

Masukan dapat kami terima selambatlambatnya tanggal 23 September 2019 melalui email [standardterapetik@yahoo.com](mailto:standardterapetik@yahoo.com) dan [subditskko@gmail.com](mailto:subditskko@gmail.com)

RANCANGAN 19 MARET 2019 UPDATE 26 AGUSTUS 2019  
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
NOMOR ... TAHUN ...  
TENTANG  
TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa ketentuan mengenai pedoman uji bioekivalensi, tata laksana uji bioekivalensi, dan obat wajib uji ekivalensi sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.3.1818 Tahun 2005 tentang Pedoman Uji Bioekivalensi, Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.1.3682 Tahun 2005 tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi, dan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.12.11.10217 Tahun 2011 tentang Obat Wajib Uji Ekivalensi, perlu disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi terkini di bidang uji bioekivalensi;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi;

- Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
2. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1120/Menkes/Per/XII/2008 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1010/ Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat;
3. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 66 Tahun 2013 tentang Penyelenggaraan Registri Penelitian Klinik;
4. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1692) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan POM Nomor 15 Tahun 2019 tentang Perubahan atas Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat;
5. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 26 Tahun 2017 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 1745);
6. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 12 Tahun 2018 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2018 Nomor 784);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI.

BAB I  
KETENTUAN UMUM

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Uji Ekivalensi adalah uji *in vivo* dan/atau *in vitro* untuk menentukan kesetaraan keamanan, khasiat dan mutu antara obat uji dengan obat komparator.
2. Uji Bioekivalensi atau Uji Ekivalensi *in vivo* yang selanjutnya disebut Uji Bioekivalensi adalah uji bioavailabilitas atau farmakodinamik komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekivalensi antara obat uji dengan obat komparator.
3. Uji Disolusi Terbanding atau Uji Ekivalensi *in vitro* yang selanjutnya disebut Uji Disolusi Terbanding adalah uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas profil disolusi antara obat uji dengan obat komparator.
4. Obat Uji adalah obat yang akan diuji dan ditetapkan ekivalensinya terhadap obat komparator.
5. Obat Komparator adalah obat yang digunakan sebagai pembanding dalam Uji Ekivalensi untuk pembuktian ekivalensi suatu Obat Uji.
6. Obat Generik adalah obat yang memiliki komposisi zat aktif yang sama baik kualitatif maupun kuantitatif dan bentuk sediaan yang sama dengan Obat Komparator, baik dengan nama *International Nonproprietary Names* maupun dengan nama dagang.
7. Obat Generik Pertama adalah Obat Generik yang pertama didaftarkan di Indonesia dengan zat aktif sama dengan obat inovator yang disetujui di Indonesia.
8. Obat Inovator adalah obat yang pertama kali diberi Izin Edar berdasarkan data lengkap khasiat, keamanan dan mutu termasuk obat yang dilindungi paten.
9. Sentra Uji Bioekivalensi adalah tempat dilaksanakannya Uji Biokivalensi meliputi fasilitas uji klinik dan laboratorium.

10. Laboratorium adalah tempat atau fasilitas dilaksanakannya bioanalisis.
11. Cara Berlaboratorium yang Baik adalah aturan, prosedur dan praktek di Laboratorium untuk menjamin mutu data analitik yang dikeluarkan oleh sebuah kegiatan pengujian di Laboratorium.
12. Pemohon adalah industri farmasi atau ORK yang mengajukan permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi.
13. Cara Uji Klinik yang Baik yang selanjutnya disingkat CUKB adalah standar untuk desain, pelaksanaan, pencapaian, pemantauan, audit, perekaman, analisis dan pelaporan uji klinik yang memberikan jaminan bahwa data dan hasil yang dilaporkan akurat dan terpercaya, serta hak, integritas dan kerahasiaan subjek uji klinik dilindungi.
14. Protokol adalah dokumen yang menguraikan latar belakang, tujuan, desain, metodologi, pertimbangan statistik dan organisasi suatu Uji Bioekivalensi.
15. Peneliti Utama adalah seseorang yang bertanggung jawab atas pelaksanaan Uji Bioekivalensi di suatu Laboratorium.
16. Komisi Etik adalah institusi independen, yang terdiri dari profesional medik/ilmiah dan anggota non medik/non ilmiah di bidang uji klinik, yang bertanggung jawab terhadap perlindungan, hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek uji klinik.
17. Subjek adalah seseorang individu yang ikut serta dalam suatu Uji Bioekivalensi sebagai penerima produk obat yang diteliti atau sebagai kontrol dan telah menandatangani kesediaan sebagai subjek.
18. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

## BAB II PERSYARATAN

### Bagian Kesatu Umum

#### Pasal 2

Uji Bioekivalensi diajukan oleh Pemohon dalam rangka:

- a. registrasi obat; atau
- b. permintaan khusus.

#### Pasal 3

- (1) Obat Generik wajib dilakukan Uji Ekivalensi.
- (2) Obat Generik tertentu wajib dilakukan Uji Bioekivalensi.
- (3) Obat Generik tertentu sebagaimana dimaksud pada ayat (2) tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

#### Pasal 4

Obat Generik selain yang tercantum dalam Pasal 3 ayat (3) dengan kelas terapi yang sama jika berdasarkan hasil kajian diperlukan Uji Bioekivalensi, harus dilakukan Uji Bioekivalensi dan/atau Uji Disolusi Terbanding.

#### Pasal 5

Dalam hal berdasarkan pengkajian pada saat pra registrasi diperlukan Uji Bioekivalensi, terhadap Obat Generik Pertama harus dilakukan Uji Bioekivalensi.

### Bagian Kedua Obat Komparator

#### Pasal 6

- (1) Uji Ekivalensi dilakukan dengan menggunakan pembanding berupa Obat Komparator.
- (2) Obat Komparator sebagaimana dimaksud pada ayat (1)

harus merupakan Obat Inovator yang terdaftar di Indonesia.

- (3) Dalam hal Obat Inovator sebagaimana dimaksud pada ayat (2) berasal dari tempat produksi yang berbeda dengan tempat produksi Obat Inovator yang terdaftar di Indonesia, harus dilakukan Uji Disolusi Terbanding untuk membuktikan ekivalensi kedua Obat Inovator.
- (4) Dalam hal Obat Komparator sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tidak tersedia, Pemohon dapat memilih Obat Komparator dalam Pengujian Bioekivalensi dengan urutan prioritas sebagai berikut:
  - a. Obat yang telah terdaftar di negara yang tergabung dalam *International Conference on Harmonization (ICH)* dan negara asosiasinya (*associated countries*);
  - b. Obat Generik yang telah terbukti bioekivalen terhadap Obat Inovator dengan hasil paling mendekati Obat Inovator; atau
  - c. Obat yang termasuk dalam daftar prakualifikasi *World Health Organization (WHO)*.

### Bagian Ketiga

#### Sentra Uji Bioekivalensi

##### Pasal 7

- (1) Sentra Uji Bioekivalensi harus menerapkan Cara Uji Klinik yang Baik untuk fasilitas uji klinik dan Cara Berlaboratorium yang Baik untuk laboratorium
- (2) Penerapan Cara Berlaboratorium yang Baik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibuktikan dengan:
  - a. sertifikat akreditasi pemenuhan ISO/IEC 17025 sesuai dengan ruang lingkup obat yang diuji; atau
  - b. sertifikat pemenuhan Cara Berlaboratorium yang Baik yang setara.
- (3) Laboratorium yang belum memperoleh sertifikat sebagaimana dimaksud pada ayat (2) atau dalam proses resertifikasi, dapat melakukan Uji Bioekivalensi setelah mendapat pengakuan dari Kepala Badan atau otoritas negara setempat.

- (4) Pengakuan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) diberikan secara tertulis dan diterbitkan berdasarkan pertimbangan atas hasil inspeksi terhadap kompetensi Laboratorium untuk pelaksanaan Uji Bioekivalensi.

#### Pasal 8

Selain harus menerapkan Cara Berlaboratorium yang Baik sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7, sentra Uji Bioekivalensi juga harus memenuhi standar dan persyaratan sebagaimana tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

### BAB III

#### PERMOHONAN PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI BIOEKIVALENSI

##### Bagian Kesatu

##### Pengajuan Permohonan

#### Pasal 9

- (1) Pemohon dapat mengajukan permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi.
- (2) Permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diajukan secara tertulis kepada Kepala Badan menggunakan contoh Formulir UB-1 sebagaimana tercantum dalam Lampiran III yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (3) Permohonan sebagaimana dimaksud pada ayat (2) paling sedikit harus melampirkan dokumen:
  - a. protokol uji bioekivalensi;
  - b. *informed consent*;
  - c. *ethical clearance*;
  - d. sertifikat analisis Obat Uji;
  - e. sertifikat akreditasi Sentra Uji Bioekivalensi; dan
  - f. sertifikat akreditasi laboratorium klinik.

## Bagian Kedua

### Biaya

#### Pasal 10

- (1) Permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 dikenai biaya sebagai penerimaan negara bukan pajak sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (2) Seluruh biaya yang telah dibayarkan oleh Pendaftar untuk keperluan pelaksanaan permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tidak dapat ditarik kembali.

## Bagian Ketiga

### Evaluasi

#### Pasal 11

- (1) Badan POM melakukan evaluasi terhadap permohonan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (3) yang diajukan oleh Pemohon.
- (2) Badan POM dapat melibatkan Tim Ahli dalam melakukan evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1).
- (3) Tim Ahli sebagaimana dimaksud pada ayat (2) ditetapkan oleh Kepala Badan.

## Bagian Keempat

### Pemberian Keputusan

#### Pasal 12

- (1) Kepala Badan memberikan keputusan untuk permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9, paling lama 20 (dua puluh) hari kerja terhitung sejak tanggal diterimanya dokumen.
- (2) Keputusan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa:
  - a. persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi;



- b. permintaan tambahan data; atau
  - c. penolakan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi.
- (3) Persetujuan pelaksanaan uji bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a berlaku untuk jangka waktu 2 (dua) tahun sejak tanggal persetujuan.
  - (4) Dalam hal Kepala Badan memberikan keputusan berupa permintaan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b, Pemohon harus menyampaikan tambahan data paling lama 20 (dua puluh) hari kerja terhitung sejak surat keputusan diterima oleh Pemohon.
  - (5) Dalam hal Pemohon tidak dapat menyampaikan tambahan data dalam jangka sebagaimana dimaksud pada ayat (4), Pemohon dapat mengajukan perpanjangan pemenuhan tambahan data 1 (satu) kali dengan dilengkapi justifikasi dalam batas waktu 20 hari kerja.
  - (6) Permohonan perpanjangan pemenuhan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (5) disampaikan paling lambat 5 hari kerja sebelum jangka waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (4) berakhir.
  - (7) Apabila Pemohon tidak dapat menyampaikan tambahan data dalam jangka waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dan/atau ayat (5), permohonan dinyatakan batal.
  - (8) Permohonan yang dinyatakan batal sebagaimana dimaksud pada ayat (7), dapat diajukan kembali sebagai permohonan baru.

### Pasal 13

Permohonan persetujuan Pelaksanaan Uji Bioekivalensi dilakukan sesuai dengan alur permohonan Persetujuan Pelaksanaan Uji Bioekivalensi sebagaimana tercantum dalam Lampiran IV yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

BAB IV  
PELAKSANAAN UJI BIOEKIVALENSI

Pasal 14

- (1) Pelaksanaan Uji Bioekivalensi wajib mengikuti Pedoman Uji Bioekivalensi sebagaimana tercantum dalam Lampiran V yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini
- (2) Selain wajib mengikuti ketentuan pada ayat (1), pelaksanaan Uji Bioekivalensi wajib mengikuti Pedoman CUKB di Indonesia sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 15

Pelaksanaan Uji Bioekivalensi harus sesuai dengan Protokol yang disetujui oleh Kepala Badan.

Pasal 16

- (1) Pemohon wajib menyerahkan dokumen Uji Bioekivalensi yang mengalami perubahan.
- (2) Dokumen Uji Bioekivalensi yang mengalami perubahan yang berdampak terhadap hasil Uji Bioekivalensi harus mendapat persetujuan Kepala Badan.
- (3) Dokumen Uji Bioekivalensi yang mengalami perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan berdampak terhadap Subjek, harus mendapat persetujuan Komisi Etik dan Kepala Badan.

BAB V  
PENGAWASAN

Pasal 17

- (1) Dalam rangka pengawasan Uji Bioekivalensi, Kepala Badan dapat menunjuk inspektur Uji Bioekivalensi untuk melakukan inspeksi terhadap pelaksanaan Uji Bioekivalensi.

- (2) Dalam hal Uji Bioekivalensi dilakukan di luar Indonesia, inspeksi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dapat dilakukan di tempat pelaksanaan Uji Bioekivalensi.
- (3) Dalam hal tindak lanjut hasil inspeksi dinyatakan perlu adanya tindakan perbaikan, Sentra Uji Bioekivalensi wajib melakukan perbaikan dan pencegahan serta melaporkan kepada Kepala Badan dalam 20 (dua puluh) hari kerja terhitung setelah surat tindak lanjut hasil inspeksi diterbitkan.

## BAB VI

### SANKSI

#### Pasal 18

Pelanggaran terhadap ketentuan pasal 14 ayat (2), Pasal 15 (1), pasal 16 ayat (4), dalam Peraturan Badan ini dikenai sanksi administratif berupa:

- a. peringatan;
- b. peringatan keras;
- c. larangan untuk melakukan Uji Bioekivalensi paling lama 2 (dua) tahun.

#### Pasal 19

Tata cara pengenaan sanksi administratif sebagaimana dimaksud dalam Pasal 18 dilaksanakan sesuai dengan Keputusan Kepala Badan yang mengatur mengenai tindak lanjut hasil pengawasan.

## BAB V

### KETENTUAN PERALIHAN

#### Pasal 20

- (1) Permohonan Uji Bioekivalensi yang telah diajukan sebelum berlakunya Peraturan Badan ini, tetap diproses berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan

Makanan Nomor HK.00.05.1.3682 Tahun 2005 tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi.

- (2) Protokol Uji Bioekivalensi yang telah disetujui berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.3.1818 Tahun 2005 tentang Pedoman Uji Bioekivalensi, masih tetap berlaku sampai dengan tanggal berakhirnya persetujuan.

## BAB VI

### KETENTUAN PENUTUP

#### Pasal 21

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku:

1. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.3.1818 Tahun 2005 tentang Pedoman Uji Bioekivalensi;
2. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.00.05.1.3682 Tahun 2005 tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi;
3. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.12.11.10217 Tahun 2011 tentang Obat Wajib Uji Ekivalensi;

dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

#### Pasal 22

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

Agar setiap orang mengetahuinya, memerintahkan pengundangan Peraturan Badan ini dengan penempatannya dalam Berita Negara Republik Indonesia.

Ditetapkan di Jakarta  
pada tanggal

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta  
pada tanggal

DIREKTUR JENDERAL  
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN  
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA  
REPUBLIK INDONESIA,

WIDODO EKATJAHJANA  
BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN .... NOMOR

LAMPIRAN I  
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
NOMOR ... TAHUN ...  
TENTANG TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI

**DAFTAR OBAT GENERIK/GENERIK BERMEREK YANG  
MENGANDUNG ZAT AKTIF WAJIB UJI BIOEKIVALENSI**

**I. OBAT SALURAN NAPAS**

- 1) Montelukast
- 2) Salbutamol
- 3) Theophylline

**II. OBAT DIABETES**

**A. Sulfonilurea**

- 4) Glibenclamide
- 5) Gliclazide
- 6) Glimepiride
- 7) Glipizide
- 8) Gliquidone

**B. Biguanid**

- 9) Metformin

**C. Thiazolidindion**

- 10) Pioglitazone

**D. DPP-4 Inhibitor**

- 11) Linagliptin
- 12) Saxagliptin
- 13) Sitagliptin
- 14) Vildagliptin

**E. Meglitinid**

- 15) Nateglinide
- 16) Repaglinide

**III. ANTI INFLAMASI NONSTEROID**

- 17) Celecoxib
- 18) Ketoprofen
- 19) Meloxicam
- 20) Piroxicam
- 21) Tenoxicam

**IV. IMUNOSUPRESAN**

- 22) Ciclosporin
- 23) Mycophenolic acid
- 24) Tacrolimus

**V. ANTI TROMBOTIK**

- 25) Cilostazol
- 26) Clopidogrel
- 27) Ticagrelor
- 28) Warfarin

## **VI. OBAT KARDIOVASKULAR**

### **A. Antiaritmia**

- 29) Amiodarone
- 30) Disopyramide
- 31) Digoxin

### **B. Anti angina**

- 32) Isosorbide Dinitrate
- 33) Nitroglycerin

### **C. Vasodilator perifer**

- 34) Pentoxifylline

### **D. Diuretik**

- 35) Furosemide
- 36) Indapamide
- 37) Spironolactone

### **E. Beta Bloker**

- 38) Atenolol
- 39) Bisoprolol
- 40) Carvedilol
- 41) Metoprolol

### **F. Antagonis Kalsium**

- 42) Amlodipine
- 43) Diltiazem
- 44) Felodipine
- 45) Nifedipine
- 46) Nimodipine
- 47) Verapamil

### **G. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor**

- 48) Captopril
- 49) Enalapril
- 50) Lisinopril
- 51) Perindopril
- 52) Ramipril

### **H. Angiotensin Receptor Blocker**

- 53) Candesartan
- 54) Irbesartan
- 55) Losartan
- 56) Olmesartan
- 57) Telmisartan
- 58) Valsartan

### **I. Obat Penurun Kadar Lipid**

- 59) Atorvastatin
- 60) Fenofibrat
- 61) Fluvastatin
- 62) Gemfibrozil
- 63) Lovastatin
- 64) Pitavastatin
- 65) Pravastatin
- 66) Rosuvastatin
- 67) Simvastatin

## **VII. KONTRASEPSI HORMONAL SISTEMIK**

- 68) Cyproterone acetate
- 69) Desogestrel
- 70) Estradiol cypionate
- 71) Ethinylestradiol

- 72) Levonorgestrel
- 73) Lynestrenol
- 74) Medroxyprogesterone acetate

### **VIII. OBAT SALURAN KEMIH**

#### **A. Obat untuk Disfungsi Ereksi**

- 75) Sildenafil
- 76) Tadalafil
- 77) Vardenafil

#### **B. Obat untuk Hipertrofi Prostat**

- 78) Tamsulosin
- 79) Terazosin

### **IX. ANTI INFEKSI SISTEMIK**

#### **A. Antibiotik Sistemik**

- 80) Azithromycin
- 81) Cefdinir
- 82) Cefixime
- 83) Cefpodoxime
- 84) Cefuroxime
- 85) Clarithromycin
- 86) Ciprofloxacin
- 87) Doxycycline
- 88) Levofloxacin
- 89) Moxifloxacin
- 90) Minocycline
- 91) Ofloxacin

#### **B. Antimikotik Sistemik**

- 92) Fluconazole
- 93) Itraconazole
- 94) Ketoconazole
- 95) Voriconazole

#### **C. Obat Tuberculosis**

- 96) Rifampicin
- 97) Ethambutol
- 98) Isoniazid
- 99) Pyrazinamide

#### **D. Antiviral Sistemik**

- 100) Acyclovir
- 101) Didanosine
- 102) Efavirenz
- 103) Entecavir
- 104) Lamivudine
- 105) Nevirapine
- 106) Ribavirin
- 107) Stavudine
- 108) Zidovudine

#### **E. Anti Malaria**

- 109) Artemether
- 110) Artesunate
- 111) Dihydroartemisinin
- 112) Piperaquine
- 113) Primaquine



**X. OBAT OSTEOPOROSIS**

**Semua turunan Bifosfonat, antara lain:**

- 114) Alendronic acid
- 115) Clodronic acid
- 116) Risedronic acid

**XI. OBAT SISTEM SARAF PUSAT**

**A. Antiepilepsi**

- 117) Carbamazepine
- 118) Gabapentin
- 119) Levetiracetam
- 120) Phenytoin
- 121) Valproate sodium

**B. Anti Parkinson**

- 122) Levodopa
- 123) Pramipexole

**C. Antipsikotik**

- 124) Aripiprazole
- 125) Clozapine
- 126) Olanzapine
- 127) Risperidone

**D. Antiansietas**

- 128) Alprazolam
- 129) Clobazam
- 130) Diazepam

**E. Hipnotik dan Sedatif**

- 131) Zolpidem

**F. Antidepresan**

- 132) Mirtazapine

**G. Anti Demensia**

- 133) Donepezil
- 134) Memantine

**H. Psikostimulan**

- 135) Methylphenidate

**I. Lain-lain**

- 136) Pregabalin

**XII. Obat dengan bentuk sediaan lepas termodifikasi (*modified release*)**

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN II  
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
NOMOR TAHUN  
TENTANG TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI

**STANDAR SENTRA UJI BIOEKIVALENSI**

**DEFINISI**

**Bets analisis**

Bets yang diproses dan diekstraksi sebagai satu bets sampel tunggal yang dianalisis untuk pembuatan kurva kalibrasi, sampel QC dan sampel uji yang dilakukan pada hari yang sama.

