



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 11 TAHUN 2022
TENTANG
TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa untuk menjamin kesetaraan khasiat, keamanan, dan mutu obat generik terhadap obat komparator melalui uji bioekivalensi, perlu mengatur mengenai tata laksana uji bioekivalensi secara sistematis dan terpadu;
- b. bahwa pengaturan mengenai pedoman uji bioekivalensi, tata laksana uji bioekivalensi, dan obat wajib uji ekivalensi telah diatur dalam beberapa Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan sehingga perlu dilakukan penataan dan penyederhanaan serta penyesuaian dengan kebutuhan hukum dan perkembangan ilmu pengetahuan di bidang uji bioekivalensi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, 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 Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002);

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 Bioekivalensi adalah uji ekivalensi *in vivo* pada manusia untuk membandingkan bioavailabilitas atau farmakodinamik antara obat uji dan obat komparator.
2. 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.
3. Protokol Uji Bioekivalensi adalah suatu dokumen lengkap dan rinci yang menguraikan mengenai antara lain organisasi suatu Uji Bioekivalensi, latar belakang, tujuan, desain, metodologi, dan pertimbangan statistik.
4. Obat Komparator adalah obat yang digunakan sebagai pembanding dalam uji ekivalensi untuk pembuktian ekivalensi suatu obat uji.
5. Obat Generik adalah obat dengan nama sesuai *International Nonproprietary Names Modified* yang ditetapkan Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) atau nama yang ditetapkan dalam program kesehatan nasional.

6. Sentra Uji Bioekivalensi adalah tempat dilaksanakannya Uji Bioekivalensi meliputi fasilitas klinik dan laboratorium.
7. Cara Berlaboratorium yang Baik adalah aturan, prosedur, dan praktek di laboratorium untuk menjamin mutu data analisis yang dikeluarkan oleh sebuah kegiatan pengujian di laboratorium.
8. Pendaftar adalah industri farmasi atau organisasi riset Kontrak yang mengajukan permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi.
9. 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.
10. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.
11. Badan Pengawas Obat dan Makanan yang selanjutnya disingkat BPOM adalah lembaga pemerintah nonkementerian yang menyelenggarakan urusan pemerintahan di bidang pengawasan Obat dan Makanan.
12. Hari adalah hari kerja.

Pasal 2

- (1) Untuk menentukan kesetaraan antara Obat Generik dan Obat Komparator, harus dilakukan uji ekivalensi secara *in vivo* dan/atau *in vitro*.
- (2) Uji ekivalensi secara *in vivo* sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa Uji Bioekivalensi.
- (3) Uji ekivalensi secara *in vitro* sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa Uji Disolusi Terbanding.

BAB II PELAKSANAAN

Bagian Kesatu Umum

Pasal 3

- (1) Pendaftar harus melaksanakan Uji Bioekivalensi untuk memenuhi persyaratan registrasi obat.
- (2) Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) ditujukan untuk menjamin kesetaraan keamanan, khasiat, dan mutu Obat Generik dibandingkan dengan Obat Komparator.
- (3) Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) sesuai dengan ketentuan sebagai berikut:
 - a. dilaksanakan di Sentra Uji Bioekivalensi;
 - b. mendapatkan persetujuan dari Kepala Badan; dan
 - c. memenuhi standar CUKB dan Cara Berlaboratorium yang Baik sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
- (4) Persetujuan dari Kepala Badan sebagaimana dimaksud pada ayat (3) huruf b hanya dipersyaratkan untuk Uji Bioekivalensi yang dilaksanakan di wilayah Indonesia.
- (5) Untuk mendapatkan persetujuan dari Kepala Badan sebagaimana dimaksud pada ayat (3) huruf b, harus terlebih dahulu mendapatkan persetujuan dari komisi etik.
- (6) Dalam hal Uji Bioekivalensi dilaksanakan di luar wilayah Indonesia, selain harus memenuhi ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (3), juga harus terlebih dahulu mendapatkan persetujuan dari komisi etik negara setempat.

Pasal 4

- (1) Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 dilakukan untuk Obat Generik tertentu.
- (2) Obat Generik tertentu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) termasuk Obat Generik bermerek.
- (3) Selain Obat Generik tertentu sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dapat dipersyaratkan Uji Bioekivalensi dan/atau Uji Disolusi Terbanding berdasarkan hasil kajian BPOM.
- (4) Obat Generik tertentu sebagaimana dimaksud pada ayat (1) ditetapkan oleh Kepala Badan.
- (5) Hasil kajian sebagaimana dimaksud pada ayat (3) ditetapkan sesuai dengan ketentuan sebagaimana tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Bagian Kedua

Obat Komparator

Pasal 5

- (1) Uji ekivalensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) dilakukan dengan menggunakan Obat Komparator.
- (2) Obat Komparator sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sesuai kriteria yang tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Bagian Ketiga

Sentra Uji Bioekivalensi

Pasal 6

- (1) Sentra Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (3) huruf a harus memenuhi ketentuan sebagai berikut:
 - a. CUKB;
 - b. Cara Berlaboratorium yang Baik; dan

- c. Standar Sentra Uji Bioekivalensi.
- (2) Pemenuhan ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibuktikan dengan surat pengakuan yang diterbitkan oleh BPOM atau dokumen lain yang setara dari otoritas negara setempat.
 - (3) CUKB dan Cara Berlaboratorium yang Baik sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf a dan huruf b dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.
 - (4) Standar Sentra Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf c tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Bagian Keempat

Tata Cara Permohonan Persetujuan Pelaksanaan Uji Bioekivalensi

Paragraf 1

Pengajuan Permohonan

Pasal 7

- (1) Permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi disampaikan secara elektronik melalui laman resmi pelayanan Uji Bioekivalensi BPOM.
- (2) Permohonan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) harus disampaikan dengan melampirkan dokumen sebagaimana tercantum dalam Lampiran III yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (3) Dalam hal pengajuan permohonan secara elektronik terdapat kendala teknis, pengajuan, dan/atau pemberian keputusan terhadap permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi dapat dilakukan secara nonelektronik.

Paragraf 2
Evaluasi Permohonan

Pasal 8

- (1) BPOM melakukan evaluasi terhadap permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 yang telah dinyatakan lengkap.
- (2) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan dalam jangka waktu paling lama 20 (dua puluh) Hari terhitung sejak Pendaftar melakukan pembayaran.
- (3) Pembayaran sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dilakukan oleh Pendaftar sesuai dengan nominal yang tercantum dalam surat perintah bayar paling lama 10 (sepuluh) hari kerja terhitung sejak tanggal unggah dokumen persyaratan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7 ayat (2).
- (4) Seluruh biaya yang telah dibayarkan oleh Pendaftar untuk keperluan pelaksanaan permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tidak dapat ditarik kembali.

Pasal 9

- (1) Evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8 ayat (2) dapat dilaksanakan dengan mengikutsertakan tim ahli.
- (2) Tim ahli sebagaimana dimaksud pada ayat (1) ditetapkan oleh Kepala Badan.

Pasal 10

- (1) Evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8 ayat (2) menggunakan sistem dilanjutkan (*clock on*) dan dihentikan (*clock off*).
- (2) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan melalui pemeriksaan kelengkapan dan kebenaran terhadap dokumen persyaratan.

- (3) Dalam hal evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) memerlukan tambahan data, BPOM meminta tambahan data kepada Pendaftar.
- (4) Tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (3), disampaikan paling banyak 3 (tiga) kali dalam batas waktu 40 (empat puluh) Hari terhitung sejak surat permintaan tambahan data pertama dikeluarkan.
- (5) Perhitungan waktu evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dihentikan (*clock off*) apabila berdasarkan hasil evaluasi diberikan pemberitahuan berupa permintaan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (3).
- (6) Perhitungan waktu evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilanjutkan (*clock on*) setelah Pendaftar menyampaikan tambahan data sebagaimana dimaksud pada ayat (4).
- (7) Dalam hal Pendaftar tidak dapat menyampaikan tambahan data dalam batas waktu sebagaimana dimaksud pada ayat (4), permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi dinyatakan batal.
- (8) Permohonan yang dinyatakan batal sebagaimana dimaksud pada ayat (7), dapat diajukan kembali dengan mengikuti tata cara pengajuan permohonan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7.

Pasal 11

- (1) Kepala Badan menerbitkan keputusan terhadap hasil evaluasi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8, Pasal 9, dan Pasal 10 berupa:
 - a. persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi; atau
 - b. penolakan pelaksanaan Uji Bioekivalensi.
- (2) Kepala Badan menerbitkan keputusan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) secara elektronik kepada Pendaftar melalui laman resmi pelayanan Uji Bioekivalensi BPOM.

Pasal 12

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.

Pasal 13

Dalam hal Pendaftar mendapatkan keputusan berupa penolakan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 11 ayat (1) huruf b, Pendaftar dapat mengajukan kembali permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sesuai dengan ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7, Pasal 8, Pasal 9, Pasal 10, Pasal 11 dan Pasal 12.

Pasal 14

- (1) Dalam hal terdapat perubahan dokumen Uji Bioekivalensi, Pendaftar harus mengajukan permohonan persetujuan perubahan dokumen Uji Bioekivalensi dilengkapi dengan alasan perubahan kepada BPOM.
- (2) Dalam hal perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berdampak pada hasil Uji Bioekivalensi dan/atau bioavailabilitas obat uji, Pendaftar harus mengajukan permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi baru sesuai dengan ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7.
- (3) Obat uji sebagaimana dimaksud pada ayat (2) merupakan obat yang akan diuji dan ditetapkan ekivalensinya terhadap Obat Komparator.
- (4) Pengajuan perubahan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tidak dikenakan biaya sebagai penerimaan negara bukan pajak.

- (5) BPOM melakukan evaluasi dan menerbitkan keputusan terhadap perubahan dokumen Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dalam jangka waktu paling lama 20 (dua puluh) Hari terhitung sejak tanggal unggah dokumen perubahan Uji Bioekivalensi.
- (6) Evaluasi terhadap pengajuan perubahan dokumen Uji Bioekivalensi dilaksanakan sesuai dengan ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 8, Pasal 9 dan Pasal 10.
- (7) Keputusan sebagaimana dimaksud pada ayat (5) meliputi:
 - a. persetujuan perubahan dokumen Uji Bioekivalensi; atau
 - b. penolakan perubahan dokumen Uji Bioekivalensi.

Pasal 15

Dalam hal Pendaftar mendapatkan keputusan berupa penolakan perubahan dokumen Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 14 ayat (7) huruf b, pelaksanaan Uji Bioekivalensi harus tetap mengacu pada persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi versi terakhir yang disetujui oleh Kepala Badan atau Pendaftar mengajukan kembali permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sesuai dengan ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7, Pasal 8, Pasal 9, Pasal 10, Pasal 11 dan Pasal 12.

Pasal 16

- (1) Pelaksanaan Uji Bioekivalensi wajib mengacu pada:
 - a. pedoman CUKB di Indonesia sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan; dan
 - b. pedoman Uji Bioekivalensi sebagaimana tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (2) Selain wajib mengacu pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (1), pelaksanaan Uji Bioekivalensi yang

dilakukan di wilayah Indonesia sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (4) juga harus mengacu Protokol Uji Bioekivalensi versi terakhir yang disetujui oleh Kepala Badan.

BAB III

MASA BERLAKU PERSETUJUAN, PENYERAHAN, DAN EVALUASI LAPORAN UJI BIOEKIVALENSI

Bagian Kesatu

Masa Berlaku

Pasal 17

Keputusan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 11 ayat (1) huruf a berlaku selama 2 (dua) tahun sejak tanggal persetujuan diterbitkan.

Bagian Kedua

Penyerahan dan Evaluasi Laporan

Pasal 18

- (1) Dalam melaksanakan fungsi pengawasan, BPOM dapat meminta informasi Uji Bioekivalensi yang telah dilaksanakan oleh Sentra Uji Bioekivalensi.
- (2) Informasi Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (1), sesuai dengan format sebagaimana tercantum dalam Lampiran V yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 19

- (1) Pendaftar harus menyerahkan laporan pelaksanaan Uji Bioekivalensi.
- (2) Laporan pelaksanaan untuk Uji Bioekivalensi yang dilaksanakan di wilayah Indonesia sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 ayat (4) harus sesuai dengan

Protokol Uji Bioekivalensi versi terakhir yang disetujui oleh Kepala Badan.

