



Biyoeşdeğerlik
Çalışma Dosyaları
Hazırlanırken Dikkat Edilmesi
Gereken Hususlar

Uz. Ecz. Tuba Uçar
S.B. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü

1. Tanımlar

Biyoyararlanım (BY): Etkin maddenin veya onun terapötik molekül kısmının farmasötik şekilden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya onu yansıtan biyolojik sıvılarda var olma hızı ve derecesidir.

Sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarının, ağızdan alınan doza oranına “Sistemik Biyoyararlanım” denir. (F) veya (f) simgesi ile gösterilir.

İlaçların oral biyoyararlanımlarının ölçülmesi; plazma konsantrasyonu-zaman eğrilerinin oluşması ile gerçekleştirilir.

Mutlak Biyoyararlanım: İlacın aynı molar miktarının intravenöz verilmesi ile ölçülen biyoyararlanımının, test edilen formdaki biyoyararlanımına oranıdır.

Bağıl (Rölatif) Biyoyararlanım: İntravenöz kullanım dışında en yüksek biyoyararlanım elde edilen yoldan veya aynı yoldan verilen, fakat daha yüksek biyoyararlanım sağlayan bir farmasötik şekilde biyoyararlanımların kıyaslanması ile bulunan biyoyararlanımdır.

Biyoeşdeğerlik (BE): Farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın, aynı molar dozda verilmişinden sonra biyoyararlanımlarının (hız ve derece) ve böylece etkilerinin hem etkinlik hem güvenlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olmasıdır.

Kısaca biyoeşdeğerlik; iki veya daha fazla ilacın biyoyararlanımlarının karşılaştırılmasıdır.

Farmasötik Eşdeğer: İki farklı müstahzarın aynı etken madde/maddelerinin aynı miktarının, aynı veya karşılaştırılabilir standartlara uyan farmasötik şekiller içerisinde içerilmesi.

Terapötik Eşdeğer: Bir müstahzarın, etkinliği ve güvenilirliği daha önce tespit edilmiş bir başka müstahzar ile aynı etkinlik ve güvenliliği klinik olarak göstermesidir.

Biyoeşdeğerliğin klinik bakımdan önemi, aynı ilacın farmasötik eşdeğer olan farklı ürünlerinin terapötik eşdeğerliğinin temel koşulu olmasından ileri gelmektedir.

Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışmaları: İlacın gönüllülere verilmesini takiben kan veya idrar

numunelerinin belirlenen aralıklarla toplanarak etken maddenin analiz edilmesini sağlamak için yapılan çalışmalardır.

İstatistiksel Hesaplamalar ve Kabul Kriterleri: Biyoeşdeğerlik testleri için istatistiksel metotlar, değerlendirilecek parametreler arasındaki oranın %90 güven aralığı içinde olması esasına dayanır.

Bu metot; *Null Hipotezi* ile *Two-one Sided Test* prosedürüne göre %5 önemlilik derecesinde biyoeşdeğersizliği saptayan uygulama ile aynı esasa dayanır.

Normal dağılım gösterdikleri kabul edilen veya dönüştürülmüş olan farmakokinetik parametreler varyans analizi (*Analysis of Variance-ANOVA*) testi kullanılarak analiz edilebilir.

Test edilen parametreler için kabul kriterleri;

- Konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan (EAA) (*area under the concentration curve-AUC*) oranları: %90 güven aralığında kabul sınırları 0,80-1,25'tir. Özel durumlarda (terapötik indeksi dar bileşikler) aralık daraltılabilir veya nadiren de olsa (klinik açıdan desteklenen bazı durumlarda) genişletilebilir.
- Doruk plazma konsantrasyonu (C max) oranları: %90 güven aralığında kabul sınırları 0,80-1,25'tir. Özel durumlarda (terapötik indeksi dar bileşikler) aralık daraltılabilir veya etkinlik ve güvenlik açısından desteklenmekte ise genişletilebilir (0,75-1,33 vb.).
- Doruk plazma konsantrasyonuna erişme süresinin (t max) istatistiksel değerlendirilmesi: Yan etkiler veya hızlı salım söz konusu olduğunda önemle dikkate alınır.
- Bu parametrelerin analogları olan diğer parametreler özel durumlarda benzer şekilde değerlendirilir.

