

## Sağlık Bakanlığında

### **Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik**

(27 Mayıs 1994 tarihli ve 21942 sayılı Resmi Gazete)

#### **Amaç**

**MADDE 1** - Bu Yönetmeliğin amacı; farmasötik müstahzarların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik incelemelerinin uygulanması ile ilgili esasları ve farmasötik bakımdan eşdeğer olan müstahzarın biyoyararlanımlarının farklılık göstermesini ve bu durumun tedavinin yetersizliği veya toksisite artması sonucu sebep olabileceği sakıncaları önlemek için alınacak tedbirleri belirlemektir.

#### **Kapsam**

**MADDE 2** - Bu Yönetmelik; müstahzarların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik bakımından incelenmeleri ile ilgili esasları, bu incelemelerin gereklilik dereceleri ile ilgili koşulları ve öncelik sırasının saptanmasına ilişkin kriterleri, incelemelerin tasarım, uygulama ve kontrolünü, ruhsat başvurularında biyoyararlanımın konumunu, incelemeyi yürütecek personeli ve incelemelerin yapılacağı yerleri kapsar.

#### **Yasal Dayanak**

**MADDE 3** - Bu Yönetmelik; 359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun 3/k, 1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu'nun 7/E ve 18 ile 181 sayılı Sağlık Bakanlığının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname'nin 43'üncü maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

#### **Tanımlar**

**MADDE 4** - Bu Yönetmelik'te geçen;

a) **Bakanlık:** Sağlık Bakanlığı,

b) **Müstahzar:** Belirli bir formülasyona göre belirli bir farmasötik şekil halinde araştırma / geliştirme boyutunda veya üretim boyutunda imal edilen ilaç,

c) **Biyoyararlanım:** Etkin maddenin veya onun terapötik molekül kısmının farmasötik şekilden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya onu yansıtan biyolojik sıvılarda (genellikle serum veya plazmada) var olma hızı ve derecesi,

**1. Mutlak Biyoyararlanım:** İlacın aynı molar miktarının intravenöz verilmesi ile ölçülen biyoyararlanıma oranlanan biyoyararlanım (ilacın intravenöz verilememesi veya intravenöz verilise özgü müstahzarının bulunmaması halinde bağıl biyoyararlanım ölçülür),

**2. Bağıl Biyoyararlanım:** İntravenöz kullanım dışında en yüksek biyoyararlanım olanak veren bir yoldan verilmek suretiyle veya aynı yoldan verilen, fakat daha yüksek

biyoyararlanım sağlayan bir farmasötik şekilde elde edilen biyoyararlanım ile kıyaslanarak bulunan biyoyararlanım,

**d) Farmasötik Eşdeğer:** İki farklı müstahzar aynı etkin maddenin veya maddelerin aynı miktarını aynı veya karşılaştırılabilir standartlara uyan farmasötik şekiller içinde içeriyorlarsa,

**e) Biyoeshdeğerlik:** Farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın, aynı molar dozda verilişinden sonra biyoyararlanımlarının (hız ve derece) ve böylece etkilerinin hem etkinlik, hem güvenlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olması,

**f) Terapötik Eşdeğer:** Bir müstahzarın, etkinliği ve güvenilirliği daha önce tespit edilmiş bir başka müstahzar ile aynı etkin maddeyi veya terapötik molekül kısmını içermesi ve aynı etkinlik ve güvenliliği klinik olarak göstermesi hali, anlamında kullanılmıştır.

### **Araştırılacak Karakteristikler**

**MADDE 5** - Biyoyararlanım incelemelerinde, etkin maddenin (ilacın) veya etkin metabolitlerin ve gereken durumlarda ilaç molekülünün etkin kısmının, esas olarak plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi belirlenerek, bu eğrinin altındaki alan (EAA) en az üç yarılanma ömrüne eşit bir süre boyunca ölçülmek ve bu eğri ile ilgili olan doruk plazma konsantrasyonu (Cmaks) ve doruk plazma konsantrasyonuna erişme süresi (tmaks) ölçülmek suretiyle değerlendirme yapılır. Kan örneği alma zamanları ve araları ölçülecek karakteristiklerin yeterli derecede ayrıntılı bir zaman seyri ortaya koyabilecek şekilde seçilmelidir. İlave olarak veya şartlar gerektirdiği takdirde sadece kümülatif renal itrah edilen miktar (Ae) itrah hızı (dAe/dt) ve tümüyle absorbe edilip itrah edilme süresi (t) ölçülerek değerlendirme yapılabilir. Kararlı durum (plato düzeyi) incelemelerinde doz aralığı boyunca, eğri altındaki alan (EAA) $\tau$  ve dalgalanma genliği hesaplanmasına gerek olup olmadığına, Bakanlıkça karar verilir.

Gerekli olan durumlarda ilave olarak, farmakodinamik tesirleri zamana göre ölçmek suretiyle değerlendirme yapılır. Bu takdirde ölçümler yeterli derecede ayrıntılı bir zaman seyri sağlamalı ve başlangıç değerleri aynı olmalıdır. Ölçümlerin özgüllüğü, kesinliği (prezisyonu) ve tekrarlanabilirliği yeterli derecede olmalıdır. Doz/cevap ilişkisinin non-lineer karakteri dikkate alınmalıdır.

### **Araştırmanın Tasarımı**

**MADDE 6** - İnceleme, tedavinin tesiri (formülasyon tesiri) nin diğer tesirlerinden ayırt edilebileceği şekilde tasarımlanmalıdır. Değişkenliği azaltmak için, çapraz inceleme tasarımı genellikle ilk seçimdir.

Diğer tasarımlar ve yöntemler özel durumlarda seçilebilir; fakat, verilen protokol ve inceleme raporunda haklılığı tam olarak belirtilmelidir. Gönüllülerin, tedavi ardışıklarına katılması rasgele olmalıdır. Genelde, tek doz incelemeleri yeterlidir; fakat aşağıdaki hallerde kararlı durum incelemeleri istenebilir:

- Ölçümlerde duyarlık sorunları tek dozdan sonra yeterince doğru bir plazma konsantrasyonu ölçümünü olanaksız kılıyorsa,
- Plazma konsantrasyonlarındaki ve eliminasyon hızındaki birey-içi değişkenlik doğal olarak büyükse,
- Doza veya zamana bağımlı farmakokinetik geçerli ise,
- Uzatılmış salın ürünler söz konusu ise (tek doz incelemelerine ilave olarak)

Bu tür kararlı durum incelemelerinde, ilaç veriş şeması, mutad dozaj tavsiyelerine uygun olmalıdır.

### **Gönüllü Sayısı**

**MADDE 7** - Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik incelemelerinde, insanda gereksiz inceleme yapılmasından ve kullanılacak gönüllü sayısının gereksiz yere arttırılmasından kaçınılması esastır. Bu incelemelerde, çapraz inceleme yöntemi tercih edilir. Gönüllüler test gruplarına rasgele yöntemle yerleştirilirler. Her grupta, araştırılacak primer karakteristiklerin, bir pilot çalışma ile veya yayınlanmış veriler ile kestirilen hata varyansına göre öngörülen sayıda gönüllü de ve en az 12 gönüllüde olmak üzere inceleme yapılır.