- (3) Laporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) disampaikan dengan melampirkan dokumen yang tercantum dalam Lampiran VI yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (4) Laporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) diserahkan bersamaan dengan dokumen registrasi Obat.
- (5) Laporan sebagaimana dimaksud pada ayat (3) paling lama 5 (lima) tahun terakhir.
- (6) Dikecualikan dari ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (5) untuk Obat yang tidak mengalami perubahan mutu namun metodologi masih memenuhi ketentuan Uji Bioekivalensi yang berlaku, harus dilengkapi dengan *self assessment*.

Pasal 20

- (1) BPOM melakukan evaluasi terhadap laporan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 19.
- (2) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dapat dilaksanakan dengan melibatkan tim ahli.
- (3) Tim ahli sebagaimana dimaksud pada ayat (2) ditetapkan oleh Kepala Badan.
- (4) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan oleh BPOM sesuai waktu evaluasi dokumen registrasi Obat.
- (5) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dilakukan melalui pemeriksaan terhadap kesesuaian kriteria penerimaan bioekivalensi.
- (6) Evaluasi sebagaimana dimaksud pada ayat (5) dilaksanakan sesuai dengan pedoman uji bioekivalensi sebagaimana tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 21

BPOM menerbitkan keputusan hasil evaluasi terhadap laporan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 19 berupa:

- a. persetujuan dalam bentuk rekomendasi telah memenuhi kriteria bioekivalensi; atau
- b. penolakan bioekivalensi.

Pasal 22

Dalam hal Pendaftar mendapatkan keputusan berupa penolakan bioekivalensi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 21 huruf b, Pendaftar dapat mengajukan kembali permohonan persetujuan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sesuai dengan ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 7, Pasal 8, Pasal 9, Pasal 10, Pasal 11 dan Pasal 12.

BAB IV PENGAWASAN

Pasal 23

- (1) Pengawasan pelaksanaan Uji Bioekivalensi dilaksanakan melalui Inspeksi Uji Bioekivalensi.
- (2) Inspeksi Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan untuk memastikan pelaksanaan Uji Bioekivalensi sesuai dengan CUKB dan Cara Berlaboratorium yang Baik.
- (3) Pelaksanaan inspeksi Uji Bioekivalensi mengacu pada CUKB dan Cara Berlaboratorium yang Baik sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Pasal 24

Dalam hal Uji Bioekivalensi dilakukan di luar Indonesia, inspeksi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23 dapat dilakukan di tempat pelaksanaan Uji Bioekivalensi.

Pasal 25

- (1) Dalam hal hasil inspeksi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23 dan/atau Pasal 24 memerlukan tindakan perbaikan, Sentra Uji Bioekivalensi wajib:
 - a. melakukan tindakan perbaikan dan pencegahan; dan
 - b. menyampaikan laporan perbaikan dan pencegahan kepada Kepala Badan.
- (2) Laporan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b disampaikan paling lambat 20 (dua puluh) Hari terhitung sejak surat hasil inspeksi diterbitkan.

BAB V

SANKSI

Pasal 26

- (1) Pendaftar dan/atau Sentra Uji Bioekivalensi yang melanggar ketentuan Pasal 16 dan/atau Pasal 25 ayat (1) dikenai sanksi administratif.
- (2) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) berupa:
 - a. peringatan;
 - b. peringatan keras; dan/atau
 - c. larangan untuk melakukan Uji Bioekivalensi paling lama 3 (tiga) bulan;
- (3) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikenakan oleh Kepala Badan.
- (4) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf a dikenakan jika Pendaftar dan/atau Sentra Uji Bioekivalensi tidak melakukan dan melaporkan tindakan perbaikan serta pencegahan sesuai dengan hasil pengawasan pelaksanaan Uji Bioekivalensi.
- (5) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf b dikenakan jika Pendaftar dan/atau Sentra Uji Bioekivalensi tidak melakukan perbaikan terhadap sanksi peringatan sebelumnya.

- (6) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf c dikenakan jika:
 - a. berdasarkan pengkajian BPOM terdapat isu pelanggaran terkait pelaksanaan uji bioekivalensi yang berdampak serius pada keselamatan subjek Uji Bioekivalensi; dan/ atau
 - b. Pendaftar dan/atau Sentra Uji Bioekivalensi tidak melakukan perbaikan terhadap sanksi peringatan keras sebelumnya.
- (7) Sanksi administratif sebagaimana dimaksud pada ayat (2) huruf c dapat dikenakan untuk sebagian kegiatan atau seluruh kegiatan sesuai dengan tata laksana Uji Bioekivalensi dalam jangka waktu paling lama 60 (enam puluh) hari kerja dan pelaksanaan Uji Bioekivalensi dapat diaktifkan kembali jika Pendaftar dan/atau Sentra Uji Bioekivalensi telah melakukan tindakan perbaikan dan pencegahan terhadap hasil pengawasan pelaksanaan Uji Bioekivalensi.

BAB VI

KETENTUAN PERALIHAN

Pasal 27

- (1) Permohonan pelaksanaan 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, dinyatakan masih tetap berlaku sampai dengan tanggal berakhirnya persetujuan.

BAB VII
KETENTUAN PENUTUP

Pasal 28

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; dan
3. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor HK.03.1.23.12.11.10217 Tahun 2011 tentang Obat Wajib Uji Ekivalensi (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 120),
dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Pasal 29

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 24 Mei 2022

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 30 Mei 2022

MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

YASONNA H. LAOLY

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2022 NOMOR 533

Salinan Sesuai Dengan Aslinya
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
Kepala Biro Hukum dan Organisasi,



Reghi Perdana

LAMPIRAN I
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 11 TAHUN 2022
TENTANG
TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI

PEDOMAN UJI BIOEKIVALENSI

A. 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 khasiat, keamanan dan mutu yang dibutuhkan.

Untuk obat yang mengandung zat aktif berupa zat kimia baru (*new chemical entity*/NCE) perlu dilakukan penilaian terhadap khasiat, keamanan dan mutu secara lengkap. NCE yang dipatenkan oleh pabrik penemunya disebut juga obat inovator.

Sementara untuk obat generik, standar mutu juga meliputi bukti ekivalensi secara biofarmasetika antara obat generik dengan obat komparator (*reference product*) yang ditunjukkan melalui uji bioekivalensi.

B. TUJUAN

1. Umum

Untuk menjamin khasiat, keamanan dan mutu obat yang beredar.

2. Khusus

2.1. Untuk menjamin obat generik yang mendapat izin edar bioekivalen dengan obat komparatornya.

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

C. KRITERIA UNTUK UJI EKIVALENSI

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.

1.1. Obat oral lepas cepat yang bekerja sistemik yang memenuhi satu atau lebih kriteria berikut ini:

1.1.1. batas keamanan/indeks terapi yang sempit; kurva dosis-respons yang curam, misal: digoksin, antiaritmia, antikoagulan, obat-obat sitostatik, litium, fenitoin, siklosporin, sulfonilurea, teofilin;

1.1.2. 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;

1.1.3. 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:

1.1.3.1. absorpsi bervariasi atau tidak lengkap;

1.1.3.2. eliminasi presistemik yang tinggi;

1.1.3.3. farmakokinetik nonlinear;

1.1.3.4. sifat-sifat fisiokimia yang tidak menguntungkan (misal: kelarutan rendah, permeabilitas rendah, tidak stabil, dsb.);

1.1.4. eksipien dan proses pembuatannya diketahui mempengaruhi bioekivalensi.

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.

- 1.3. Obat lepas lambat atau termodifikasi yang bekerja sistemik.
 - 1.4. Obat kombinasi tetap untuk bekerja sistemik yang paling sedikit salah satu zat aktifnya memerlukan studi *in vivo*, harus melakukan uji ekivalensi *in vivo* untuk setiap zat aktif yang dikandung.
 - 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.
 - 1.6. Dalam hal 1.1. s/d 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.
2. Obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding)
 - 2.1. Obat yang tidak memerlukan studi ekivalensi *in vivo* (tidak termasuk butir C.1).
 - 2.2. Obat generik 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:
 - 2.2.1. Tablet lepas cepat

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

- 2.2.1.1. semua kekuatan mempunyai proporsi zat aktif dan zat tambahan yang sama;
- 2.2.1.2. zat aktif sangat poten, yaitu jumlah zat aktif dalam sediaan relatif rendah (sampai 10 mg per satuan dosis atau tidak lebih dari 5% berat total sediaan), dengan jenis dan jumlah zat tambahan yang sama untuk semua kekuatan;
- 2.2.1.3. terkait butir 2.2.1.2, jenis dan jumlah zat tambahan harus persis sama untuk masing-masing kekuatan, kecuali untuk zat pengisi (*filler*) dapat berubah apabila ada perubahan kekuatan zat aktif.

Untuk semua ketentuan butir 2.2.1.1, 2.2.1.2 dan 2.2.1.3, 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.

2.2.2. Tablet/kapsul lepas tunda

Seperti ketentuan pada 2.2.1 (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.

2.2.3. 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.

2.2.4. 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.

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

2.3.1. BCS dari zat aktif :

2.3.1.1. Kelas 1: kelarutan dalam air tinggi, permeabilitas dalam usus tinggi.

2.3.1.2. Kelas 2: kelarutan dalam air rendah, permeabilitas dalam usus tinggi.

2.3.1.3. Kelas 3: kelarutan dalam air tinggi, permeabilitas dalam usus rendah.

2.3.1.4. Kelas 4: kelarutan dalam air rendah, permeabilitas dalam usus rendah.

2.3.2. 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 ≤ 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.

2.3.3. Permeabilitas dalam usus tinggi (dari zat aktif) :

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

2.3.4. Profil disolusi (dari obat)

2.3.4.1. 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 atau *Simulated Gastric Fluid without enzym*), pH 4,5 (bufer asetat) dan pH 6,8 (bufer fosfat atau *Simulated Intestinal Fluid without enzym*).

2.3.4.2. Waktu-waktu pengambilan sampel yang dianjurkan untuk obat lepas cepat: 10, 15, 20, 30, 45 dan 60 menit.

2.3.4.3. Digunakan obat minimal 12 unit dosis.

2.3.4.4. Profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan f_2 yang dihitung dengan persamaan berikut:

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

R_t = persentase kumulatif rata-rata obat yang larut pada setiap waktu sampling dari obat komparator (R = *reference*)

T_t = persentase kumulatif rata-rata obat yang larut pada setiap waktu sampling dari obat uji (T = *test*)

n = jumlah titik sampling

2.3.4.5. Nilai f_2 50 atau lebih besar (50-100) menunjukkan ekivalensi kedua kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk.

2.3.4.6. Jika obat generik dan obat komparator memiliki disolusi yang sangat cepat ($>85\%$ melarut dalam waktu ≤ 15 menit dalam medium dengan metode uji yang dianjurkan), pada medium tersebut f_2 tidak perlu dihitung.

2.3.5. Karakteristik disolusi (dari obat lepas cepat):

2.3.5.1. disolusi sangat cepat:

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

2.3.5.2. disolusi cepat:

Sama dengan diatas tetapi dalam waktu 30 menit.

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

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

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

2.3.6.2. 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:

- i. obat memiliki zat aktif dengan disolusi yang cepat pada pH 6,8 dan
- ii. 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.

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

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

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

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

3. Obat yang tidak memerlukan uji ekivalensi

- 3.1. Obat generik untuk penggunaan intravena sebagai larutan dalam air yang mengandung zat aktif yang sama dalam kadar molar yang sama dengan obat komparator.
- 3.2. Obat generik 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.

- 3.3. Obat generik berupa larutan untuk penggunaan oral (termasuk sirup, 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.
- 3.4. Obat generik berupa bubuk untuk dilarutkan dan larutannya memenuhi kriteria 3.1, 3.2, atau 3.3. tersebut diatas.
- 3.5. Obat generik berupa gas.
- 3.6. Obat generik 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.
- 3.7. Obat generik 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.
- 3.8. Obat generik 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 3.6, 3.7 atau 3.8 tersebut di atas, pemohon harus menunjukkan bahwa eksipien dalam obat generik-nya praktis sama dan dalam kadar yang sebanding dengan obat komparatornya. Jika informasi mengenai obat komparator ini tidak dapat diberikan oleh pemohon dan BPOM 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.