**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.

Jika bioavailabilitasnya tidak memenuhi kriteria bioekivalen, maka kedua obat tersebut disebut bioinekivalen.

**Case Report Form (CRF) / Formulir Laporan Kasus (FLK)**

Dokumen dalam bentuk cetakan, optik, atau elektronik yang dirancang untuk merekam semua informasi yang dibutuhkan protokol untuk dilaporkan kepada sponsor mengenai setiap subjek uji klinik.

**Good Laboratory Practice (GLP)**

GLP adalah sistem mutu yang menjamin proses organisasi dan kondisi di mana persyaratan kesehatan dan keselamatan kerja dapat direncanakan, dilaksanakan, dipantau, dicatat, diarsipkan, dan dilaporkan dengan tepat dan benar.

**Good Clinical Practice (GCP) / Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB)** adalah suatu standar kualitas etik dan ilmiah internasional untuk mendesain, melaksanakan, mencatat dan melaporkan uji klinik yang melibatkan partisipasi subjek manusia. Mematuhi standar ini akan memberi kepastian kepada publik bahwa hak, keamanan dan kesejahteraan subjek uji klinik dilindungi, sesuai dengan prinsip yang berasal dari Deklarasi Helsinki, dan bahwa data uji klinik tersebut dapat dipercaya.

**Informed Consent / Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP)**

PSP adalah suatu proses dengan mana seorang subjek secara sukarela menegaskan kesediaannya untuk berpartisipasi dalam suatu uji klinik, setelah mendapat penjelasan mengenai seluruh aspek uji klinik yang relevan dengan keputusan subjek untuk berpartisipasi. PSP didokumentasi secara tertulis, ditandatangani, dan diberi tanggal.

### **Sentra Uji Bioekivalensi**

Sentra Uji Bioekivalensi yang selanjutnya disingkat Sentra Uji BE adalah organisasi independen yang telah mendapatkan pengakuan dan terdaftar untuk melakukan penelitian/ percobaan/ pengujian bioekivalensi untuk mendapatkan hasil yang akurat dan valid sesuai dengan tujuannya dan mengeluarkan laporan uji BE.

### **Prosedur**

Prosedur yang dimaksud adalah *Standard Operating Procedure* (SOP) atau Instruksi Kerja (IK).

### **Source Documents / Dokumen Sumber**

Dokumen, data, dan rekaman asli (misalnya rekam rumah sakit, bagan klinik dan ruang kerja, catatan laboratorium, memorandum, buku harian subjek, atau *checklist* evaluasi, rekaman penyerahan obat dari apotik, data rekaman dari peralatan otomatis, salinan atau transkrip yang disahkan setelah dipastikan sebagai salinan yang akurat, microfiche, negatif foto, mikrofilm atau media magnetik, sinar X, file subjek, dan rekaman yang disimpan di apotik, di laboratorium, dan di departemen teknik-medik yang terlibat dalam uji klinik tersebut).

### **Study plan / Rencana Studi**

Rencana studi adalah sebuah dokumen yang mendefinisikan tujuan dan desain eksperimental untuk pelaksanaan penelitian, dan termasuk amandemen. Sebuah rencana studi yang terdokumentasi dengan baik akan memudahkan proses pengembangan, persetujuan komite etik dan *regulatory*.

### **Uji Bioekivalensi**

Adalah uji bioavailabilitas komparatif yang didesain untuk membuktikan ekivalensi obat copy/generik terhadap obat komparator. Aspek klinik dan bioanalitik harus dilaksanakan di negara anggota ASEAN.

#### A. LEGALITAS

1. Sentra uji BE harus memiliki badan hukum dan izin pendirian sebagai laboratorium pengujian dari institusi yang berwenang, misalnya akte notaris/akte pendirian, surat ijin usaha perdagangan (SIUP).
2. Jika sentra uji BE merupakan bagian dari organisasi yang lebih besar, maka dalam struktur organisasi harus jelas kedudukan sentra uji BE tersebut (memiliki surat keputusan pendirian sentra uji BE sebagai laboratorium pengujian dari institusi terkait).
3. Sentra uji BE mendapatkan pengakuan dari BPOM berdasarkan pemenuhan aspek GCP dan GLP.
4. Sentra uji BE paling sedikit harus memiliki sertifikat akreditasi dari Komite Akreditasi Nasional – Badan Standardisasi Nasional (KAN-BSN) sesuai dengan ruang lingkup obat yang diuji, kecuali untuk obat tertentu yang tidak termasuk dalam ruang lingkup sertifikasi, laboratorium dapat melakukan uji BE setelah mendapat pengakuan dari Kepala BPOM.

#### B. ORGANISASI, KUALIFIKASI DAN TANGGUNG JAWAB

1. Sentra uji BE harus memiliki struktur organisasi yang menunjukkan manajemen inti dan nama-nama personil yang menjabat posisi tersebut. Struktur organisasi harus sedemikian rupa sehingga manajemen mutu dan manajemen teknis dipimpin oleh orang yang berbeda.
2. Tugas dan tanggung jawab tiap personil harus dirinci dengan jelas dalam uraian tugas atau dalam bentuk lain yang sesuai.
3. Pimpinan puncak laboratorium memiliki komitmen untuk menjalankan laboratorium sesuai dengan standar mutu yang berlaku untuk sentra uji BE dan mengembangkan laboratorium sesuai kebutuhan internal dan eksternal. Memastikan personil yang kompeten dengan jumlah memadai.
4. Manajer Mutu dan Manajer Teknis harus seorang yang memiliki kompetensi (antara lain memiliki sertifikat pelatihan Cara Uji Klinik yang Baik/CUKB) dan keterampilan manajerial, memperoleh pelatihan yang sesuai, berpengalaman praktis yang memadai sehingga dapat melaksanakan tugas secara profesional.
5. Peneliti Utama dapat merupakan personil dari sentra uji BE atau personil dari institusi lain. Peneliti utama harus mempunyai kualifikasi pendidikan, pelatihan termasuk pelatihan CUKB, pengalaman yang ditetapkan oleh ketentuan yang berlaku, dan harus memberikan bukti dokumen tersebut dalam riwayat hidup terbaru dan/ atau dokumen relevan lainnya yang diminta oleh pihak sponsor, komite etik dan/atau otoritas regulatori. Bertanggung jawab terhadap pelaksanaan uji BE yang benar.
6. *Study director* merupakan personil yang bertanggung jawab terhadap pelaksanaan bioanalisis pada suatu uji BE.
7. Dokter penanggung jawab medis merupakan personil yang bertanggung jawab terhadap keputusan medis dan mempunyai surat tanda registrasi dokter.

8. Tim peneliti merupakan semua personil yang terlibat dalam pelaksanaan uji BE dan harus memiliki kualifikasi, pelatihan, pengalaman yang sesuai dalam pelaksanaan uji BE, dan harus mengikuti pelatihan CUKB.
9. Personil Lain
  - 9.1. Petugas administrasi untuk menerima calon subyek, mencatat nama, identitas, data demografi calon subyek.
  - 9.2. Petugas pengambil darah subyek untuk pelaksanaan uji BE (bisa tenaga kontrak). Jika petugas pengambil darah adalah personil yang tidak memiliki latar belakang pendidikan yang sesuai maka yang bersangkutan harus memiliki sertifikat *phlebotomist*.
  - 9.3. Analis yang memiliki pendidikan, pelatihan dan pengalaman yang sesuai untuk pelaksanaan tugas dengan baik dan dalam jumlah yang memadai dengan kegiatan uji BE yang dilakukan.
  - 9.4. Personil yang bertugas melakukan supervisi dalam kegiatan uji BE memiliki pendidikan, pelatihan dan pengalaman yang sesuai untuk pelaksanaan tugas dengan baik.
10. Semua personil harus menjalani pemeriksaan kesehatan pada saat direkrut/sebelum dipekerjakan.
11. Pemeriksaan kesehatan personil laboratorium dilakukan secara berkala dan dikaji.
12. Harus ada rekaman setiap personil, termasuk peneliti yang dikontrak, yang mencakup antara lain riwayat pendidikan, pekerjaan, dan pelatihan.
13. Tugas dan Tanggung Jawab:
  - 13.1. Manajer Mutu

Termasuk tetapi tidak terbatas pada:

    - 13.1.1. Memastikan berjalannya Sistem Manajemen Mutu;
    - 13.1.2. Memelihara dan memperbaharui dokumen Sistem Manajemen Mutu;
    - 13.1.3. Merencanakan, melaksanakan dan mengawasi audit internal berkala sesuai dengan SOP;
    - 13.1.4. Melaporkan segera hasil audit internal secara tertulis kepada manajemen;
    - 13.1.5. Memverifikasi semua aktivitas yang dilakukan sebelum dan selama studi;
    - 13.1.6. Memverifikasi bahwa *study plan* mengandung informasi yang sesuai untuk pemenuhan prinsip-prinsip GLP;
    - 13.1.7. Memeriksa bahwa semua data studi dapat dipercaya dan tertelusur;
    - 13.1.8. Menjamin fasilitas yang dikontrak memenuhi GLP atau GCP;
    - 13.1.9. Memverifikasi laporan uji BE untuk memastikan bahwa metode, prosedur dan hasil pengamatan akurat dan lengkap, dan hasil yang dilaporkan menggambarkan data mentah pengujian;
    - 13.1.10. Melaporkan segera hasil verifikasi laporan uji BE secara tertulis kepada manajemen, jika diperlukan.
  - 13.2. Manajer Teknis
    - 13.2.1. Bertanggung jawab atas pelaksanaan teknis bioanalitik dan

- ketersediaan sumber daya aspek bioanalitik;
- 13.2.2. Bertanggung jawab dalam pelaksanaan tugas laboratorium, pengawasan proses, interpretasi dan evaluasi hasil pengujian;
  - 13.2.3. Bertanggung jawab dalam pemilihan metode analisis dan pelaksanaan validasi metode yang digunakan dalam pengujian;
  - 13.2.4. Mengkaji ulang dan mensahkan metode analisis yang digunakan dalam pengujian;
  - 13.2.5. Bertanggung jawab bahwa pemeriksaan dilakukan dengan metode yang benar dan sudah disahkan sesuai dokumen sistem mutu yang telah ditetapkan;
  - 13.2.6. Bertanggung jawab secara keseluruhan terhadap kualitas reagensia, peralatan dan instrumen yang digunakan dalam analisa laboratorium;
  - 13.2.7. Membuat dan mensahkan laporan hasil pengujian setelah data dievaluasi kebenarannya;
  - 13.2.8. Menyusun program kalibrasi alat laboratorium;
  - 13.2.9. Mengkaji dan menetapkan hasil pengujian;
  - 13.2.10. Memverifikasi semua data studi dan dapat tertelusur.
- 13.3. Peneliti Utama
- 13.3.1. Bertanggung jawab dalam penyusunan protokol dan pelaksanaan uji BE;
  - 13.3.2. Memastikan pelaksanaan uji BE sesuai dengan protokol, serta memenuhi prinsip GLP dan GCP;
  - 13.3.3. Memahami penggunaan obat uji yang benar seperti yang tercantum dalam protokol, informasi produk dan sumber informasi lainnya yang terbaru;
  - 13.3.4. Melakukan komunikasi dengan Komisi Etik;
  - 13.3.5. Menjamin bahwa seluruh informasi yang tercantum pada protokol (termasuk obat uji) telah disampaikan kepada personil yang relevan sesuai dengan tugas dan fungsinya dalam uji BE sebelum uji BE dilakukan;
  - 13.3.6. Menjamin bahwa setiap personil yang terlibat dalam uji BE telah memahami seluruh tugas dan fungsi masing-masing;
  - 13.3.7. Mendelegasikan tugas-tugas tertentu kepada personil yang relevan sesuai dengan tugas dan fungsinya dalam uji BE;
  - 13.3.8. Melaporkan adverse event dan serious adverse event;
  - 13.3.9. Bertanggung jawab terhadap laporan hasil uji BE.
- 13.4. Dokter Penanggung Jawab Medis
- 13.4.1. Melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik subyek pada waktu skrining serta rekamannya;
  - 13.4.2. Melakukan pemilihan subyek uji BE;
  - 13.4.3. Bertanggung jawab terhadap pelaksanaan pengambilan sampel biologis;
  - 13.4.4. Melakukan pemantauan dan pencatatan tanda-tanda vital dan adverse event serta serious adverse event pada waktu Uji BE;

13.4.5. Bertanggung jawab terhadap semua hal yang terkait keputusan medis serta rekamannya.

#### 13.5. *Study director*

Untuk setiap studi dapat ditunjuk seorang *study director* atau apapun namanya, dengan tugas antara lain:

13.5.1. Bertanggung jawab terhadap keseluruhan pelaksanaan aspek bioanalitik dari uji BE, termasuk tetapi tidak terbatas pada:

13.5.1.1. Menyetujui rencana studi dan setiap amendemennya dengan membubuhkan tanda tangan dan tanggal.

13.5.1.2. Memastikan bahwa tersedia rencana studi dan amendemen serta SOP untuk Tim Peneliti.

13.5.1.3. Memastikan bahwa prosedur yang ditetapkan dalam rencana studi dipatuhi, menilai dan mendokumentasikan dampak setiap penyimpangan dari rencana studi yang terkait mutu dan integritas studi, jika diperlukan mengambil tindakan korektif yang sesuai bila terdapat penyimpangan dari SOP selama studi.

13.5.1.4. Memastikan bahwa semua data mentah yang dihasilkan tercatat dan terdokumentasi.

13.5.1.5. Memastikan bahwa sistem komputerisasi yang digunakan pada studi telah tervalidasi.

13.5.1.6. Menandatangani dan memberi tanggal pada laporan akhir sebagai tanggung jawab terhadap validitas data dan pemenuhan prinsip GLP.

13.5.1.7. Memastikan pengarsipan rencana studi, laporan uji BE, data mentah dan materi pendukung setelah studi selesai (termasuk penghentian).

#### 14. Pelatihan

14.1. Sentra uji BE memberikan pelatihan yang berkesinambungan bagi seluruh personil sesuai tugas dan kebutuhan.

14.2. Tersedia program pelatihan sesuai dengan tugas dan tanggung jawab personil (misal: Peneliti Utama dan Tim peneliti harus mengikuti pelatihan CUKB).

14.3. Setiap pelatihan yang diikuti dinilai efektifitasnya, direkam dan didokumentasikan.

### C. BANGUNAN, FASILITAS DAN PERALATAN

#### 1. Umum

1.1 Bangunan dan fasilitas untuk uji BE hendaklah memiliki disain (tata letak ruangan), konstruksi dan ukuran yang memadai untuk setiap area/ ruang, serta kondisi lingkungan yang sesuai, aman bagi subyek dan dirawat dengan baik secara periodik untuk menjamin mutu pengujian, menghindari tertukarnya sampel, kontaminasi, dan mudah dibersihkan. Setiap ruangan diberi nama

sesuai fungsi. Untuk fasilitas tertentu didesinfeksi sesuai kebutuhan.

- 1.2 Peralatan harus terkalibrasi dan ditempatkan sedemikian rupa sesuai dengan penggunaannya serta mempunyai program kalibrasi. Label kalibrasi terakhir ditempel pada alat.

## 2. Fasilitas dan Peralatan Klinik

- 2.1. Ada kerjasama dengan rumah sakit/pelayanan kesehatan terdekat yang memiliki fasilitas *emergency*.

- 2.2. Semua peralatan klinik harus dipelihara atau dikalibrasi untuk menetapkan peralatan tersebut memenuhi persyaratan spesifikasi laboratorium.

- 2.3. Untuk fasilitas klinik tersedia ruangan dan peralatan seperti di bawah ini:

- 2.3.1. Ruang penerimaan subyek

Ruangan nyaman dan mudah diakses oleh subyek.

- 2.3.2. Ruang penjelasan untuk uji BE yang akan dilaksanakan.

- 2.3.3. Ruang konsultasi/ skrining subyek

- 2.3.3.1. Ruangannya hendaknya nyaman untuk melakukan *interview* subyek dan menandatangani *informed consent*.

- 2.3.3.2. Tersedia lemari terkunci untuk penyimpanan dokumen awal subyek.

- 2.3.3.3. Tersedia peralatan untuk skrining subyek seperti timbangan badan, pengukur tinggi badan, tensimeter/ spigmomanometer, stetoskop.

- 2.3.4. Ruang Prosedur

- 2.3.4.1. Terdiri dari ruang sampling dan ruang untuk tindakan jika terjadi kejadian yang tidak diinginkan.

- 2.3.4.2. Tersedia peralatan untuk sampling (seperti kursi, tabung yang mengandung antikoagulan, jarum suntik/ *canula*, dll).

- 2.3.4.3. Tersedia wadah pembuangan alat habis pakai (misal jarum suntik) sedemikian sehingga tidak terjadi kontaminasi.

- 2.3.4.4. Tersedia tempat penyimpanan obat *emergency* yang dapat dikunci dan dilengkapi dengan obat *emergency* dan kartu stok obat (mencantumkan nama obat, tanggal dan jumlah terima, tanggal dan jumlah pemakaian, sisa stok, nomor bets dan kedaluwarsa obat).

- 2.3.4.5. Tersedia oksigen yang dilengkapi canal nasal atau masker dan kartu stok untuk pengecekan oksigen.

- 2.3.4.6. Tersedia alat kejut jantung/ defibrillator, dapat dilakukan kontrak dengan pihak ketiga.