### **Kimyasal Analiz**

**MADDE 8** - Plazma, serum, kan ve idrar veya uygun olan diğer ortamda etkin maddenin ve/veya biyotransformasyon ürünlerinin tayini için kullanılan biyoanalitik yöntemler özgüllük, doğruluk (accuracy), duyarlık ve kesinlik ile ilgili gereklere uymalıdır. Validasyon bulguları bildirilmelidir.

Etkin maddenin ve/veya onun biyotransformasyon ürününün stabilitesinin bilinmesi güvenilir bulgular elde etmek için bir ön şarttır. Biyoeşdeğerliğin değerlendirilmesi, etkin maddenin ölçülen konsantrasyonlarına dayanarak yapılır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda ana (majör) biyotransformasyon ürününün kan konsantrasyonlarının ölçülmesi esastır. İdrarla itrah (hız) ölçülüyorsa; tayin edilen ürün, dozun büyük (majör) fraksiyonunu temsil etmelidir ve itrah hızı etkin maddenin plazma konsantrasyonuna paralel mütalaa edilmelidir.

### **Referans ve İncelenecek Müstahzarlar**

**MADDE 9** - Referans müstahzar, incelemenin amacına ve durumuna göre bunu ilk geliştiren firmanın benzer müstahzarı, bu yoksa geliştiren firma lisansı ile üretilen benzer müstahzarı, o da yoksa diğer bir firmanın benzer müstahzarı veya mutlak ya da bağıl biyoyararlanım tanımlarında belirtilen, daha fazla biyoyararlanım sağladığı bilinen başka bir farmasötik şekildeki müstahzar olabilir. İlk geliştiren veya lisansör firmadan Türkiye’de ürettiği müstahzarın, kaynak ülkedeki ile biyoeşdeğer olduğuna ilişkin veriler istenir. İncelenecek müstahzarın seri (batch) kontrol bulguları bildirilmelidir.

Kombine müstahzarların biyoyararlanımının incelenmesinde biyoyararlanım hızı ve derecesi etkin maddeleri tek başına içeren müstahzarların ki ile karşılaştırılır. Kombine müstahzarın ruhsatlı, biyoyararlanımı onaylanmış ve piyasada bulunan farmasötik eşdeğeri mevcut ise biyoeşdeğerlik çalışmasında referans olarak kullanılabilir. Bu tür referanslar mevcut değilse uygun bir alternatif, Bakanlığın onayı ile seçilebilir.

Referans müstahzardan absorpsiyon hızı bakımından fark gösteren, fakat absorpsiyon derecesi bakımından fark göstermeyen bir müstahzar, eğer absorpsiyon hızındaki gecikme geçerli bir amaç için

kasten yapılmış ve bu durum prospektüste belirtilmişse ve/veya absorpsiyon hızındaki fark ilacın güvenilirliği ve etkinliği yönünden sakınca teşkil etmiyorsa biyoeşdeğer kabul edilebilir. İncelenecek müstahzar bir araştırma/geliştirme serisinden alınmış ise, imalat boyutundaki seriler üretildiğinde bu seriler araştırma/geliştirme serisi ile karşılaştırılmalı ve bunlar ayırt ettirici testlerde aynı invitro çözünme hızını göstermelidir. İncelenen müstahzarın üreticisi, Bakanlığın talebi üzerine in-vitro ve invivo incelemelerin tekrar edilmesine imkan sağlamak için müstahzarın kabul edilen raf ömründen bir yıl fazla bir süre için yeterli sayıda test ve referans müstahzar örneği saklamak zorundadır.

### **Verilerin Analizi**

**MADDE 10** - Biyoeşdeğerlik incelemesinin hedefi, klinik bakımdan anlam ifade eden bir kabul edilme aralığı içinde (% 80-125) eşdeğerliği göstermektir. Ancak, özel durumlarda kabul edilme aralığı, bilimseldayanaklı olarak değişebilir. Biyoeşdeğerliği değerlendirmede başta gelen ilgi odağı, biyoeşdeğerliği yanlış yere kabul etme riskini sınırlamaktır. Sadece % 5'lik nominal risk sınırını aşmayan istatistiksel prosedürler onaylanabilir ve onlar arasında biyoeşdeğerliği yanlış yere reddetme riski en düşük olan seçilmelidir. Parametrik bir yaklaşım kullanılması durumunda; kabul etme aralığı (biyoeşdeğerlik aralığı) içindeki bağıl biyoyararlanımın seçilmiş ölçüsü için klasik % 90 güven aralığının dahil edilmesi, en tercih edilen yöntemdir. Bu yöntem biyoşestsizlik hakkındaki iki tek yanlı (one-sided) hipotezin % 5'lik nominal düzeyde reddedilmesine eşdeğerdir. Konsantrasyonlar ve konsantrasyonla ilişkili karakteristikler (örneğin EAA), tercihen logaritmik dönüşüm yapıldıktan sonra istatistik yönden analiz edilmelidir. Parametrik yaklaşımda, log normal (EAA, Cmaks) dağılımının veya normal (tmaks) dağılımının, varsayılması şüpheli ise, buna karşılık olan non-parametrik bir yaklaşım tavsiye edilir. Bu yaklaşım; belirli bir inceleme boyunca, bütün biyoyararlanım karakteristiklerini değerlendirmek için genel istatistik yaklaşım olarak da seçilebilir. Eğer aşırı biyoyararlanım bulunmuş ise, diğer bir deyişle yeni ürün, onaylanmış üründen belirgin derecede büyük bir biyoyararlanım gösteriyorsa (% 125'den daha büyük ise), terapötik eşdeğerliği garantiye almak için daha düşük dozaj yitiliğine (strength) indirecek şekilde yeniden formülasyon ve onaylanmış ürün ile karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmaları gerekir.

### **İn-vitro Çözünme**

**MADDE 11** - Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik incelemesinde; kullanılmış olan test ve referans müstahzarların serileri ile elde edilen, in-vitro çözünme testleri bulguları daima bildirilmelidir.

### **Rapor**

**MADDE 12-** Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik incelemesinin raporu; hazırlanan protokolün, incelemenin yürütülmesinin ve değerlendirilmesinin tam bir dokümantasyonunu içermelidir. Raporun tamamının doğru ve belgelendirilebilir olduğu incelemenin izleyicisi (monitörü) tarafından imzalanarak onaylanmalıdır. Sorumlu araştırmacılar raporun kendileri ile ilgili bölümlerini imzalamalıdır. Sorumlu araştırmacıların adları ve kurumları, inceleme yeri ve yapıldığı süre belirtilmelidir. İncelemede kullanılan müstahzarların adları ve seri numaraları ve incelenen müstahzarın bileşimi verilmelidir. Ayrıca, başvuran, incelenen ürünün; ruhsatlandırılması için sunulan müstahzar ile aynı olduğunu teyid eden imzalı bir beyan vermelidir. Bütün bulgular, açık bir şekilde sunulmalıdır. Ham verilerden kullanılan karakteristiklerin (örneğin EAA'nın), hesaplama yöntemi belirtilmelidir. Sunulmayan

verilerin neden sunulmadığı belirtilmelidir. Eğer veriler farmakokinetik model kullanılarak hesaplanmış ise, model ve hesaplama yönteminin geçerliliği gösterilmelidir. Bireysel plazma konsantrasyonu/zaman eğrileri, lineer/lineer skala üzerinde de çizilmelidir. Bütün bireysel veriler ve bulgular da (ileride incelemeye ayrılan gönüllüler için olanlar dahil) verilmelidir. İncelemeye ayrılan ve çıkarılan gönüllüler bildirilmelidir ve bunun sebebi açıklanmalıdır. Temsil edecek sayıda kromatogramların rapora eklenmesi gerekir. Analitik validasyon yapılmalı ve rapora eklenmelidir.