2. Tarihçe

1993 yılında İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'le klinik ilaç araştırmaları ile ilgili düzenlemeler yapıldı. Bu yönetmelik, etik kurul kurallarının belirlenmesi ve faz I-faz IV çalışmalarının düzenlenmesini içeriyordu.

27 Mayıs 1994 tarihinde Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyodeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik ile biyoyararlanım ve biyodeşdeğerlik düzenlemeleri yapıldı. Böylece; in vivo ve in vitro çalışmaların nasıl yürütüleceği, bu çalışmaları yürütecek yerlerin genel özellikleri ve kabul kriterleri belirlendi.

1995 yılında İyi Klinik Uygulamalar (İKU) (*Good Clinical Practice-GCP*) ve İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU) (*Good Laboratory Practice-GLP*) Kılavuzları yayınlandı. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration-FDA*) ve Avrupa Birliği kılavuzlarının tercümesi yapıldı. Böylece klinik araştırmaların yürütüleceği yerlere ait kalite standartları belirlenmiş oldu. Aynı yıl Sağlık Bakanlığı pazardaki ilaçlar ve ruhsatlandırma aşamasındaki ilaçlar için endüstriden biyodeşdeğerlik ve biyoyararlanımlarını hazırlamalarını istedi.

1999 yılında bu çalışmalar zorunlu hale getirildi ve 2000 yılında biyoyararlanım ve biyodeşdeğerlik gerekliliğini tamamlamayanlara ruhsat düzenlenmemeye başladı. Böylece bu çalışmalar ilaç ruhsatlandırmasında bir ön koşul haline geldi.

Peki, tüm bu gelişmelerin sonucu ilaç pazarına nasıl yansıdı?

2007 yılı Ocak ayı itibarıyla; BY/BE zorunluluğu olan imal ürünlerden;

- 1.079 ürün bu gerekliliği tamamladı,
- 380 ürün değerlendirme aşamasında,
- 107 ürün için halen başvuru yapılmadı ve bunlar sosyal güvenlik kurumlarınca geri ödemesi yapılmayacak ürünler arasında yer alıyor.

Bu durumda piyasada bulunan imal ilaçların yaklaşık %70'i BY/BE çalışmalarını tamamlamış durumdadır.

3. BY/BE Şubesi

Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Ruhsatlandırma Daire Başkanlığı bünyesindeki BY/BE Şubesinde toplam 5 eczacı görev yapmaktadır.

BY/BE Şubesinin başlıca ilişkide bulunduğu şubeler:

Ruhsatlandırma Daire Başkanlığı bünyesinde;

- Jenerik İlaç Şube Müdürlüğü
- Yeni İlaç Şube Müdürlüğü
- Ruhsatlı Ürünler Şube Müdürlüğü

Kalite Kontrol Daire Başkanlığı bünyesinde;

- Klinik Araştırmalar Şubesi

BY/BE Şubesinin başlıca görevleri:

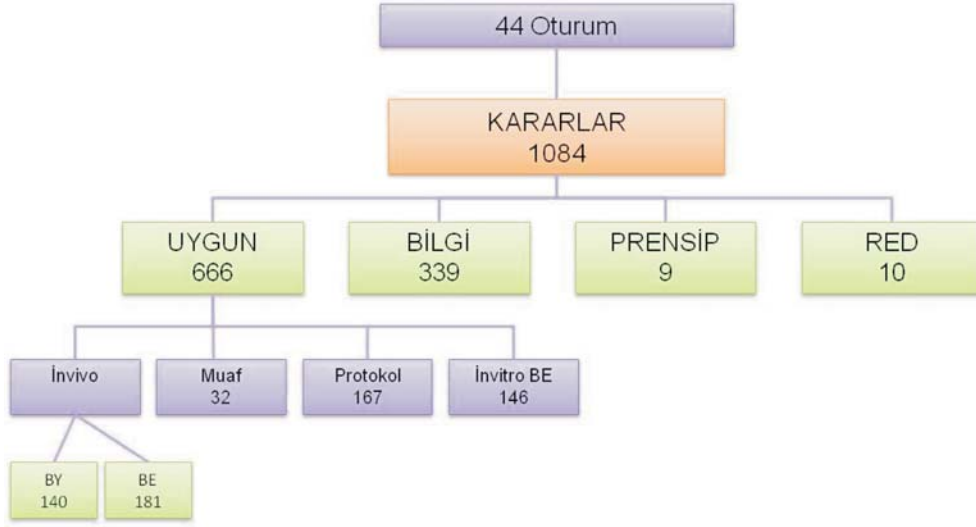
- BY/BE Tespit ve Değerlendirme Komisyonu'nun toplanması ve İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde işleyişinin sağlanması,
- Uygun bulunan çalışmalar sonucunda ürüne BE sertifikasının düzenlenmesi,
- Ön alışma Protokollerinin onaylanması,
- Komisyon kararlarının bildirilmesi,
- Diğer şubelere gerekli bilgi ve belgelerin aktarılması.

4. Biyoyararlanım ve Biyodeşdeğerlik Tespit ve Değerlendirme Komisyonu

Haftada bir yarım gün toplanır. Toplam dokuz üyeden oluşur. Beş üyesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, iki üyesi Farmakoloji Anabilim Dalı, bir üyesi İstatistik ve bir üyesi Analitik Kimya bölümlerindedir.

Bu komisyonda 2006 yılında alınan karar sayıları Şekil 1'de gösterilmektedir. Alınan karar sayılarının aylara göre dağılımı Şekil 2'de verilmiştir. Şekil 3'te ise 2006 yılında alınan in vivo uygunluk kararlarının CRO'lara (*Contract Research Organization*) göre dağılımı gösterilmektedir.





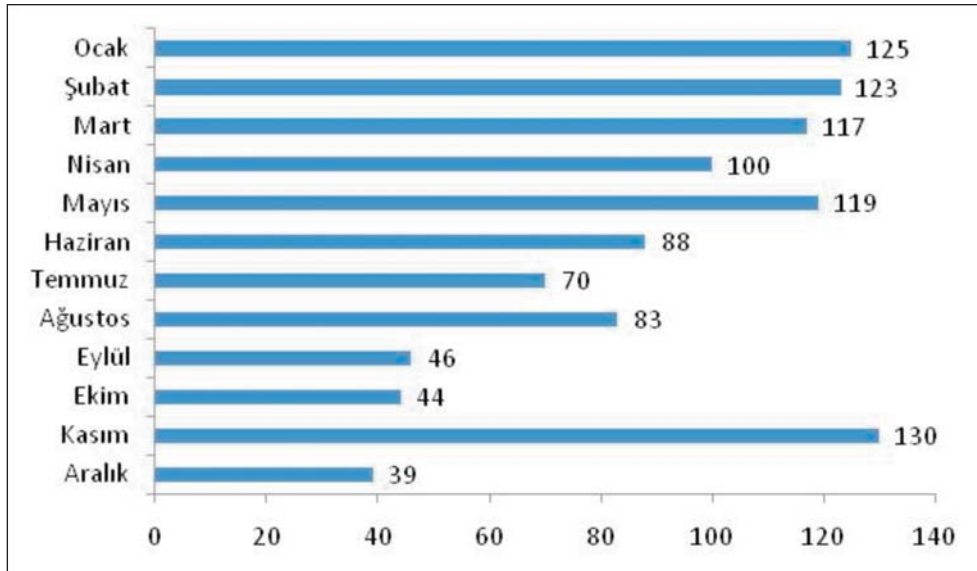
Şekil 1. 2006 Yılında Alınan Karar Sayıları

