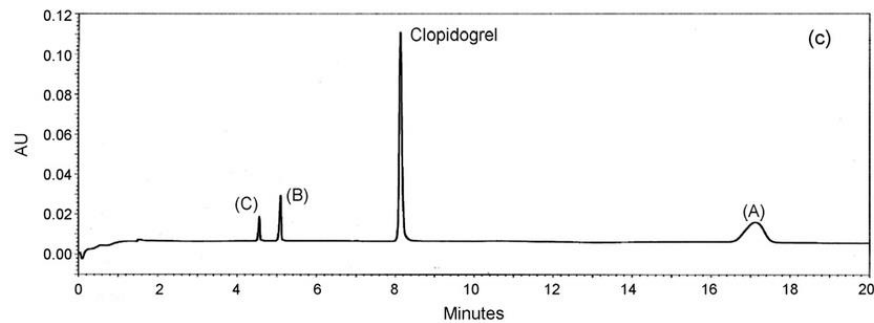
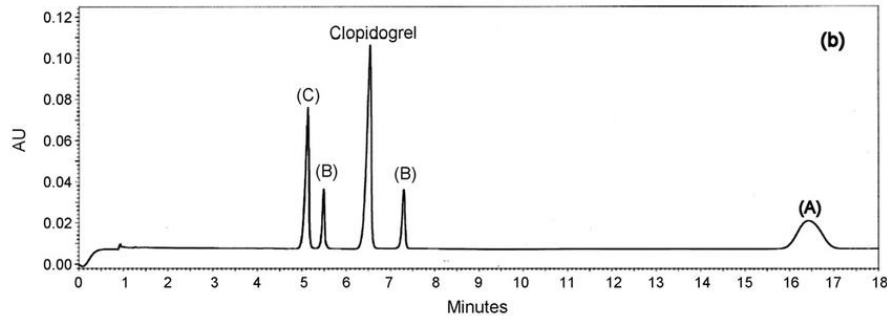
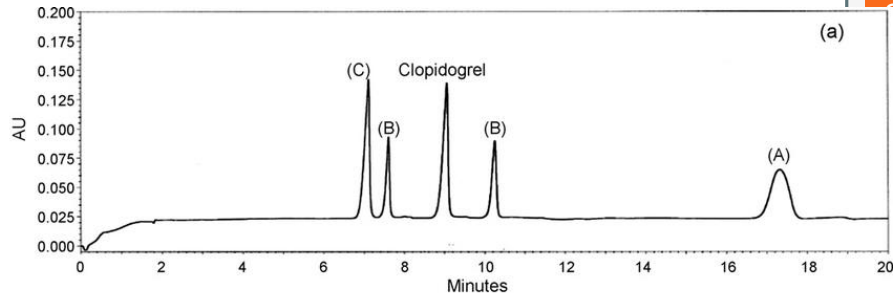
Fayed AS¹, et al. **Abstract**

Clopidogrel bisulphate, an anti-platelet drug, has been separated from its impurities, namely impurity A, B and C by **capillary zone electrophoresis (CZE)** using uncoated fused-silica capillary (50.0 microm internal diameter, 31.2cm total length). Four factors affected the separation: buffer concentration, pH of the buffer, concentration of the chiral selector and the applied voltage. Optimization and robustness studies were performed with the aid of reduced central composite experimental design. The buffer used was **triethylamine-phosphoric acid** and the chosen chiral selector was **sulphated beta-cyclodextrin (SCD)**. The best separation was achieved by using **10mM buffer, pH 2.3, containing 5% (mass/volume (m/v)) SCD**. Reversed polarity mode was used with an applied voltage of -12kV and the capillary temperature was maintained at 20 degrees C. The method was validated for quantitative determination of the drug. It offered a **limit of detection (LOD) of 0.13 microg/ml**, a limit of **quantitation (LOQ) of 0.4 microg/ml**, and a linearity range of 0.4-300 microg/ml. Commercial bulk samples were analyzed using the developed method.