- 2.3.5. Ruang Penyimpanan Obat



- 2.3.5.1. Harus ada ruang/area terpisah untuk menerima dan menyimpan obat dan tersedia lemari terkunci yang memadai untuk penyimpanan obat.
- 2.3.5.2. Akses ke ruang ini dikendalikan untuk menghindari akses orang yang tidak berwenang.
- 2.3.5.3. Suhu dan kelembaban ruangan dikendalikan sesuai dengan kondisi yang diperlukan untuk penyimpanan obat yang dipantau menggunakan alat termohigrometer atau alat lain yang sesuai.
- 2.3.6. Ruang Dispensing Obat
  - 2.3.6.1. Dapat digabung dengan ruang penyimpanan obat.
  - 2.3.6.2. Tersedia peralatan untuk dispensing.
- 2.3.7. Ruang istirahat
  - 2.3.7.1. Tersedia ruang tidur untuk subyek yang dilengkapi dengan tempat tidur yang memadai untuk tiap subyek. Ruang tidur untuk subyek pria dan wanita harus terpisah.
  - 2.3.7.2. Tempat tidur dilengkapi *emergency button*/alat panggil yang mudah dijangkau oleh subyek.
  - 2.3.7.3. Tersedia ruang tidur untuk dokter dan perawat.
  - 2.3.7.4. Tersedia ruang rekreasi dilengkapi dengan fasilitas untuk rekreasi seperti televisi, DVD player, bahan bacaan, dll.
- 2.3.8. Jika lokasi laboratorium bioanalitik berjauhan dengan fasilitas klinik, harus tersedia area dan peralatan untuk memproses sampel (pemisahan plasma/serum) dan alat penyimpanan sementara sampel (*freezer*) dan memiliki sistem transportasi sampel dari fasilitas klinik ke laboratorium bioanalitik yang menjamin kestabilan sampel.
- 2.3.9. Tersedia ruang makan, ganti baju, kamar mandi dan toilet yang mudah diakses oleh subyek dengan jumlah yang memadai.

### 3. Fasilitas dan Peralatan Bioanalitik

- 3.1. Tersedia sumber energi/listrik, air, pencahayaan dan kondisi lingkungan yang memadai sehingga dapat menjamin mutu hasil pengujian.
- 3.2. Tersedia peralatan dan instrumen laboratorium sesuai dengan prosedur pengujian yang dilakukan untuk mencapai kinerja yang benar, misalnya alat timbang, alat ukur volume, *sentrifuge*, vortex, *freezer* untuk penyimpanan sampel biologik, *refrigerator*, lemari asam, instrumen analisis kadar obat.
- 3.3. Tersedia ruang timbang yang didesain sedemikian rupa sehingga mencegah terjadinya gangguan terhadap penimbangan. Tersedia meja tahan getaran untuk meletakkan alat timbang.
- 3.4. Tersedia ruang penyiapan sampel yang akan dianalisis.
- 3.5. Tersedia ruang instrumen yang terpisah untuk memberikan perlindungan terhadap interferensi elektris, getaran, kelembaban

yang berlebihan serta pengaruh luar lain atau, bila perlu dilakukan isolasi untuk instrumen tertentu seperti generator nitrogen untuk LCMS/MS.

- 3.6. Tersedia area dan fasilitas yang memadai untuk penyimpanan bahan kimia beracun dan bahan kimia mudah terbakar.
- 3.7. Tersedia sarana yang sesuai dan aman untuk penyimpanan sementara limbah yang akan dibuang.
- 3.8. Tersedia daftar dan kode identifikasi/nomor identitas peralatan utama yang dimiliki.
- 3.9. Alat yang rusak atau dalam perawatan diberi penandaan yang jelas.
- 3.10. *Shower* dan pencuci mata darurat tersedia di dekat area kerja laboratorium.
- 3.11. Tersedia fasilitas yang sesuai untuk penyimpanan sampel biologis, baku pembanding dan pereaksi dilengkapi dengan pelabelan yang sesuai.

#### 4. Fasilitas Pengarsipan

- 4.1. Tersedia ruang yang aman dilengkapi lemari yang memadai dan tahan api untuk mengamankan dan penyimpanan dokumen uji BE, sehingga dokumen terhindar dari kehilangan atau kerusakan serta tertata rapi atau tersedia pihak ketiga/fasilitas yang dikontrak untuk pengarsipan.
- 4.2. Akses ke ruang tersebut harus terkendali dan terbatas hanya untuk petugas yang berwenang untuk pengendalian dokumen.
- 4.3. Tersedia prosedur pengaturan peminjaman dan catatan peminjaman.
- 4.4. Tersedia pengendalian binatang pengerat dan hama.

#### 5. Fasilitas Penunjang

- 5.1. Akses ke laboratorium dikendalikan untuk mencegah masuknya orang yang tidak berkepentingan.
- 5.2. Tersedia telepon, *e-mail* dan mesin faksimili untuk menjamin kemudahan komunikasi dan mesin fotokopi untuk melakukan aktivitas yang diperlukan.
- 5.3. Sistem Komputer
  - 5.3.1. Tersedia sejumlah komputer yang dilengkapi *printer* dengan kapasitas/memori yang memadai, agar personil mampu *entry* data, penanganan data, perhitungan dan penyusunan laporan uji BE. Tersedia program *software* yang sesuai untuk penggunaan.
  - 5.3.2. Akses ke komputer yang berisikan informasi atau data terkait uji BE dikendalikan (misalnya dengan penggunaan *password*), dan hanya personil tertentu yang dapat mengakses.
  - 5.3.3. Tersedia sistem manajemen data:
    - 5.3.3.1 Tersedia prosedur proses *entry* data termasuk *transfer data* (dari FLK dan data analitik ke sistem komputer untuk analisis parameter farmakokinetik dan statistik) dan verifikasi/validasi data.

5.3.3.2 Perubahan data yang dientri harus dilakukan hanya oleh orang yang ditunjuk.

5.3.3.3 Perubahan data yang dilakukan harus didokumentasikan.

5.3.4. Tersedia *back up* data, tersimpan ditempat yang aman dan terpisah dari tempat penyimpanan data asli.

5.3.5. Perangkat lunak yang digunakan harus divalidasi.

5.4. Tersedia penunjuk arah keluar laboratorium dan alat pemadam kebakaran jika terjadi kebakaran.

5.5. Tersedia genset untuk mengantisipasi mati listrik.

5.6. Tersedia ruang *meeting* staf.

#### D. REKRUTMEN SUBYEK

1. Perekrutan subyek uji BE yang dilakukan melalui iklan/pengumuman harus mendapat persetujuan Komite Etik.
2. Calon subyek diberi penjelasan (informasi untuk subyek) dan diberi waktu yang cukup untuk mempelajarinya sebelum memutuskan keikutsertaannya dalam uji BE.
3. Calon subyek menandatangani *informed consent* (Persetujuan Setelah Penjelasan/PSP) setelah protokol disetujui oleh Komite Etik dan BPOM.
4. Skrining dilakukan setelah calon subyek menandatangani *informed consent*.
5. Informasi calon subyek yang dapat diikutsertakan dalam uji BE dimasukkan ke dalam *database* subyek secara elektronik untuk mendata nama asli, inisial, tanggal lahir, data demografi subyek, dan tanggal keikutsertaan studi sebelumnya.

#### E. PENGELOLAAN OBAT UJI DAN OBAT KOMPARATOR

1. Akses terkontrol terhadap obat uji dan obat komparator untuk penerimaan dan pengeluaran.
2. Obat uji maupun obat komparator harus dikemas sesuai dengan stabilitasnya dan diberi label yang sesuai.
3. Obat disimpan tersusun rapi untuk tiap studi dan sesuai kondisi penyimpanan.
4. Tersedia Catatan Pengiriman dan Penerimaan obat uji, obat komparator, dan material lain, jika ada. Catatan tersebut memuat tanggal, jumlah pengiriman dan penerimaan obat, nomor bets, kondisi obat, tanggal kedaluwarsa, kode yang diberikan (*assigned code*) pada obat dan subyek studi (jika ada), serta nomor studi.
5. Tersedia sertifikat analisis obat uji, laporan hasil pengujian kadar dan pemerian obat komparator.
6. Dilakukan pencatatan pemantauan suhu dan kelembaban ruangan (atau suhu *refrigerator*, *freezer* jika ada).
7. Tersedia kartu stok obat/ rekaman yang mencantumkan nama obat, bentuk sediaan, kekuatan, no bets, tanggal kedaluwarsa, kondisi penyimpanan, jumlah yang diterima, jumlah yang disiapkan untuk uji BE/ yang diberikan pada subyek, jumlah obat yang dimusnahkan dan sisa obat.

8. Tersedia dokumen randomisasi dan *breaking code*.
9. Tersedia dokumen akuntabilitas obat uji dan obat komparator:
  - 9.1. Tersedia catatan tanggal dan jumlah obat yang diberikan kepada subyek dan dikembalikan ke sponsor, identifikasi penerima (kode subyek uji BE atau orang yang berwenang dari pihak sponsor). Catatan ini juga harus berisi nomor bets, tanggal kadaluwarsa dan *assigned code* dan subyek studi.
  - 9.2. Tersedia dokumen tentang *relabeling* (jika ada).
  - 9.3. Tersedia dokumen pemusnahan obat uji dan obat komparator.

## F. PENGUMPULAN DAN PENANGANAN SAMPEL BIOLOGIK

1. Pengumpulan Sampel
  - 1.1. Setiap tabung sampel diberi label yang menunjukkan nomor protokol, kode subyek, periode uji BE dan waktu pengambilan sampel.
  - 1.2. Tabung yang digunakan mengandung antikoagulan yang sama dengan saat validasi metoda bioanalitik.
  - 1.3. Tersedia jadwal pengambilan sampel biologik tiap subyek yang mencantumkan: tanggal, waktu/jam pemberian obat, jam pengambilan sampel biologik, penanggung jawab, petugas pengambilan sampel biologik (darah atau urin).
  - 1.4. Tersedia *log book* dan prosedur penanganan sampel sampai dengan pengiriman ke laboratorium bioanalitik.
2. Pengiriman dan penerimaan sampel
  - 2.1. Akses terbatas dan terkontrol untuk pengiriman dan penerimaan sampel.
  - 2.2. Tersedia dokumen/catatan berkaitan dengan pengiriman atau penerimaan sampel yang akan diperiksa. Dokumen/Catatan berupa: bukti pengiriman atau penerimaan sampel (tanggal dan jam pengiriman/penerimaan sampel); tanda tangan pengirim/penerima; daftar sampel yang diterima untuk setiap pengiriman; kondisi (suhu) pengiriman; kondisi sampel pada saat penerimaan; abnormalitas (hemolisis, volume sampel kurang); stabilitas sampel, personil yang menerima; riwayat integritas sampel (waktu penyimpanan dan kondisi sebelum transportasi); lama transportasi.
  - 2.3. Tersedia sistem penerimaan sampel di luar hari/ jam kerja.
3. Penyimpanan sampel
  - 3.1. Akses untuk penyimpanan dan pengeluaran sampel harus terbatas dan terkontrol.
  - 3.2. Sampel disimpan dalam tabung yang diberi label dan selama penyimpanan dipisahkan untuk tiap studi untuk mencegah risiko kehilangan dan tertukarnya sampel.
  - 3.3. Tersedia contoh pertinggal (*retain sample*) yang disimpan minimal sesuai dengan data stabilitas jangka panjangnya.
  - 3.4. Tersedia dokumentasi siklus beku/cair sampel, jika ada.
  - 3.5. Tersedia catatan tanggal pemusnahan atau pengembalian sampel, jika ada.

- 3.6. Tersedia catatan penyimpanan sampel plasma/serum/urin yang mencakup tanggal penyimpanan, jumlah sampel per studi, lokasi penyimpanan (jika lab memiliki lebih dari 1 tempat penyimpanan), identitas sampel yang disimpan, tanggal pengambilan sampel dan keterangan penggunaan.
- 3.7. Tersedia alat dan catatan pemantauan suhu *freezer* yang dilakukan setiap hari.
- 3.8. Tersedia sistem *alarm* atau *monitoring* sistem yang memadai untuk pemantauan suhu *freezer*.

#### G. ANALISIS SAMPEL

1. Analisis sampel harus dilakukan di laboratorium yang kompeten dan terakreditasi sesuai dengan ruang lingkup obat yang diuji, kecuali untuk obat tertentu yang tidak termasuk dalam ruang lingkup sertifikasi, laboratorium dapat melakukan uji BE setelah mendapat pengakuan dari Kepala BPOM.
2. Analisis sampel yang dikontrakkan misalnya karena kapasitas sentra uji BE yang tidak memadai, harus dicantumkan pada protokol uji BE dan diinformasikan kepada sponsor.
3. Jika analisis sampel dikontrakkan karena kerusakan alat atau kejadian luar biasa (misalnya bencana alam, kebakaran), maka dicantumkan dalam laporan uji BE sebagai deviasi protokol.
4. Prosedur/protokol metode penetapan kadar analit harus divalidasi dengan lengkap.
  - 4.1. Tersedia protokol validasi dan amandemen;
  - 4.2. Tersedia dokumentasi yang memadai dari semua kegiatan validasi;
  - 4.3. Tersedia baku pembanding
    - 4.3.1. Baku pembanding primer harus dilengkapi sertifikat analisis.
    - 4.3.2. Baku pembanding sekunder dapat dipakai dengan syarat ada sertifikat analisis dan jika perlu kadarnya ditetapkan kembali dengan mengacu kepada baku pembanding primer dan dilakukan pemeriksaan berkala untuk menjamin penggunaannya yang benar.
    - 4.3.3. Pada label baku pembanding harus dicantumkan nama senyawa, kadar, tanggal pembuatan (baku pembanding sekunder), tanggal kedaluwarsa (jika ada), dan kondisi penyimpanan.
    - 4.3.4. Untuk pembanding primer dilengkapi dengan tanggal pertama kali tutup wadah dibuka.
    - 4.3.5. Semua baku pembanding harus disimpan dan ditangani secara tepat agar tidak berpengaruh terhadap mutu.
  - 4.4. Parameter utama validasi sebagai berikut:
    - 4.4.1. Selektivitas/spesifisitas
    - 4.4.2. *Carry over*;
    - 4.4.3. LoQ (1/20 C<sub>max</sub> terkecil);
    - 4.4.4. Linearitas/fungsi respon;
    - 4.4.5. Akurasi (*within run* dan *between run*);
    - 4.4.6. Presisi (*within run* dan *between run*);

- 4.4.7. Efek pengenceran (jika ada);
  - 4.4.8. Efek matriks (dalam hal metode spektrometri massa);
  - 4.4.9. Stabilitas (larutan stok, sampel pada suhu kamar, siklus beku-cair, jangka panjang, stabilitas di dalam autosampler); sampel yang telah diekstraksi sebelum injeksi (jika ada);
  - 4.4.10. Efek antikoagulan (jika antikoagulan yang digunakan untuk validasi metoda berbeda dengan antikoagulan yang akan digunakan untuk mengumpulkan sampel biologik cukup dilakukan validasi parsial yaitu selektivitas, presisi dan akurasi *within run*) dan dilaporkan dalam laporan validasi sebagai efek antikoagulan.
- 4.5. Parameter tambahan (jika perlu):
- Recovery*
- Recovery* analit merupakan respon detektor yang diperoleh dari jumlah analit yang ditambahkan dan diekstraksi dari matriks biologis dibandingkan dengan respon detektor yang diperoleh dari kadar baku murni. *Recovery* menunjukkan efisiensi ekstraksi dari suatu metode analisis dalam batas variasi tertentu. *Recovery* tidak perlu 100% tetapi *recovery* analit dan baku internal harus konsisten dan reproduisibel.
- 4.6. Tersedia laporan validasi lengkap disertai dengan kromatogram.
  - 4.7. Tersedia prosedur untuk melakukan integrasi luas puncak kromatogram, termasuk prosedur integrasi manual (jika ada).
5. Pengujian ulang *incurred samples*
- Mengevaluasi akurasi dari *incurred samples* dengan pengujian ulang pada hari yang berbeda.
6. Urutan peletakan sampel selama ekstraksi dan pada *autosampler* dalam satu *run* harus tercantum dalam prosedur.
7. Pereaksi
- 7.1. Pereaksi yang dibuat di laboratorium harus mengikuti prosedur tertulis dan diberi label yang sesuai.
  - 7.2. Pada label dicantumkan nama pereaksi, kadar, tanggal pembuatan, batas waktu penggunaan dan kondisi penyimpanan. Label ditandatangani/diparaf dan dibubuhi tanggal oleh petugas yang membuat pereaksi tersebut.
  - 7.3. Pereaksi disimpan pada kondisi penyimpanan yang sesuai dan digunakan sebelum batas waktu kedaluwarsa.
  - 7.4. Pereaksi yang digunakan harus tertelusur.
8. Penetapan kadar
- 8.1. Tersedia internal standar (jika tidak memungkinkan, diberikan justifikasi).
  - 8.2. Tersedia catatan nomor, tanggal dan *sequence run* analisis.
  - 8.3. Kesesuaian analisis *sequence run*.
  - 8.4. Tersedia kriteria penerimaan *run* dan *audit trail*
  - 8.5. Tersedia kurva kalibrasi yang dibuat untuk setiap bets analisis sampel yang diuji.

- 8.5.1. Jumlah titik dan rentang kurva kalibrasi harus mencukupi sesuai ketentuan yang tercantum dalam pedoman validasi metode bioanalitik.
- 8.5.2. Tersedia catatan tanggal dan kondisi penyiapan larutan stok, larutan kerja, larutan untuk pembuatan kurva kalibrasi, akurasi perhitungan dari kadar nominal, kondisi penyimpanan dan tanggal kedaluwarsa larutan stok.
- 8.5.3. Tersedia kriteria penerimaan dan penolakan untuk kurva kalibrasi.
- 8.6. Tersedia sampel kontrol (*QC sample*) yang dibuat untuk setiap betas analisis sampel yang diuji.
  - 8.6.1. Jumlah sampel kontrol harus mencukupi sesuai ketentuan yang tercantum dalam pedoman validasi metode bioanalitik.
  - 8.6.2. Tersedia catatan tanggal dan kondisi penyiapan sampel kontrol dan jumlah aliquot yang disiapkan untuk setiap sampel, akurasi perhitungan dari kadar nominal, kondisi penyimpanan dan tanggal kedaluwarsa sampel kontrol.
  - 8.6.3. Tersedia kriteria penerimaan dan penolakan untuk sampel kontrol.
- 8.7. Tersedia prosedur analisis ulang yang mencantumkan kriteria analisis ulang dan pemilihan hasil yang harus dilaporkan.
- 8.8. Semua kegiatan analisis, kelengkapan laporan analisis (termasuk kromatogram tiap subyek tiap periode uji BE) dan perhitungan kadar harus didokumentasikan.
- 8.9. Data hasil analisis harus diperiksa oleh personil yang berwenang sebelum hasil tersebut diluluskan atau ditolak
9. Laboratorium harus mempunyai kriteria penerimaan dan penolakan hasil analisis sampel.

#### H. FARMAKOKINETIK DAN ANALISIS STATISTIK

1. Tersedia personil yang mampu melakukan analisis farmakokinetik dan statistik.
2. Tersedia prosedur perhitungan parameter farmakokinetik dan analisis statistik.
3. Tersedia sistem komputerisasi untuk perhitungan parameter farmakokinetik dan analisis statistik.
4. Perangkat lunak yang digunakan untuk analisis data harus tervalidasi
5. Dilakukan verifikasi data mentah dengan hasil perhitungan parameter farmakokinetik dan laporan uji BE.