D. 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 generik dengan obat komparator.

Caranya dengan membandingkan profil kadar obat dalam darah/ urin atau profil farmakodinamik atau hasil uji klinik antara obat yang dibandingkan pada subjek 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 subjek sebelum dilakukan seleksi.

1. Kaji Etik

Protokol Uji BE harus lolos kaji etik dari Komisi Etik setempat karena merupakan suatu uji klinik yang dilakukan pada subjek manusia.

2. Persetujuan Pelaksanaan Uji BE

Pelaksanaan uji bioekivalensi di Indonesia wajib mendapatkan persetujuan dari Badan POM.

3. Desain

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

setiap subjek).

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

3.1. Studi 2 tahap

Uji BE dapat dilakukan dua tahap jika studi tahap 1 memenuhi kriteria BE tetapi dari data CV intrasubjek AUC_t jumlah subjek 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 subjek minimal 12 orang.

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

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

3.2. Studi Farmakokinetik

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

3.2.1.1. obat dengan kinetik non-linear (eliminasi bergantung pada dosis atau mengalami kejenuhan pada dosis terapi), misal: difenilhidantoin, fluoksetin, paroksetin;

- 3.2.1.2. obat dengan kinetik yang bergantung pada waktu pemberian obat (kronofarmakologi), misal: kortikosteroid, siklosporin, teofilin;
- 3.2.1.3. 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.
- 3.2.2. Dapat dipertimbangkan untuk:
 - 3.2.2.1. obat dengan kadar plasma atau kecepatan eliminasi intra-subjek yang sangat bervariasi sehingga tidak memungkinkan untuk menunjukkan bioekivalensi dengan studi dosis tunggal, sekalipun pada jumlah subjek yang cukup banyak, dan variasi ini berkurang pada keadaan *steady state*;
 - 3.2.2.2. 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.
- 3.2.3. 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.
- 3.3. Studi Farmakodinamik
 - 3.3.1. 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 subjek yang sangat besar untuk mencapai *power* yang cukup secara statistik.

- 3.3.2. Uji BE secara farmakodinamik pada manusia diperlukan jika:
 - 3.3.2.1. Analisis kuantitatif zat aktif dan/atau metabolitnya dalam darah, serum, plasma atau urin tidak dapat dilakukan dengan cukup akurat dan sensitif.
 - 3.3.2.2. Pengukuran kadar zat aktifnya tidak dapat digunakan sebagai endpoint pengganti (*surrogate endpoint*) untuk membuktikan efikasi dan keamanan obat yang bersangkutan.
 - 3.3.2.3. Obat didesain untuk bekerja lokal, yakni obat yang diberikan topikal dan bentuk inhalasi.
- 3.3.3. Studi farmakodinamik harus dilakukan secara ketat seperti studi farmakokinetik dan mengikuti prinsip Cara Uji Klinik yang Baik dan Cara Berlaboratorium yang Baik.
- 3.3.4. Persyaratan berikut harus diikuti untuk pembuktian BE secara farmakodinamik:
 - 3.3.4.1. Subjek harus diseleksi sebelum studi untuk mengeluarkan *non-responder*. Kriteria untuk membedakan *responder* dan *non-responder* harus disebutkan dalam protokol.
 - 3.3.4.2. Jika terjadi efek plasebo yang penting, harus ditambahkan fase ketiga dengan plasebo dalam desain studi *cross-over* atau dilakukan dengan desain *latin square*.
 - 3.3.4.3. Jika digunakan desain menyilang (*cross-over*), kondisi *baseline* harus reproduibel. Jika tidak mungkin, harus digunakan kelompok paralel dengan *baseline* yang sebanding.

- 3.3.4.4. Respon yang diukur harus efek farmakologi atau efek terapi yang relevan dengan efikasi dan/atau keamanan yang diminta/didaftarkan.
- 3.3.4.5. Metode pengukuran harus divalidasi untuk spesifisitas, akurasi, presisi, dan reproduibilitas.
- 3.3.4.6. 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.
- 3.3.4.7. 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.

4. Subjek

4.1. Kriteria Seleksi

Kriteria inklusi dan eksklusi harus dinyatakan dengan jelas dalam protokol:

- 4.1.1. Subjek sehat (untuk mengurangi variasi antar subjek).
- 4.1.2. Sedapat mungkin pria dan wanita (jika wanita, pertimbangkan risiko pada wanita usia subur).
- 4.1.3. Umur antara 18 – 55 tahun.
- 4.1.4. Berat badan dalam kisaran normal.
$$\left(\text{IMT} = \frac{\text{BB (Kg)}}{\text{TB}^2 \text{ (m)}} = 18 - 25 \right)$$
- 4.1.5. Kriteria sehat berdasarkan uji laboratorium klinik yang baku (hematologi rutin, fungsi hati, fungsi ginjal, gula darah dan urinalisis), riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik.
- 4.1.6. Jika zat aktif mempunyai efek samping atau risiko yang tidak dapat ditoleransi oleh subjek sehat (misal: sitostatik, antiaritmia) maka perlu digunakan pasien dengan indikasi yang sesuai.
- 4.1.7. 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.
- 4.1.8. Sebaiknya bukan perokok. Jika perokok sedang (kurang dari 10 batang sehari) diikutsertakan, harus disebutkan dan efeknya pada hasil studi harus didiskusikan.
- 4.1.9. Tidak mempunyai riwayat ketergantungan pada alkohol atau penyalahgunaan obat.
- 4.1.10. Tidak kontraindikasi atau hipersensitif terhadap obat yang diuji.

- 4.1.11. Uji serologis negatif terhadap Hepatitis B (HBsAg), Hepatitis C (anti-HCV) dan HIV (anti-HIV).
- 4.1.12. Tidak mengikuti uji klinik/uji BE lain atau menjadi pendonor darah dalam waktu 90 hari sebelum uji BE.
- 4.1.13. Tidak mengalami perdarahan yang bermakna secara klinik dalam waktu 90 hari sebelum uji BE.
- 4.2. Jumlah Subjek
 - 4.2.1. Jumlah subjek 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.
 - 4.2.2. Untuk desain menyilang *2-way*, jumlah subjek yang dibutuhkan ditentukan oleh:
 - 4.2.2.1. 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%;
 - 4.2.2.2. batas kemaknaan α diambil 5% (2-arah);
 - 4.2.2.3. *power*, yakni probabilitas untuk menerima BE dengan benar, diambil 80% (1-arah);
 - 4.2.2.4. koefisien variasi (*coefficient of variation/CV*) intrasubjek dari AUC obat yang diteliti diperkirakan dari percobaan pendahuluan, dari studi sebelumnya, atau dari data terpublikasi.
 - 4.2.3. Dengan ketentuan 4.2.2.1., 4.2.2.2., dan 4.2.2.3. tersebut diatas, maka jumlah subjek tergantung dari CV intra-subjek sebagai berikut:

CV intrasubjek (%)*	Jumlah subjek
$\leq 15,0$	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 = varians residual pada ANOVA untuk desain menyilang 2-way

Jumlah subjek minimal adalah 12 orang.

- 4.2.4. *Withdrawal* yang terjadi setelah kadar obatnya diukur, hasilnya harus dilaporkan.
- 4.2.5. Jika jumlah subjek kurang karena variasi yang diperkirakan ternyata lebih besar, lihat butir 3.1.
- 4.2.6. 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.
- 4.2.7. Jumlah subjek untuk desain paralel diperlukan lebih dari 4 kali jumlah subjek untuk desain menyilang, antara lain karena varians antar subjek lebih besar daripada varians intra subjek.
- 4.2.8. Semua subjek yang dilibatkan dalam studi BE termasuk subjek 'cadangan' harus diperlakukan sama (diberi obat, diukur kadar obatnya sampai analisis statistiknya).
- 4.2.9. Keputusan untuk mengeluarkan subjek dari studi harus dilakukan sebelum bioanalisis.
- 4.2.10. Alasan untuk mengeluarkan subjek dari studi harus dicantumkan dalam protokol.
- 4.2.11. Subjek dapat dikeluarkan dari studi jika:
 - 4.2.11.1. subjek muntah pada atau sebelum $2 \times$ median t_{\max} pada uji BE untuk obat lepas cepat;
 - 4.2.11.2. subjek muntah setelah minum obat selama label *dosing interval* yang tertera untuk bentuk sediaan obat *modified release*;
 - 4.2.11.3. subjek diare selama pengambilan sampel darah untuk obat lepas cepat maupun bentuk sediaan obat *modified release*.

- 4.2.12. Alasan untuk mengeluarkan subjek tidak diperbolehkan jika hanya berdasarkan farmakokinetik atau analisis statistik, kecuali:
- 4.2.12.1. Kadar obat komparator tidak terukur atau sangat rendah. subjek 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*;
 - 4.2.12.2. subjek yang mempunyai nilai kadar *baseline* (t_0) *non-zero* ($>5\% C_{\max}$).
- 4.3. Standardisasi Kondisi Studi
- Kondisi studi harus dibakukan (untuk mengurangi variabilitas berbagai faktor yang terlibat kecuali obat yang diuji):
- 4.3.1. Secara umum, uji BE dilakukan dalam kondisi puasa karena dianggap sebagai kondisi yang paling sensitif untuk mendeteksi perbedaan potensial antar formulasi.
 - 4.3.2. 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.
 - 4.3.3. 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.
 - 4.3.4. 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.
 - 4.3.5. Volume air yang diminum bersama obat harus konstan (antara 150-240 ml) karena dapat mempengaruhi

pengosongan lambung.

- 4.3.6. Semua makanan dan minuman yang dikonsumsi setelah pemberian obat harus dibakukan komposisi dan waktu pemberiannya selama periode pengambilan sampel darah:
 - 4.3.6.1. air boleh diminum kapan saja kecuali selama 1 jam sebelum sampai 2 jam sesudah pemberian obat;
 - 4.3.6.2. makanan standar diberikan tidak kurang dari 4 jam setelah pemberian obat.
- 4.3.7. subjek 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).
- 4.3.8. subjek 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.
- 4.3.9. Posisi tubuh dan aktivitas fisik juga harus dibakukan sepanjang hari uji BE karena akan mempengaruhi motilitas dan aliran darah saluran cerna.
- 4.4. *Genetic phenotyping*
Phenotyping subjek harus dilakukan untuk obat-obat yang diketahui dipengaruhi oleh polimorfisme genetik. Dosis harus disesuaikan pada subjek yang bersangkutan:
 - 4.4.1. untuk alasan keamanan pada studi menyilang maupun studi paralel;
 - 4.4.2. untuk menghindari terjadinya bias/variasi pada studi paralel.

5. Obat uji

- 5.1. Obat uji yang digunakan dalam uji BE harus dibuat sesuai dengan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).
- 5.2. Bets obat uji yang digunakan pada uji disolusi terbanding harus sama dengan yang akan diuji BE.

- 5.3. 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.
- 5.4. 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.
- 5.5. 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 BPOM.

6. Obat komparator

- 6.1. Obat komparator yang digunakan dalam uji BE harus diseleksi sesuai kriteria yang ditetapkan BPOM sebagai berikut:
 - 6.1.1. Obat komparator yang digunakan dalam Uji Ekuivalensi harus obat inovator yang memiliki Izin Edar di Indonesia.
 - 6.1.2. Dalam hal obat inovator berasal dari tempat produksi yang berbeda dengan tempat produksi obat inovator yang terdaftar di Indonesia, maka obat inovator tersebut dapat digunakan namun harus dilakukan Uji Disolusi Terbanding untuk membuktikan ekuivalensi kedua obat inovator.
 - 6.1.3. Jika Obat Komparator sebagaimana dimaksud pada butir 6.1.1 dan butir 6.1.2 tidak teridentifikasi, maka dapat dipilih dengan urutan prioritas sebagai berikut:
 - 6.1.3.1. Obat yang telah terdaftar di negara yang tergabung dalam *International Council for Harmonization* (ICH) dan negara asosiasinya (*associated countries*);
 - 6.1.3.2. Obat generik yang telah terbukti bioekivalen terhadap obat inovator dengan hasil paling mendekati obat inovator; atau

6.1.3.3. Obat yang termasuk dalam daftar prakualifikasi *World Health Organization* (WHO).

- 6.2. 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.
- 6.3. Bets obat komparator yang digunakan pada uji disolusi terbanding harus sama dengan yang akan diuji BE.