Pemisahan clopidogrel dari *impurities*-nya menggunakan berbagai buffer pada metode capillary electrophoresis



optimum



- (A) impurity A (hydrolysis product),
- (B) impurity B (racemic mixture of isomers),
- (C) impurity C (R-enantiomer)

Faktanya...

- Tidak semua produk clopidogrel *copy/me too* mematuhi persyaratan USP
- Study oleh Gomez et al (2004) mendapatkan bahwa dari **18 produk** generik clopidogrel yang diuji kemurniannya, **3 products (17%)** mengandung **produk hidrolisis** melebihi batas sesuai USP, **7 products (39%)** mengandung **R-enantiomer** melebihi batas USP, dan **11 products (61%)** mengandung **total impurities** melebihi batas menurut USP
- Lebih dari 60% obat copy mengandung lebih dari 4 kali jumlah produk hidrolisis atau R-enantiomer jika dibandingkan dengan produk reference-nya

Table 4

Purity testing of the clopidogrel tablets at time point zero and after 3 months at 40 °C and a relative humidity of 75%

Sample	Product	Hydrolysis product (%)		R-enantiomer (%)		Total impurities (%)	
		Time 0	3 months	Time 0	3 months	Time 0	3 months
Ref. batch 1	PLAVIX ^{®a}	0.04	0.29	0.24	0.35	0.56	1.71
Ref. batch 2	PLAVIX ^{®a}	0.04	0.32	0.25	0.31	0.65	1.84
Ref. batch 3	PLAVIX ^{®a}	0.04	0.33	0.25	0.40	0.61	1.69
1	Plagril 75 [®]	0.45	0.46	1.09	1.14	1.76	3.29
2	Clodrel [®]	0.85	1.36	2.24	3.61	3.55	5.55
3	Orawis [®]	0.67	1.36	0.57	3.30	1.52	5.21
4	Noklot [®]	0.86	1.35	1.71	2.70	2.97	4.85
5	Clopigrel [®]	0.15	1.40	5.68	6.12	6.65	9.71
6	Preva [®]	0.57	2.54	1.97	5.30	3.07	10.84
7	Clavix [®]	1.46	2.06	0.67	6.50	3.13	11.21
8	Clopilet [®]	<0.01	0.45	0.87	1.26	4.48	5.17
9	Stromix [®]	0.07	0.70	3.41	3.63	8.87	9.17
10	Cloplat 75 [®]	1.36	2.47	3.20	3.56	5.99	8.53
11	Deplatt [®]	0.08	0.08	0.95	1.03	1.68	2.54
12	Ceruvin 75 [®]	0.23	0.41	1.50	1.55	2.50	3.46
13	Cloplatic [®]	1.47	2.20	1.93	3.70	5.88	9.08
14	Plagrel [®]	0.21	0.26	0.79	0.80	1.78	1.90
15	Nefazan [®]	0.07	0.07	0.93	0.98	1.28	1.91
16	Talcom [®]	0.04	0.08	1.11	1.68	2.46	3.43
17	Clopifran [®]	0.07	0.70	1.13	4.65	3.90	5.60
18	Clopigrel [®]	0.17	1.78	1.03	3.66	2.59	7.40

^a Marketed as ISCOVER[®] in some countries.

Implikasi klinis

- Perbedaan sifat fisikokimia yang cukup signifikan antar produk clopidogrel dapat memberikan dampak terhadap profil **farmakokinetik** dan **farmakodinamik** (aktivitas anti platelet)
- Perlu dipahami bahwa walaupun hanya terdapat perbedaan minor dalam sifat farmakokinetik produk clopidogrel, hal ini dapat memberikan implikasi klinis yang besar, terutama pada situasi di mana efikasi terapeutik sangat critical, misalnya kondisi awal ***post-percutaneous coronary intervention (PCI)***
- Uji BE clopidogrel di Indonesia tidak mengukur senyawa enantiomer aktif, sehingga dengan persyaratan GMR 80 – 125% dimungkinkan **terdapat variasi kualitas produk clopidogrel copy**
- perlu studi klinis lebih banyak untuk mendukung efikasi klinis produk-produk clopidogrel copy untuk mendukung kesetaraan efikasi obat copy dengan obat inovator

Sebuah systematic review²⁸

J Cardiovasc Pharmacol. 2013 Apr;61(4):277-82.

