



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışmalarının Denetimleri İçin
Tetikleyiciler Hakkında Kılavuz

1. Amaç:

Bu kılavuzun amacı, jenerik ürünlerin ruhsat başvurularında sunulan Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik (BY/BE) çalışmalarının denetimleri için tetikleyicileri tanımlamaktır.

2. Kapsam:

Bu kılavuz, jenerik ürünlerin ruhsat başvurularında sunulan Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik çalışmalarını kapsar.

3. Dayanak:

Bu kılavuz, 13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmeliğin (Değişik: RG-25/6/2014-29041) 22. Maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.

4. Genel Hususlar:

Bu kılavuzun ekinde yer alan kontrol listesi jenerik ilaçların ruhsatlandırılmasına esas olarak sunulan BY/BE çalışmalarının incelenmesi sırasında değerlendiricilerin kullanması için tasarlanmıştır. Bununla birlikte, bu kılavuzun, tetikleyicilerin kapsamlı bir listesini içermediğini ve jenerik ilaç ruhsat başvuru dosyaları için denetim talebinin yapılabilmesi amacıyla değerlendiricilere genel bir bakış sağladığı unutulmamalıdır. Bu kılavuzda yer almayan başka tetikleyicilerin de tanımlanması muhtemeldir. Kılavuz ekinde yer alan liste, hızlı tarama olarak kabul edilir.

Eksik dokümanlar öncelikle başvuru sahibine sorularak çözümlenmelidir. Kontrol listesinin tamamlanmasından sonra, verilerin kalitesi üzerinde potansiyel etkilere sahip tetikleyicilerin tanımlanması durumunda, değerlendiricilere, ilk aşamada Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı ile görüşülmesi önerilir.

Jenerik ilaç ruhsat başvuru dosyası ile ilgili olarak başvurusu sahibinden tatmin edici cevapların elde edilememesi, verilerin kalitesi, doğruluğu ve güvenilirliği ile ilgili kaygıların ortaya çıkması, çalışmaya spesifik tetiklenen bir denetime veya bir sistem denetimine neden olabilir. Birden çok tetikleyici tanımlanmış olabilir, bununla birlikte yalnızca bir tane tetikleyici bir İKU denetimi için yeterli sebep olabilir.

Kaygılar, düşük veya orta riskli ise ve çalışmanın genel kalitesini etkilemeyecek alanlarda ortaya çıkmışsa, ruhsat başvuru sahibinin ilgili kuruluşun rutin sistem bilgisi hakkında sorgulanması veya Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı ile konu hakkında görüşülmesi gibi güveni yeniden sağlayacak alternatif mekanizmalar başvurunun değerlendirilmesinin ilerlemesi için faydalı olabilir.

BY/BE çalışmasının eski olması durumunda, ör. 5 yıl veya daha eski, bir denetim talep edilmeden önce çalışmanın mevcut gerekliliklere uygunluğu kontrol edilmelidir.

5. Çeşitli ve Son Hükümler:

5.1. Yürürlük:

Bu kılavuz onaylandığı tarihte yürürlüğe girer.

5.2. Yürütme:

Bu Kılavuz hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.