7. Kemasan Obat

- 7.1. 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).
- 7.2. Obat uji dan obat komparator dikemas secara individual dalam kemasan primer untuk setiap subjek. Untuk setiap periode dikemas dalam kemasan sekunder (dalam pot/ amplop).

8. Dosis obat uji

- 8.1. Dosis obat uji dapat berupa :
 - 8.1.1. satu unit bentuk sediaan dengan kekuatan yang tertinggi;
 - 8.1.2. jika perlu untuk alasan analisis, dapat digunakan beberapa unit dengan kekuatan tertinggi, asalkan total dosis tunggal ini tidak melebihi dosis maksimal dari regimen dosis.
- 8.2. *Bracketing Approach*
 - 8.2.1. Jika ada obat generik 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.
 - 8.2.2. 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.
 - 8.2.3. 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.

9. Uji disolusi *in vitro*

- 9.1. 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.
- 9.2. Diperbolehkan menggunakan surfaktan dengan jumlah yang relevan (maksimum 1%).
- 9.3. 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).
- 9.4. Kecuali dinyatakan lain, spesifikasi disolusi yang digunakan untuk kontrol rutin mutu obat harus diambil dari profil disolusi biobets yang bioekivalen dengan obat komparatornya.
- 9.5. 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).
- 9.6. 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. pemohon harus menunjukkan profil yang similar pada dosis yang sama (contoh: 2 tablet 5 mg dapat dibandingkan dengan 1 tablet 10 mg).

10. Pengambilan sampel darah

- 10.1. Dalam keadaan normal harus digunakan sampel darah meskipun sampel urin juga dapat digunakan.

- 10.2. Biasanya kadar obat atau metabolit diukur dalam serum atau plasma. Dalam keadaan tertentu, kadar obat diukur dalam darah (misal: sulfa).
- 10.3. Sampel darah harus diambil pada waktu-waktu tertentu sehingga dapat menggambarkan fase absorpsi, distribusi dan eliminasi obat.
- 10.4. Untuk kebanyakan obat diperlukan 12–18 sampel darah, yakni:
 - 10.4.1. 1 sampel sebelum pemberian obat: pada waktu nol (t_0);
 - 10.4.2. 2-3 sampel sebelum kadar maksimal (C_{max});
 - 10.4.3. 4-6 sampel sekitar C_{max} ;
 - 10.4.4. 5-8 sampel setelah C_{max} , sampai sedikitnya 3 kali atau lebih waktu paruh eliminasi obat dalam plasma (≥ 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 (∞).

- 10.5. Estimasi waktu paruh eliminasi harus diperoleh dari sedikitnya 3–4 sampel selama fase log linear terminal.
- 10.6. Untuk obat atau metabolit aktifnya yang mempunyai waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) yang panjang (> 24 jam), sampel darah boleh diambil sampai 72 jam.
- 10.7. Untuk senyawa endogen, jadwal sampling harus mengikuti profil *baseline* endogen tersebut untuk setiap subjek 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.

11. Pengambilan sampel urin (untuk kasus-kasus tertentu)

- 11.1. Sampel urin hanya digunakan jika kadar obat dalam darah terlalu kecil untuk dapat dideteksi dan eliminasi obat dalam bentuk utuh melalui ginjal cukup besar ($>40\%$).
- 11.2. 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.

11.3. Dibuat kurva jumlah obat kumulatif yang diekskresi dalam urin terhadap waktu.

11.4. Waktu pengambilan urin boleh hanya sampai 72 jam.

12. Analit yang diukur

12.1. 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.

12.2. 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.

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

13. Enansiomer

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

13.1.1. Enansiomer memperlihatkan farmakokinetik yang berbeda

13.1.2. Enansiomer memperlihatkan perbedaan farmakodinamik yang bermakna

13.1.3. Rasio paparan (AUC) enansiomer berubah karena perbedaan kecepatan absorpsi.

- 13.2. 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.

14. Metode bioanalisis

- 14.1. Bagian bioanalisis dari uji BE harus dilaksanakan dengan mengikuti prinsip-prinsip GLP.
- 14.2. Metode bioanalisis yang digunakan untuk menetapkan kadar obat dan metabolitnya dalam plasma/serum, darah atau urin harus memenuhi persyaratan (1) stabilitas dalam sampel biologis 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) reproduktibilitas.
- 14.3. Metode yang digunakan umumnya cara kimiawi kecuali untuk antibakteri dapat digunakan cara mikrobiologis.
- 14.4. Kurva kalibrasi harus dibuat untuk setiap zat yang harus diukur setiap kali dilakukan pengukuran kadar dalam sampel.
- 14.5. Validasi metode bioanalisis dan penanganan sampel biologis juga diperlukan.
- 14.6. Metode yang digunakan harus dijelaskan, divalidasi dan didokumentasi. Hasil validasi harus dilaporkan antara lain:
 - 14.6.1. validasi sebelum dan selama studi;
 - 14.6.2. kisaran kalibrasi harus sesuai dengan kadar dalam sampel;
 - 14.6.3. jika ada modifikasi metode sebelum dan selama analisis sampel, maka diperlukan revalidasi dan harus dilaporkan;
 - 14.6.4. jika penetapan kadar akan digunakan di tempat lain, harus divalidasi di setiap tempat dan dilakukan perbandingan antar tempat;
 - 14.6.5. 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;

- 14.6.6. dalam 1 studi, penggunaan 2 atau lebih metode untuk mengukur sampel dalam matriks biologis yang sama dan dalam kisaran kalibrasi yang sama, sangat tidak dianjurkan;
- 14.6.7. 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 biologis yang sama, maka metode yang berbeda tersebut harus divalidasi silang;
- 14.6.8. LoQ yang diperoleh harus $1/20 C_{\max}$ atau lebih rendah lagi.

15. Pengulangan analisis

- 15.1. 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.
- 15.2. Pengulangan analisis dilakukan jika:
 - 15.2.1. penolakan *run* disebabkan oleh kegagalan QC sampel/kurva kalibrasi;
 - 15.2.2. ada perbedaan respon internal standard yang signifikan dari sampel studi vs QC sampel/kurva kalibrasi, jika kriteria tersebut telah ditetapkan sebelumnya dalam suatu SOP;
 - 15.2.3. kesalahan injeksi/kerusakan instrumen;
 - 15.2.4. kromatogram yang tidak bagus (*poor chromatography*);
 - 15.2.5. kadar dalam sampel lebih tinggi dari ULOQ atau lebih rendah dari LLOQ.

16. Pengujian ulang *incurred sample*

- 16.1. 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 penambahan 5% dari sisa sampel yang melebihi 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 analisis yang harus diteliti.

- 16.2. Jika hasil analisis *incurred* sampel menunjukkan hasil yang menyimpang, maka harus diteliti, serta harus diambil langkah-langkah yang sesuai untuk meminimalkan *inaccuracy* (dan *imprecision*).
- 16.3. Pengujian ulang *incurred sample* harus dilakukan pada uji bioekivalensi *pivotal*.

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.

17.1. Parameter bioavailabilitas dari sampel darah

17.1.1. Untuk studi dosis tunggal

17.1.1.1. 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

17.1.1.2. $AUC_{0-\infty}$ = AUC dari waktu 0 sampai waktu tidak terhingga
= $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_e$ menggambarkan bioavailabilitas obat

17.1.1.3. C_{\max} = kadar puncak (maksimal) obat (atau metabolit) dalam plasma (atau serum atau darah) yang teramati.

17.1.1.4. t_{\max} = waktu sejak pemberian obat sampai dicapai C_{\max}

17.1.1.5. $t_{1/2}$ = waktu paruh obat (atau metabolit) dalam plasma (atau serum atau darah)

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

17.1.2. Untuk studi keadaan *steady state*

17.1.2.1. AUC_{0-T} = AUC selama satu interval dosis (T) pada keadaan *steady state*

17.1.2.2. $C_{\max,ss}$ = kadar maksimal obat dalam plasma yang teramati pada keadaan *steady state*

17.1.2.3. $t_{\max,ss}$ = waktu untuk mencapai kadar maksimal obat dalam plasma yang teramati pada keadaan *steady state*

17.2. Parameter bioavailabilitas dari sampel urin

17.2.1. Untuk studi dosis tunggal

17.2.1.1. Ae_{0-t} = jumlah kumulatif obat utuh (atau metabolit) yang dikeluarkan atau ditemukan dalam urin dari waktu 0 sampai waktu terakhir kadar diukur

17.2.1.2. dAe/dt = kecepatan ekskresi obat dalam urin

17.2.1.3. $(dAe/dt)_{\max}$ = 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).

17.2.2. Untuk studi kadar keadaan *steady state*

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

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 subjek harus dimasukkan dalam analisis statistik kecuali jika kadar obat komparator tidak terukur atau sangat rendah. subjek 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.

18.1. Analisis statistik

18.1.1. Dari data darah

18.1.1.1. Parameter bioavailabilitas yang dibandingkan untuk penilaian bioekivalensi adalah AUC, C_{\max} dan t_{\max} .

18.1.1.2. Cara menghitung AUC_{0-t}; AUC_{0-∞}; λ_e , $t_{1/2}$.

18.1.1.3. 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), subjek, 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-subjek	n – 1			
• Urutan (Sequence)	(2 - 1) = 1	SS _{Seq}	MS _{Seq}	MS _{Seq} /MS _{Resid(suby)}
• Residual (subjek)	n – 2	SS _{Resid (suby)}	MS _{Resid (suby)}	MS _{Resid(suby)} /MS _{Residual}
Intra-subjek				
• Produk obat	(2 -1) = 1	SS _{Produk}	MS _{Produk}	MS _{Produk} /MS _{Residual}
• Periode	(2-1) = 1	SS _{Period}	MS _{Period}	MS _{Period} /MS _{Residual}
• Residual	n – 2	SS _{Residual}	MS _{Residual}	
Total			2n - 1	SS _{Total}
$CV_{Intrasubyek} = \sqrt{MS_{Residual}} \times 100\%$				

Hasil berikut juga harus dipersentasikan:

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

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

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

$$(90\% \text{ CI})_{diff} = difference \pm t_{0.10(n-2)} \times SE_{diff}.$$

$$(90\% \text{ CI})_{ratio} = \text{anti ln } (90\% \text{ CI})_{diff} \times 100\%$$

- 18.1.1.4. Untuk t_{\max} biasanya hanya dilakukan statistik deskriptif. Jika perlu dibandingkan, digunakan statistik non-parametrik pada data yang asli (tidak ditransformasi), dengan $\alpha = 5\%$.
- 18.1.1.5. 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.
- 18.1.1.6. 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.

18.1.2. Dari data urin

Parameter yang dibandingkan adalah A_e dan $(dA_e/dt)_{\max}$, 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} .

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:

18.2.1. 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%).

18.2.2. 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

intrasubjek C_{max} dan/atau AUC >30%. Untuk memperlebar rentang penerimaan C_{max}, uji BE harus menggunakan desain replikasi (*replicate design*) yang menunjukkan bahwa CV intrasubjek 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 intrasubjek yang berbeda untuk menentukan rentang penerimaan C_{max}.

CV intrasubjek* (%)	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

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

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

Kriteria penerimaan BE yang diperlebar tidak berlaku untuk AUC.

18.2.3. Perbandingan t_{max} dilakukan hanya jika ada klinis yang relevan secara klinis 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 klinis.

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.

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.

19. Variasi

- 19.1. 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.
- 19.2. 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.
- 19.3. Jika perubahan dalam formulasi atau cara pembuatan hanya berupa perubahan minor, maka cukup dilakukan uji disolusi terbanding.
- 19.4. Untuk semua kasus lain, uji BE harus dilakukan.
- 19.5. 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.

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.