Branded versus generic clopidogrel in cardiovascular diseases: a systematic review.

Caldeira D¹, et al

Abstract

In the United States, patent for branded Plavix has recently expired. Some studies have compared branded and generic clopidogrel in terms of pharmacokinetic parameters in healthy volunteers, but data on patients and clinical outcomes are scarce. We aimed to review efficacy and safety data from studies comparing Plavix with generic clopidogrel in patients with cardiovascular disease. Electronic databases were searched (from inception to May 2012) for prospective studies evaluating branded versus generic clopidogrel in patients with cardiovascular diseases. Studies' characteristics and data estimates were retrieved. Pooled risk ratio (RR) and 95% confidence intervals (95% CIs) were estimated through a random-effects model. Three studies evaluating **760 patients** were included: **2 randomized controlled trials and 1 cohort study**. The RR for major cardiovascular events was **1.01** (95% CI, 0.67-1.52). Incidence of adverse events was similar between Plavix and generic (RR 0.85; 95% CI, 0.49-1.48). The risks of mortality, bleeding, and drug discontinuation were also not different between groups. **There are a limited number of studies comparing Plavix and generic clopidogrel in patients with cardiovascular diseases and reporting hard clinical end points. The available evidence is therefore limited and does not support the existence of differences in efficacy or safety between branded and generic clopidogrel.**

Contoh Panduan Switching Produk Obat di UK: kasus obat anti epilepsi

The Commission on Human Medicine considered the characteristics of AEDs. They advised that AEDs could be classified into 3 categories based on therapeutic index, solubility and absorption to help prescribers and patients decide whether it was necessary to maintain continuity of supply of a specific manufacturer's product.²

Table 1: Advice on switching between different manufacturers' products for the 3 categories of AEDs^{1,8}

Category	Advice for doctors	AEDs in category
1	Doctors are advised to ensure that their patient is maintained on a specific manufacturer's product.	<ul style="list-style-type: none"> • Phenytoin • Carbamazepine • Phenobarbital • Primidone

Category	Advice for doctors	AEDs in category
2	<p>Doctors are advised to use their clinical judgement (in consultation with their patient and/or their carer) to determine whether it would be advisable for them to be maintained on a specific manufacturer's product, taking into account factors such as seizure frequency and treatment history.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Valproate • Lamotrigine • Perampanel • Retigabine • Rufinamide • Clobazam • Clonazepam • Oxcarbazepine • Eslicarbazepine • Zonisamide • Topiramate
3	<p>Doctors are advised that it is usually unnecessary to ensure that their patients are maintained on a specific manufacturer's product, unless there are specific concerns such as patient anxiety or risk of confusion or dosing errors (from having several packs of different appearance).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Levetiracetam • Lacosamide • Tiagabine • Gabapentin • Pregabalin • Ethosuximide • Vigabatrin

Kesimpulan

- Uji BE berguna untuk menjamin kesetaraan obat copy dengan inovatornya, **dengan keterbatasan tertentu**
- Namun pada beberapa jenis obat tertentu, bioekivalensi suatu obat **tidak selalu** menjamin kesetaraan efikasinya
- Perlu kehati-hatian dalam pemilihan produk obat terutama jika diperlukan kepastian respon terapi pada penyakit-penyakit yang serius seperti gangguan kardiovaskuler, terutama pada **periode kritis**
- Jika diperlukan *switching* antar brand names atau dari brand ke generik, perlu dilakukan pada saat yang tepat

Terimakasih