#### I. DOKUMEN UJI BE

1. *Study Plan*
  - 1.1. Tersedia sebelum memulai studi.
  - 1.2. Disetujui (dengan tanggal dan tanda tangan) oleh peneliti utama, bisa didelegasikan ke manajer teknis atau *study director*.
2. *Investigator File*
  - 2.1. Sebelum pelaksanaan uji BE, tersedia:
    - 2.1.1. Informasi obat uji dan obat komparator

- 2.1.2. Protokol uji BE dan amandemen (jika ada)
- 2.1.3. Informasi tertulis yang diberikan pada subyek, formulir persetujuan setelah penjelasan (*Informed consent*), iklan/pengumuman perekrutan subyek (jika ada)
- 2.1.4. Asuransi (jika ada) atau pernyataan sponsor yang memberikan kompensasi bagi subyek yang mengalami kejadian yang tidak diinginkan atau cedera selama uji BE
- 2.1.5. Perjanjian yang ditandatangani antara pihak-pihak yang terlibat, terdiri dari:
  - 2.1.5.1. Peneliti/institusi/sentra uji BE dan sponsor
  - 2.1.5.2. Peneliti/institusi dan sentra uji BE (bila peneliti berasal dari luar sentra uji BE)
  - 2.1.5.3. Sentra uji BE dengan laboratorium klinik untuk skrining (jika ada)
  - 2.1.5.4. Sentra uji BE dengan rumahsakit/fasilitas pelayanan kesehatan terdekat untuk penanganan darurat subyek
  - 2.1.5.5. Sentra uji BE dengan rumah sakit untuk aspek klinik (jika ada)
  - 2.1.5.6. Sentra uji BE dengan sentra uji BE lain untuk penetapan kadar analit (jika ada)
  - 2.1.5.7. Sentra uji BE dengan pihak ketiga untuk pengolahan limbah
  - 2.1.5.8. Sentra uji BE dengan pihak ketiga untuk pengarsipan (jika ada)
  - 2.1.5.9. Pernyataan peneliti dan sponsor (di atas materai) bahwa pedoman CUKB diikuti
  - 2.1.5.10. Persetujuan dari Komisi Etik
  - 2.1.5.11. Daftar hadir anggota Komisi Etik yang membahas protokol tersebut
- 2.1.6. Persetujuan pelaksanaan uji BE dari Badan POM
- 2.1.7. Format Formulir Laporan Kasus (FLK)/ *Case Report Form* (CRF).
- 2.1.8. *Curriculum Vitae* dan/atau dokumen relevan lain yang membuktikan kualifikasi peneliti dan peneliti pembantu untuk melaksanakan uji BE dan/atau memberikan supervisi medik kepada subyek (termasuk sertifikat pelatihan CUKB untuk peneliti utama).
- 2.1.9. Nilai/kisaran normal untuk pemeriksaan medik/laboratorium yang termasuk dalam protokol.
- 2.1.10. Bukti kompetensi laboratorium klinik untuk pemeriksaan medik/laboratorium calon subyek dengan sertifikat akreditasi (ISO/IEC 15189).
- 2.1.11. Contoh label yang akan dilekatkan pada wadah obat yang diteliti (obat uji dan obat komparator) setelah dilakukan randomisasi.
- 2.1.12. Instruksi perlakuan terhadap obat yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan uji BE (jika tidak dimasukkan



- dalam protokol atau informasi obat) untuk menjamin identitas, stabilitas, dan akuntabilitas obat yang diteliti.
- 2.1.13. Dokumen pengiriman obat yang diteliti dan bahan-bahan yang berkaitan dengan uji BE mencakup informasi: tanggal pengiriman, nomor batch, cara pengiriman termasuk wadah yang digunakan, jumlah obat, identitas pengirim dan penerima.
  - 2.1.14. Sertifikat analisis obat uji yang mencakup nama obat, bentuk sediaan, komposisi zat aktif, kekuatan obat, nomor bets, tanggal produksi, kedaluwarsa, persyaratan dan hasil pemeriksaan antara lain pemerian, identifikasi, kadar, ukuran bets dan keseragaman sediaan (jika perlu).
  - 2.1.15. Laporan hasil pengujian obat komparator mencakup nama obat, bentuk sediaan, komposisi zat aktif, kekuatan obat, nomor bets, tanggal produksi, tanggal kedaluwarsa, persyaratan dan hasil pemeriksaan antara lain pemerian, identifikasi, dan kadar zat aktif.
  - 2.1.16. Protokol dan laporan hasil uji disolusi terbanding.
  - 2.1.17. Rekaman randomisasi subyek uji BE.
  - 2.1.18. Dokumentasi perubahan terhadap butir I.1. (jika ada)
  - 2.1.19. CV peneliti dan/atau peneliti pembantu yang baru atau penggantian peneliti, dicantumkan dalam laporan uji BE sebagai deviasi protokol (jika ada).
- 2.2. Selama pelaksanaan uji BE
- 2.2.1. Laporan kunjungan monitoring oleh monitor dari sponsor atau CRO yang ditunjuk.
  - 2.2.2. Dokumentasi komunikasi yang relevan selain kunjungan monitor ke tempat uji BE (surat-surat, notulen rapat, catatan pembicaraan telepon), administrasi uji BE, pelaksanaan uji BE, dan pelaporan kejadian yang tidak diinginkan.
  - 2.2.3. Formulir persetujuan subyek setelah penjelasan yang telah ditandatangani (*informed consent*).
  - 2.2.4. *Subject screening log* (daftar skrining subyek). Berisikan nama subyek, inisial, tempat tanggal lahir, alamat, nomor telepon, tinggi badan, berat badan, BMI, tanggal penandatanganan *informed consent*, tanggal skrining, hasil pemeriksaan medik/laboratorium (lampiran) dan kesimpulan (diisi *enrolled/rejected* dan alasannya).
  - 2.2.5. *Subject enrollment log* (daftar subyek yang mengikuti uji BE). Berisikan nama, inisial, tanggal *informed consent*, dan tanggal skrining.
  - 2.2.6. Daftar Kode Identifikasi Subyek, berisikan nama, inisial dan kode subyek. Dapat digabung dengan *subject enrollment log*.
  - 2.2.7. *Delegation sheet log* mencakup: nama, inisial, kualifikasi, tanggung jawab, paraf dan tanda tangan tim peneliti.
  - 2.2.8. Dokumentasi Formulir Laporan Kasus (FLK)/*Case report Form* (CRF) dan perubahannya.

- 2.2.9. Pemberitahuan tertulis dari Peneliti kepada Sponsor/Sentra uji BE tentang kejadian tidak diinginkan yang serius dalam waktu 24 jam, kepada Komisi Etik dalam waktu 3 x 24 jam.
- 2.2.10. Pemberitahuan tertulis dari Sponsor dan/atau Peneliti kepada Badan POM tentang efek samping obat yang serius dalam waktu 15 hari kalender.
- 2.2.11. Catatan penyimpanan sampel biologik: identitas sampel yang disimpan, tanggal pengambilan sampel, tanggal penyimpanan, jumlah sampel per studi, lokasi penyimpanan (jika sentra uji BE memiliki lebih dari 1 tempat penyimpanan), dan keterangan penggunaan.
- 2.3. Setelah uji BE selesai
  - 2.3.1. Pertanggungjawaban obat uji BE meliputi informasi jumlah obat yang diterima di sentra uji BE; diberikan kepada subyek, dan sisanya disimpan sampai waktu pemusnahan.
  - 2.3.2. Kode identifikasi semua subyek
  - 2.3.3. Dokumentasi alokasi pemberian obat dan pembukaan kode randomisasi untuk uji BE.
  - 2.3.4. Sertifikat/surat keterangan audit (jika ada).
  - 2.3.5. Dokumentasi pemusnahan obat uji BE.
  - 2.3.6. Laporan uji BE, mengikuti format laporan uji BE BPOM/ASEAN.
3. Tersedia Formulir Laporan Kasus (FLK)/ *Case Report Form* (CRF)  
Mencakup:
  - 3.1. *Cover*: Judul studi, nomor studi, nomor/kode/inisial subyek, nama sponsor, nama sentra uji BE, nama peneliti utama.
  - 3.2. Data demografi subyek (usia, jenis kelamin, tinggi dan berat badan, BMI).
  - 3.3. Tanda vital (tekanan darah, frekuensi denyut nadi dan pernapasan, serta temperatur tubuh), tanggal pemeriksaan fisik, tanggal skrining, dan tanggal keikutsertaan pada studi sebelumnya.
  - 3.4. Riwayat penyakit sebelumnya dan tanggal pemeriksaan.
  - 3.5. Kriteria inklusi dan kriteria eksklusi sesuai protokol.
  - 3.6. Hasil pemeriksaan medik/laboratorium (misalnya: elektrokardiografi, hematologi rutin, kimia darah, HIV, HBsAg, HCV, urinalisis, penyalahgunaan obat, *alcohol breath test* dan lain-lain sesuai studi BE yang dilakukan), tanda tangan analis dan penanggung jawab laboratorium klinik (dapat berupa lampiran).
  - 3.7. Jam pemberian obat (periode I dan periode II).
  - 3.8. Jam pengambilan sampel darah (periode I dan periode II).
  - 3.9. Tanda/gejala selama pemberian obat (periode I dan periode II).
  - 3.10. Daftar kejadian tidak diinginkan, penyebab dan keparahan pada saat monitoring subyek (periode I dan periode II).
  - 3.11. Kejadian tidak diinginkan yang serius.
  - 3.12. Reaksi obat tidak diinginkan yang serius.
  - 3.13. Pengobatan yang diberikan selama studi selain obat yang diuji.

- 3.14. Pernyataan peneliti bahwa CRF telah diisi dengan benar yang dilengkapi tanda tangan dan tanggal.
- 3.15. Catatan yang dapat dianggap dokumen sumber (*source document*).
- 3.16. *Database* subyek.
- 3.17. *Database* subyek secara elektronik pada sentra uji BE, mencantumkan nama lengkap, inisial, nomor kartu identitas kependudukan, alamat, data demografi subyek, dan tanggal keikutsertaan dalam studi klinik sebelumnya, tanggal donor darah terakhir dan kehilangan darah cukup banyak ( $\geq 300$  ml).

#### J. SISTEM MANAJEMEN MUTU

1. Tersedia sistem jaminan mutu yang diterapkan di laboratorium;
2. Tersedia prosedur yang valid dan mudah diakses, antara lain:
  - 2.1. Penyusunan dan revisi dokumen mutu;
  - 2.2. Penyusunan dan kaji protokol;
  - 2.3. Amandemen protokol;
  - 2.4. Pencatatan dan pelaporan deviasi/penyimpangan protokol;
  - 2.5. Penyusunan kontrak/perjanjian laboratorium dengan sponsor; laboratorium dengan laboratorium klinik;
  - 2.6. Penyusunan *informed consent*;
  - 2.7. Permintaan persetujuan form *informed consent*;
  - 2.8. Prosedur pemilihan dan penggantian peneliti; Berisi informasi kriteria pemilihan peneliti.
  - 2.9. Mendapatkan persetujuan dari KE dan regulatori;
  - 2.10. Rekrutmen subyek;
  - 2.11. Skrining subyek;
  - 2.12. Penyusunan dan pengisian *identification log*, *skrining log* dan *enrollment log*;
  - 2.13. Penerimaan dan pengelolaan obat;
  - 2.14. Penyiapan/dispensing dan pemberian obat;
  - 2.15. Perencanaan, penyiapan makanan standar;
  - 2.16. Penyimpanan obat;
  - 2.17. Pemusnahan obat;
  - 2.18. Randomisasi;
  - 2.19. Pengambilan darah;
  - 2.20. Pengambilan urin;
  - 2.21. Pemisahan plasma;
  - 2.22. Transfer plasma ke laboratorium bioanalitik;
  - 2.23. Penanganan sampel biologik;
  - 2.24. Pemilihan metoda bioanalitik;
  - 2.25. Pemilihan baku pembanding;
  - 2.26. Metoda bioanalitik;
  - 2.27. Validasi metoda bioanalitik (protokol);
  - 2.28. Penetapan kadar analit;
  - 2.29. Penerimaan dan penolakan data (standar/kurva kalibrasi, sampel QC, pengukuran sampel);
  - 2.30. Reanalisis sampel;
  - 2.31. Pembukaan kode randomisasi;

- 2.32. Pengidentifikasian subyek (Jika lebih dari satu uji BE dilaksanakan bersamaan);
- 2.33. Pengamatan/monitoring tanda Vital Subyek;
- 2.34. Pertolongan *emergency* subyek;
- 2.35. Penanganan subyek *drop out*;
- 2.36. Penyusunan, *review* dan pengisian Formulir laporan kasus (FLK);
- 2.37. Monitoring, pencatatan dan pelaporan KTD;
- 2.38. Monitoring oleh sponsor;
- 2.39. Pemantauan suhu dan kelembaban ruangan;
- 2.40. Pembersihan dan desinfeksi area klinik dan area bioanalitik;
- 2.41. Perhitungan parameter farmakokinetik;
- 2.42. Analisis statistik;
- 2.43. Pelaporan hasil uji BE;
- 2.44. Pelaporan kejadian tidak diinginkan serius dan tidak serius;
- 2.45. Kualifikasi peralatan;
- 2.46. Pemakaian dan pemeliharaan setiap peralatan;
- 2.47. Pengadaan perbekalan dan pemilihan suplier
- 2.48. Audit internal;
- 2.49. Kaji ulang manajemen;
- 2.50. Pengarsipan;
- 2.51. Akses ke ruang pengarsipan;
3. Tersedia instruksi kerja untuk penanganan dan penyimpanan obat uji dan obat komparator, serta material lain jika ada, misal pelarut yang digunakan untuk melarutkan sediaan.
4. Dokumen mutu disosialisasikan, dipahami dan diterapkan oleh setiap personil laboratorium serta tersedia di tempat dimana dokumen digunakan.
5. Dokumen mutu dikaji secara periodik dan jika perlu diperbaharui.
6. Rekaman yang berkaitan dengan seluruh aktivitas laboratorium didokumentasikan dan disimpan dengan baik (contoh: rekaman validasi MA, data subyek, catatan perubahan/modifikasi/revisi MA, catatan penggunaan alat, riwayat alat).
7. Audit internal
  - 7.1. Audit internal dilakukan secara independen dan rinci serta rutin minimal 1 tahun sekali.
  - 7.2. Tersedia jadwal dan rencana pelaksanaan audit.
  - 7.3. Tersedia daftar periksa audit internal yang mencakup semua unsur CUKB dan GLP.
  - 7.4. Tim audit internal

Manajemen membentuk tim audit internal yang paling sedikit terdiri dari 3 (tiga) anggota yang kompeten dan memahami CUKB dan GLP. Anggota tim dapat dibentuk dari dalam atau dari luar sentra uji BE. Tiap anggota independen dalam melakukan inspeksi dan evaluasi.
  - 7.5. Laporan audit internal

Laporan dibuat setelah audit internal selesai dilaksanakan dan segera disampaikan kepada manajemen puncak. Laporan mencakup:

    - 7.5.1. hasil audit internal;

- 7.5.2. evaluasi serta kesimpulan; dan
- 7.5.3. saran tindakan perbaikan.
- 7.6. Semua ketidaksesuaian yang ditemukan ditindak lanjuti dengan investigasi akar penyebab permasalahan kemudian diikuti dengan tindakan perbaikan dan tindakan pencegahan (CAPA) jika memungkinkan.
- 7.7. Rekaman/catatan audit internal didokumentasikan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN III  
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
NOMOR ... TAHUN ...  
TENTANG TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI

Formulir UB -1

Kepada Yth:

Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI

Jln. Percetakan Negara No. 23

JAKARTA

Permohonan Persetujuan Pelaksanaan Uji Bioekivalensi

(1) INFORMASI UMUM

(2) Judul Uji Bioekivalensi:

(3) Nomor Protokol dan tanggal (sesuai tanggal persetujuan akhir  
Protokol):

(4) Tujuan Uji Bioekivalensi:

(5) Desain studi:

(6) Jumlah Subjek:

(7) Jumlah waktu Pengambilan Subjek:

(8) Protokol uji Bioekivalensi dilengkapi Persetujuan Setelah  
Penjelasan (*informed consent*)

Ya

Tidak

(9) Tanggal Mulai dan Berakhir Tiap Phase Uji Klinik

(10) INFORMASI LABORATORIUM

Nama dan Alamat Laboratorium Tempat Uji Bioekivalensi
Peneliti:
Fasilitas Klinik (Nama dan alamat):
Laboratorium Klinik (Nama dan Alamat):
Laboratorium Analitik (Nama dan Alamat):
Institusi yang melakukan Analisa Farmakokinetik/Statistik (Nama dan Alamat):

(11) INFORMASI OBAT UJI

(12) Nama Generik:
(13) Nama Dagang:
(14) Nama Kimia:
(15) Kelas Farmakologi:
(16) Bentuk Sediaan dan Kekuatan Obat:
(17) Kemasan:
(18) Cara pemberian:
(19) Tanggal Kedaluwarsa:
(20) Nomor <i>Batch</i> :
(21) Sertifikat Analisa:

(22) Sertifikat CPOB:

(23) Nama dan alamat produsen:

(24) INFORMASI OBAT KOMPARATOR

Merupakan obat:  impor  lokal

(25) Nama Generik:

(26) Nama Dagang:

(27) Nama Kimia:

(28) Kelas Farmakologi:

(29) Bentuk Sediaan dan Kekuatan Obat:

(30) Kemasan:

(31) Cara Pemberian:

(32) Tanggal Kedaluwarsa:

(33) Nomor Batch:

(34) Sertifikat Analisa:

(35) Sertifikat CPOB:

(36) Nama dan Alamat Produsen:

(37) Nama dan Alamat Importir:



(38) INFORMASI PENDAFTAR ATAU PEMEGANG IZIN EDAR

(39) Nama dan Alamat:
(40) Penanggung Jawab yang Mewakili Pendaftar atau Pemegang Izin Edar (Nama dan Nomor Telepon):

(41) PERSETUJUAN KOMISI ETIK

Kesimpulan Kaji Etik (terlampir)
Persetujuan Komisi Etik (terlampir) (42) Nomor & tanggal persetujuan:  (43) Nama & alamat Institusi:

(44) PERNYATAAN PENELITI

Saya/kami akan memenuhi ketentuan yang tercantum dalam Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor .....tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi dan Pedoman Uji Klinik yang Baik dalam Pelaksanaan Uji Bioekivalensi.

(materai)

\_\_\_\_\_

Tanda tangan

\_\_\_\_\_

Nama (tulisan balok)

\_\_\_\_\_

Tanggal

(45) PERNYATAAN PENDAFTAR

(46) Kami akan memenuhi ketentuan-ketentuan yang diatur dalam Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman CUKB termasuk Tata Laksana Uji Bioekivalensi.

(47) Kami menyatakan bahwa informasi yang diserahkan adalah benar dan tepat pada tanggal penyerahan berkas.

(48) Kami akan menginformasikan kepada Komisi Ilmiah, Komisi Etik, Kepala Badan setiap perubahan informasi yang terjadi.

(49) Kami akan memberikan jaminan terhadap klaim yang terjadi berkaitan dengan terjadinya cedera atau kematian yang terjadi dalam pelaksanaan Uji Bioekivalensi.