Başvuru yapılan konular genel olarak;

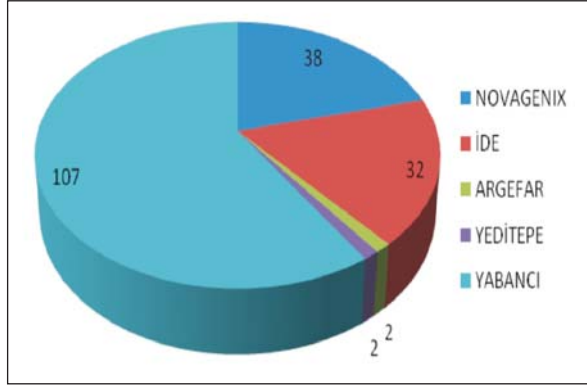
- İthal ve imal ruhsatına sahip ürünlerin in vivo ve in vitro BY/BE çalışmaları,
- İthal ve imal ruhsat talebinde bulunan ürünlerin in vivo ve in vitro BY/BE çalışmaları,
- İn vivo BY/BE çalışmalarından vazgeçme talepleri,
- Herhangi bir konuda görüş isteme olarak özetlenebilir.

Komisyunun değerlendirmesi sonucunda varılan kararlar genel olarak;

- Eksik/bilgi isteme,
- İn vivo BY çalışması uygundur,
- İn vivo BE çalışması uygundur,
- İn vitro BE çalışması uygundur,
- BE çalışması uygun değil,
- İn vivo çalışmadan vazgeçilebilir,
- Prensip kararları,
- Diğer danışma komisyonlarına sevk olarak, özetlenebilir.



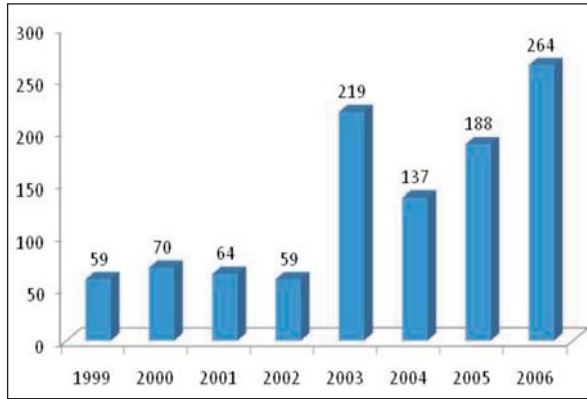
Şekil 2. 2006 Yılında Alınan Kararlar-Aylara Göre Dağılımı



Şekil 3.
2006 Yılında Alınan İn vivo Uygunluk Kararları - CRO Dağılımı

5. Biyoşdeğerlik Sertifikası Hangi Durumlarda Düzenlenir?

İn vivo ve/veya biyoşdeğerlik onayı almış imal ruhsatlı ürünler ve in vivo biyoyararlanım onayı almış imal ruhsatlı ürünler için düzenlenir. Biyoşdeğerlik sertifikası olmayan imal ruhsatlı ürünlere satış izni verilmemektedir.



Şekil 4.
Yıllara Göre Düzenlenen Biyoşdeğerlik Sertifikası Dağılımı

6. Dosya Sunumları

- Protokol Sunumu
- İn vivo BE Dosya Sunumu
- İn vitro BE Dosya Sunumu
- İn vivo Çalışmalardan Vazgeçme
- Ortak pazarlanan ürün (Co-marketing)

Protokol Sunumu:

- Çalışmanın yürütüleceği merkezler
- Referans ürün seçimi

- Resmi onaylı GLP ve GCP Belgesi
- Farmakokinetik Özellikler
- Kabul kriterleri
- Analitik Yöntem
- Gönüllü sayısı
- Örnek alma zamanları
- Arınma/Arındırma Dönemi (*Wash-out period*)
- Yayınlanan Protokol Ön İnceleme Formu hazırlanmalıdır.