1. Genel Kontrol		
Soru	Genel Hususular	Değerlendiricinin Yorumu
1. Çalışma, TITCK tarafından daha önce denetlenmiş mi?	<p>Eğer çalışmanın bir önceki denetiminin sonucu olumlu ise yeni bir denetim talebi yapılmaz ve önceki denetimin sonuçları kabul edilebilir (yeni bilgiler mevcut olması veya bir önceki denetimin çalışmanın tüm bölümlerini kapsamaması durumları hariç).</p> <p>Çalışmanın bir önceki denetim sonucunun olumsuz olması durumunda, prensip olarak bu başvuru reddedilmelidir.</p>	
2. Çalışmanın yürütüldüğü merkez (klinik/analitik) TITCK tarafından daha önce denetlenmiş mi?	<p>Çalışmanın yürütüldüğü merkezin bir önceki denetim sonucu olumlu ise (kritik bulgunun olmaması ve majör bulguların niteliğine göre) yeni bir denetim talep edilmemelidir (yeni bilgilerin ortaya çıkması, incelenen çalışma için tetikleyiciler tanımlanması veya bir önceki denetimin çalışmanın tüm bölümlerini kapsamaması durumları hariç).</p> <p>Merkezin bir önceki denetim sonucunun olumsuz olması durumunda, mevcut çalışma için önceki denetim sonuçlarının kabul edilebilirliği veya İKU denetim ihtiyacı Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı ile görüşülmelidir.</p> <p>Çalışmanın yürütüldüğü merkezin daha önce hiç denetlenmemiş olması durumunda, mevcut çalışmanın kabul edilmesinin sonuçları veya İKU denetim ihtiyacı Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı ile görüşülmelidir. Bununla birlikte tetikleyicilerin mevcut olması durumunda çalışmanın yürütüldüğü merkez rutin denetim listesine eklenebilir.</p>	

3. Son denetimin üzerinden geçen süre 3 yıldan fazla mı?	Bu husus, potansiyel tetikleyicilerin tanımlanması ile ilişkili olarak Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı ile tartışılmalıdır. Son denetimin üzerinden 3 yıldan daha fazla zaman geçmesi tek başına bir tetikleyici değildir.	
2. Veri Kontrolü		
Sorular	Genel Hususlar	
4. Ürün, spesifik karakteristikler sunuyor mu? Ör: • İddialı formülasyonlar (ör. Transdermal terapötik sistemler) • Kompleks farmakokinetik profil.	Bu durumda bireysel farmakokinetik sonuçları en ince ayrıntısına kadar incelenmelidir. Ör. Bireysel konsantrasyonlardan sapma, farmakokinetik analizlerin zamanlaması, analiz periyodunun başında ve sonunda raporlanan plazma konsantrasyonları vb.	
5. Eksik bilgi (ör. Eksik validasyon ve/veya analitik ve/veya klinik rapor(ları), metot prosedürü ve ilgili diğer prosedürler, sunulan kromatogramlar) ile ilgili olarak sunulan cevaplar mevcut gerekliliklere ve kılavuzlara uyum ile ilgili olarak şüpheye neden oluyor mu?	Eksik dokümanlar öncelikle başvuru sahibine sorularak çözümlenmelidir. Bu husus yalnızca, bir cevap sunulduğunda ve sunulan yeni doküman ile ilgili şüphe ortaya çıktığında bir denetim tetikleyicisi olarak ortaya çıkar.	
6. Genel olarak, raporlanan çalışma verilerinin geçerliliği ve kalitesi ile ilgili olarak kaygıları arttıran herhangi bir gözlem var mı? Ör: • Çalışma verileri çok temiz/çok karışık • Eksik verilerin/drop-out'ların miktarı etkin madde veya ölçümün türü için değerlendiricinin beklentilerini karşılamıyor, • Sağlanan klinik veya analitik verinin inandırıcılığının olmaması/tutarsızlığı, • Ürün/etkin madde ile ilgili olarak yayımlanan ve bilinen verilerden (ör. Gönüllülerin dağılımı ve/veya karakteristikleri) farklı veriler/sonuçlar, • Farmakokinetik parametreler veya gönüllülerin tamamı/gönüllüler arası	Her ne kadar bu sorulara cevap her zaman kolayca bulunmasa da, ortaya çıkan sorunlar ciddiye alınmalıdır. Sorunlar genellikle biyoeşdeğerlik test metodolojileri hakkında doğru bilgiye dayanarak değerlendirilmelidir. Bilinen durumlarda, çalışmanın yürütülmesi ve sonucu, olası sorunları kontrol etmek için önceki çalışmalarla karşılaştırılabilir.	