(materai)

\_\_\_\_\_

Tanda tangan

\_\_\_\_\_

Nama (tulisan balok)

\_\_\_\_\_

Tanggal

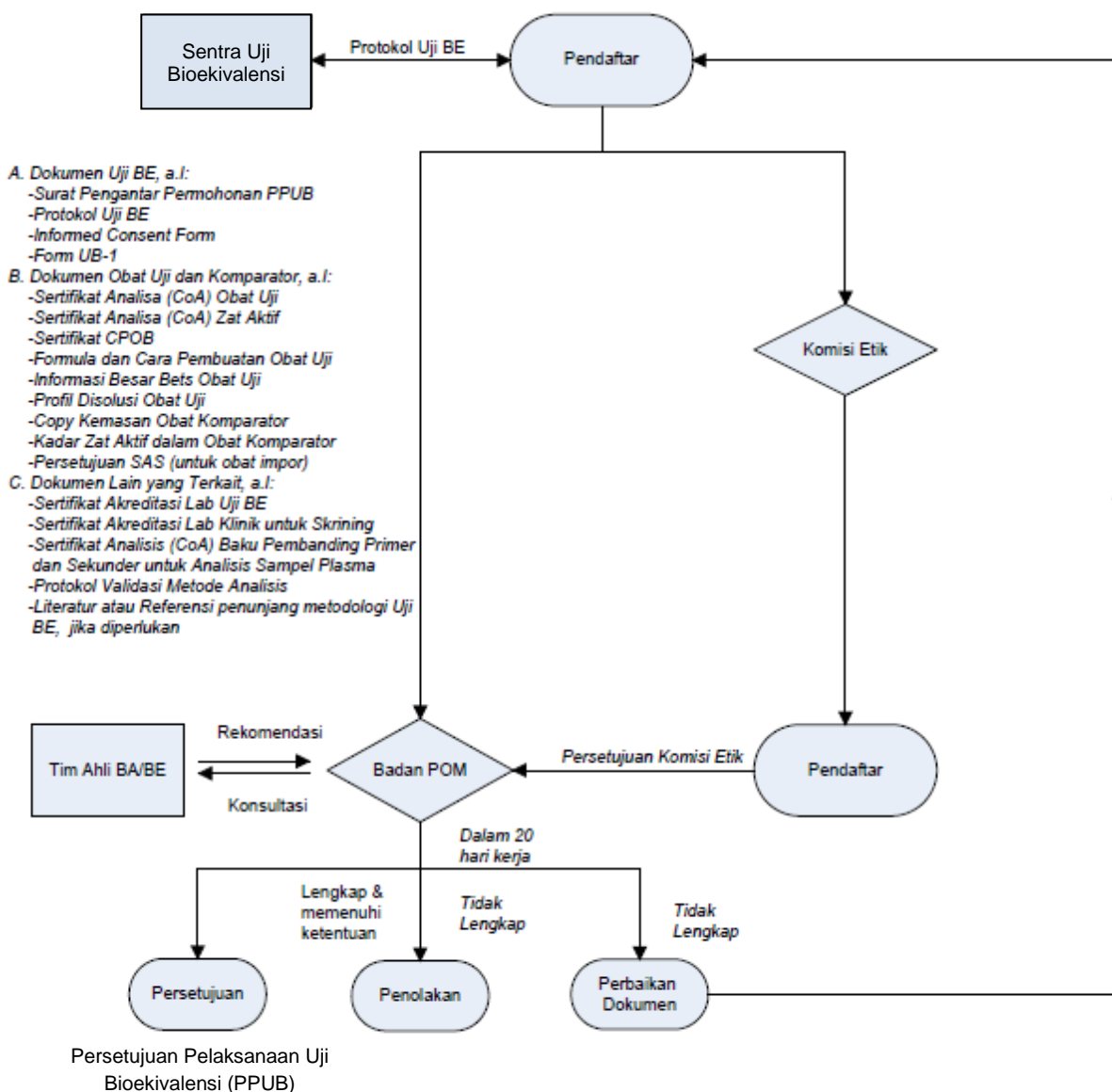
(50) PROTOKOL (Terlampir)

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN IV  
 PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
 NOMOR ... TAHUN ...  
 TENTANG TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI

**ALUR PERMOHONAN PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI BIOEKIVALENSI**



LAMPIRAN V  
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
NOMOR ... TAHUN ...  
TENTANG TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI

**PEDOMAN UJI BIOEKIVALENSI**

**1. PENDAHULUAN**

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) berkewajiban untuk menilai semua obat sebelum dipasarkan, memberikan izin pemasaran, dan selanjutnya melakukan pengawasan terhadap obat tersebut setelah dipasarkan untuk memberikan jaminan kepada masyarakat bahwa obat tersebut memenuhi standar efikasi, keamanan dan mutu yang dibutuhkan.

Untuk obat yang mengandung zat aktif berupa zat kimia baru (*new chemical entity* = NCE) perlu dilakukan penilaian terhadap efikasi, keamanan dan mutu secara lengkap. NCE yang dipatenkan oleh pabrik penemunya disebut juga obat inovator. Obat copy/generik cukup dilengkapi dengan standar mutu antara lain data bioekivalensi (BE) dengan obat komparator (*reference product*) yang merupakan baku mutu.

**2. TUJUAN**

**2.1. Umum**

Untuk menjamin efikasi, keamanan dan mutu obat yang beredar.

**2.2. Khusus**

2.2.1. Untuk menjamin obat copy yang mendapat izin edar bioekivalen dengan obat komparatornya.

2.2.2. Untuk menentukan bioavailabilitas komparatif obat uji dengan formulasi/bentuk sediaan yang berbeda.

**3. DEFINISI**

**3.1. Bioavailabilitas (ketersediaan hayati)**

Persentase dan kecepatan zat aktif atau *active moiety* dalam suatu sediaan obat yang mencapai/tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh/aktif setelah pemberian obat tersebut, diukur dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin.

**Bioavailabilitas absolut:** jika dibandingkan dengan sediaan intravena yang bioavailabilitasnya 100%.

**Bioavailabilitas relatif:** jika dibandingkan dengan sediaan bukan intravena.

**3.2. Ekivalensi farmasetik**

Dua obat mempunyai ekivalensi farmasetik jika keduanya mengandung zat aktif yang sama dalam jumlah yang sama dan bentuk sediaan yang sama.

### **3.3. Alternatif farmasetik**

Dua obat merupakan alternatif farmasetik jika keduanya mengandung *active moiety* yang sama tetapi berbeda dalam bentuk kimia (garam, ester, eter, isomer, campuran isomer, kompleks atau derivat) atau bentuk sediaan atau kekuatan.

### **3.4. 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.

Jika bioavailabilitasnya tidak memenuhi kriteria bioekivalen maka kedua obat tersebut disebut bioinekivalen.

### **3.5. Ekivalensi terapeutik**

Dua obat mempunyai ekivalensi terapeutik jika keduanya mempunyai ekivalensi farmasetik atau merupakan alternatif farmasetik dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan menghasilkan efikasi klinik dan keamanan yang sebanding.

### **3.6. Obat komparator**

Obat komparator adalah produk farmasi yang akan digantikan oleh obat copy dalam praktek klinik. Obat komparator umumnya adalah produk inovator dengan efikasi, keamanan dan mutu yang sudah terjamin.

### **3.7. Obat copy**

Obat copy adalah obat yang mengandung zat aktif dengan komposisi, kekuatan, bentuk sediaan, rute pemberian, indikasi dan posologi yang sama dengan obat komparator yang sudah disetujui.

### **3.8. Akurasi**

Kedekatan nilai yang diukur terhadap nilai sebenarnya di bawah kondisi tertentu. Hal ini kadang-kadang disebut *trueness*.

### **3.9. Enansiomer**

Pasangan stereoisomer yang merupakan bayangan cermin satu terhadap yang lain.

### **3.10. *Incurred samples***

Sampel uji dari subyek atau hewan yang telah diberi obat uji.

### **3.11. *Incurred Samples Reanalysis***

Analisis dari sebagian *incurred samples* untuk menentukan apakah hasil analisis awal reproduibel.

### **3.12. Lower Limit of Quantification (LLOQ)**

Kadar analit paling rendah dalam sampel yang dapat dikuantifikasi/diukur dengan akurasi dan presisi yang dapat diterima. LLOQ dipertimbangkan sebagai standar kalibrasi yang paling rendah. Sinyal analit sampel LLOQ harus minimal 5 kali sinyal sampel blanko. LLOQ harus disesuaikan dengan kadar yang diharapkan dan tujuan studi. Sebagai contoh, untuk uji BE LLOQ tidak boleh lebih besar dari 5%  $C_{max}$ . Sedangkan LLOQ yang demikian rendah mungkin tidak diperlukan untuk meneliti uji farmakokinetik.

### **3.13. Outlier data**

Data subyek untuk satu atau lebih pengukuran bioavailabilitas yang bertentangan dengan data terkait subyek tersebut dan/atau untuk seluruh subyek lainnya pada suatu uji BE. Karena uji BE umumnya menggunakan desain menyilang, jenis subyek *outlier* yang paling penting adalah *within-subject outlier* (penyimpangan intra-subyek), yaitu ketika satu subyek atau beberapa subyek lainnya berbeda dari seluruh subyek dalam hal perbandingan T-R intra-subyek.

### **3.14. Pivotal study**

Suatu studi sangat penting yang didesain dan dilaksanakan untuk mendapatkan bukti efikasi dan keamanan obat yang bermakna secara statistik sebagaimana diperlukan untuk mendapat persetujuan registrasi.

Uji klinik yang digunakan untuk mendukung efikasi obat.

### **3.15. Presisi**

Presisi metode analitik menggambarkan kedekatan hasil-hasil pengukuran berulang suatu analit.

### **3.16. Sampel standar**

Rentang kadar dimana analit yang akan diukur harus ditentukan dalam metode bioanalitik, berdasarkan evaluasi sampel standar aktual dalam rentang tersebut, termasuk variasi statistiknya. Rentang ini menentukan kurva standar.

### **3.17. Upper Limit of Quantification (ULOQ)**

Jumlah tertinggi analit dalam sampel yang dapat ditentukan secara kuantitatif dengan presisi dan akurasi yang telah ditetapkan.

## **4. KRITERIA UNTUK UJI EKIVALENSI**

### **4.1. Obat yang memerlukan uji ekivalensi *in vivo***

Uji ekivalensi *in vivo* dapat berupa studi farmakokinetik, studi farmakodinamik, atau uji klinik komparatif. Dokumentasi ekivalensi *in vivo* diperlukan jika ada risiko bahwa perbedaan bioavailabilitas dapat menyebabkan inekivalensi terapi.

- 4.1.1. Obat oral lepas cepat yang bekerja sistemik yang memenuhi satu atau lebih kriteria berikut ini:
  - a. batas keamanan/indeks terapi yang sempit; kurva dosis-respons yang curam, misal: digoksin, antiaritmia, antikoagulan, obat-obat sitostatik, litium, fenitoin, siklosporin, sulfonilurea, teofilin;
  - b. obat-obat untuk kondisi yang serius yang memerlukan respons terapi yang pasti (*critical use drugs*), misal: antituberkulosis, antiretroviral, antimalaria, antibakteri, antihipertensi, antiangina, obat gagal jantung, antiepilepsi, antiasma;
  - c. terbukti ada masalah bioavailabilitas atau bioinekivalensi dengan obat yang bersangkutan atau obat-obat dengan struktur kimia atau formulasi yang mirip (tidak berhubungan dengan masalah disolusi), misal:
    - absorpsi bervariasi atau tidak lengkap;
    - eliminasi presistemik yang tinggi;
    - farmakokinetik nonlinear;
    - sifat-sifat fisiokimia yang tidak menguntungkan (misal: kelarutan rendah, permeabilitas rendah, tidak stabil, dsb.);
  - d. excipien dan proses pembuatannya diketahui mempengaruhi bioekivalensi.
- 4.1.2. Obat non-oral dan non-parenteral yang didesain untuk bekerja sistemik, misal: sediaan transdermal, supositoria, permen karet nikotin, gel testosteron dan kontraseptif bawah kulit.
- 4.1.3. Obat lepas lambat atau termodifikasi yang bekerja sistemik.
- 4.1.4. Obat kombinasi tetap untuk bekerja sistemik, yang paling sedikit salah satu zat aktifnya memerlukan studi *in vivo*.
- 4.1.5. Obat bukan larutan untuk penggunaan non-sistemik (oral, nasal, okular, dermal, rektal, vaginal, atau bentuk sediaan lainnya) dan dimaksudkan untuk bekerja lokal (tidak untuk diabsorpsi sistemik). Untuk obat demikian, bioekivalensi harus ditunjukkan dengan studi klinik atau farmakodinamik, dermatofarmakokinetik komparatif dan/atau studi *in vitro*. Pada kasus-kasus tertentu, pengukuran kadar obat dalam darah masih diperlukan dengan alasan keamanan untuk melihat adanya absorpsi yang tidak diinginkan.
- 4.1.6. Dalam hal 4.1.1. s/d 4.1.4, pengukuran kadar obat dalam plasma versus waktu biasanya cukup untuk membuktikan efikasi dan keamanan. Jika tidak, studi klinik atau farmakodinamik dapat digunakan untuk membuktikan ekivalensi.

#### **4.2. Obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding)**

- 4.2.1. Obat yang tidak memerlukan studi ekivalensi *in vivo* (tidak termasuk butir 4.1).
- 4.2.2. Obat copy yang hanya berbeda kekuatan dan mempunyai sifat farmakokinetik yang linier, jika uji bioekivalensi telah dilakukan



sedikitnya pada salah satu kekuatan (biasanya kekuatan tertinggi, kecuali untuk alasan keamanan dipilih kekuatan yang lebih rendah); uji disolusi terbanding dapat diterima untuk kekuatan yang lebih rendah berdasarkan perbandingan profil disolusi dengan ketentuan sebagai berikut:

a. Tablet lepas cepat

Obat copy dengan kekuatan berbeda, yang dibuat oleh produsen obat yang sama di tempat produksi yang sama, jika:

- i. semua kekuatan mempunyai proporsi zat aktif dan zat tambahan yang sama;
- ii. zat aktif sangat poten, yaitu jumlah zat aktif dalam sediaan relatif rendah (sampai 10 mg per satuan dosis), dengan jenis dan jumlah zat tambahan yang sama untuk semua kekuatan;
- iii. untuk jumlah zat aktif yang lebih besar, jumlah zat pengisi (*filler*) dapat dikurangi tetapi jenis dan jumlah zat tambahan (eksipien) lainnya harus persis sama.

Untuk semua ketentuan butir i, ii dan iii, uji disolusi pada 3 medium dengan pH yang berbeda, yaitu pH 1,2; 4,5 dan 6,8, kecuali ada justifikasi, dibandingkan dengan kekuatan obat yang formulanya sudah terbukti BE menunjukkan profil disolusi yang mirip ( $f_2 \geq 50$ ) untuk semua kekuatan pada ketiga pH tersebut.

b. Tablet/kapsul lepas tunda

Seperti ketentuan pada 4.2.2. butir a (tablet lepas cepat), uji disolusi dilakukan pada media asam (pH 1,2) selama 2 jam dilanjutkan dengan disolusi pada media dengan pH 6,8 atau menggunakan metode disolusi lain yang sesuai.

Waktu pengambilan sampel dalam media dapar pH 6,8 dianjurkan pada: 10, 15, 20, 30, 45, 60 menit setelah 2 jam dalam media asam.

c. Kapsul berisi granul lepas lambat

Untuk kapsul berisi granul lepas lambat, yang perbedaan kekuatannya ditunjukkan dengan jumlah granul yang mengandung zat aktif maka perbandingan profil uji disolusi ( $f_2 \geq 50$ ) cukup dilakukan pada satu kondisi uji yang direkomendasi.

d. Tablet lepas lambat

Untuk obat uji dalam bentuk sediaan tablet lepas lambat yang sama tetapi berbeda kekuatan, mempunyai proporsi zat aktif dan inaktif yang sama dan mempunyai mekanisme pelepasan obat yang sama, maka kekuatan yang lebih rendah tidak memerlukan studi ekivalensi *in vivo* jika menunjukkan profil disolusi yang mirip,  $f_2 \geq 50$ , dalam 3 medium dengan pH yang berbeda (antara pH 1,2 dan 7,5) dengan metode uji yang direkomendasi.

4.2.3. Obat oral lepas cepat dengan mengacu pada sistem klasifikasi biofarmasetik (*Biopharmaceutic Classification System* = BCS) zat aktif, profil disolusi dan karakteristik disolusi obat.

BCS dari zat aktif :

- Kelas 1: kelarutan dalam air tinggi, permeabilitas dalam usus tinggi
- Kelas 2: kelarutan dalam air rendah, permeabilitas dalam usus tinggi
- Kelas 3: kelarutan dalam air tinggi, permeabilitas dalam usus rendah
- Kelas 4: kelarutan dalam air rendah, permeabilitas dalam usus rendah

- Kelarutan dalam air tinggi (dari zat aktif) :

Jika dosis tertinggi yang direkomendasi WHO (jika terdapat dalam Daftar Obat Esensial WHO) atau kekuatan dosis tertinggi (yang ada di pasar) dari obat larut dalam  $\leq 250$  ml media air pada kisaran pH 1,2 s/d 6,8 pada suhu  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Penentuan kelarutan pada setiap pH harus dilakukan minimal triplo.

- Permeabilitas dalam usus tinggi (dari zat aktif) :

Jika absorpsi pada manusia  $\geq 85\%$  dibandingkan dosis intravena dari pembandingnya.

Profil disolusi (dari obat)

- Uji disolusi terbanding dilakukan dengan menggunakan metode *basket* pada 100 rpm atau metode *paddle* pada 50 rpm pada 3 pH yang berbeda, umumnya pada pH 1,2 (larutan HCl), pH 4,5 (bufer asetat) dan pH 6,8 (bufer fosfat).
- Waktu-waktu pengambilan sampel yang dianjurkan untuk obat lepas cepat: 10, 15, 20, 30, 45 dan 60 menit.
- Digunakan obat minimal 12 unit dosis.
- Profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan  $f_2$  yang dihitung dengan persamaan berikut:

$$f_2 = 50 \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

$R_t$  = persentase kumulatif rata-rata obat yang larut pada setiap waktu sampling dari obat komparator ( $R = \text{reference}$ )

$T_t$  = persentase kumulatif rata-rata obat yang larut pada setiap waktu sampling dari obat uji ( $T = \text{test}$ )

$n$  = jumlah titik sampling

- Nilai  $f_2$  50 atau lebih besar (50-100) menunjukkan ekivalensi kedua kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk.
- Jika obat copy dan obat komparator memiliki disolusi yang sangat cepat ( $>85\%$  melarut dalam waktu  $\leq 15$  menit dalam

medium dengan metode uji yang dianjurkan), pada medium tersebut  $f_2$  tidak perlu dihitung.

Karakteristik disolusi (dari obat lepas cepat):

– disolusi sangat cepat:

Jika  $\geq 85\%$  dari jumlah zat aktif yang tertera di label melarut dalam waktu  $\leq 15$  menit dengan menggunakan alat *basket* pada 100 rpm atau alat *paddle* pada 50 rpm (atau 75 rpm jika terjadi *coning*) dalam volume  $\leq 900$  ml.

– disolusi cepat:

Sama dengan diatas tetapi dalam waktu 30 menit.