E. OBAT YANG MENGANDUNG ZAT KIMIA BARU

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.

2. Bioekivalensi

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

F. LAMPIRAN

LAPORAN HASIL UJI BE

Format laporan uji BE harus mencantumkan:

1. Halaman judul

- 1.1. Judul uji BE.
- 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 analisis.
- 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 analisis.
- 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 minimal obat

- 7.1. Informasi obat uji
 - 7.1.1. Nama Obat Uji BE.
 - 7.1.2. Nama Obat yang didaftarkan.
 - 7.1.3. Zat aktif, kekuatan dan bentuk sediaan.
 - 7.1.4. Nomor bets, tanggal pembuatan dan kedaluwarsa.
 - 7.1.5. Besar bets.
 - 7.1.6. Kadar Obat.
 - 7.1.7. Source zat aktif.
 - 7.1.8. Nama dan alamat pendaftar.
 - 7.1.9. Nama dan alamat produsen.
- 7.2. Informasi obat komparator
 - 7.2.1. Nama Obat.
 - 7.2.2. Zat aktif, kekuatan, dan bentuk sediaan.
 - 7.2.3. Nomor bets, tanggal pembuatan dan kedaluwarsa.
 - 7.2.4. Kadar Obat.
 - 7.2.5. Nomor Izin Edar (NIE).
 - 7.2.6. Nama dan alamat Produsen.
 - 7.2.7. Nama dan alamat Importir atau pemegang NIE.
- 7.3. Data ekivalensi obat
 - 7.3.1. Perbandingan kandungan zat aktif/potensi.
 - 7.3.2. Keseragaman kandungan.
- 7.4. Profil disolusi terbanding (dapat diserahkan langsung oleh pemohon).
- 7.5. Surat pernyataan dari sponsor/pemohon bahwa obat uji sama dengan obat yang akan didaftarkan untuk memperoleh NIE.

8. Rencana studi

- 8.1 Desain uji klinik
 - 8.1.1. Desain studi (*cross over* atau paralel).
 - 8.1.2. Uji dilakukan dalam keadaan puasa atau bersama makanan.
 - 8.1.3. Kriteria Inklusi, eksklusi, restriksi.
 - 8.1.4. Standardisasi kondisi sebelum dan selama studi.
 - 8.1.5. Cara pemberian obat.

- 8.1.6. Dikeluarkannya subjek dari penilaian.
- 8.1.7. Skrining kesehatan subjek.
- 8.1.8. Detail subjek, jumlah subjek, penyimpangan/deviasi.
- 8.1.9. Titik waktu pengambilan sampel, penyiapan/ penanganan sampel, penyimpanan dan deviasi.
- 8.1.10. Jumlah (volume) sampel darah yang diambil selama uji.
- 8.1.11. Monitoring subjek.
- 8.1.12. *Genetic phenotyping* (jika ada).
- 8.2 *Study treatments*
 - 8.2.1. Pemilihan dosis (*single/multiple*).
 - 8.2.2. Identitas obat uji, dosis pemberian.
 - 8.2.3. Randomisasi.
 - 8.2.4. *Blinding*.
 - 8.2.5. *Washout period*.
 - 8.2.6. Volume air yang diminum pada waktu pemberian obat.
- 8.3 Rekaman uji klinik dan keamanan
 - 8.3.1. Kejadian yang tidak diinginkan.
 - 8.3.2. Efek samping obat.
- 8.4 Parameter farmakokinetik dan pengujian
 - Definisi dan cara menghitung parameter BE.
- 8.5 Analisis statistik
 - 8.5.1. Analisis data *log transformed* (AUC, C_{max}).
 - 8.5.2. Penyesuaian waktu sampling.
 - 8.5.3. t_{max} .
 - 8.5.4. $t_{1/2}$.
 - 8.5.5. Kriteria penerimaan untuk BE.
 - 8.5.6. Metoda statistik (ANOVA) termasuk program yang digunakan.
 - 8.5.7. *Power* studi.
- 8.6 Metodologi penetapan kadar dan validasi
 - 8.6.1. Deskripsi metoda penetapan kadar.
 - 8.6.2. Metodologi deteksi.
 - 8.6.3. Prosedur validasi dan ringkasan hasil
 - 8.6.3.1. Spesifisitas;
 - 8.6.3.2. Akurasi;
 - 8.6.3.3. Presisi;

- 8.6.3.4. *Recovery*;
- 8.6.3.5. Stabilitas;
- 8.6.3.6. LoQ;
- 8.6.3.7. Linearitas.

8.7 Data Quality Assurance.

9. Diskusi dan hasil

9.1. Hasil uji klinik

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

9.2. Ringkasan hasil analisis.

9.3. Analisis farmakokinetik

- 9.3.1. Kadar obat tiap titik waktu pengambilan darah, statistik deskriptif.
- 9.3.2. Tabel parameter farmakokinetik tiap subjek, statistik deskriptif.
- 9.3.3. Gambar profil konsentrasi-waktu rata-rata plasma atau urin.
- 9.3.4. Gambar profil konsentrasi-waktu plasma atau urin tiap subjek.

9.4. Analisis statistik

- 9.4.1. Pertimbangan statistik.
- 9.4.2. Seleksi titik waktu untuk λ_e , $t_{1/2}$.
- 9.4.3. Ringkasan statistik parameter farmakokinetik: AUC_t , ekstrapolasi % AUC, AUC_{inf} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$.
- 9.4.4. 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*).

- 9.4.5. Perhitungan bioekivalensi data urin: A_e dan dA_e/dt (A_e sama dengan AUC, $(dA_e/dt)_{max}$ sama dengan C_{max}).
- 9.4.6. Variabilitas intra-subjek.
- 9.4.7. *Power* studi.
- 9.4.8. Pemilihan sekuen, efek periode dan pengobatan.
- 9.4.9. Tabel - Analisis Varians, nilai rata-rata geometri least-squares untuk tiap parameter farmakokinetik.
- 9.4.10. Tabel - Perhitungan 90% *confidence interval* untuk rasio parameter farmakokinetik menggunakan transformasi logaritmik.

10. Kesimpulan

11. Lampiran-lampiran

- 11.1. Protokol dan persetujuan
 - 11.1.1. Surat persetujuan dari BPOM.

Persetujuan Pelaksanaan Uji Bioekivalensi dari Badan POM
 - 11.1.2. Protokol uji dan amandemennya termasuk surat persetujuan dari Komisi Etik (yang pertama sampai dengan yang terakhir).
 - 11.1.3. Untuk obat dengan pelaksanaan uji BE di luar Indonesia minimal harus dilengkapi persetujuan komisi etik.
 - 11.1.4. Daftar deviasi protokol (jika ada).
 - 11.1.5. Daftar efek samping yang terjadi (jika ada).
- 11.2. Laporan validasi (termasuk 20% kromatogram)

Laporan hasil Validasi Metode Bioanalisis yang mencakup parameter uji kesesuaian sistem, linearitas/kurva kalibrasi, selektivitas, presisi, akurasi, stabilitas (*short term stability and long term stability*), LoQ dan *recovery* disertai dengan kromatogram hasil validasi metode bioanalisis.
- 11.3. CoA baku pembanding yang digunakan untuk validasi metode bioanalisis.
- 11.4. CoA baku pembanding yang digunakan untuk analisis sampel plasma.
- 11.5. Status pengawasan regulator setempat atau akreditasi laboratorium uji BE atau hasil inspeksi aspek Cara Uji Klinik yang

Baik (CUKB) dan GLP dari *Drug Regulatory Authority* terkait pelaksanaan studi BE obat tersebut.

- 11.6. CoA zat aktif obat.
- 11.7. CoA obat uji BE.
- 11.8. Laporan Hasil Uji Disolusi Terbanding antara obat uji BE (biobets) dengan obat komparator pada 3 media pH (1,2; 4,5 dan 6,8).
 - 11.8.1. Laporan hasil uji disolusi terbanding obat uji terhadap obat komparator pada 3 media pH (1,2; 4,5 dan 6,8).
 - 11.8.2. Laporan hasil uji disolusi terbanding obat komparator yang digunakan pada uji BE terhadap obat komparator yang memiliki izin edar di Indonesia pada 3 media pH (1,2; 4,5 dan 6,8) (jika obat komparator yang digunakan berbeda dengan obat komparator yang terdaftar di Indonesia).
 - 11.8.3. Laporan hasil uji disolusi terbanding antara obat yang akan didaftarkan (*current batch*) terhadap obat uji BE (biobets) pada 3 media pH (1,2; 4,5 dan 6,8).
 - 11.8.4. Laporan hasil uji disolusi terbanding antara beberapa kekuatan pada 3 media pH (1,2; 4,5 dan 6,8) (jika uji BE dilakukan hanya terhadap satu kekuatan tetapi akan didaftarkan untuk beberapa kekuatan (dari sponsor)).
- 11.9. Surat keterangan disertai matrik sandingan bahwa sumber zat aktif, formula, proses produksi, kontrol selama proses produksi, kondisi lingkungan, spesifikasi, dan kualifikasi peralatan yang digunakan untuk produksi serta kualifikasi personel pada produksi obat uji BE sama dengan obat yang didaftarkan.
- 11.10. Laporan analisis (termasuk 20% kromatogram mencakup subjek pertama dan terakhir).

Laporan hasil analisis harus mencakup sedikitnya informasi sebagai berikut:

 - 11.10.1. Baku pembanding (sumber, bets, sertifikat analisis, stabilitas, kondisi penyimpanan).
 - 11.10.2. Standar kalibrasi dan sampel kontrol mutu (kondisi penyimpanan).
 - 11.10.3. Kriteria penerimaan pengujian (*run*), berisi uraian singkat, rujukan pada protokol atau SOP tertentu.

- 11.10.4. Prosedur pengujian (uraian singkat).
- 11.10.5. Ketertelusuran sampel (tanggal penerimaan dan isi sampel, kondisi sampel saat diterima, lokasi dan kondisi penyimpanan, jika ada).
- 11.10.6. Analisis sampel uji BE: proses analisis.
- 11.10.7. Tabel yang berisi identifikasi semua proses analisis dan sampel uji, dilengkapi dengan tanggal dan hasil pengujian.
- 11.10.8. Tabel hasil kalibrasi dari semua pengujian yang memenuhi persyaratan.
- 11.10.9. Tabel hasil analisis kontrol mutu dari semua pengujian; nilai di luar kriteria penerimaan harus ditandai dengan jelas.
- 11.10.10. Kegagalan pengujian (identitas, tanggal pengujian, alasan kegagalan).
- 11.10.11. Deviasi dari metode dan/atau SOP (uraian penyimpangan, dampak pada uji, data dukung).
- 11.10.12. Uji ulang, tidak termasuk uji ulang yang dilakukan karena alasan analisis, misalnya kegagalan pengujian (tabel identifikasi sampel, alasan uji ulang, nilai awal dan uji ulang).
- 11.11. Sertifikat fasilitas klinik, laboratorium klinik dan sertifikat laboratorium analisis (khusus untuk uji BE yang dilakukan di luar negeri).
- 11.12. Dokumen Formulir Laporan Kasus (FLK) dari subjek yang mengikuti uji bioekivalensi.

G. GLOSSARIUM

Akurasi

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

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.

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.

Biobets

Bets obat yang digunakan pada uji BE atau *biowaiver* untuk menunjukkan bioekivalensi atau similaritas terhadap obat komparator.

Ekivalensi farmasetik

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

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.

Enansiomer

Pasangan stereoisomer yang merupakan bayangan cermin satu terhadap yang lain.

Incurred samples

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

Incurred Samples Reanalysis

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

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.

Obat Inovator

Obat Inovator adalah obat yang pertama kali diberi Izin Edar berdasarkan data lengkap khasiat, keamanan dan mutu termasuk obat yang dilindungi paten.

Outlier data

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

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.

Presisi

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

Sampel standar

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

Upper Limit of Quantification (ULOQ)

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

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN II
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 11 TAHUN 2022
TENTANG
STANDAR SENTRA UJI BIOEKIVALENSI

STANDAR SENTRA UJI BIOEKIVALENSI

A. PENDAHULUAN

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) berkewajiban untuk memberikan jaminan kepada masyarakat bahwa obat yang beredar memenuhi persyaratan khasiat, keamanan dan mutu melalui pengawasan sebelum dan setelah dipasarkan. Salah satu pengawasan obat sebelum dipasarkan adalah penilaian ekivalensi terapeutik obat generik dengan obat inovator berdasarkan hasil uji bioekivalensi (BE).