### **Yeni Etkin Maddeleri İçeren Müstahzarlar İçin Yapılan Başvurular**

**MADDE 13** - Sistemik etkisi istenen yeni kimyasal etkin maddeler durumunda, farmakokinetik karakterizasyon, maddenin biyoyararlanımını intravenöz verilmiş ile karşılaştırmalı olarak tayinini içermelidir. Ön-ilaç durumunda, intravenöz referans solüsyon tercihen molekülün terapötik kısmının solüsyonu olmalıdır.

Yeni aktif maddenin pazarlanacak şeklinin dozaj tavsiyeleri, klinik deneylerde kullanılan, özellikle doz bulma incelemelerinde kullanılan farmasötik şekillere karşı yapılan karşılaştırmalı biyoyararlanım incelemesi ile valide edilmelidir (bunun olmayışının gerekçesinin tatmin edici in-vitro verilerle gösterilebilmesi durumu hariç).

### **Onaylanmış Etkin Maddeleri İçeren Yeni Müstahzarlar İçin Yapılan Başvurular**

**MADDE 14** - Eğer yeni müstahzarın, daha önce onaylanmış bir müstahzara farmasötik eşdeğer olarak ruhsatlandırılması isteniyorsa, bu müstahzar ile biyoeşdeğerliği gösterilmeli veya biyoeşdeğerliğin geçerliği kanıtlanmalıdır.

Biyoeşdeğersizlik terapötik bakımdan önem arz edebilecekse, biyoyararlanım incelemeleri yapılmalıdır.

Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik incelemelerinin gerekliliğinin ve önceliğinin tespitinde 15 inci maddede belirtilen kriterlere göre değerlendirme yapılır.

### **Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik İncelemelerinin Gerekliliğinin ve Önceliğinin Saptanması**

**MADDE 15** - Yeni etkin madde (ler) içeren müstahzar için ruhsat başvurusunda, intravenöz verilenler ve 16'ncı maddenin (f) fıkrasına uyanlar hariç, biyoyararlanım ve duruma göre biyoeşdeğerlik incelemeleri istenir.

14'üncü maddede belirtilen, onaylanmış etkin maddeleri içeren müstahzar başvuruları ile ilgili olarak biyoyararlanım ve/veya biyoeşdeğerlik incelemelerinin gerekliliğinin ve önceliğinin tespitinde 15 inci maddede belirtilen kriterlere göre değerlendirme yapılır:

a) Müstahzarların farmasötik şekli ve verilme yolu:

Biyoyararlanım incelemelerinin gerekliliği sıralamasında oral yoldan verilen müstahzarlara öncelik verilmelidir. Bunu sırasıyla sistemik etki için rektal yoldan verilen müstahzarlar, transdermal uygulanan müstahzarlar, parenteral yoldan verilen müstahzarlar ve lokal uygulanan müstahzarlar (trakeobronşiyal sisteme inhalasyonla verilen antiastmatik ilaçlar

dahil) izlemelidir. Farmasötik şekil açısından oral verilmeye özgü farmasötik şekiller başta yer alır ve uzatılmış-salan şekillerin, hemen salan şekillere, enterik veya film kaplamalı şekillerin kaplamasız olanlara göre önceliği daha fazladır. Oral süspansiyonlar ve oral solüsyonlar ise öncelik sırasında en geridedir.

b) Etkin maddenin terapötik indeksinin genişliği:  
Terapötik indeksi dar olanlara öncelik verilir.

c) Doz-cevap eğrisinin dikliği:

Bundan önceki parametre ile genellikle ilişkili olan bir parametredir. Doz-cevap eğrisi dik olanlara öncelik verilir.

d) Etkin maddenin farmakokinetik özellikleri:

İlacın terapötik doz aralığı içinde non-lineer (doza bağımlı) kinetik göstermesi, presistemik eliminasyonun % 70'den fazla olması, absorpsiyonun % 70'den az olması, elverişsiz fizikokimyasal özelliklerinin bulunması (çözünürlüğünün % 0.1 den az olması, metastabil modifikasyonlar ve instabilite gibi), absorpsiyonun veya eliminasyon hızının bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesi (metabolize edici enzimlerin genetik polimorfizmi) gibi durumlar, ilacın biyoyararlanımının inceleme gerekliliği açısından önceliğini artırır.

e) İlacın başlıca indikasyonunda hayati önem derecesi:

Konjestif kalp yetmezliği, aritmiler ve diğer acil kardiyovasküler durumlar, bronşiyal astma, ağır infeksiyonlar, myastenia gravis ve benzeri paralitik sendromlar, neoplasti hastalıkları gibi ölümcül olan ve/veya stabil olmayan durumlarda tedavi ve/veya profilaksi amacıyla kullanılması öngörülen müstahzarların biyoyararlanım incelenme gerekliliği yüksektir.

f) Müstahzarların aktif maddesinin ait olduğu farmakolojik ilaç grubu:

Yukarıda belirtilen kriterlerden birine veya daha fazlasına uygunluk göstermeleri sebebiyle aşağıdaki farmakolojik gruplara giren ilaçların öncelik sırası diğer gruplara göre yüksektir.

- antiaritmikler
- antidiyabetikler
- antiepileptikler
- antikoagülanlar
- antimikrobiyal ilaçlar (antimikotikler dahil)
- bronkodilatörler (metilksantinler dahil)
- kalsiyum antagonistleri
- alp glikozitleri
- sitostatikler
- hormonlar
- organik nitratlar
- diğer vazodilatörler

g) Biyoyararlanım sorunu oluşturduğu genellikle kabul edilen ilaçlar:

Bu ilaçların listesi, bu konudaki yayımlar ve diğer veriler dikkate alınarak, Bakanlıkça tespit ve ilan edilir.