İn vivo BE Dosya Sunumu:

1) Türkçe Özet

- Çalışmanın Başlığı
- Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (SAK) (*Contract Research Organization-CRO*) Adı ve Adresi
- Klinik Merkez Adı ve Adresi
- Analitik Merkez Adı ve Adresi
- Test Ürün Adı, Ruhsat Sahibi ve İmal Yeri
 - Parti numarası (*Batch* numarası)
 - İmal ve son kullanma tarihleri
- Referans Ürün Adı, Ruhsat Sahibi ve İmal Yeri
 - Parti numarası (*Batch* numarası)
 - İmal ve son kullanma tarihleri
- Referans Ürün Temin Belgesi
- Arınma Süresi
 - Denek Sayısı
 - Analitik Yöntemle İlgili Kısa Bilgi
 - Kullanılan cihaz,
 - Miktar tayini
 - Yapılan madde veya maddeler,
 - Ekstraksiyon yöntemi,
 - Belirlenebilirlik sınırı (*limit of quantitation-LOQ*),
 - Çalışma aralığı
 - Sonuç [Test/Referans AUC(0-tlast) ve C maks için]
 - Yorum

2) Farmakokinetik Profil

- Biyoyararlanım
- C maks
- t maks
- Eliminasyon yarı ömrü
- Dağılım hacmi
- Proteinlere bağlanma
- Yiyecek etkisi
- AUC
- Metabolizasyon ve metabolitler
- Atılım

Farmakokinetik Parametreler kısmı tablo halinde hazırlanmalıdır

3) Protokol Onay Yazısı**4) Akreditasyon Belgeleri**

- Klinik merkeze ait resmi onaylı GCP belgesi
- Analitik merkeze ait resmi onaylı GLP belgesi
- Diğer akreditasyon sertifikaları

Bu belgeler Türkçe veya İngilizce olarak sunulmalıdır.

5) Etkin Madde Kaynağı ve Analiz Sertifikası

- Etkin madde üreticisinin adı ve adresi
- Analiz sertifikası

6) Birim Formül

Biyoanalitik metot validasyonu ve istatistiksel değerlendirme bilgileri ayrı klasörlerde sunulup, klasörler “Biyoanalitik Metod Validasyonu” ve “İstatistiksel Değerlendirme” ibareleri yazılarak etiketlenmelidir.

İn vitro BE Dosya Sunumu:

- Etkin maddeye ait in vivo BE onayı alınmış veya başvurulmuş olmalı,
- Referans ürün-orijinal ürün olmalı,
- Test ürün hakkında açıklayıcı bilgi olmalı,
- Karşılaştırmalı birim formüller ve etkin madde kaynağı sunulmalı,

- Dissolüsyon ortamı (kullanılan cihaz, pH, ortam hacmi, Rpm, hücre sayısı, dalga boyu, detektör, v.s.)
- Örnek alma zamanları verilmeli,
- Çözünme hızı profillerinde test ve referans ürün aynı grafikte verilmeli,
- Farmakope metodu kullanılmamış ise durum açıklanmalı,
- Farmakope metodu kullanılmış ise ilgili monografin bir sureti sunulmalı,
- Dissolüsyon yöntemi ve çözünme hızı yöntemine ait analitik metot validasyonları sunulmalıdır.

İn vivo Çalışmalardan Vazgeçme:

- Vazgeçme gerekçeleri açıklanmalı,
- İn vitro BE çalışması sunulmalı,
- Literatür bilgisi verilmelidir.

İn vivo BE çalışmasından prensip kararıyla vazgeçilen etkin maddeler;

- Fenprobamat,
- Kloramfenikol,
- Hemen Salım Sağlayan Teofilin,
- Diazepam,
- Hemen Salım Sağlayan Metamizol Sodyum,
- Prednisolon ve Metil Prednisolon,
- Levofloksasin'dir.

Co-Marketing:

- Co-marketing anlaşması,
- Anlaşma yapılan firmanın BE sertifika sureti,
- Anlaşma yapılan firmanın ürünü ve orijinal ürün ile in vitro çalışma sunulmalıdır.