Uji BE merupakan suatu penelitian klinis yang mengikutsertakan subjek manusia dan dengan intervensi obat uji, sehingga pelaksanaan uji BE harus menjunjung tinggi hak dan keselamatan subjek penelitian. Uji BE harus dilaksanakan di sentra uji BE yang menerapkan Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dan Cara Berlaboratorium yang Baik. Seiring dengan perkembangan dan dinamika regulasi ASEAN dan sebagai respon terhadap pemberlakuan MRA *on BE Study Report*, sentra uji BE dituntut untuk terus meningkatkan kapasitas, kapabilitas dan kompetensi agar memiliki daya saing yang tinggi dan diakui secara internasional.

BPOM terus mendukung peningkatan kapasitas, kapabilitas dan kompetensi sentra uji BE melalui pelaksanaan pengawasan dan asistensi/bimbingan terhadap sentra uji bioekivalensi. Penerbitan standar sentra uji BE merupakan salah satu bentuk dukungan BPOM yang diharapkan dapat digunakan sebagai acuan atau standar dalam pemenuhan persyaratan sentra uji BE untuk menghasilkan data uji BE yang valid dan kredibel serta memberikan perlindungan bagi subjek manusia. Penerbitan standar ini diperlukan mengingat hingga saat ini belum tersedia standar dan persyaratan yang harus dipenuhi oleh sentra uji BE.

Standar ini berisi persyaratan minimal yang harus dipenuhi oleh sentra uji BE. Pengaturan mengenai mekanisme pengawasan melalui inspeksi dan

sertifikasi sentra uji BE, akan diatur pada Peraturan BPOM diluar Peraturan ini.

TUJUAN

1. Umum

Meningkatkan kualitas pelaksanaan uji BE sebagai data dukung dalam menjamin efikasi, keamanan dan mutu obat generik yang beredar.

2. Khusus

- 2.1 Menghasilkan data uji BE yang valid dan kredibel serta memberikan perlindungan bagi subjek manusia.
- 2.2 Sebagai acuan bagi sentra uji BE dalam pemenuhan Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dan Cara Berlaboratorium yang Baik.
- 2.3 Sebagai acuan bagi inspektur uji BE dalam melakukan pengawasan sentra uji BE untuk menjamin konsistensi hasil pengawasan.

B. LEGALITAS

1. Sentra uji Bioekivalensi (Sentra uji BE) harus berupa badan usaha yang memiliki:
 - a. Nomor Induk Berusaha (NIB) atau (surat keputusan dekan atau rektor) dalam lingkup perguruan tinggi;
 - b. Surat Pengakuan dari Kepala Badan atau otoritas negara setempat terkait pemenuhan Cara Berlaboratorium yang Baik dan Cara Uji Klinik yang Baik;
 - c. Laboratorium terakreditasi yang dibuktikan melalui sertifikat ISO/IEC 17025 atau dokumen lain yang setara;
 - d. Struktur organisasi; dan
 - e. Fasilitas Klinik yang telah mendapatkan perizinan atau kerja sama dengan fasilitas klinik berizin.
2. Fasilitas klinik harus berupa fasilitas kesehatan yang telah mendapatkan perizinan dengan tenaga medis yang telah memiliki surat ijin praktik di fasilitas tersebut.
3. Laboratorium yang belum memperoleh sertifikat atau dalam proses resertifikasi ISO, dapat melakukan Uji Bioekivalensi setelah mendapat pengakuan dari Kepala Badan atau otoritas negara setempat.
4. Sentra uji BE dapat memiliki kedua fasilitas, yaitu fasilitas laboratorium dan fasilitas klinik. Jika Sentra uji BE hanya mempunyai fasilitas laboratorium

dengan fasilitas klinik dikontrakkan, maka fasilitas klinik harus berupa fasilitas kesehatan yang telah mendapatkan perizinan dengan tenaga medis yang telah memiliki surat ijin praktik di fasilitas tersebut.

5. Sentra Uji BE yang telah memiliki fasilitas laboratorium dengan lingkup akreditasi yang setara (sesuai syarat ISO 17025) dapat melakukan kontrak kepada Sentra Uji BE lain.
6. Pengakuan diberikan secara tertulis dan diterbitkan berdasarkan pertimbangan atas hasil penilaian kompetensi Sentra Uji BE untuk pelaksanaan Uji Bioekivalensi.
7. Dalam hal berdasarkan hasil verifikasi diperlukan pemastian kesahihan informasi dokumen, BPOM dapat melakukan inspeksi ke sentra uji bioekivalensi.

C. 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 sentra uji BE sesuai dengan standar mutu yang berlaku dan mengembangkan sentra uji BE 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 melalui perjanjian kerja sama. 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, komisi 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 ijin praktik yang masih berlaku di fasilitas klinik yang digunakan.
 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 subjek, mencatat nama, identitas, data demografi calon subjek.
 - 9.2. Petugas pengambil darah subjek untuk pelaksanaan uji BE harus memiliki latar belakang medis atau paramedis yang memiliki kompetensi untuk melakukan pengambilan darah.
 - 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 rencana studi (*study plan*) mengandung informasi yang sesuai untuk pemenuhan prinsip-prinsip *Good Laboratory Practice* (GLP);
- 13.1.7. Memeriksa bahwa semua data studi dapat dipercaya dan tertelusur;
- 13.1.8. Menjamin fasilitas yang dikontrak memenuhi GLP atau CUKB;
- 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 bioanalisis dan ketersediaan sumber daya aspek bioanalisis;
- 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 analisis 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 CUKB;
- 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 KTDS kepada sponsor dan komisi etik sesuai ketentuan yang berlaku;
- 13.3.9. Bertanggung jawab terhadap laporan hasil uji BE.

13.4. Dokter Penanggung Jawab Medis

- 13.4.1. Melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik subjek pada waktu skrining serta rekamannya;
- 13.4.2. Menentukan subjek yang memenuhi kriteria untuk uji BE;

- 13.4.3. Bertanggung jawab terhadap pelaksanaan pengambilan sampel biologis;
- 13.4.4. Melakukan pemantauan dan pencatatan tanda-tanda vital dan Kejadian Tidak Diinginkan/KTD (*Adverse Event*) serta Kejadian Tidak Diinginkan Serius /KTDS (*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 bioanalisis dari uji BE, termasuk tetapi tidak terbatas pada:
 - 13.5.1.1. Menyetujui rencana studi dan setiap amandemennya dengan membubuhkan tanda tangan dan tanggal;
 - 13.5.1.2. Memastikan bahwa tersedia rencana studi dan amandemen 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.

D. 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 subjek 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. Fasilitas klinik telah mendapatkan perizinan atau kerja sama dengan rumah sakit/pelayanan kesehatan yang mudah diakses dan memiliki fasilitas *emergency*.
- 2.2. Tersedia ambulans selama subjek uji BE berada di sentra uji BE.
- 2.3. Semua peralatan klinik harus dipelihara atau dikalibrasi untuk menetapkan peralatan tersebut memenuhi persyaratan spesifikasi laboratorium.
- 2.4. Untuk fasilitas klinik tersedia ruangan dan peralatan seperti di bawah ini:
 - 2.3.1. Ruang penerimaan subjek
Ruangan nyaman dan mudah diakses oleh subjek.
 - 2.3.2. Ruang penjelasan untuk uji BE yang akan dilaksanakan.
 - 2.3.3. Ruang konsultasi/ skrining subjek

- 2.3.3.1. Ruangan hendaknya nyaman untuk melakukan *interview* subjek dan menandatangani *informed consent*.
- 2.3.3.2. Tersedia lemari terkunci untuk penyimpanan dokumen awal subjek.
- 2.3.3.3. Tersedia peralatan untuk skrining subjek seperti timbangan badan, pengukur tinggi badan, tensimeter/spigmomanometer, stetoskop, termometer dan alat pengukur waktu.

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*, *tourniquet*, Alat Pelindung Diri (APD), 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, kedaluwarsa obat dan penanggung jawab).
- 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 subjek yang dilengkapi dengan tempat tidur yang memadai untuk tiap subjek. Ruang tidur untuk subjek pria dan wanita harus terpisah.

2.3.7.2. Tempat tidur dilengkapi *emergency button*/alat panggil yang mudah dijangkau oleh subjek.

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 bioanalisis 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 bioanalisis yang menjamin kestabilan sampel.

2.3.9. Tersedia ruang makan, ganti baju, kamar mandi dan toilet yang dapat mengantisipasi kondisi darurat yang membutuhkan pertolongan segera (misalnya pintu toilet harus membuka ke arah luar, dan disediakan tombol darurat) dan mudah diakses oleh subjek dengan jumlah yang memadai.

3. Fasilitas dan Peralatan Bioanalisis

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 biologis, *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 perangkat lunak 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 analisis 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.

E. REKRUTMEN SUBJEK

1. Perekrutan subjek uji BE yang dilakukan melalui iklan/pengumuman harus mendapat persetujuan komisi etik.
2. Calon subjek diberi penjelasan (informasi untuk subjek) dan diberi waktu yang cukup untuk mempelajarinya sebelum memutuskan keikutsertaannya dalam uji BE.

3. Calon subjek menandatangani *informed consent* (Persetujuan Setelah Penjelasan/PSP) setelah protokol disetujui oleh komisi etik dan BPOM.
4. Skrining dilakukan setelah calon subjek menandatangani *informed consent*.
5. Informasi calon subjek yang dapat diikutsertakan dalam uji BE dimasukkan ke dalam *database* subjek secara elektronik untuk mendata nama asli, inisial, tanggal lahir, data demografi subjek, dan tanggal keikutsertaan studi sebelumnya.

F. 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 minimal mencakup nomor protokol/ kode studi, nama obat, zat aktif, kekuatan, bentuk sediaan, no bets, tanggal kedaluwarsa, dan klaim “hanya untuk uji BE” yang akan dilekatkan pada wadah obat yang diteliti (obat uji dan obat komparator) setelah dilakukan randomisasi.
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 subjek 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 kadaluwarsa, kondisi penyimpanan, jumlah yang diterima, jumlah yang disiapkan untuk uji BE/ yang diberikan pada subjek, 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 subjek dan dikembalikan ke sponsor, identifikasi penerima (kode subjek uji BE atau orang yang berwenang dari pihak sponsor). Catatan ini juga harus berisi nomor bets, tanggal kadaluwarsa dan *assigned code* dan subjek studi.
 - 9.2. Tersedia dokumen tentang *relabeling* (jika ada).
 - 9.3. Tersedia dokumen pemusnahan atau pengembalian obat uji dan obat komparator.

G. PENGUMPULAN DAN PENANGANAN SAMPEL BIOLOGIS

1. Pengumpulan Sampel
 - 1.1. Setiap tabung sampel diberi label yang menunjukkan nomor protokol, kode subjek, periode uji BE dan waktu pengambilan sampel.
 - 1.2. Tabung yang digunakan mengandung antikoagulan yang sama dengan saat validasi metode bioanalisis.
 - 1.3. Tersedia jadwal pengambilan sampel biologis tiap subjek yang mencantumkan: tanggal, waktu/jam pemberian obat, jam pengambilan sampel biologis, penanggung jawab, petugas pengambilan sampel biologis (darah atau urin).
 - 1.4. Tersedia *log book* dan prosedur penanganan sampel sampai dengan pengiriman ke laboratorium bioanalisis.
 - 1.5. Batas waktu pengambilan sampel hingga sampel disimpan ke dalam *freezer* harus sesuai dengan data stabilitas.
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*.

H. 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 ($1/20 C_{\max}$ 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 biologis perlu 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 reproduibel.

- 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 betas analisis sampel yang diuji.

8.5.1. Jumlah titik dan rentang kurva kalibrasi harus mencukupi sesuai ketentuan yang tercantum dalam pedoman validasi metode bioanalisis.

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 bioanalisis.

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 subjek 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.