### **Biyoeşdeğerlik İncelemelerinin Genellikle Geremediği Durumlar**

**MADDE 16-** Aşağıdaki durumlarda ruhsat başvurularında biyoeşdeğerlik incelemelerinin istenmesi normal olarak gerekli değildir:

a) Müstahzarın aşağıda sayılan şartların geçerli olması kaydıyla sadece etkin maddenin yitiliği (strength) bakımından fark göstermesi,  
- farmakokinetiğin lineer olması,  
- nitel kompozisyonun aynı olması,  
- etkin madde ile yardımcı maddeler arasındaki oranın aynı olması veya (küçük yitilik durumunda) yardımcı maddeler arasındaki oranın aynı olması,  
- iki müstahzarın da aynı üretici tarafından aynı yerde üretilmesi,  
- orijinal müstahzar ile biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik incelemesinin yapılmış olması,  
- aynı test koşullarında in-vitro çözünme hızının aynı olması.

b) Müstahzarın küçük değişikliklerle yeniden formüle edilmesi veya üretim metodunda, aynı üretici tarafından, biyoyararlanım bakımından anlam ifade etmeyeceği inandırıcı şekilde ileri sürülebilecek bir biçimde küçük değişiklik yapılmış olması. Yeniden formülasyona veya değişikliği temel teşkil eden müstahzarın bir biyoyararlanımının incelenmiş olması ve in-vitro çözünme hızlarının aynı test şartlarında eşdeğer olması,

c) Müstahzarın solüsyon halinde parenteral olarak verilmeye özgü olası ve aynı etkin maddeyi (maddeleri) ve yardımcı maddeleri halen onaylanmış bir müstahzarınkine eşit konsantrasyonlarda içermesi,

d) Müstahzarın etkin maddeyi halen onaylanmış müstahzar ile aynı konsantrasyon ve aynı farmasötik şekilde içeren, fakat aktif maddenin mideden geçişini veya absorpsiyonunu belirgin derecede etkilemesi mümkün olan yardımcı maddeler içermeyen, solüsyon halindeki sıvı şekilde (eliksir, şurup ve benzeri gibi) oral yolla alınır olması,

e) İn-vivo ve in-vitro çözünme hızı arasında kabul edilebilir bir korelasyonun gösterilmiş olması ve yeni müstahzarın in-vitro çözünme hızının, daha önce onaylanmış müstahzarınki ile, korelasyonu saptamak için kullanılan aynı test şartları altında eşdeğer olması,

f) Müstahzarın, sistemik absorpsiyon olmaksızın, etki yapması istenilen lokal kullanılışa özgü olması (oral, nazal, oküler, dermal, rektal, vajinal ve diğer lokal uygulamalar için kullanılan müstahzarlar gibi. Bu durumda istenmeyen derecede kısmi absorpsiyon olasılığı varsa güvenilirlik incelemeleri istenebilir).

g) Müstahzarın inhalasyon için gaz olması.

### **Uygulama İle İlgili Düzenleme**

**MADDE 17** - Yukarıdaki esaslar dahilinde; ruhsatlandırma için başvuracak veya başvurmuş olan müstahzarlar ile ruhsatlandırılmış olanlardan hangilerinin ve hangi tarihten itibaren biyoyararlanım inceleme gerekliliğine tabi olacağı Bakanlıkça belirlenir.

### **Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik İncelemelerinin Yapılacağı Yerler, Belgelendirme ve Denetimi**

**MADDE 18** - Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik incelemeleri:gönüllüler üzerinde, onlara invazif girişimlerin yapılabileceği ve kimyasal analizlere elverişli yeterince donatılmış

laboratuvarları ve nitelikli teknik personel bulunan tıp merkezlerinde uygun bir uzmanın sorumluluğu ve koordinatörlüğü altında ve İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik hükümlerine uyularak yapılır, Bakanlıkça uygun görülen durum ve şartlarda gerekçesi uygun görüldüğü takdirde, alınan numunelerin analizi, kuruluşun dışında uygun bir laboratuvarda yaptırılabilir.

İncelemelerin, yapılacağı merkez ve laboratuvarlarda gönüllülerle, uygulamalarla ve ölçümlerle ilgili kayıtlar tutulur, bilgisayar ve diğer enstrümanların ölçümlerle ilgili verilen, en az beş yıl süre ile saklanır. Sağlık Bakanlığı bu yerleri en az iki uzmanın katılımı ile teknik donatım, çalışma koşulları ve kayıtlar bakımından denetler.

Uygun görülmek şartı ile Türkiye’de üretilen bir müstahzarın biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik incelemeleri yurt dışında, yapıldığı ülkenin yetkili sağlık makamlarından onay almış uygun bir yerde yaptırılabilir veya yurt dışında böyle bir yerde yapılmış incelemeler gerekçesi Bakanlıkça kabul edilmek şartı ile geçerli sayılabilir.

### **Uyulacak Diğer Mevzuat ve Sorumluluklar**

**MADDE 19** - İnsanlar üzerinde yapılacak biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik incelemelerinde İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe Tıbbi Deontoloji tüzüğüne ve Helsinki Deklarasyonu ve ekleri kararlara uyulur. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğe göre etik kurul ve kurulların onayı ve gönüllülerin rızası alınır. İncelemelerin her türlü hukuki ve mali sorumluluğu incelemeyi yapan ve destekleyen kişi, kurum ve kuruluşlara aittir. Bu incelemelerden doğan cezai ve hukuki sorumluluklar genel hükümlere tabidir. Üzerinde inceleme yapılan kişinin rızası, bu yüzden uğradığı zararların tazminini isteme hakkını ortadan kaldırmaz.

### **Kılavuz**

**MADDE 20-** Gönüllülerin seçim, nitelikleri ve inceleme süresince davranışları (Ek 1), referans ve incelenecek müstahzar örnekleri, biyolojik sıvı örneklerinin alımı (Ek 2), analitik yöntemlerin validasyonu (Ek 3), istatistiksel yöntemler (Ek 4) ve rapor formatı (Ek 5) ve diğer hususları açıklayan ekteki kılavuzlara ilave olarak gerektiğinde Bakanlıkça ek düzenlemeler getirebilir

### **Yürürlük**

**MADDE 21-** Bu Yönetmelik yayım tarihinden altı ay sonra yürürlüğe girer.

### **Yürütme**

**MADDE 22-** Bu Yönetmelik hükümlerini Sağlık Bakanlığı yürütür.

### **EK 1**

## KILAVUZ

### GÖNÜLLÜ SEÇİMİ

1. Biyoyararlanım çalışmaları yaşları 18 - 55 olan, ideal vücut ağırlığından % 10'dan fazla sapma göstermeyen sağlıklı gönüllülerde yapılmalıdır. Mümkün olduğunca üreme toksikolojisi de göz önünde tutularak, gönüllülerin her iki seksten olmasına özen gösterilmelidir.

Birey-içi ve bireyler-arası varyasyonu en aza indirmek için gönüllüler, mümkün olduğunca ve kabul edilebilir düzeylerde standardize edilmelidir.

Gönüllülerin genel medikal ve ilaçla ilgili hikayeleri alınmalı, geçmişinde ilaçla ilgili herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu bulunanlar araştırmaya dahil edilmemelidir.

Gönüllüler genel fizik muayeneden geçirilerek, hematolojik (hemoglobin, hematokrit diferansiyel beyaz kan hücresi sayımı, trombosit sayımı) yönden incelenmelidir. Ayrıca karaciğer fonksiyon testi ile böbrek fonksiyon testi için gerekli tüm parametreler de incelenmelidir.

Gönüllülerin genel sağlık kontrolü, ileri teknolojik gelişmeleri yakından izleyen tam teşekküllü bir sağlık kuruluşunda, deneyden en erken 14 gün içinde yaptırılmalıdır. Tüm bulgular rapora eklenmelidir.

2. İlaçların uygulama zamanı her zaman aynı olmalı ve kronofarmakokinetik özelliklere dikkat edilmelidir. Daha uygun ve geçerli bilimsel nedenler olmadıkça, test ve referans ürün, gönüllülere aç karma (gönüllüler en azından, ilaçların uygulanacağı günün akşamı, yaklaşık 10-12 saat aç kalmalı) veya kendilerine uygulamadan belli bir süre önce standart bir yemek verilmelidir. Yemek özellikle enerji yoğunluğu açısından (cal/kg) standardize edilmelidir. Uygulamadan sonra da yemek zamanı ve yemeğin içeriği standardize edilmelidir.