Berdasarkan sistem klasifikasi tersebut di atas, obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding) adalah:

a. Obat dengan zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan permeabilitas dalam usus yang tinggi (BCS kelas 1), serta:

- obat memiliki zat aktif dengan disolusi yang sangat cepat pada 3 media disolusi dengan pH yang berbeda, atau
- obat memiliki zat aktif dengan disolusi yang cepat dan profil disolusinya mirip dengan obat komparator pada 3 media disolusi dengan pH yang berbeda ( $f_2 \geq 50$ ).

b. Obat dengan zat aktif memiliki permeabilitas dalam usus yang tinggi tetapi kelarutan dalam air yang rendah (kelarutan dalam air tinggi hanya pada pH 6,8, BCS kelas 2 asam lemah), serta:

- obat memiliki zat aktif dengan disolusi yang cepat pada pH 6,8 dan
- obat memiliki zat aktif dengan profil disolusi yang mirip dengan obat komparator pada pH 1,2; 4,5 dan 6,8. Juga berlaku jika disolusi  $< 10\%$  pada salah satu pH.

c. Obat dengan zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi tetapi permeabilitas dalam usus yang rendah (BCS kelas 3) serta:

- obat memiliki zat aktif dengan disolusi yang sangat cepat pada pH 1,2; 4,5 dan 6,8 dan
- obat tidak mengandung zat inaktif yang diketahui mengubah motilitas dan/atau permeabilitas saluran cerna.

Ketentuan tersebut diatas tidak berlaku untuk hal-hal berikut ini:

- Sediaan obat yang mengandung zat aktif dengan indeks terapi sempit.
- Bentuk sediaan yang dirancang untuk diabsorpsi dari rongga mulut (*oral cavity*).
- Sediaan obat yang mengandung eksipien yang dapat mempengaruhi absorpsi zat aktif, misal: sorbitol, manitol, natrium lauril sulfat dan surfaktan lainnya.

### **4.3. Obat yang tidak memerlukan uji ekivalensi**

- 4.3.1. Obat copy untuk penggunaan intravena sebagai larutan dalam air yang mengandung zat aktif yang sama dalam kadar molar yang sama dengan obat komparator.
- 4.3.2. Obat copy untuk penggunaan parenteral yang lain (misal: intramuskular, subkutan) sebagai larutan dalam air dan mengandung zat aktif yang sama dalam kadar molar yang sama dan eksipien yang sama atau mirip (*similar*) dalam kadar yang sebanding seperti dalam obat komparator. Eksipien tertentu (misal: bufer, pengawet, antioksidan) boleh berbeda asalkan perubahan eksipien ini diperkirakan tidak mempengaruhi keamanan dan/atau efikasi obat tersebut.
- 4.3.3. Obat copy berupa larutan untuk penggunaan oral (termasuk sirop, eliksir, tingtur atau bentuk larutan lain tetapi bukan suspensi), yang mengandung zat aktif dalam kadar molar yang sama dengan obat komparator, dan hanya mengandung eksipien yang diketahui tidak mempunyai efek terhadap transit atau permeabilitas dalam saluran cerna dan dengan demikian terhadap absorpsi atau stabilitas zat aktif dalam saluran cerna.
- 4.3.4. Obat copy berupa bubuk untuk dilarutkan dan larutannya memenuhi kriteria 4.3.1, 4.3.2, atau 4.3.3. tersebut diatas.
- 4.3.5. Obat copy berupa gas.
- 4.3.6. Obat copy berupa sediaan obat mata atau telinga sebagai larutan dalam air dan mengandung zat (-zat) aktif yang sama dalam kadar molar yang sama dan eksipien yang praktis sama dalam kadar yang sebanding. Eksipien tertentu (misal: pengawet, bufer, zat untuk menyesuaikan tonisitas atau zat pengental) boleh berbeda asalkan penggunaan eksipien ini diperkirakan tidak mempengaruhi keamanan dan/atau efikasi obat tersebut.
- 4.3.7. Obat copy berupa sediaan obat topikal sebagai larutan dalam air dan mengandung zat (-zat) aktif yang sama dalam kadar molar yang sama dan eksipien yang praktis sama dalam kadar yang sebanding.
- 4.3.8. Obat copy berupa larutan untuk aerosol, berupa inhalasi nebulizer atau semprot hidung, yang digunakan dengan atau tanpa alat yang praktis sama, sebagai larutan dalam air dan mengandung zat (-zat) aktif yang sama dalam kadar yang sama dan eksipien yang praktis sama dalam kadar yang sebanding. Obat tersebut boleh memasukkan eksipien lain asalkan penggunaannya diperkirakan tidak akan mempengaruhi keamanan dan/atau efikasi obat tersebut.

Untuk ketentuan 4.3.6, 4.3.7 atau 4.3.8 tersebut di atas, pemohon harus menunjukkan bahwa eksipien dalam obat copy-nya praktis sama dan dalam kadar yang sebanding dengan obat komparatornya. Jika informasi mengenai obat komparator ini tidak dapat diberikan oleh pemohon dan Badan POM tidak memiliki data ini, pemohon harus melakukan studi yang sesuai untuk menunjukkan bahwa perbedaan dalam eksipien ini tidak mempengaruhi keamanan dan/atau efikasi obat tersebut.

## **5. DESAIN DAN PELAKSANAAN UJI BIOEKIVALENSI**

Uji BE adalah studi bioavailabilitas (BA) atau farmakodinamik komparatif atau uji klinik komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekivalensi antara obat copy dengan obat komparator.

Caranya dengan membandingkan profil kadar obat dalam darah/ urin atau profil farmakodinamik atau hasil uji klinik antara obat yang dibandingkan pada subyek manusia. Oleh karena itu, desain dan pelaksanaan uji BE harus mengikuti Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB), termasuk harus lolos Kaji Etik dan mendapat *informed consent* dari setiap subyek sebelum dilakukan seleksi.

### **5.1. Kaji Etik**

Oleh karena studi BA/BE dilakukan pada subyek manusia (suatu uji klinik) maka protokol studi harus lolos kaji etik setempat.

### **5.2. Persetujuan Pelaksanaan Uji BE**

Sebelum pelaksanaan uji BE, protokol Uji BE harus mendapat persetujuan dari Badan POM terlebih dahulu.

### **5.3. Desain**

Studi biasanya dilakukan pada subyek yang sama (dengan desain menyilang) untuk menghilangkan variasi biologik antar subyek (karena setiap subyek menjadi kontrolnya sendiri), hal ini sangat memperkecil jumlah subyek yang dibutuhkan. Jadi untuk membandingkan 2 obat, dilakukan studi menyilang *2-way* (2 periode untuk pemberian 2 obat pada setiap subyek).

Pemberian obat pada periode yang pertama harus dilakukan secara acak agar efek urutan pemberian obat (*sequence effect*) maupun efek waktu (*period effect*), bila ada, dibuat seimbang.

Kedua perlakuan dipisahkan oleh periode *washout* yang cukup untuk eliminasi obat yang pertama kali diberikan (biasanya lebih dari 5 kali waktu paruh terminal dari obat atau metabolit yang diukur).

Jika obat mempunyai kecepatan eliminasi yang sangat bervariasi antar subyek, periode *washout* yang lebih lama diperlukan untuk memperhitungkan kecepatan eliminasi yang lebih rendah pada beberapa subyek. Karena itu, untuk obat dengan waktu paruh eliminasi yang sangat panjang, dapat dipertimbangkan penggunaan desain 2 kelompok paralel.

#### **5.3.1. Studi 2 tahap**

Uji BE dapat dilakukan dua tahap jika studi tahap 1 memenuhi kriteria BE tetapi dari data CV intrasubyek  $AUC_t$  jumlah subyek belum memadai maka dilanjutkan studi tahap 2. Hasil dari kedua studi tersebut digabung untuk analisis akhir. Analisis data studi

tahap 1 harus diperlakukan sebagai analisis interim dan analisis gabungan menggunakan CI 94,12%.

Tahap 1 jumlah subyek minimal 12 orang.

Jumlah subyek studi tahap 2 merupakan kekurangan dari total jumlah subyek yang sesuai dengan CV intrasubyek  $AUC_t$  yang diperoleh pada studi tahap 1. Jika hasil studi menunjukkan bioekivalen tetapi kekurangan jumlah subyek <6 orang, studi tahap 2 tidak diperlukan. Jika kekurangan subyek  $\geq 6$  orang, studi tahap 2 harus dilakukan dengan jumlah subyek minimal 12 orang.

Obat uji dan obat komparator yang digunakan harus dari betas yang sama.

### 5.3.2. Studi Farmakokinetik

Studi farmakokinetik umumnya menggunakan dosis tunggal namun dapat dilakukan studi dalam keadaan *steady-state* untuk:

- obat dengan kinetik non-linear (eliminasi bergantung pada dosis atau mengalami kejenuhan pada dosis terapi), misal: difenilhidantoin, fluoksetin, paroksetin;
- obat dengan kinetik yang bergantung pada waktu pemberian obat (kronofarmakologi), misal: kortikosteroid, siklosporin, teofilin;
- beberapa bentuk sediaan lepas lambat/ terkendali. Untuk bentuk sediaan ini, studi dosis tunggal lebih sensitif untuk membuktikan tujuan utama uji BE (pelepasan zat aktif dari obat ke dalam sirkulasi sistemik), karena itu studi keadaan *steady state* umumnya tidak dianjurkan, bahkan jika kinetiknya nonlinear sekalipun.

dapat dipertimbangkan untuk:

- obat dengan kadar plasma atau kecepatan eliminasi intrasubyek yang sangat bervariasi sehingga tidak memungkinkan untuk menunjukkan bioekivalensi dengan studi dosis tunggal, sekalipun pada jumlah subyek yang cukup banyak, dan variasi ini berkurang pada keadaan *steady state*;
- obat yang metode penetapan kadarnya dalam plasma tidak sensitif untuk mengukur kadarnya dalam plasma pada pemberian dosis tunggal (sebagai alternatif dari penggunaan metode penetapan kadar yang lebih sensitif), misal loratadin.

Pada studi keadaan *steady state*, jadwal pemberian obat harus mengikuti aturan dosis lazim yang dianjurkan. Pada studi ini, menurunnya kadar obat yang pertama kali diberikan terjadi bersamaan dengan meningkatnya kadar obat yang kedua, sehingga periode *washout* dapat diperpendek menjadi sedikitnya 3 kali waktu paruh eliminasi obat.

### 5.3.3. Studi Farmakodinamik

Studi farmakodinamik tidak dianjurkan untuk obat oral yang bekerja sistemik (zat aktif diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik) dan kadarnya dapat diukur untuk uji BE secara farmakokinetik. Hal ini karena variabilitas parameter farmakodinamik selalu lebih besar dibandingkan variabilitas parameter farmakokinetik. Selain

itu, parameter farmakodinamik seringkali mengandung efek plasebo yang menambah variabilitas. Dengan demikian diperlukan jumlah subyek yang sangat besar untuk mencapai *power* yang cukup secara statistik.

Uji BE secara farmakodinamik pada manusia diperlukan jika:

- a. Analisis kuantitatif zat aktif dan/atau metabolitnya dalam plasma atau urin tidak dapat dilakukan dengan cukup akurat dan sensitif.
- b. Pengukuran kadar zat aktifnya tidak dapat digunakan sebagai *endpoint* pengganti (*surrogate endpoint*) untuk membuktikan efikasi dan keamanan obat yang bersangkutan.
- c. Obat didesain untuk bekerja lokal, yakni obat yang diberikan topikal dan bentuk inhalasi.

Studi farmakodinamik harus dilakukan secara ketat seperti studi farmakokinetik dan mengikuti prinsip Cara Uji Klinik yang Baik dan Cara Berlaboratorium yang Baik.

Persyaratan berikut harus diikuti untuk pembuktian BE secara farmakodinamik:

- Subyek harus diseleksi sebelum studi untuk mengeluarkan *non-responder*. Kriteria untuk membedakan *responder* dan *non-responder* harus disebutkan dalam protokol.
- Jika terjadi efek plasebo yang penting, harus ditambahkan fase ketiga dengan plasebo dalam desain studi *cross-over* atau dilakukan dengan desain *latin square*.
- Jika digunakan desain menyilang, kondisi *baseline* harus reproduibel. Jika tidak mungkin, harus digunakan kelompok paralel dengan *baseline* yang sebanding.
- Respon yang diukur harus efek farmakologi atau efek terapi yang relevan dengan efikasi dan/atau keamanan yang diminta/didaftarkan.
- Metode pengukuran harus divalidasi untuk spesifisitas, akurasi, presisi, dan reproduibilitas.
- Obat uji atau obat komparator tidak boleh menggunakan dosis yang menghasilkan respon maksimal, karena tidak mungkin untuk mendeteksi perbedaan antar formulasi dalam dosis yang memberikan efek maksimal atau hampir maksimal. Penelitian hubungan dosis-respons merupakan bagian desain yang perlu dilakukan.
- Respon harus diukur secara kuantitatif, lebih baik dengan rancangan tersamar ganda, dan direkam dengan suatu alat yang menghasilkan dan merekam hasil pengukuran berulang sebagai hasil efek farmakodinamik, yang menggantikan pengukuran kadar obat dalam plasma. Jika pengukuran demikian tidak memungkinkan, rekaman VAS (*Visual Analogue Scales*) yang berupa skala numerik dapat digunakan.

Jika data berupa pengukuran kualitatif (kategorikal), perlu dilakukan analisis statistik yang sesuai.

Jika data berupa skala numerik, intensitas kerja obat terhadap waktu dapat digambarkan seperti pada studi farmakokinetik yang menggunakan kadar obat dengan parameter berupa area dibawah kurva efek terhadap waktu (AUC), respon maksimal ( $C_{max}$ ), dan waktu mencapai respon maksimal ( $t_{max}$ ).

Analisis statistik untuk menilai hasil studi sama seperti pada uji BE secara farmakokinetik. Akan tetapi, koreksi untuk hubungan *non-linear* antara dosis dan area dibawah kurva efek terhadap waktu harus dilakukan berdasarkan hasil studi *dose-ranging*.

Kriteria penerimaan seperti pada penilaian BE secara farmakokinetik mungkin tidak cocok dan harus dijustifikasi per kasus dan disebutkan dalam protokol.

## 5.4. Subyek

### 5.4.1. Kriteria seleksi

Kriteria inklusi dan eksklusi harus dinyatakan dengan jelas dalam protokol:

- Subyek sehat (untuk mengurangi variasi antar subyek).
- Sedapat mungkin pria dan wanita (jika wanita, pertimbangkan risiko pada wanita usia subur).
- Umur antara 18 – 55 tahun.
- Berat badan dalam kisaran normal.

$$\left( \text{IMT} = \frac{\text{BB (Kg)}}{\text{TB}^2 \text{ (m)}} = 18 - 25 \right)$$

- Kriteria sehat berdasarkan uji laboratorium klinis yang baku (hematologi rutin, fungsi hati, fungsi ginjal, gula darah dan urinalisis), riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik.
- Jika zat aktif mempunyai efek samping atau risiko yang tidak dapat ditoleransi oleh subyek sehat (misal: sitostatik, antiaritmia) maka perlu digunakan pasien dengan indikasi yang sesuai.
- Pemeriksaan khusus mungkin harus dilakukan sebelum, selama dan setelah studi selesai, bergantung pada kelas terapi dan profil keamanan obat yang diteliti. Misalnya, untuk obat yang diketahui mempunyai efek terhadap jantung, harus dilakukan pemeriksaan EKG.
- Sebaiknya bukan perokok. Jika perokok sedang (kurang dari 10 batang sehari) diikutsertakan, harus disebutkan dan efeknya pada hasil studi harus didiskusikan.
- Tidak mempunyai riwayat ketergantungan pada alkohol atau penyalahgunaan obat.
- Tidak kontraindikasi atau hipersensitif terhadap obat yang diuji.



- Uji serologis negatif terhadap Hepatitis B (HBsAg), Hepatitis C (anti-HCV) dan HIV (anti-HIV).
- Tidak mengikuti uji klinik/uji BE lain atau menjadi pendonor darah dalam waktu 3 bulan sebelum uji BE.
- Tidak mengalami perdarahan yang bermakna secara klinik dalam waktu 3 bulan sebelum uji BE.

#### 5.4.2. Jumlah subyek

Jumlah subyek yang dibutuhkan dihitung berdasarkan parameter bioavailabilitas yang utama, yakni AUC atau luas area dibawah kurva kadar obat dalam darah terhadap waktu, yang menunjukkan jumlah obat yang masuk ke dalam peredaran darah sistemik.

Untuk desain menyilang *2-way*, jumlah subyek yang dibutuhkan ditentukan oleh:

- a) rasio nilai rata-rata geometrik AUC antara obat uji (*test* = T) dan obat komparator (*reference* = R) yang sesuai dengan kriteria bioekivalen, yakni  $(AUC)_T / (AUC)_R = 1,00$  dengan 90% CI = 80,00-125,00%;
- b) batas kemaknaan  $\alpha$  diambil 5% (2-arah);
- c) *power*, yakni probabilitas untuk menerima BE dengan benar, diambil 80% (1-arah);
- d) koefisien variasi (*coefficient of variation*/CV) intrasubyek dari AUC obat yang diteliti diperkirakan dari percobaan pendahuluan, dari studi sebelumnya, atau dari data terpublikasi.

Dengan ketentuan a), b), dan c) tersebut diatas, maka jumlah subyek tergantung dari CV intra-subyek sebagai berikut:

<b>CV intrasubyek (%)*</b>	<b>Jumlah subyek</b>
$\leq 15,0$	12
$15,0 < CV \leq 17,5$	14
$17,5 < CV \leq 20,0$	16
$20,0 < CV \leq 22,5$	20
$22,5 < CV \leq 25,0$	24
$25,0 < CV \leq 27,5$	28
$27,5 < CV \leq 30,0$	32

\*CV<sup>2</sup> = varians residual pada ANOVA untuk desain menyilang *2-way*

Jumlah subyek minimal adalah 12 orang.

*Withdrawal* yang terjadi setelah kadar obatnya diukur, hasilnya harus dilaporkan.

Jika jumlah subyek kurang karena variasi yang diperkirakan ternyata lebih besar, lihat butir 5.3.1

Pada uji desain paralel, kedua kelompok uji harus sebanding

dalam semua karakteristik yang diketahui dapat mempengaruhi farmakokinetik zat aktif (misal: umur, berat badan, jenis kelamin, etnis, status perokok, status pemetabolisme cepat/ lambat). Hal ini merupakan prasyarat penting untuk validitas hasil studi.

Jumlah subyek untuk desain paralel diperlukan lebih dari 4 kali jumlah subyek untuk desain menyilang, antara lain karena varians antar subyek lebih besar daripada varians intra subyek.

Semua subyek yang dilibatkan dalam studi BE termasuk subyek 'cadangan' harus diperlakukan sama (diberi obat, diukur kadar obatnya sampai analisis statistiknya).

Keputusan untuk mengeluarkan subyek dari studi harus dilakukan sebelum bioanalisis.

Alasan untuk mengeluarkan subyek dari studi harus dicantumkan dalam protokol

Subyek dapat dikeluarkan dari studi jika:

- subyek muntah pada atau sebelum  $2 \times$  median  $t_{max}$  pada uji BE untuk obat lepas cepat;
- subyek muntah setelah minum obat selama pengambilan sampel darah untuk bentuk sediaan obat *modified release*.
- subyek diare selama pengambilan sampel darah untuk obat lepas cepat maupun bentuk sediaan obat *modified release*.

Alasan untuk mengeluarkan subyek tidak diperbolehkan jika hanya berdasarkan farmakokinetik atau analisis statistik, kecuali:

- Kadar obat komparator tidak terukur atau sangat rendah. Subyek dinyatakan mempunyai kadar obat dalam plasma sangat rendah jika AUC-nya kurang dari 5% dari geometrik mean AUC komparator yang dihitung tanpa menyertakan data *outlier*.
- Subyek yang mempunyai nilai kadar *baseline* ( $t_0$ ) *non-zero* ( $>5\% C_{max}$ ).