<p>değişkenlikler ile ilgili çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunulan biyodeşdeğerlik çalışmasından kısa süre önce veya sonra yürütölen başka bir biyodeşdeğerlik çalışmasının bulunması (bu, olumlu veya başarısız bir çalışma olabilir). 		
<p>3. Spesifik Kontrol</p>		
<p>7. Gönüllü ile ilgili verilerin geçerliliği veya kalitesi ile ilgi olarak kaygıları arttıran herhangi bir gözlem var mı? Ör:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dâhil etme/hariç bırakma kriterleri ile uyumsuzluk, • Advers olayların sıklığı ve ciddiyetinin ürünün bilinen profili ile tutarlı olmaması, • Dozlama zamanlamalarından sapmaların yeterince tanımlanmaması, diyet ve egzersiz kısıtlamalarının protokol gerekliliklerini karşılamaması. 		
<p>8. Gönüllü örneklerinin analizi veya örnek işlemenin geçerliliği veya kalitesi ile ilgi olarak endişeleri arttıran herhangi bir gözlem var mı? Ör:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toplanan, analiz edilen ve raporlanan örnek sayıları arasındaki tutarsızlıklar, • Örneklerin bütünlüğünü doğrulayacak bilginin yetersizliği (ör. Depolama, nakil ve stabilite ile ilgili), • Örneklerin tekrar analizi ve eksik örneklerin yönetiminin yeterince tanımlanmaması, • Örnek alım zamanları, • Çok sayıda örneğin yeniden analizi, • QC veya kalibratörlerin yeniden enjeksiyonu, • Örneklerin uygun aralıklarda enjekte edilmemesi, 	<p>Her ne kadar ortaya konulan sorunlardan bazıları ek bilgi talep edilerek çözülebilse de, sorunların, mevcut gerekliliklere düşük seviyede bir uyum olduğu yönünde genel bir algı ile sonuçlanması durumunda Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı ile görüşölmelidir.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Farmakokinetik nedenlerle örneklerin yeniden analizi, • Kromatogramların uygunsuz manuel olarak yeniden entegrasyonuna ilişkin belirtiler. 		
<p>9. Analitik metot validasyonunun kalitesi veya geçerliliği ile ilgili endişe uyandıran herhangi bir gözlem var mı? Ör:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Çalışma örneklerinin analizinden önce biyoanalitik metodun validasyonunun tam olarak yapılmaması, • Metot validasyonu verilerinin ve kabul kriterlerinin yetersizliği, • Sunulan verilerin, açıklanan ve planlanan metodolojilerle uyumsuz olması (ör. alıkonma zamanları, kromatogram tanımlayıcıları, run sequence/order), • QC örneklerinin istatistiksel analizlerden çıkarılması. 	<p>QC örneklerinin istatistiksel analizin dışında tutulması durumunda denetim talebi yerine öncelikle tüm sonuçlar yeniden hesaplanmalıdır (veya başvuru sahibinden istenir).</p>	
<p>10. İstatistiksel analizin kalitesi veya geçerliliği ile ilgili endişe uyandıran herhangi bir gözlem var mı? Örneğin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Farmakokinetik ve istatistiksel analizler için ayrı bir raporun sunulmaması, istatistiksel yazılım çıktı dosyalarının dâhil edilmemesi, • Farmakokinetik ve istatistiksel analizler için kullanılan yazılımın uygun olmaması (ör. bilinmeyen, ticari bir kaynaktan elde edilmeyen), • Metinde sunulan özetlerin tablodaki özetlerle ve bireysel verilerle eşleşmemesi, • Cmax ve veya AUC için gerçekleşen güç değerlerinin 0.65 in altında olması ve güven sınırlarının 80-125 limitlerine %1 den az farkla yaklaşmış olması. 	<p>Her ne kadar ortaya konulan sorunlardan bazıları ek bilgi talep edilerek çözülebilsede, sorunların, mevcut gerekliliklere düşük seviyede bir uyum olduğu yönünde genel bir algı ile sonuçlanması durumunda Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı ile görüşülmelidir.</p>	

DEĞERLENDİRİCİNİN NİHAİ YORUMU