

SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ

Dr. Mahmut TOKAÇ
Sağlık Bakanlığı
İlaç ve Eczacılık Genel Müdürü

SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ

- İn vivo ve in vitro BY/BE çalışmaları başvuru dosyalarının, yürürlükte olan 27 Mayıs 1994 tarih ve 21942 sayılı "*Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik*" ilkelerine uygun bir şekilde sunulması gerekmektedir.
- İn vivo çalışmalar için Ön Çalışma Protokollerinin yine aynı yönetmelik ve Sendika Dernekler aracılığı ile duyurulan Prensip Kararları doğrultusunda hazırlanması gerekmektedir.
- Ön Çalışma Protokollerinin, çalışma başlamadan önce Genel Müdürlüğümüzün ilgili şubesince onaylanması her iki tarafın da yararına olacaktır.

Genel Müdürlüğümüze sunulan başvuru dosyalarında karşılaşılan eksiklikler

- Çalışmanın yapıldığı merkezlere ait GCP ve GLP belgeleri dosyada yer almalıdır. Klinik ve biyoanalitik çalışmaların yapılacağı merkezlerin EN 45001 veya ISO 17025 veya OECD-GLP akreditasyon sertifikalarıyla GCP-ICH kurallarına uyum belgelerinin resmi onaylı kopyalarının sunulması gerekmektedir.
- Etkin maddenin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine ait özet bilgi dosyada yer almalıdır.
- Ürüne ait kısa tanıtım bilgilerinin (Birim formül, üretim yeri, ruhsat sahibi vs.) verilmesi gerekmektedir.

Genel Müdürlüğümüze sunulan başvuru dosyalarında karşılaşılan eksiklikler

- Biyoeşdeğerlik çalışması tamamlanan dosyaya onaylanmış protokolün ilave edilmesi gerekmektedir.
- Referans ürünle karşılaştırmalı in vitro çözünme testleri analitik metod validasyonlarını da içerecek şekilde, in vivo BE çalışmaları ile aynı dosyada verilmelidir.
- İthal ürünler için, yurt dışından sağlanan bilgilerin ülkemiz mevzuatına uyarlanarak sunulması gerekmektedir. Bu tür dosyalarda çoğunlukla yapılan hata, bilgilerin yurt dışından geldiği şekliyle ve kontrol edilmeden Genel Müdürlüğümüze sunulmasıdır. Bu da gereksiz zaman ve karşılıklı emek kaybına neden olmaktadır.

SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ



Test Ürününün Seçimi:

- Test ürünü örnekleri en az 100.000 birimlik üretimden veya gerçek serinin 1/10 ölçeğindeki bir seriden alınmalıdır.
- Test ürünün seri kalite kontrol bulguları bildirilmelidir.
- Test ve referans ürünlerin seri numaraları, son kullanma tarihleri mutlaka belirtilmelidir.

SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ

Referans Ürün Seçimi:

- Referans ürün öncelikle ürünü ilk geliştiren firmadan temin edilen orijinal ürün olmalıdır.
- Bu durum sağlanamıyorsa aynı firma tarafından Avrupa Birliği'ne üye ülkelerden herhangi birinde üretilen ürün temin edilebilir.
- Bu koşul da sağlanamıyorsa aynı firmanın Avrupa Birliği üyesi ülkelerden herhangi birinde lisans altında üretilen ürünü referans olarak seçilebilir.
- Referans ürün seçimindeki kriterler geçerli olmak koşulu ile Türkiye'ye ithal edilen orijinal ürün referans olarak alınabilir.
- Referans ürüne ait resmi onaylı temin belgesinin başvuru dosyasında bulunması gerekmektedir.

SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ

Doz Seçimi:

- Birden fazla dozu bulunan hemen salım sağlayan farmasötik ürünlerde in vivo biyoeşdeğerlik çalışması en yüksek dozda yapılmalıdır.
- Yüksek doz dışında başka bir dozda yapılmak istenen çalışmaların nedenleri bilimsel olarak açıklanmalıdır.



SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ

Düşük dozlar için muafiyet durumu:

- Yüksek dozun BE onayının bildirilmesi,
- Formül içeriklerinin karşılaştırmalı olarak verilmesi,
- Karşılaştırmalı çözünme profillerinin validasyonları ile birlikte verilmesi gereklidir.
- Benzerlik faktörü (f_2) hesapları yapılırken en az 6 nokta içeren çözünme profilleri karşılaştırılmalıdır. Profil, etkin maddenin % 85'inin çözüldüğü noktadan sonra sadece bir nokta içerecek şekilde çizilmelidir.

SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ

Ana İlaç veya Metabolit Ölçümü:

- Kullanılan analitik yöntem ile ana ilacın ölçülemeyeceği durumlarda aktif veya inaktif metabolitlerden herhangi biri ölçülebilir.



SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ

İstatistiksel Değerlendirme:

- İstatistik hesaplar için kullanılan yöntem ve program belirtilmelidir.
- Çalışmada kullanılan veriler, çalışmanın analizi yeniden bilgisayarda tekrarlanabilecek şekilde ayrıntılı biçimde verilmelidir.
- Örnekleme zamanlarına karşı her deneğe ait plazma ilaç konsantrasyonları tablo halinde verilmelidir.
- Hem test hem referans ürün için özet parametre tahminleri ile birlikte, ortalama, standart sapma ve değişim katsayısı da verilmelidir.
- Test ve referans ürünün karşılaştırılmaları ile ilgili parametrelerin ayrıntılı istatistiksel analizleri (varyans analizi tablosu, % 90 güven aralığı vb.) yapılmalıdır.

SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ

Farmakokinetik Parametrelerin Kabul Aralığı:

- Test ve referans ürünlerin AUC ve C_{maks} için kabul aralığı, %90 güven düzeyinde 0.80-1.25 arasında olmalıdır.
- Dar terapötik indekse sahip ilaçlar için bu sınır daraltılabilir.
- İlacın etkinliği ve güvenliği dikkate alınarak, etkin maddenin yüksek birey içi değişkenlik gösterdiğinin bilimsel olarak kanıtlandığı durumlarda bu aralık sadece C_{maks} için 0.75-1.33 olarak kabul edilebilir.

SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ

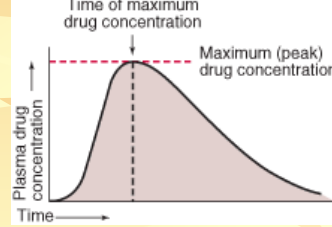
Biyoanaliz ve Biyoanalitik Validasyon:

- Yöntem (cihaz, ölçüm şekli, işlemler) ayrıntılı olarak verilmelidir.
- Validasyon parametreleri: geri kazanım (recovery), en düşük saptama sınırı (LOD) ve kantitatif tayin sınırı (LOQ), özgünlük (specificity), doğruluk (accuracy), kesinlik (precision), duyarlılık (sensitivity), seçicilik (selectivity), çalışma konsantrasyon aralığı, regresyon eşitliği ve stabilite verilmelidir.
- Ham veriler, çalışmanın yapıldığı tarih, çalışma ismi, merkezin ismi ve analizi yapan kişinin imzası ile birlikte verilmelidir.

SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ

Örnek Alma:

- Örnekleme süresi etkin maddenin terminal yarılanma ömrünün en az üç katı veya daha fazlasını kapsamalıdır.
- C_{maks} ve terminal eliminasyon fazını ifade edecek sıklıkta örnek alınmalıdır.



SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ

Aşırı Sapan Değerlerin (Outlier) Hesapları:

- Sapan değer alet hatası, ölçüm hatası veya ölçümün yapıldığı anda deneğin hasta olmasından kaynaklanıyorsa söz konusu denek hesap dışı tutulabilir.
- Bu nedenler dışında sapan değer varsa, istatistiksel olarak sapan değerler testi yapılmalı ve test ile ilgili sonuçlar ayrıntılı biçimde verilmelidir.
- Sapan değerlerle karşılaşıldığında, sapan değeri içeren ve içermeyen hesapların ve ulaşılan sonuçların birlikte verilmesi gerekir.

SAĞLIK BAKANLIĞI'NIN BY/BE ÇALIŞMALARI İÇİN TARAFLARDAN BEKLEDİKLERİ

Biyoyararlanım dosyaları aşağıda verilen bilgileri içerecek şekilde hazırlanmalıdır:

- Ürünün adı
- Birim formülleri ve dozları
- Üretim yeri
- Ruhsat başvuru sahibi
- Etkin maddenin fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri
- Ürünün orijinalliğinin belgelendirilmesi
- Ürünün imal veya ithal olup olmadığı
- BY çalışması/çalışmalarının Türkçe özet bilgisi (çalışmanın yapıldığı yer v.s.) ve %20 ham veriler
- Biyoanalitik validasyon bilgileri

Teşekkürler

mahmut.tokac@saqlik.gov.tr

Katkılarından dolayı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü
BY/BE Şube Müdürü sayın Ecz. Ahmet GECİKEN ile
şube çalışanı sayın Ecz. Neslihan KARAHAN'a
ayrıca teşekkür ederim.