#### 5.4.3. Standardisasi kondisi studi

Kondisi studi harus dibakukan (untuk mengurangi variabilitas berbagai faktor yang terlibat kecuali obat yang diuji):

- Secara umum, uji BE dilakukan dalam kondisi puasa karena dianggap sebagai kondisi yang paling sensitif untuk mendeteksi perbedaan potensial antar formulasi.
- Jika dalam informasi produk direkomendasikan penggunaan obat hanya dengan makanan, maka uji BE harus dilakukan dalam kondisi dengan makanan standar. Makanan harus mulai dimakan 30 menit sebelum pemberian obat dan harus habis dalam waktu 30 menit. Untuk obat dengan formulasi tertentu (misal: mikroemulsi, dispersi padat), uji BE dilakukan pada kondisi puasa dan bersama makanan, kecuali jika penggunaan obat hanya dalam keadaan puasa atau hanya bersama makanan.

- Jika uji BE diperlukan pada dua kondisi (makan dan puasa), diperbolehkan untuk menggunakan desain studi menyilang dua arah secara terpisah atau studi menyilang empat arah.
- Lama puasa pada malam sebelum pemberian obat, minimal 8 jam. Untuk studi keadaan *steady state*, puasa hanya diperlukan pada malam terakhir sebelum pengambilan darah keesokan harinya.
- Volume air yang diminum bersama obat harus konstan (antara 150-240 ml) karena dapat mempengaruhi pengosongan lambung.
- Semua makanan dan minuman yang dikonsumsi setelah pemberian obat harus dibakukan komposisi dan waktu pemberiannya selama periode pengambilan sampel darah:
  - air boleh diminum kapan saja kecuali selama 1 jam sebelum sampai 2 jam sesudah pemberian obat;
  - makanan standar diberikan tidak kurang dari 4 jam setelah pemberian obat.
- Subyek tidak boleh makan obat lain apapun (termasuk obat bebas dan obat tradisional) selama beberapa waktu sebelum uji BE (minimal 1 minggu) dan selama uji BE. Dalam keadaan darurat, pemberian obat apapun harus dilaporkan (dosis dan waktu pemberian);
- Subyek tidak boleh mengkonsumsi makanan dan minuman yang dapat berinteraksi dengan fungsi sirkulasi, saluran cerna, hati atau ginjal (misal: merokok, minum alkohol, kopi, teh, kola, coklat, jus buah, minuman bersoda) selama 24 jam sebelum minum obat dan selama periode pengambilan sampel darah.
- Posisi tubuh dan aktivitas fisik juga harus dibakukan sepanjang hari uji BE karena akan mempengaruhi motilitas dan aliran darah saluran cerna.

#### 5.4.4. *Genetic phenotyping*

*Phenotyping* subyek harus dilakukan untuk obat-obat yang diketahui dipengaruhi oleh polimorfisme genetik. Dosis harus disesuaikan pada subyek yang bersangkutan:

- untuk alasan keamanan pada studi menyilang maupun studi paralel;
- untuk menghindari terjadinya bias/variasi pada studi paralel.

### **5.5. Obat uji**

Obat uji yang digunakan dalam uji BE harus dibuat sesuai dengan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).

Bets obat uji yang digunakan pada uji disolusi terbanding harus sama dengan yang akan diuji BE.

Obat uji yang digunakan dalam uji BE untuk tujuan registrasi harus identik dengan obat yang akan dipasarkan. Karena itu, spesifikasi/sumber/produsen bahan baku, formula, proses produksi, spesifikasi peralatan yang digunakan, lingkungan produksi dan kontrol

pengawasan produksi termasuk kualifikasi personel harus sama dengan produksi rutin obat tersebut.

Idealnya, obat uji harus mewakili obat yang akan dipasarkan. Bets obat uji harus minimal 1/10 skala produksi atau 100.000 unit (pilih yang besar) kecuali dijustifikasi. Jika skala produksi kurang dari 100.000 unit maka bets obat uji harus diambil dari skala produksi penuh.

Sentra uji BE harus menyimpan sampel dari semua obat yang diteliti dalam studi (dalam jumlah yang cukup) selama 2 tahun setelah selesainya studi atau 1 tahun lebih lama dari masa pakai (*shelf-life*) obat atau sampai keluarnya izin edar (mana yang lebih lama) agar dapat dilakukan pemeriksaan ulang jika diminta oleh Badan POM.

### **5.6. Obat komparator**

Obat komparator yang digunakan dalam uji BE harus diseleksi sesuai kriteria yang ditetapkan Badan POM sebagai berikut:

- (1) Obat Komparator yang digunakan dalam Uji Ekuivalensi harus obat inovator yang memiliki Izin Edar di Indonesia.
- (2) Dalam hal obat inovator sebagaimana dimaksud pada butir 1 berasal dari tempat produksi yang berbeda dengan tempat produksi obat inovator yang terdaftar di Indonesia, maka harus dilakukan Uji Disolusi Terbanding untuk membuktikan ekuivalensi kedua obat inovator.
- (3) Jika Obat Komparator sebagaimana dimaksud pada butir 1 tidak tersedia, maka dapat dipilih dengan urutan prioritas sebagai berikut:
  - a. Obat yang telah terdaftar di negara yang tergabung dalam *International Conference on Harmonization (ICH)* dan negara asosiasinya (*associated countries*);
  - b. Obat copy yang telah terbukti bioekivalen terhadap obat inovator dengan hasil paling mendekati obat inovator; atau
  - c. Obat yang termasuk dalam daftar prakualifikasi *World Health Organization (WHO)*.

Untuk pemilihan bets obat komparator, perbedaan kadarnya yang tertera di label dengan obat uji BE tidak boleh lebih dari 5%. Disarankan untuk melakukan pengujian lebih dari satu bets obat komparator.

Bets obat komparator yang digunakan pada uji disolusi terbanding harus sama dengan yang akan diuji BE.

### **5.7. Kemasan Obat**

Obat uji yang dikirim dari sponsor dikemas sesuai dengan kemasan primer yang akan dipasarkan, karena berkaitan dengan stabilitas obat (contoh: jika obat yang akan dipasarkan akan dikemas dalam strip maka obat uji BE juga dikemas dalam strip).

Obat uji dan obat komparator dikemas secara individual dalam kemasan primer untuk setiap subyek. Untuk setiap periode dikemas

dalam kemasan sekunder (dalam pot/ amplop).

### **5.8.Dosis obat uji**

5.8.1. Dosis obat uji dapat berupa :

- satu unit bentuk sediaan dengan kekuatan yang tertinggi;
- jika perlu untuk alasan analitik, dapat digunakan beberapa unit dengan kekuatan tertinggi, asalkan total dosis tunggal ini tidak melebihi dosis maksimal dari regimen dosis.

5.8.2. *Bracketing Approach*

- Jika ada obat copy yang mempunyai lebih dari 2 kekuatan dan formulanya secara kualitatif sama tetapi kadarnya tidak proporsional, maka uji BE harus dilakukan pada kekuatan tertinggi dan terendah.
- Untuk kekuatan obat yang berada diantara dua kekuatan tersebut di atas, tidak perlu uji BE jika formulanya secara kuantitatif dalam rentang dua kekuatan yang diuji BE.
- Jika diperlukan uji BE dalam dua kondisi (puasa dan makan karena adanya pengaruh makanan), salah satu kekuatan saja yang diuji untuk kedua kondisi (makan dan puasa), kekuatan yang lain diuji pada kondisi puasa saja.

### **5.9.Uji disolusi *in vitro***

Dianjurkan bahwa potensi/kandungan dan karakteristik disolusi *in vitro* (melalui UDT) dari obat uji dan obat komparator dipastikan terlebih dahulu sebelum dilakukan uji BE. Hasilnya harus dilaporkan sebagai profil persen obat yang terlarut terhadap waktu.

Diperbolehkan menggunakan surfaktan dengan jumlah yang relevan (maksimum 1%).

Setelah uji BE, hasil UDT dari biobets vs obat komparator pada 3 pH yang berbeda harus dilaporkan, umumnya pada pH 1,2, 4,5 dan 6,8, dan/atau media yang ditujukan untuk *release* produk (QC media).

Kecuali dinyatakan lain, spesifikasi disolusi yang digunakan untuk kontrol rutin mutu obat harus diambil dari profil disolusi biobets yang bioekivalen dengan obat komparatornya.

Uji disolusi *in vitro* yang sesuai dapat mengkonfirmasi tidak perlunya uji BE tambahan. Disolusi dilakukan pada pH yang berbeda (umumnya pada pH 1,2, 4,5 dan 6,8) kecuali dinyatakan lain. Similaritas uji disolusi *in vitro* harus ditunjukkan pada semua kondisi untuk semua kekuatan, yaitu antara kekuatan lain dengan kekuatan yang digunakan pada uji bioekivalensi (biobets).

Pada pH dimana *sink condition* tidak dapat dicapai untuk semua kekuatan, disolusi *in vitro* dapat berbeda antar kekuatan. Akan tetapi, perbandingan disolusi dengan obat komparator pada kekuatan yang

sama harus memastikan bahwa keadaan tersebut disebabkan karena karakteristik zat aktif bukan terkait formulasi. Pendaftar harus menunjukkan profil yang similar pada dosis yang sama (contoh: 2 tablet 5 mg dapat dibandingkan dengan 1 tablet 10 mg).

#### 5.10. Pengambilan sampel darah

- Dalam keadaan normal harus digunakan sampel darah meskipun sampel urin juga dapat digunakan.
- Biasanya kadar obat atau metabolit diukur dalam serum atau plasma. Dalam keadaan tertentu, kadar obat diukur dalam darah (misal: sulfa).
- Sampel darah harus diambil pada waktu-waktu tertentu sehingga dapat menggambarkan fase absorpsi, distribusi dan eliminasi obat.
- Untuk kebanyakan obat diperlukan 12–18 sampel darah, yakni:
  - 1 sampel sebelum pemberian obat: pada waktu nol ( $t_0$ );
  - 2-3 sampel sebelum kadar maksimal ( $C_{max}$ );
  - 4-6 sampel sekitar  $C_{max}$ ;
  - 5-8 sampel setelah  $C_{max}$ , sampai sedikitnya 3 kali atau lebih waktu paruh eliminasi obat dalam plasma ( $\geq 3$  kali  $t_{1/2}$ ).

Dengan demikian akan diperoleh AUC (luas area di bawah kurva kadar obat terhadap waktu) sedikitnya 80% dari AUC yang diekstrapolasi ke tidak terhingga ( $\infty$ ).

- Estimasi waktu paruh eliminasi harus diperoleh dari sedikitnya 3–4 sampel selama *fase log linear* terminal.
- Untuk obat atau metabolit aktifnya yang mempunyai waktu paruh eliminasi ( $t_{1/2}$ ) yang panjang ( $> 24$  jam), sampel darah boleh diambil sampai 72 jam.
- Untuk senyawa endogen, jadwal sampling harus mengikuti profil *baseline* endogen tersebut untuk setiap subyek pada setiap periode. *Baseline* ditentukan dari 2-3 sampel yang diambil sebelum pemberian obat. Pada keadaan tertentu, pengambilan sampel dilakukan pada interval yang teratur selama 1-2 hari sebelum pemberian obat untuk memperhitungkan fluktuasi *baseline* endogen akibat ritme sirkadian.

#### 5.11. Pengambilan sampel urin (untuk kasus-kasus tertentu)

- Sampel urin hanya digunakan jika kadar obat dalam darah terlalu kecil untuk dapat dideteksi dan eliminasi obat dalam bentuk utuh melalui ginjal cukup besar ( $>40\%$ ).
- Urin dikumpulkan di tempat studi secara periodik sampai sedikitnya 3 kali waktu paruh eliminasi obat (3 kali  $t_{1/2}$ ). Untuk studi selama 24 jam, waktu sampling biasanya 0-2, 2-4, 4-8, 8-12 dan 12-24 jam. Volume urin setiap interval waktu tersebut harus diukur dan dilaporkan.
- Dibuat kurva jumlah obat kumulatif yang diekskresi dalam urin terhadap waktu.

- Waktu pengambilan urin boleh hanya sampai 72 jam.

### 5.12. Analit yang diukur

Secara prinsip uji bioekivalensi harus berdasarkan pada kadar senyawa induk karena  $C_{max}$  dari senyawa induk biasanya lebih sensitif untuk mendeteksi perbedaan laju absorpsi antara kedua formulasi obat daripada  $C_{max}$  metabolit.

Untuk *prodrug* yang inaktif, pembuktian bioekivalensi dianjurkan menggunakan senyawa induk. Metabolit aktif tidak perlu diukur. Beberapa *prodrug* mempunyai kadar plasma rendah dan cepat dieliminasi sehingga sulit diukur, maka pembuktian bioekivalensi menggunakan metabolit aktif.

Penggunaan metabolit sebagai pengganti senyawa induk yang aktif hanya dapat dipertimbangkan jika pendaftar memberikan justifikasi bahwa sensitifitas metode bioanalitik untuk mengukur senyawa induk secara tepat tidak dapat dilakukan meskipun sesudah pemberian dosis tunggal yang lebih tinggi. Dalam hal ini pendaftar harus memberikan data yang mendukung bahwa paparan metabolit akan mencerminkan senyawa induk dan pembentukan metabolit tidak mengalami kejenuhan pada dosis terapi.

### 5.13. Enansiomer

Penggunaan metode bioanalisis akiral secara umum dapat diterima. Akan tetapi enansiomer individual harus diukur jika semua kondisi berikut terpenuhi:

1. Enansiomer memperlihatkan farmakokinetik yang berbeda
2. Enansiomer memperlihatkan perbedaan farmakodinamik yang bermakna
3. Rasio paparan (AUC) enansiomer berubah karena perbedaan kecepatan absorpsi.

Enansiomer individual harus juga diukur jika kondisi di atas tidak diketahui. Jika satu enansiomer aktif secara farmakologik dan yang lain tidak aktif atau aktivitasnya rendah maka bioekivalensi cukup ditunjukkan oleh enansiomer yang aktif.

### 5.14. Metode bioanalitik

Bagian bioanalitik dari uji BE harus dilaksanakan dengan mengikuti prinsip-prinsip *Good Laboratory Practice* (GLP).

Metode bioanalitik yang digunakan untuk menetapkan kadar obat dan metabolitnya dalam plasma/serum, darah atau urin harus memenuhi persyaratan (1) stabilitas dalam sampel biologik pada kondisi analisis dan selama waktu penyimpanan, (2) spesifisitas untuk obat yang diteliti sehingga hasilnya *valid* (sahih) dan dapat dipercaya, (3) akurasi (ketepatan), (4) *limit of quantification* (LOQ), (5) presisi (ketelitian) dan (6)

reproduksibilitas.

Metode yang digunakan umumnya cara kimiawi kecuali untuk antibakteri dapat digunakan cara mikrobiologis.

Kurva kalibrasi harus dibuat untuk setiap zat yang harus diukur setiap kali dilakukan pengukuran kadar dalam sampel.

Validasi metode bioanalitik dan penanganan sampel biologik juga diperlukan.

Metode yang digunakan harus dijelaskan, divalidasi dan didokumentasi. Hasil validasi harus dilaporkan antara lain:

- validasi sebelum dan selama studi;
- kisaran kalibrasi harus sesuai dengan kadar dalam sampel;
- jika ada modifikasi metode sebelum dan selama analisis sampel, maka diperlukan revalidasi dan harus dilaporkan;
- jika penetapan kadar akan digunakan di tempat lain, harus divalidasi di setiap tempat dan dilakukan perbandingan antar tempat;
- penetapan kadar yang tidak digunakan secara teratur perlu revalidasi yang cukup untuk menunjukkan bahwa hasilnya sesuai dengan validasi pada awalnya. Studi revalidasi harus didokumentasi sebagai lampiran;
- dalam 1 studi, penggunaan 2 atau lebih metode untuk mengukur sampel dalam matriks biologik yang sama dan dalam kisaran kalibrasi yang sama, sangat tidak dianjurkan;
- jika studi yang berbeda akan dibandingkan sedangkan sampel dari studi yang berbeda tersebut diukur dengan metode yang berbeda, dan metode yang berbeda tersebut mencakup kisaran dosis yang sama dan matriks biologik yang sama, maka metode yang berbeda tersebut harus divalidasi silang;
- LoQ yang diperoleh harus  $1/20 C_{\max}$  atau lebih rendah lagi.

#### **5.15. Pengulangan analisis**

Umumnya pengulangan analisis sampel studi dengan alasan farmakokinetik tidak dapat diterima, karena dapat menyebabkan bias terhadap hasil studi. Pengulangan analisis harus ditetapkan terlebih dahulu dalam protokol studi (dan/atau SOP). Pengulangan analisis dilakukan jika:

- penolakan *run* disebabkan oleh kegagalan QC sampel/kurva kalibrasi;
- ada perbedaan respon *internal standard* yang signifikan dari sampel studi vs QC sampel/kurva kalibrasi, jika kriteria tersebut telah ditetapkan sebelumnya dalam suatu SOP;
- kesalahan injeksi/kerusakan instrumen;
- kromatogram yang tidak bagus (*poor chromatography*);
- kadar dalam sampel lebih tinggi dari ULOQ atau lebih rendah dari LLOQ.



### 5.16. Pengujian ulang *incurred sample*

Kondisi standar kalibrasi dan sampel kontrol selama validasi tidak persis sama dengan sampel uji. Perbedaan terjadi karena adanya ikatan protein, *back-conversion* metabolit baik yang diketahui maupun tidak diketahui, sampel yang tidak homogen atau *concomitant medication*. Hal tersebut dapat menyebabkan perubahan kadar analit dalam sampel selama preparasi dan penyimpanan. Oleh karena itu, perlu dilakukan evaluasi presisi dan akurasi hasil pengukuran yang sudah dilakukan dengan melakukan pengujian ulang sampel studi pada *run* yang terpisah di hari yang berbeda. Banyaknya jumlah sampel pengujian bergantung pada analit dan sampel studi, dan harus didasarkan pada pemahaman mendalam tentang metode analisis dan analit. Namun, sebagai panduan, 10% dari sampel harus diuji ulang jika jumlah sampel <1000 dan 5% jika jumlah sampel >1000. Selain itu, disarankan untuk menggunakan sampel sekitar nilai  $C_{max}$  dan pada fase eliminasi.

Kadar yang diperoleh pada analisis awal dan kadar yang diperoleh pada pengujian ulang harus berada dalam rentang 20% dari nilai rata-rata untuk setidaknya 67% dari pengulangan. Perbedaan yang besar antar hasil menunjukkan masalah analitik yang harus diteliti.

Jika hasil analisis *incurred* sampel menunjukkan hasil yang menyimpang, maka harus diteliti, serta harus diambil langkah-langkah yang sesuai untuk meminimalkan *inaccuracy* (dan *imprecision*).

Pengujian ulang *incurred sample* harus dilakukan pada uji bioekivalensi *pivotal*.

### 5.17. Parameter farmakokinetik

Pada studi bioavailabilitas/bioekivalensi (BA/BE), luas area di bawah kurva kadar plasma terhadap waktu, serta profil ekskresi ginjal kumulatif dan kecepatan ekskresi digunakan untuk menilai jumlah dan kecepatan absorpsi.