3. Sıvı (soğuk veya sıcak) alınımlı, gastrik geçişi önemli derecede etkileyebileceğinden, kesin olarak standardize ve spesifiye edilmelidir.

4. Gönüllüler, çalışmadan uygun bir süre önce (en az 4 hafta) ve çalışma sırasında başka ilaç (lar) kullanmamalıdır.

5. İlaç klerensindeki genetik polimorfizm olgularında, gönüllüler seçilirken, bunu dikkate almak gerekir.

6. Gönüllülerin, sigara içmeyenler arasından seçilmesine özen gösterilmeli ve eğer sigara içenler kullanılmışsa bildirilmelidir.

7. Gönüllüler vejeteryan olmamalıdır. Çünkü vejeteryanlarda kalın barsak pasajı hızlı olduğundan, özellikle kontrollü-salım sağlayan preparatlarının incelenmesini olumsuz yönde etkilemektedir.

8. Bazı olgularla (örn. yüksek klerensli ilaçlarla çalışmalarda) postür veya fiziksel aktivite de standardize edilmelidir.

## **EK 2**

### **KILAVUZ**

#### **REFERANS VE İNCELENECEK MÜSTAHZAR ÖRNEKLERİ**

1. Referans ve incelenen örnekler seçilirken, örneklerin; mümkün olduğu kadar yeni ve aynı üretim tarihine sahip olmalarına dikkat edilmelidir.
2. Ruhsatlandırılmadan önce araştırma safhasındaki müstahzarlarla yapılan biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik değerlendirmelerinin, ruhsatlandırmayı izleyen ilk üç ay içerisinde, üretim boyutundaki örneklerle de tekrarlanması istenebilir.
3. Referans örneğin, nereden ve hangi tarihte alındığı, işlem noter huzurunda yapılmak suretiyle noter tutanağı ile belgelendirilmelidir. Bu belgede referans örneğinin üretim tarihi, son kullanma tarihi ve seri numarası belirtilmelidir.

#### **BİYOLOJİK SIVI ÖRNEKLERİNİN ALIMI**

Örnek alımıyla ilgili aşağıda belirtilen hususlara dikkat edilmelidir.

1. Örnek tipi; Örnek olarak klasik bir şekilde plazma söz konusu olabileceği gibi, serum, total kan, idrar ve diğer biyolojik sıvılar da söz konusu olabilir. Örnek alım türünün seçimi, ön sonuçlarla belirlenir. Her durumda, ölçümlerin kesinliğini garanti edebilmek için, örnek alım tüplerinin tipi, varsa antikoagülan tipi, v.b. özellikler ve son olarak da varsa soğuk zincir uygulaması (-20C, -80oC) öncelikle belirtilmelidir. Analize özgü depolama koşullarının sonuçları bozmasını engellemek için sıfırıncı saatte alınan kanın bir bölümüne, analiz edilecek etkin maddenin ekilmiş örnekleri de hazırlanarak aynı koşullarda saklanmalıdır. Saklama koşullarını bozacak olayların (örneğin elektrik akımı kesilmesi gibi) önlenmesine dikkat edilmelidir.
2. Örnek alım süreleri, eğri altı alan, maksimum konsantrasyon süresi ve eliminasyon yarılama ömrü gibi temel parametrelere göre optimize edilmelidir. Eğri altı alanın hesaplanmasında ekstrapolasyon sonucu hesaplanan yüzey, toplam yüzeyin %20'sini aşmamalıdır.

## **EK 3**

### **KILAVUZ**

#### **VALİDASYON**

Biyoeşdeğerlik verilerinin güvenilirliği için iyi valide edilmiş, spesifik, doğru ve kesin sonuç verecek yöntemler gereklidir. Analitik yöntemlerin validasyonu, biyoeşdeğerlik çalışmalarının kritik bir parçasıdır.

Aşağıda validasyon parametreleri geniş bir şekilde karakterize edilmelidir.

1. Saklanan örneklerin stabilitesi
2. Kestirim aralığı
3. Doğrusallığı
4. Doğruluğu (Accuracy)
5. Kesinliği (Precision)
6. Duyarlık limiti (Sensitivity limit)
7. Spesifikliği (Specificity)

Miktar tayini değişkenlerini azaltmak için, bütün örneklerin (test ve referans) aynı günde analizi önerilir.

Farklı günlerde yapılan deneyler miktar tayinini karmaşık hale getirebilir. Miktar tayininin yapılacağı her

gün için, standart eğri hazırlanmalıdır. Her miktar tayininde de kalite kontrol örnekleri ile standardizasyon yapılmalıdır. Kalite kontrol örnekleri, bilinen konsantrasyonlarda ilaç içeren biyolojik sıvılarla hazırlanmış örneklerdir. Örnekler, düşük, orta ve yüksek düzeylerde hazırlanır. Standart çözelti ile kalite kontrol örneklerinin yol açacağı karışıklığı önlemek için, kontrol örneklerini, kalibrasyon için kullanılan konsantrasyonlardan farklı hazırlanması önerilir.

İstenen Kalite Kontrol Örneklerinin Konsantrasyonları:

- Düşük kalite kontrol örneği: Duyarlık limitinin 2 ile 3 katı
- Orta kalite kontrol Örneği: En yüksek standartın % 25-50'si
- Yüksek kalite kontrol örneği: En yüksek standartın yaklaşık % 80 i

Her 8-10 klinik örneğin tayininden sonra, bir kalite kontrol örneğinin tayini yapılmalıdır. Üç kalite kontrol örneğinden her biri ile miktar tayini yapıldığı gün, birkaç kez kontrol tekrarlanmalıdır. Böylece analitik sistemin gün içi doğruluk ve kesinliği saptanır.

#### **Analitik Validasyon Parametreleri:**

**Saklanan Örneklerin Stabilitesi :** Klinik ve analitik fazlar arasında kalan süredeki saklama koşullarında (genellikle  $-20^{\circ}\text{C}$ ) biyolojik sıvılardaki ilacın stabilitesi tayin edilmelidir. Stabilite için yöntem geliştirilmesinde, bilinen miktarlarda ilaç içeren biyolojik sıvılar kullanılabilir. Gerçek saklama döneminden az olmayan bir sürede saklanan güvenilir klinik örneklerin, periyodik tayinleri ile stabilitenin validasyonu sağlanabilir. Örneklerin dondurulması ve eritilmesi durumlarında stabilite dönemi içinde tutulmalıdır.

**Kestirim Aralığı ve Doğrusallık :** Standart çözeltiler, deneydeki en yüksek ve en düşük konsantrasyondaki örnekleri içermelidir. Bu aralık boyunca 6 noktadan az kalibratör bulunmamalıdır.

Ağırlıklı ve ağırlıksız en küçük kareler yöntemi esas alınarak, yapılan regresyon analizi ile standart eğrinin doğru denklemi bulunmalıdır. Standart doğru, eğrisel ise, üslü bir eşitlik esas alınabilir veya veriler düşük veya yüksek standart doğrulara ayrılabilir. Sınırlı aralığın her biri için yaklaşık kontrol örneğinin hesaplanmış konsantrasyonları cetvel haline getirilmelidir.

**Doğruluk (Accuracy) ve Kesinlik (Precision) :** Doğruluk bağıl ve mutlak verimle ilişkilidir. Yüksek duyarlılıkta bir tayin, düşük duyarlılık limiti ve kesinlik ile geliştirilebilir. Bağıl verim

valide edilmelidir. Her ölçüm günü için altı veya daha fazla kalibratörün ve üç kalite kontrol örneğinin hesaplanmış konsantrasyonları cetvel haline getirilmelidir.

**Duyarlılık limiti (Sensitivity Limit) :** Kabul edilebilir varyasyon katsayısına sahip olan en düşük kalibratör duyarlılık limiti olarak kabul edilir. Bu yaklaşım bütün miktar tayinleri için, radioimmunoassay de dahil olmak üzere kullanılır.

**Spesifiklik :** Spesifiklik, endojen bileşikler, ilaç metabolitleri veya yan ilaçlar bulunduğu durumlarda önem kazanır. Spesifikliğin radioimmunoassay ile belgelendirilmesi, özellikle bir ilacın metabolizması yeterince tanımlanamamışsa, zor olabilir.

## EK 4

### KILAVUZ

## BİYOYARARLANIM VE BİYOEŞDEĞERLİĞİN SAPTANMASINDA İSTATİSTİKSEL YAKLAŞIMLAR

Bu bölümde biyoyararlılık kestirimlerinde ve biyoeşdeğerliğin değerlendirilmesinde kullanılacak olan istatistiksel kavramlar üzerinde durulmuştur. Biyoeşdeğerlik testlerinde; bir test formülasyonunun referans formülasyona eşdeğer olması için

$A < \theta < B$  olmalıdır.

$\theta$  = Bağıl biyoyararlanım ölçüsü

A ve B = Kabul edilen biyoyararlanım sınırları

Pek çok ilaç için genel dolaşımdaki ilaç konsantrasyonu, etki ve yan etkiler arasındaki ilişki bilinmemesine rağmen genellikle kullanılan kural; test formülasyonunun, referans formülasyonun % 80-125'si kadar yararlı olmasıdır. Yani;

$\theta = 100$  (EAA test/EAA ref)

A = % 80

B = % 125

$\theta =$  % 80-125 sınırları içinde olduğunda test formülasyonunun, referans formülasyona eşdeğer olduğu kabul edilir. Bazen biyoeşdeğerlik; “ortalama biyoyararlanımlar arasındaki fark referansın ortalamasının % 20'sinden fazla olmamalıdır” şeklinde ifade edilir. Bu durumda;

A = % 20

B = % 20

$\theta =$  % 100 (EAA test-EAA ref)/EAA ref şeklinde gösterilir.

Biyoyararlanım çalışmalarında değişkenlik yaratabilecek pek çok sebep vardır.

İstatistik:

- Değişkenliğin kaynağını saptar ve ayıklar,
- Önemlerine göre değişkenlik kaynaklarını ölçer ve test eder,
- Değişkenlik durumunda kestirim yapıp karar verebilmek için belirsizliğin ölçümünü sağlar,

- Değişkenliği en etkili biçimde kontrol edebilmek amacıyla deneysel tasarım yapılmasını sağlar.

Değişkenlerin en büyük sebeplerinden biri gönüllüler arası farklılıklardır. Eğer bir çalışmada her gönüllü uygun bir tasarım ve analiz ile kullanılırsa bu farklılık diğer değişkenlik kaynaklarından ayrılabilir. Biyoedeğerlik karşılaştırmalarında en etkili yöntem çapraz (crossover) tasarımdır. Pek çok istatistiksel yöntem rastgele değişkenlerin normal dağılım gösterdiğinin farz edilmesi esasına dayanır. Verilerin çarpıklığı (skewness) veya aşırı değerlerin bulunması genellikle problem yaratır. EAA ve Cmaksıgibi pek çok veri seti için gönüllü etkisi, verileri çarpıtır. Bir veya iki gönüllünün kan konsantrasyonu son derece yüksek veya düşük olabilir. Bu vücut tipinden, büyüklüğünden veya polimorfik metabolizmadan kaynaklanabilir. Pek çok durumda veriyi iki dağılımın karışımı şeklinde vermek en iyisidir (Eşit olmayan ortalamalar ve çarpık (skewed) dağılımı).

Eğer veri ortalama veya güven aralığı ile veriliyorsa, verilerin çarpıklığı istatistiği etkiler.

### **I. Bağıl Biyoyararlanım Kestirimlerinde Ortalama Değerlerin Hesaplanması**

Ortalama değerlerin kestiriminde genellikle aritmetik ortalama ( $\mu$ ) ve ortanca (medyan) değerleri kullanılır. Simetrik bir dağılımda bu değerler eşittir. Eğer verilerde çarpıklık varsa veya aşırı değerler söz konusu ise aritmetik ortalama ve ortanca değerleri farklıdır. Aritmetik ortalama aşırı değerlerden etkilendiği için dağılımda aşırı değerler varsa aritmetik ortalama yerine ortanca tercih edilmelidir. Çünkü ortanca aşırı uçlardan etkilenmez. Örneğin; elimizde N sayıda EAA değeri varsa,

$\mu = X_{ort} = \Sigma EAA / N$  olarak ifade edilir.

Ortancayı (medyan) değerini bulmak için veriler büyükten küçüğe yada küçükten büyüğe doğru sıralanır. Ortancanın kaçınıcı sıradaki değer olduğunu  $(N+1)/2$  formülünden elde edilen sayı gösterir. Gönüllü sayısı (N) tek ise;  $(N+1)/2$  değeri tam sayı olur ve o sıraya denk gelen gönüllünün değeri, ortanca değer olur. Gönüllü sayısı (N) çift ise  $(N+1)/2$  değeri buçuklu olur. Bu durumda ortadaki iki gönüllünün değeri toplanıp ikiye bölünerek ortanca değer bulunur. Ortanca değerinden küçük olan değerler kadar büyük olan değerler de vardır.

### **II. Değişkenliğin Kestirimi**

Aritmetik ortalama dağılımın ortalamasını gösteren ve dağılımı temsil eden bir ölçüdür. Ancak dağılımın yaygınlığı ve değişkenliği hakkında bilgi veremez. Dağılımın yaygınlığını, değişkenliğini gösteren ölçütlerden en önemlisi standart sapmadır. Standart sapmanın karesi (S) varyans olarak adlandırılır.

$SD S = \sigma = \sqrt{([\Sigma X - X_{ort}]^2 / (N-1))}$  formülünden hesaplanır.

### **III. Biyoedeğerlik İçin Karar Verme Kuralları**

Klasik t-tabanlı güven aralığı (%90 güven aralığı) yöntemi:  
Student-t dağılımı esasına dayanır. Ortalamanın % 90 güven aralığı  
 $X_{ort} + -0.05S/N$  Formülünden hesaplanır.