I. 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.

J. DOKUMEN YANG DIPERLUKAN DALAM 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. Informasi obat uji dan obat komparator.
 - 2.2. Protokol uji BE dan amandemen (jika ada).
 - 2.3. Informasi tertulis yang diberikan pada subjek, formulir persetujuan setelah penjelasan (*Informed consent*), iklan/pengumuman perekrutan subjek (jika ada).
 - 2.4. Asuransi (jika ada) atau pernyataan sponsor yang memberikan kompensasi bagi subjek yang mengalami kejadian yang tidak diinginkan atau cedera selama uji BE.
 - 2.5. Perjanjian yang ditandatangani antara pihak-pihak yang terlibat, terdiri dari:

- 2.5.1. Peneliti/institusi/sentra uji BE dan sponsor.
- 2.5.2. Peneliti/institusi dan sentra uji BE (bila peneliti berasal dari luar sentra uji BE).
- 2.5.3. Sentra uji BE dengan laboratorium klinik untuk skrining (jika ada)
- 2.5.4. Sentra uji BE dengan rumah sakit/fasilitas pelayanan kesehatan terdekat untuk penanganan darurat subjek.
- 2.5.5. Sentra uji BE dengan rumah sakit untuk aspek klinik (jika ada).
- 2.5.6. Sentra uji BE dengan sentra uji BE lain untuk penetapan kadar analit (jika ada).
- 2.5.7. Sentra uji BE dengan pihak ketiga untuk pengolahan limbah.
- 2.5.8. Sentra uji BE dengan pihak ketiga untuk pengarsipan (jika ada).
- 2.5.9. Pernyataan peneliti dan sponsor (di atas materai) bahwa pedoman CUKB diikuti.
- 2.5.10. Persetujuan dari Komisi Etik.
- 2.5.11. Daftar hadir anggota Komisi Etik yang membahas protokol tersebut.
- 2.6. Persetujuan pelaksanaan uji BE dari BPOM.
- 2.7. Format Formulir Laporan Kasus (FLK)/ *Case Report Form* (CRF).
- 2.8. *Curriculum Vitae* dan/atau dokumen relevan lain yang membuktikan kualifikasi peneliti dan peneliti pembantu untuk melaksanakan uji BE dan/atau memberikan supervisi medik kepada subjek (termasuk sertifikat pelatihan CUKB untuk peneliti utama).
- 2.9. Nilai/kisaran normal untuk pemeriksaan medik/laboratorium yang termasuk dalam protokol.
- 2.10. Bukti kompetensi laboratorium klinik untuk pemeriksaan medik/laboratorium calon subjek dengan sertifikat akreditasi (ISO/IEC 15189 atau dokumen lain yang setara).
- 2.11. Contoh label yang akan dilekatkan pada wadah obat yang diteliti (obat uji dan obat komparator) setelah dilakukan randomisasi.
- 2.12. 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.
- 2.13. 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.

- 2.14. 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).
- 2.15. 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.
- 2.16. Protokol dan laporan hasil uji disolusi terbanding.
- 2.17. Rekaman randomisasi subjek uji BE.
- 2.18. Dokumentasi perubahan terhadap butir I.1. (jika ada).
- 2.19. CV peneliti dan/atau peneliti pembantu yang baru atau penggantian peneliti, dicantumkan dalam laporan uji BE sebagai deviasi protokol (jika ada).
- 2.20. Laporan kunjungan monitoring oleh monitor dari sponsor atau Organisasi Riset Kontrak (ORK) yang ditunjuk.
- 2.21. 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.
- 2.22. Formulir persetujuan subjek setelah penjelasan yang telah ditandatangani (*informed consent*).
- 2.23. Daftar Kode Identifikasi Subjek (*Subject Identification Code List*) berisikan judul uji BE, nomor protokol, nama sentra uji BE dan nama peneliti utama.

Pada kolom format tercantum nama subjek, alamat, tempat tanggal lahir, inisial, nomor ID subjek, nomor kontak, tanggal penandatanganan *informed consent*, tandatangan peneliti utama. Dokumen ini kemudian diverifikasi, ditandatangani dan diberi tanggal oleh peneliti utama. Dokumen ini merupakan dokumen yang paling rahasia yang harus dijaga oleh peneliti utama.
- 2.24. Daftar skrining subjek (*Subject Screening Log*) berisikan nama peneliti utama dan sentra uji BE.

Pada kolom format minimal tercantum nomor ID subjek, inisial subjek, tanggal diperoleh *informed consent*, tanggal skrining, dan kesimpulan subjek diterima/ ditolak. Dokumen ini diberi halaman dan kemudian diverifikasi, ditandatangani dan diberi tanggal oleh peneliti.

- 2.25. Daftar subjek yang mengikuti uji BE (*Subject enrollment log*) berisikan nama peneliti utama dan nama sentra uji BE .

Pada kolom format tercantum nomor ID subjek, inisial subjek, tanggal diperoleh *informed consent*, tanggal/tandatangan *informed consent* diberikan pada subjek, tanggal skrining, tanggal subjek mengundurkan diri dan alasannya, subjek *lost to follow up*.

Dokumen ini diberi halaman dan kemudian diverifikasi, ditandatangani dan diberi tanggal oleh peneliti.

- 2.26. Daftar skrining dan Daftar subjek yang mengikuti uji BE (*Subject Screening Log* dan *Enrollment Log*) dapat digabung menjadi *Subject Screening and Enrollment Log* berisikan judul protokol uji BE, nomor protokol, nama sentra uji BE dan nama peneliti utama.

Pada kolom format tercantum: nomor ID subjek, inisial subjek, tanggal *informed consent*, tanggal skrining, *eligible* (ya/tidak), tanggal randomisasi, kode randomisasi/*treatment arm*, keterangan (diisi subjek mengundurkan diri / dikeluarkan), tandatangan peneliti utama.

Dokumen ini kemudian diverifikasi, ditandatangani oleh peneliti utama.

- 2.27. Formulir Pendelegasian dan Daftar Tanda Tangan (*Study Delegation log and Signature Sheet*) mencakup: judul uji BE dan nomor protokol.

Pada kolom format tercantum: nama tim penelitian, tandatangan (contoh paraf dan tanda tangan tim penelitian), inisial, peran masing-masing anggota tim penelitian, tugas yang didelegasikan kepada masing-masing anggota tim penelitian, tanggal mulai dan selesai pendelegasian dalam tim penelitian.

Dibawah kolom format tercantum jenis-jenis tugas yang didelegasikan kepada anggota tim penelitian.

Dokumen ini kemudian ditandatangani dan diberi tanggal oleh peneliti utama.

- 2.28. Dokumentasi Formulir Laporan Kasus (FLK)/ *Case report Form* (CRF) dan perubahannya.

- 2.29. 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.
 - 2.30. Pemberitahuan tertulis dari Sponsor dan/atau Peneliti kepada BPOM tentang efek samping obat yang serius paling lama 7 hari kalender terhitung sejak pertama kali diketahui untuk laporan awal yang mengancam jiwa dan/atau kematian serta disusul dengan laporan lengkap dalam waktu 8 hari kalender berikutnya, dan 15 hari kalender terhitung sejak pertama kali diketahui untuk efek samping serius lainnya.
 - 2.31. Catatan penyimpanan sampel biologis: 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.
 - 2.32. Pertanggungjawaban obat uji BE meliputi informasi jumlah obat yang diterima di sentra uji BE; diberikan kepada subjek, dan sisanya disimpan sampai waktu pemusnahan atau pengembalian.
 - 2.33. Kode identifikasi semua subjek.
 - 2.34. Dokumentasi alokasi pemberian obat dan pembukaan kode randomisasi untuk uji BE.
 - 2.35. Sertifikat/surat keterangan audit (jika ada).
 - 2.36. Dokumentasi pemusnahan atau pengembalian obat uji BE.
 - 2.37. Laporan uji BE, mengikuti format laporan uji BE BPOM/ASEAN.
3. Formulir Laporan Kasus (FLK)/ *Case Report Form* (CRF)
Minimal memuat informasi:
 - 3.1. *Cover*: Judul studi, nomor studi, nomor/kode/inisial subjek, nama sponsor, nama sentra uji BE, nama peneliti utama.
 - 3.2. Tanggal dimulai skrining.
 - 3.3. Informasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi seperti:
 - 3.3.1 Data pemeriksaan fisik subjek seperti usia, jenis kelamin, tinggi dan berat badan, *Body Mass Index* (BMI).
 - 3.3.2 Tanda vital seperti tekanan darah, frekuensi denyut nadi dan pernapasan, serta temperatur tubuh).
 - 3.3.3 Hasil pemeriksaan medik/laboratorium (misalnya: elektrokardiografi, hematologi rutin, kimia darah, HIV, HBsAg,

HCV, urinalisis, penyalahgunaan obat, uji alkohol dan lain-lain sesuai studi BE yang dilakukan), tanda tangan analis dan penanggung jawab laboratorium klinik (dapat berupa lampiran).

3.3.4 Riwayat penyakit.

- 3.4. Informasi tanggal keikutsertaan pada studi sebelumnya.
- 3.5. Tanggal skrining.
- 3.6. Jam pemberian obat (tiap periode).
- 3.7. Jam pengambilan sampel darah (tiap periode).
- 3.8. Tanda/gejala selama pemberian obat (tiap periode).
- 3.9. Daftar kejadian tidak diinginkan, penyebab dan keparahan pada saat monitoring subjek (tiap periode).
- 3.10. Kejadian tidak diinginkan yang serius.
- 3.11. Reaksi obat tidak diinginkan yang serius.
- 3.12. Pengobatan yang diberikan selama studi selain obat yang diuji.
- 3.13. Pernyataan peneliti bahwa CRF telah diisi dengan benar yang dilengkapi tanda tangan dan tanggal.
- 3.14. Catatan lain yang dapat dianggap penting dari dokumen sumber (*source document*).

4 *Database* subjek.

- 4.1 *Database* subjek secara elektronik pada sentra uji BE minimal mencantumkan nama lengkap, inisial, nomor kartu identitas kependudukan, alamat, data demografi subjek, dan tanggal keikutsertaan dalam studi klinik sebelumnya.
- 4.2 Setiap sentra uji BE harus memiliki *database* subjek terpusat antar Sentra Uji BE yang dikelola oleh pihak independen dengan tetap memelihara kerahasiaan subjek.

K. 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 subjek;
- 2.11. Skrining subjek;
- 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 atau pengembalian 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 biologis;
- 2.24. Pemilihan metoda bioanalisis;
- 2.25. Pemilihan baku pembanding;
- 2.26. Metoda bioanalisis;
- 2.27. Validasi metoda bioanalisis (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 subjek (Jika lebih dari satu uji BE dilaksanakan bersamaan);
- 2.33. Pengamatan/monitoring tanda Vital subjek;
- 2.34. Pertolongan *emergency* subjek;
- 2.35. Penanganan subjek *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 bioanalisis;
 - 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 subjek, 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 pemeriksaan 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 ditindaklanjuti dengan investigasi akar penyebab permasalahan kemudian diikuti dengan tindakan perbaikan dan tindakan pencegahan (CAPA) jika memungkinkan.

7.7. Rekaman/catatan audit internal didokumentasikan.

L. GLOSARIUM

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

Suatu kondisi jika dua obat dengan ekivalensi farmasetik atau alternatif farmasetik, pada pemberian dosis molar yang sama menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga memberikan efek yang sama dalam hal efikasi maupun keamanan.

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

Dokumen Sumber / *Source Documents*

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).

Fasilitas Klinik

Tempat atau fasilitas dilaksanakannya fase klinik dalam Uji Bioekivalensi.

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

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.

Laboratorium

Tempat atau fasilitas dilaksanakannya bioanalisis.

Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP) / *Informed Consent*

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.

Prosedur

Standard Operating Procedure (SOP) atau Instruksi Kerja (IK).

Sentra Uji Bioekivalensi

Tempat dilaksanakannya Uji Bioekivalensi meliputi fasilitas uji klinik dan laboratorium.

Sponsor

Perorangan, perusahaan, institusi atau organisasi yang bertanggung jawab untuk memprakarsai, mengelola, dan/ atau membiayai suatu Uji Bioekivalensi.