#### 5.17.1. Parameter bioavailabilitas dari sampel darah

##### a. Untuk studi dosis tunggal

- $AUC_{0-t}$  = area di bawah kurva kadar obat (atau metabolit) dalam plasma (atau serum atau darah) terhadap waktu dari waktu 0 sampai waktu terakhir kadar obat diukur – dihitung secara trapezoidal
- $AUC_{0-\infty}$  = AUC dari waktu 0 sampai waktu tidak terhingga  
=  $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_e$  menggambarkan jumlah obat yang bioavailabel
- $C_{max}$  = kadar puncak (maksimal) obat (atau metabolit) dalam plasma (atau serum atau darah) yang teramati
- $t_{max}$  = waktu sejak pemberian obat sampai dicapai  $C_{max}$
- $t_{1/2}$  = waktu paruh obat (atau metabolit) dalam plasma (atau serum atau darah)

Pada studi dengan pengambilan sampel yang dipotong pada 72 jam,  $AUC_{\infty}$  dan area residual tidak perlu dilaporkan, cukup  $AUC_{0-72jam}$ . Parameter  $\lambda_e$  dan  $t_{1/2}$  dapat dilaporkan.

b. Untuk studi keadaan *steady state*

- $AUC_{0-\tau}$  = AUC selama satu interval dosis ( $\tau$ ) pada keadaan *steady state*
- $C_{max,ss}$  = kadar maksimal obat dalam plasma yang teramati pada keadaan *steady state*
- $t_{max,ss}$  = waktu untuk mencapai kadar maksimal obat dalam plasma yang teramati pada keadaan *steady state*

5.17.2. Parameter bioavailabilitas dari sampel urin

a. Untuk studi dosis tunggal

- $Ae_{0-t}$  = jumlah kumulatif obat utuh (atau metabolit) yang dikeluarkan atau ditemukan dalam urin dari waktu 0 sampai waktu terakhir kadar diukur
- $dAe/dt$  = kecepatan ekskresi obat dalam urin
- $(dAe/dt)_{max}$  = kecepatan maksimal ekskresi obat dalam urin – terjadi pada waktu  $t_{max}$  (plasma) dan besarnya sebanding dengan  $C_{max}$  (plasma), sehingga besarnya bergantung pada jumlah dan kecepatan absorpsi.

$(dAe/dt)_{max}$  merupakan parameter yang paling relevan untuk penilaian BE.  $Ae_t$  paling dapat dipercaya untuk menggambarkan besarnya absorpsi (jumlah obat yang bioavailabel).

b. Untuk studi kadar keadaan *steady state*

- $Ae_{0-\tau}$  =  $Ae$  selama satu interval dosis ( $\tau$ ) pada keadaan *steady state*.

## 5.18. Analisis data

Tujuan utama penilaian BE adalah untuk menghitung perbedaan bioavailabilitas antara obat uji dan obat komparator, dan untuk menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna secara klinik.

Semua data subyek harus dimasukkan dalam analisis statistik kecuali jika kadar obat komparator tidak terukur atau sangat rendah. Subyek dinyatakan mempunyai kadar obat dalam plasma sangat rendah jika AUC-nya kurang dari 5% *geometric mean* AUC komparator (dihitung tanpa menyertakan data *outlier*).

Observasi yang merupakan *outliers* tidak boleh dibuang jika tidak ada alasan yang kuat bahwa telah terjadi kesalahan teknis. Analisis data harus dilakukan dengan dan tanpa nilai-nilai tersebut dan harus dikaji dampaknya terhadap kesimpulan studi. Harus dicari penjelasan medis atau farmakokinetik untuk observasi demikian.

5.18.1. Analisis statistik

a. Dari data darah

- Parameter bioavailabilitas yang dibandingkan untuk penilaian bioekivalensi adalah AUC,  $C_{max}$  dan  $t_{max}$ .
- Cara menghitung  $AUC_{0-t}$ ;  $AUC_{0-\infty}$ ;  $\lambda_e$ ,  $t_{1/2}$ .
- Data yang bergantung pada kadar, yakni AUC dan  $C_{max}$ , harus ditransformasi logaritmik (ln) terlebih dulu sebelum dilakukan analisis statistik karena kinetik obat mengikuti kinetika *first order*, sehingga dalam skala logaritmik akan diperoleh distribusi yang normal dan varians yang homogen. Selanjutnya nilai-nilai ln AUC ke-2 obat dibandingkan menggunakan analisis varians (ANOVA) untuk desain menyilang *2-way* yang memperhitungkan sumber-sumber variasi berikut: obat yang dibandingkan (*Test* dan *Reference*), periode pemberian obat (I dan II), subyek, dan urutan (TR dan RT). Demikian juga nilai-nilai ln  $C_{max}$  kedua obat dibandingkan dengan cara yang sama.

Tabel ANOVA berikut harus dipresentasikan :

**ANOVA : Data dalam ln**

Sumber variasi	Degrees of Freedom (df)	Sum of Squares (SS)	Mean Square (MS) = SS/df	F
Inter-Subyek	n - 1			
- Urutan (Sequence)	(2 - 1) = 1	SS <sub>Seq</sub>	MS <sub>Seq</sub>	MS <sub>Seq</sub> /MS <sub>Resid(suby)</sub>
- Residual (Subyek)	n - 2	SS <sub>Resid (suby)</sub>	MS <sub>Resid (suby)</sub>	MS <sub>Resid(suby)</sub> /MS <sub>Resid</sub>
Intra-Subyek				
- Produk obat	(2 - 1) = 1	SS <sub>Produk</sub>	MS <sub>Produk</sub>	MS <sub>Produk</sub> /MS <sub>Residual</sub>
- Periode	(2-1) = 1	SS <sub>Period</sub>	MS <sub>Period</sub>	MS <sub>Period</sub> /MS <sub>Residual</sub>
- Residual	n - 2	SS <sub>Residual</sub>	MS <sub>Residual</sub>	
Total			2n - 1	SS <sub>Total</sub>

$$CV_{Intrasubyek} = \sqrt{MS_{Residual}} \times 100\%$$

Hasil berikut juga harus dipersentasikan:

Perbedaan (difference) = rata-rata ln T - rata-rata ln R

$$SE_{diff} = \sqrt{MS_{Residual} \times \frac{2}{n}}$$

Rasio rata-rata geometrik T/R = anti ln *difference* x 100%

(90% CI)<sub>diff</sub> = *difference* ± t<sub>0.10(n-2)</sub> x SE<sub>diff</sub>.

(90% CI)<sub>ratio</sub> = anti ln (90% CI)<sub>diff</sub> x 100%

- Untuk  $t_{max}$  biasanya hanya dilakukan statistik deskriptif. Jika perlu dibandingkan, digunakan statistik non-parametrik pada data yang asli (tidak ditransformasi), dengan  $\alpha = 5\%$ .

- Untuk ke-3 parameter tersebut di atas, selain dihitung 90% *confidence intervals* (90% CI) untuk perbandingan ke-2 obat, juga dihitung statistik ringkasan seperti nilai rata-rata (aritmatik dan geometrik untuk AUC dan  $C_{max}$ ) atau median (untuk  $t_{max}$ ) serta nilai-nilai minimum dan maksimum.
- Untuk parameter lainnya yakni  $t_{1/2}$ , jika hendak dibandingkan, digunakan statistik parametrik atau non-parametrik pada data asli (tidak ditransformasi) tergantung apakah datanya terdistribusi normal atau tidak.

b. Dari data urin

- Parameter yang dibandingkan adalah Ae dan  $(dAe/dt)_{max}$ , yaitu jumlah kumulatif obat utuh yang ditemukan dalam urin dan kecepatan maksimal ekskresi obat dalam urin, yang dapat digunakan untuk menggantikan AUC dan  $C_{max}$ .

5.18.2. Kriteria bioekivalen

Kriteria bioekivalen ditetapkan berdasarkan 2 parameter bioavailabilitas, yaitu  $AUC_{0-t}$  dan  $C_{max}$ . Obat uji (*test* = T) dan obat komparator (*reference* = R) dikatakan bioekivalen jika:

- a. Rasio nilai rata-rata geometrik  $(AUC)_T / (AUC)_R = 1,00$  dengan 90% CI = 80,00–125,00%. Untuk obat-obat dengan indeks terapi yang sempit, interval ini harus dipersempit (90,00–111,11%).
- b. Rasio nilai rata-rata geometrik  $(C_{max})_T / (C_{max})_R$  juga = 1,00 dengan 90% CI = 80,00–125,00%. Umumnya CV  $C_{max}$  lebih besar 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%.

Ketentuan ini berlaku untuk obat dengan variabilitas tinggi (*Highly Variable Drug Products*), yaitu obat dengan CV intrasubyek  $C_{max}$  dan/atau AUC >30%. Untuk memperlebar rentang penerimaan  $C_{max}$ , uji BE harus menggunakan desain replikasi (*replicate design*) yang menunjukkan bahwa CV intrasubyek AUC dan/atau  $C_{max}$  dari obat komparator >30%. Diperbolehkan menggunakan studi menyilang 3 atau 4 arah pada desain replikasi (RTR atau RTRT). Tabel berikut memberikan CV intrasubyek yang berbeda untuk menentukan rentang penerimaan  $C_{max}$ .

CV intrasubyek* (%)	Batas Bawah	Batas Atas
30	80,00	125,00
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02
45	72,15	138,59
≥50	69,84	143,19

$$*CV (\%) = 100\sqrt{e^{S_{WR}^2} - 1}$$

$$S_{WR}^2 = MS \text{ residual dari within reference}$$

Kriteria penerimaan BE yang diperlebar tidak berlaku untuk AUC.

- c. Perbandingan  $t_{max}$  dilakukan hanya jika ada klim yang relevan secara klinik mengenai pelepasan zat aktif dari formulasinya atau kerja yang cepat atau adanya tanda-tanda yang berhubungan dengan efek samping obat.

Nilai 90% *confidence interval* (CI) dari perbedaan  $t_{max}$  harus terletak dalam interval yang relevan secara klinik.

Catatan :

Nilai *confidence interval* (CI) tidak boleh dibulatkan, maka untuk CI 80,00–125,00 nilainya harus minimal 80,00 dan tidak lebih dari 125,00.

#### 5.18.3. Bioekivalensi individual dan populasi

Umumnya uji BE didesain untuk menilai bioekivalensi rata-rata. Oleh karena pengalaman yang terbatas dengan bioekivalensi populasi dan bioekivalensi individual, maka untuk itu tidak diberikan rekomendasi khusus.

### 5.19. Variasi

Jika suatu obat direformulasi dari formulasi yang telah disetujui atau cara pembuatannya dimodifikasi dengan cara yang diperkirakan dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat tersebut, maka uji BE diperlukan.

Jika bioavailabilitas obat yang mengalami perubahan tersebut di atas telah diteliti dan korelasi antara bioavailabilitas *in vivo* dan disolusi *in vitro* dapat diterima, maka uji BE tidak perlu dilakukan jika profil disolusi *in vitro* obat baru tersebut mirip dengan profil disolusi produk yang telah disetujui. Kondisi uji yang sama digunakan untuk menunjukkan korelasi tersebut.

Jika perubahan dalam formulasi atau cara pembuatan hanya berupa perubahan minor, maka cukup dilakukan uji disolusi terbanding.

Untuk semua kasus lain, uji BE harus dilakukan.

Jika obat inovator mengalami perubahan, maka yang digunakan sebagai obat komparator pada uji BE dan uji disolusi biasanya adalah obat dengan formula, cara pembuatan, kemasan dan sebagainya yang baru ini, dan obat lain yang dibuat sesuai dengan perubahan tersebut harus diuji terhadap obat ini.

### 5.20. Suprabioavailabilitas

Jika bioavailabilitas obat uji lebih besar dibandingkan obat komparatornya (suprabioavailabilitas), maka harus dilakukan reformulasi. Uji BE harus dilakukan lagi dengan obat reformulasi tersebut.

## **6. OBAT YANG MENGANDUNG ZAT KIMIA BARU**

### **6.1. Bioavailabilitas**

Suatu zat kimia baru yang ditujukan untuk bekerja sistemik, availabilitas sistemiknya harus ditentukan dengan membandingkannya terhadap sediaan intravena (bioavailabilitas absolut). Jika tidak memungkinkan (karena alasan teknis atau keamanan), maka bioavailabilitas relatif terhadap larutan atau suspensi oral harus ditentukan. Dalam hal *prodrug*, larutan intravena obat komparator harus terbuat dari zat aktifnya.

### **6.2. Bioekivalensi**

Uji bioekivalensi diperlukan jika terjadi perubahan formula dari obat yang telah melalui uji klinik.

## **7. LAMPIRAN**

### **LAPORAN HASIL STUDI**

Format laporan uji BE harus mencantumkan:

1. Halaman judul
  - 1.1. Judul studi
  - 1.2. Nama dan alamat sponsor
  - 1.3. Nama, penanggung jawab dan alamat institusi (sentra uji BE)
  - 1.4. Nama dan alamat peneliti utama
  - 1.5. Nama penanggung jawab medis
  - 1.6. Nama, penanggung jawab dan alamat laboratorium klinik
  - 1.7. Nama, penanggung jawab dan alamat laboratorium analitik
  - 1.8. Nama, penanggung jawab dan alamat pengelola data farmakokinetik dan analisis statistik
  - 1.9. Nama dan alamat peneliti dan personel studi lain
  - 1.10. Tanggal mulai dan selesainya studi klinik dan analitik
  - 1.11. Tanggal dan tanda tangan peneliti (penulis laporan, penanggung jawab mutu – jika ada)
2. Ringkasan studi
3. Daftar isi
4. Singkatan dan definisi
5. Pendahuluan
  - 5.1. Farmakologi
  - 5.2. Farmakokinetik
  - 5.3. Efek samping
6. Tujuan uji BE
7. Informasi obat
  - 7.1. Informasi obat uji
    - Nama dagang
    - Zat aktif, kekuatan dan bentuk sediaan
    - Nomor bets, tanggal pembuatan dan kedaluwarsa
    - Besar bets (dapat diserahkan langsung oleh pendaftar)
    - Formulasi obat jadi (dapat diserahkan langsung oleh pendaftar)
    - Spesifikasi obat jadi (dapat diserahkan langsung oleh pendaftar)
    - Nama dan alamat produsen
  - 7.2. Informasi obat komparator
    - Nama dagang

- Zat aktif, kekuatan, dan bentuk sediaan
  - Nomor bets, tanggal pembuatan dan kedaluwarsa
  - Nama dan alamat Produsen
  - Nama dan alamat Importir atau pemegang NIE
- 7.3. Data ekivalensi obat
- Perbandingan kandungan zat aktif/potensi
  - Keseragaman kandungan
- 7.4. Profil disolusi terbanding (dapat diserahkan langsung oleh pendaftar)
- 7.5. Surat pernyataan dari sponsor/pendaftar bahwa obat uji sama dengan obat yang akan didaftarkan untuk memperoleh NIE
8. Rencana studi
- 8.1. Desain uji klinik
- Desain studi (*cross over* atau paralel)
  - Uji dilakukan dalam keadaan puasa atau bersama makanan
  - Kriteria Inklusi, eksklussi, restriksi
  - Standardisasi kondisi sebelum dan selama studi
  - Cara pemberian obat
  - Dikeluarkannya subyek dari penilaian
  - Skrining kesehatan subyek
  - Detail subyek, jumlah subyek, penyimpangan/deviasi
  - Titik waktu pengambilan sampel, penyiapan/ penanganan sampel, penyimpanan dan deviasi.
  - Jumlah (volum) sampel darah yang diambil selama uji
  - *Monitoring* subyek
  - *Genetic phenotyping* (jika ada)
- 8.2. *Study treatments*
- Pemilihan dosis (*single/multiple*)
  - Identitas obat uji, dosis pemberian
  - Randomisasi
  - *Blinding*
  - *Washout period*
  - Volum air yang diminum pada waktu pemberian obat
- 8.3. Rekaman uji klinik dan keamanan
- Kejadian yang tidak diinginkan
  - Efek samping obat
- 8.4. Parameter farmakokinetik dan pengujian
- Definisi dan cara menghitung parameter BE
- 8.5. Analisis statistik
- Analisis data *log transformed* (AUC,  $C_{max}$ )
  - Penyesuaian waktu *sampling*
  - $t_{max}$
  - $t_{1/2}$
  - Kriteria penerimaan untuk BE
  - Metoda statistik (ANOVA) termasuk program yang digunakan
  - *Power* studi
- 8.6. Metodologi penetapan kadar dan validasi
- Deskripsi metoda penetapan kadar
  - Metodologi deteksi
  - Prosedur validasi dan ringkasan hasil
    - Spesifisitas;
    - Akurasi;
    - Presisi;
    - *Recovery*;
    - Stabilitas;

- LoQ;
- Linearitas.

#### 8.7. Data *Quality Assurance*

### 9. Diskusi dan hasil

#### 9.1. Hasil uji klinik

- Karakteristik demografi subyek.
- Aktivitas klinik secara rinci.
- Deviasi protokol, jika ada.
- Hasil pemeriksaan penggunaan obat/alkohol/ rokok, pemeriksaan dan riwayat pengobatan, tanda vital dan hasil uji laboratorium subyek.
- Laporan kejadian/efek samping untuk obat uji dan komparator.

#### 9.2. Ringkasan hasil analitik

#### 9.3. Analisis farmakokinetik

- Kadar obat tiap titik waktu pengambilan darah, statistik deskriptif
- Tabel parameter farmakokinetik tiap subyek, statistik deskriptif
- Gambar profil konsentrasi-waktu rata-rata plasma atau urin
- Gambar profil konsentrasi-waktu plasma atau urin tiap subyek

#### 9.4. Analisis statistik

- Pertimbangan statistik
- Seleksi titik waktu untuk  $\lambda_e$ ,  $t_{1/2}$
- Ringkasan statistik parameter farmakokinetik:  $AUC_t$ , ekstrapolasi %  $AUC$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$
- Ringkasan statistik yang bermakna untuk  $AUC$  dan  $C_{max}$  (berdasarkan data perhitungan transformasi logaritmik 90% CI nilai rata-rata geometrik obat uji/obat komparator) dan untuk  $t_{max}$  (berdasarkan data perhitungan *non-transformed* sebagai *p value*).
- Perhitungan bioekivalensi data urin:  $A_e$  dan  $dA_e/dt$  ( $A_e$  sama dengan  $AUC$ ,  $(dA_e/dt)_{max}$  sama dengan dengan  $C_{max}$ ).
- Variabilitas intra-subyek.
- *Power* studi.
- Pemilihan sekuen, efek periode dan pengobatan
- Tabel - Analisis Varians, nilai rata-rata geometri *least-squares* untuk tiap parameter farmakokinetik.
- Tabel - Perhitungan 90% *confidence interval* untuk rasio parameter farmakokinetik menggunakan transformasi logaritmik.

### 10. Kesimpulan

### 11. Lampiran-lampiran

#### 11.1. Protokol dan persetujuan

- Surat persetujuan dari Badan POM (jika ada)
- Protokol uji dan amandemennya termasuk surat persetujuan dari Komisi Etik (yang pertama sampai dengan yang terakhir)
- Formulir *Informed Consent*
- Daftar deviasi protokol
- Daftar kejadian efek samping
- CoA dan spesifikasi obat jadi

#### 11.2. Laporan validasi (termasuk 20% kromatogram)

#### 11.3. Laporan analitik (termasuk 20% kromatogram)

#### 11.4. Sertifikat fasilitas klinik, laboratorium klinik dan sertifikat laboratorium analitik (jika ada)

#### 11.5. Profil disolusi terbanding antara beberapa kekuatan (jika uji BE dilakukan hanya terhadap satu kekuatan tetapi akan didaftarkan untuk beberapa kekuatan (dari sponsor)



KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

PENNY K. LUKITO