Xort: Numunenin aritmetik ortalaması

t0.05: N-1 serbestlik derecesinde, a yanılma düzeyinde tablosundaki değer

S: Standart sapma

N: Veri sayısı

Ortalama değer % 90 güven seviyesinde bu aralık içindedir.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında; referans formülasyonun biyoyararlanımı BR ve test formülasyonun biyoyararlanımı BT ise (BR-BT) farkının kabul edilebilir sınırlar içinde küçük olduğu gösterilmelidir. Yani % 95 güvenle, test formülasyonu referans formülasyonun % 80-125'i kadar yararlı olmalıdır.

Bağıl biyoyararlanım için % a(1-a) güven aralığı (C1 ve Cμ) hesaplanır ve biyoeşdeğerlik için kabul edilen aralık ile karşılaştırılır. Eğer güven aralıkları tamamen kabul edilebilir sınırlar içinde ise biyoeşdeğer olduğu söylenir. Yani;

$A < CI < C\mu < B$  ise test formülasyonu, referans formülasyonu biyoeşdeğerdir denir. Son noktalarda % 95 koruma seviyesini (protection level) tutturmak için % 90 güven aralığı kullanılır.

#### IV. Çift-Tek Yönlü (Two-One Sided) Test Yöntemi

Test ve referans formülasyonlarının ortalamaları arasında fark olduğu kabul edilip, ortalamalar arasındaki farklılığı belirli bir güvenlikte hesaplamaya yarayan bir yöntemdir. % 90 güven aralığı yaklaşımına göre her iki formülasyonun EAA ve Cmaks değerlerinin kesinlikle aynı olmadığı kabul edilir.

Genel olarak ve yasal örneklere göre, ortalamalar arasında % 20 veya daha az bir fark olması klinik

açından önemsiz kabul edilir. Buna göre bu istatistiksel tezin varsayımı; test ve referans ortalamalar arasındaki fark, referans formülasyonun % 20'sinden fazla değildir şeklinde ifade edilir.

İki ortalama farkının güven aralıkları şöyle hesaplanır.

$$X_{ortT} - X_{ortR} \pm t_{0.95(\gamma)} S \sqrt{2/N}$$

XortT: Test formülasyonunun ortalaması

XortR: Referans formülasyonunun ortalaması

γ: Serbestlik derecesi (hata ortalamasının karesi ile ilişkilidir)

t 0:95γ : γ serbestlik derecesinde α=0.05 yanılma düzeyinde student t tablosundaki değer

s: Çapraz tasarım varyans analizinden hesaplanan hata ortalamasının karesinin kare kökü

N: Çapraz tasarımda kullanılan gönüllü sayısı S 2/N: Kestirimin standart hatası

Çift-tek yönlü test yöntemi, normal tek yönlü bir t testi çiftinden oluşur. Her bir tek yönlü testin güven

seviyesi α =0.05'tir. Çift tek yönlü test yöntemi işlem olarak normal 1-2 (α) (veya % 90) güven aralığına

eşdeğerdir.

Örnek:

Tek dozluk çapraz tasarımla iki formülasyon 24 gönüllüye veriliyor. Varyans analizi ile aşağıdaki veriler

elde ediliyor. Çift-tek yönlü test yöntemi ile test ve referans formülasyonlarının Cmaks ortalamaları farkın

% 90 güven aralıklarını hesaplayınız.

XortT: 24,7 ng/ml

XortR: 23,7 ng/ml

$\gamma$ : 22

t 095 (22): 1.7171 (Student t tablosundaki değer)

S: 5.693

N: 24

$S \sqrt{2/N}$ : 1.643

Çözüm:

24,7-23,7+1.17171 (1.643) ng/ml

1+2.82 ng/ml

-1.82 ng/mL; 3.82 ng/ml

Yani; % 90 güven aralığı; referans formülasyonun ortalamasının

-1.82 ng/mL'nin altında ve 3.82 ng/mL üstünde olmalıdır. Güven aralıkları yüzdeye çevrilirse,

Alt güven aralığı:  $(23.7-1.82) * 100 / 23.7 = \% 92.3$

Üst güven aralığı:  $(23.7+3.82) * 100 / 23.7 = \% 116$

Cmaks ortalamaları arasındaki farkın % 90 güven aralığı, referans formülasyonun % 80-125 sınırları içindedir. Bu durumda her iki formülasyon tepe derişimlerine göre biyoeşdeğer olarak kabul edilir.

## V. Andersen-Hauck Hipotez Testi

Bu testin varsayımına göre;

$H_0: \theta < A \text{ veya } \theta > B$

$H_a: A < \theta < B$

olarak kabul edilir. Genel olarak  $H_a$ 'nın doğru olduğu gösterilmek istenir. Eğer  $H_0$  seçilen yanılma

düzeyinde ( $\alpha = 0.05$ ) red edilirse diğer hipotez ( $H_a$ ) yani biyoeşdeğerlik olduğu kabul edilir.

Bu testin dağılımı çıkarılır ve dağılıma yaklaşımlar hesaplanır.

Bu testte karar şöyle verilir:

$H_0$ 'ın olasılığı hesaplanır, eğer bu olasılık (1-0.05)'ten küçük ise  $H_0$  red edilir ve biyoeşdeğer olduğu

söylenir. Eğer olasılık (1 -0.05)'den büyükse  $H_0$  kabul edilir yani biyoeşdeğer olmadığı söylenir.

## VI. Logaritmik Dönüştürme ve Sapan Değerler

EAA ve Cmaks değerlerinin normal dağıldığı kabul edilerek dönüştürülmemiş verilere varyans analizi

(ANOVA) uygulanır. Alternatif olarak EAA ve Cmaks değerlerinin log-normal dağılım gösterdiği kabul

edilerek log- dönüştürülmüş ve verilere de ANOVA uygulanabilir. Pratikte, dönüştürülmemiş verilerin

istatistiksel analizinin başvuru dosyasında yer alması istenir. Eğer EAA ve Cmaks değerleri % 90 güven aralığı kriterine uymuyorsa firma log-dönüştürülmüş verileri değerlendirebilir.

Eğer dönüştürülmüş venilerin normal dağılım gösterdiğine karar verilemiyorsa log-dönüştürülmüş verilere göre hesaplanan güven aralıkları otoritelerce dikkate alınır. FDA'ya göre dönüştürülmüş veriler ikinci derecede önem taşır.

Dönüştürülmüş veriler için bilimsel esaslar şöyledir.

a) Klerens ve dağılım hacmi, EAA ve konsantrasyonla ilişkili, bu parametreleri çoğaltan ve gönüllülerden kaynaklanan etkilerdir. Log-dönüştürme bu ilişkiyi çoğaltmaktan çok ilave yönündedir. ANOVA' nın uygulanışı ilk veriler ile daha tutarlı hale gelir.

b) Bazı çalışmalar iki veya daha fazla alt populasyon kapsayabilir. Örneğin hızlı ve yavaş asetilatörlerden kaynaklanan bimodal dağılım oluşabilir. Bu durumda tek normal dağılım verilen tanımlamaz..

c) Klerens veya dağılım hacminin etkisine bağlı olarak çarpık verilerden veya alt populasyona ait birkaç gönüllünün verilerinden elde edilen biyoeşdeğerlik parametrelerinin dağılımı durumunda; Log-dönüştürme dağılımında oluşan uzun kuyrukları etkiler ve Log-normal dağılım oluşur.

Normal veya Log-normal dağılım kabul edilmeden önce verilerin log-dönüştürme işlemi yapılmaksızın analizi gerekmektedir. Ayrıca dağılımın normalite testi yapılmalıdır. Biyoeşdeğerlik çalışmalarında az veri ile doğru bir karar vermek çok zordur.

Sapan değerler asıl veri dizisinden farklı olan küçük ve büyük değerlerdir. Sapan değerler üç grupta toplanabilir.

- Gerçek bir hata sonucu oluşan değerler,
- Çarpık bir populasyondan oluşan değerler,
- Bimodal dağılımdan oluşan değerler.

Sapma değerlerin en sık görülen nedeni kimyasal analiz yanlışlığıdır. Eğer veri diğerlerinden farklı ise

numune tekrar analiz edilmelidir. Analizlerin çok fazla tekrarlanması da analitik bir problem olduğunu ve miktar tayin yönteminin valide edilmediğini gösterir.

Doğru değerlerin keyfi seçimini önlemek için firma tekrarlanan analizler için kriterleri belirleyen standart çalışma yöntemini hazırlamalıdır.

EAA ve Cmaks'da sapan değerler görülebilir. Klinik raporlara göre ilacın uygulanış hataları örneğin, gönüllünün ilaç yutmaması, yanlış sayıda doz uygulanması veya suppozitivarların dışarı atılmasından

doğan sapmalar elimine edilmelidir. Klinik problem ve analiz hatası dışında oluşan sapmalar elimine edilemez. Bunlar Kompleks parametre dağılımını tanımlarlar.

EAA ve Cmaks'da sapan değerler görülebilir. Klinik raporlara göre ilacın uygulanış hataları örneğin, gönüllünün ilaç yutmaması, yanlış sayıda doz uygulanması veya suppozitivarların dışarı atılmasından

doğan sapmalar elimine edilmelidir. Klinik problem ve analiz hatası dışında oluşan sapmalar elimine edilemez. Bunlar kompleks parametre dağılımını tanımlarlar.

## **VII. Non-Parametrik Güven Aralıkları**

Bazı biyoyararlanım verileri son derece çarpıktır. Bu durumda non-parametrik aralıkların kullanımı önerilir. Bu tip veriler t-dağılımına uymaz. Non-parametrik aralıklar, bireysel oranların güven aralıklarının karşılaştırılması amacı ile de kullanılır. En çok kullanılan nonparametrik aralıklar bütün olası veri çiftlerinin ortalamalarının sıralanması ile hesaplanır. Bu veri takımındaki her bir veri diğer bir veri ile çiftleştirilir ve ortalama hesaplanır.

$N(N + 1)/2$  ortalamaları dizilir ve listenin sonundaki her değer aralığın son değeri olarak alınır. Nonparametrik aralıklar t-tabanlı aralıktan daha geniştir. Bu non-parametrik yöntemlerin yetersizliğini gösterir. Bundan dolayı non-parametrik aralıklar ancak aralarında çok fazla sapma gösteren verilere uygulanabilir.

## **EK 5 KILAVUZ**

### **RAPOR FORMATI**

Bir in-vivo biyoeşdeğerlik incelemesinin ve onunla ilişkili in-vitro verilerin sunumu, içerikliklerinin örnek formatı,

#### **Başlık Sayfası**

#### **Çalışmanın Başlığı**

- Çalışmayı yaptıran kuruluşun adı,
- Çalışmanın yapıldığı laboratuvarın adı ve adresi
- Sorumlu araştırmacı veya araştırmacıların ad ve soyadları
- Klinik araştırmacı veya araştırmacıların ad ve soyadları
- Analitik laboratuvarın adı,
- Klinik araştırmanın, başlangıç ve bitiş tarihleri
- Sorumlu araştırmacının imzası ve tarih
- Klinik araştırmacının imzası ve tarih,

#### **İçindekilerin Listesi**

##### **I-Çalışmanın Özeti**

- Ürün hakkında bilgi
- Biyoeşdeğerlik çalışmasının özeti
- Biyoeşdeğerlik verilerinin özeti
- Plazma
- İdrar atılım
- Ortalama plazma konsantrasyonu-zaman profili eğrisi
- Ortalama kümülatif idrarla atılım eğrisi
- Ortalama idrarla atılım hızlarının eğrisi

## **II-Protokol ve Onaylar:**

- Protokol
- Gönüllülerin bilgilendirilmiş olur (rıza) form örneği

## **III-Klinik inceleme:**

- İncelemenin özeti
- İncelemenin ayrıntıları
- Gönüllülerin demografik karakteristikleri
- İncelemede gönüllülerin gruplara yerleştirilmesi
- İncelemedeki sırasına göre düzenlenmiş, gönüllülerin ortalama fiziksel karakteristikleri
- Klinik etkinliklerinin (çalışmaların) ayrıntıları
- Protokolden sapmalar
- Gönüllülerin yaşamsal işaretleri (vücut sıcaklığı, nabız sayısı, kan basıncı, solunum sayısı)
- Yan tesirlerin raporu

## **IV-Miktar Tayini Yöntemi ve Validasyonu:**

- Miktar tayini yönteminin tanımı
- Validasyon yöntemi
- Validasyon özeti
- Standart örneklerin doğrusal bulguları
- Gün içi kesinlik ve doğruluk hakkındaki bulgular
- Günler arası kesinlik ve doğruluk hakkındaki bulgular
- Yöntemin tayin edilebileceği en düşük ve en yüksek aralık için standart eğri (lerin) şekli
- Standart ve kalite kontrol örneklerinin kromatogramları
- Örnek hesaplama

## **V-Farmakokinetik Parametreler ve Testler:**

- Tanımlar ve hesaplamalar
- İstatistiksel testler
- Her örnekleme zamanındaki ilaç düzeyleri ve farmakokinetik parametreler
- Ortalama plazma konsantrasyonu zaman profili eğrisi
- Bireysel (her gönüllüye ilişkin) plazma konsantrasyonu-zaman profilleri eğrileri
- Ortalama idrarla atılım hızlarının eğrisi
- Bireysel idrarla atılım hız eğrileri
- İlaç, ilaç/peryod, ilaç/ardışımına göre düzenlenmiş, bireysel gönüllü verilerinin cetvelleri

## **VI-İstatistiksel Analizler:**

- İstatistiksel yaklaşımlar
- İstatistiksel önemin özeti
- İstatistiksel parametrelerin özeti
- Varyans analizi, en küçük kareler kestirimleri, en küçük kareler ortalamaları

## **VII- Ekler:**

- Rastgeleme listesi
- Örnek belirleme (identifikasyon) kodları
- Ham analitik veriler
- Gönüllülerin en az % 20'sinin kromatogramları
- Tıbbi kayıtlar ve klinik raporlar
- Klinik olanakların açıklanması
- Analitik olanakların açıklanması
- Araştırmacıların özgeçmişleri

### **VIII-İn-Vitro incelemeler:**

- Çözünme hızı testi
- Çözünme hızındaki kullanılan miktar tayini yöntemi
- İçerik tek düzeliği testi
- Potens tayini

### **IX-Seri Büyüklüğü ve Formasyonu:**

- Seri kaydı
- Nicel formülasyonu