Rencana Studi / *Study plan*

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 komisi etik dan *regulatory*.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN III
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 11 TAHUN 2022
TENTANG
TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI

KELENGKAPAN DOKUMEN
PERMOHONAN PERSETUJUAN PELAKSANAAN UJI BIOEKIVALENSI

A. Dokumen Uji BE, antara lain:

1. Surat Pengantar Permohonan PPUB.
2. Formulir Permohonan PPUB.
3. Protokol Uji BE.
4. Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP)/ *Informed Consent*.
5. Persetujuan Komite Etik dan Daftar Hadir Pembahasan Protokol.

B. Dokumen Obat Uji dan Komparator, antara lain:

1. Sertifikat Analisis (CoA) Obat Uji.
2. Sertifikat Analisis (CoA) Zat Aktif.
3. Sertifikat CPOB.
4. Formula dan Cara Pembuatan Obat Uji.
5. Informasi Besar Bets Obat Uji.
6. Profil Disolusi Obat Uji.
7. Foto Kemasan dan Brosur Obat Komparator.
8. Sertifikat Analisis (CoA)/Hasil Pemeriksaan Laboratorium Obat Komparator.
9. Persetujuan SAS (untuk obat impor).

C. Dokumen Lain yang Terkait, antara lain:

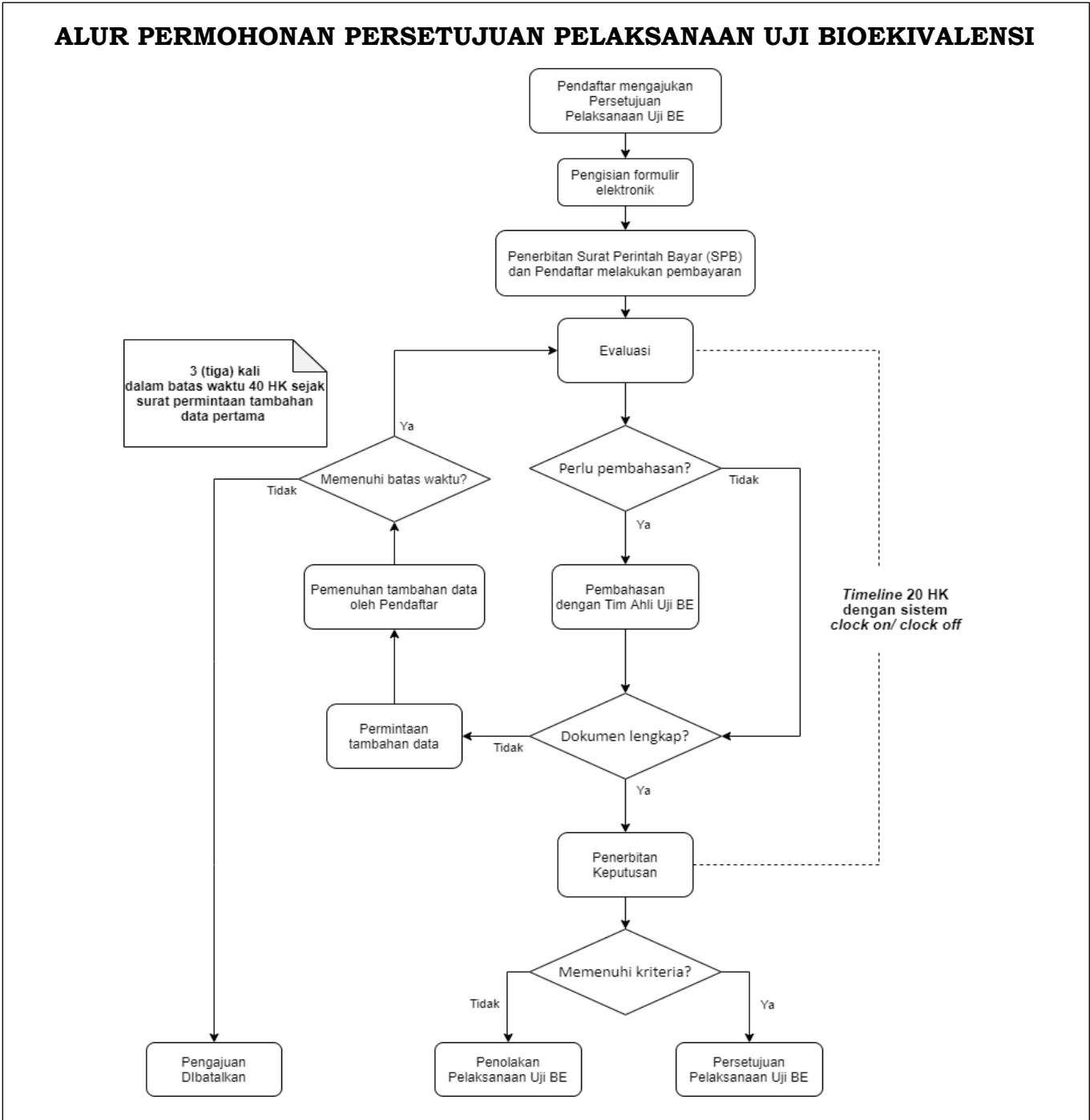
1. Sertifikat Akreditasi Laboratorium pada Sentra Uji Bioekivalensi.
2. Sertifikat Akreditasi Laboratorium Klinik untuk Skrining.
3. Sertifikat Analisis (CoA) Baku Pembanding Primer dan Sekunder untuk Analisis Sampel Plasma.
4. Protokol dan Laporan Validasi Metode Analisis.
5. Literatur atau Referensi penunjang metodologi Uji BE (jika diperlukan).
6. Surat pernyataan bersedia melakukan Uji BE ulang jika besar bets ditingkatkan lebih dari 10 kali.
7. Surat keterangan disertai matrik sandingan bahwa sumber zat aktif, formula, proses produksi, kontrol selama proses produksi, kondisi lingkungan, spesifikasi, dan kualifikasi peralatan yang digunakan untuk produksi serta kualifikasi personel pada produksi obat uji BE sama dengan obat yang didaftarkan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN IV
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 11 TAHUN 2022
TENTANG
TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI



KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,
ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN V
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 11 TAHUN 2022
TENTANG
TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI

INFORMASI PELAKSANAAN UJI BIOEKIVALENSI
No.

Berdasarkan Persetujuan Pelaksanaan Uji Bioekivalensi dari Badan Pengawas Obat dan Makanan RI Nomor, untuk Uji Bioekivalensi dengan protokol berjudul “.....”, kami sampaikan bahwa Uji Bioekivalensi dimaksud telah selesai:

Nomor/Versi Protokol	:	
Persetujuan Komisi Etik	:	
Peneliti Utama	:	
Sponsor	:	
Organisasi Riset Kontrak (ORK)	:	
Sentra Uji Bioekivalensi	:	
Jumlah Monitoring oleh Sponsor/ORK	:	
Dimulainya Uji Bioekivalensi	:	
Jumlah Subjek yang Direncanakan	:	
Jumlah Subjek yang Masuk Uji Bioekivalensi	:	
Jumlah Subjek yang Menyelesaikan Uji Bioekivalensi	:	
Jumlah Subjek <i>Withdrawal/Drop Out</i>	: (sebutkan alasan bila ada)
Jumlah Efek Samping Produk yang Serius	: (sebutkan bila ada dan sebutkan akhir dari efek samping produk yang serius)
Jumlah Sisa Produk Uji	: (sebutkan dikemakanan sisa Produk Uji tersebut)

Jakarta,

Sponsor Uji Bioekivalensi

Tanda tangan

Nama jelas
Jabatan

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO

LAMPIRAN VI
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 11 TAHUN 2022
TENTANG
TATA LAKSANA UJI BIOEKIVALENSI

**KELENGKAPAN DOKUMEN
EVALUASI LAPORAN HASIL UJI BIOEKIVALENSI**

1. Data Administratif
 - a. Surat Pengantar.
 - b. Hasil Pra Registrasi.
 - c. Tanda terima penyerahan berkas registrasi pada sistem aplikasi New AeRo.
 - d. Lembar NIE dan Lampiran NIE untuk registrasi ulang.
 - e. Bukti pembayaran dan SPB pengajuan permohonan layanan publik dari Direktorat Registrasi Obat, termasuk untuk evaluasi Laporan Uji BE.
 - f. Nomor ID New AeRo.
2. Protokol uji bioekivalensi dan amandemennya.
3. Laporan hasil uji bioekivalensi.
4. Laporan hasil Validasi Metode Bioanalisis yang mencakup parameter uji kesesuaian sistem, linearitas/kurva kalibrasi, selektivitas, presisi, akurasi, stabilitas (*short term stability and long term stability*), LoQ dan *recovery* disertai dengan kromatogram hasil validasi metode bioanalisis.
5.
 - a. CoA baku pembanding yang digunakan untuk validasi metode bioanalisis.
 - b. CoA baku pembanding yang digunakan untuk analisis sampel plasma.
6. Surat persetujuan dari Komisi Etik (yang pertama sampai dengan yang terakhir).
7. Persetujuan Pelaksanaan Uji Bioekivalensi dari Badan POM.
8. Status pengawasan *regulatory* setempat atau akreditasi laboratorium uji BE atau hasil inspeksi aspek Cara Uji Klinik yang Baik (CUKB) dan GLP dari *Drug Regulatory Authority* terkait pelaksanaan studi BE obat tersebut.
9. Informasi pelaksanaan *applicability study*. Jika dilakukan harus ada informasi tanggal skrining, tanggal studi, jumlah dan jenis kelamin subjek yang ikut serta, dan tanggal *informed consent*.
10. Informasi Obat Uji Bioekivalensi

- a. Nama Obat Uji BE.
 - b. Nama Obat yang didaftarkan.
 - c. Bentuk sediaan.
 - d. Zat aktif dan kekuatan.
 - e. Kadar Obat.
 - f. Nomor bets.
 - g. Besar bets (jika besar bets 1/10 skala produksi atau <100.000 unit harus ada informasi produksi di fasilitas GMP dan kualifikasi dan spesifikasi alat untuk produksi ukuran bets tersebut).
 - h. Tanggal produksi.
 - i. Tanggal kedaluwarsa.
 - j. Pendaftar.
 - k. Produsen.
11. Informasi obat komparator
- a. Nama Obat.
 - b. Bentuk sediaan.
 - c. Zat aktif dan kekuatan.
 - d. NIE.
 - e. Kadar Obat.
 - f. Nomor bets.
 - g. Tanggal produksi.
 - h. Tanggal kedaluwarsa.
 - i. Pendaftar.
 - j. Produsen.
12. CoA zat aktif obat.
13. CoA obat uji BE.
14. Laporan Hasil Uji Disolusi Terbanding:
- Laporan hasil uji disolusi terbanding obat uji terhadap komparator pada 3 media pH (1,2; 4,5 dan 6,8).
 - Laporan hasil uji disolusi terbanding obat komparator yang digunakan pada uji BE terhadap obat komparator yang memiliki izin edar di Indonesia pada 3 media pH (1,2; 4,5 dan 6,8) (jika obat komparator yang digunakan berbeda dengan obat komparator yang terdaftar di Indonesia).
 - Laporan hasil uji disolusi terbanding antara obat yang akan didaftarkan (*current batch*) terhadap obat uji BE (biobets) pada 3 media pH (1,2; 4,5 dan 6,8).

- Laporan hasil uji disolusi terbanding antara beberapa kekuatan pada 3 media pH (1,2; 4,5 dan 6,8) (jika uji BE dilakukan hanya terhadap satu kekuatan tetapi akan didaftarkan untuk beberapa kekuatan (dari sponsor).
15. Surat keterangan disertai matrik sandingan bahwa sumber zat aktif, formula, proses produksi, kontrol selama proses produksi, kondisi lingkungan, spesifikasi, dan kualifikasi peralatan yang digunakan untuk produksi serta kualifikasi personnel pada produksi obat uji BE sama dengan obat yang didaftarkan.
 16. Laporan analisis (termasuk kromatogram hasil penetapan kadar obat dalam plasma minimal 20% dari jumlah subjek, mencakup subjek pertama dan terakhir).
 17. Dokumen *Case Report Form* dari subjek yang mengikuti uji bioekivalensi.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO