

BIOEKIVALENSI OBAT (lanjutan)

Kuliah Uji Klinik Obat Baru

Dr. Novi Yantih, M.Si., Apt.

PROGRAM MAGISTER
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS PANCASILA

Jakarta



Study Designs

- Single-dose, two-way crossover, fasted
- Single-dose, two-way crossover, fed

Alternative

- Single-dose, parallel, fasted (Long half-life)
- Single-dose, replicate design (Highly Variable Drugs)
- Multiple-dose, two-way crossover, fasted (Less Sensitive, non-linear kinetic) → untuk dosis obat sgt kcl dan tidak tersedia metode bioanalisis yan sensitifg

SUKARELAWAN/SUBJEK SEHAT



REKRUTMEN SUBYEK

1. Kriteria inklusi dan eksklusi harus jelas dalam protokol
2. Sukarelawan sehat (fisik, riwayat penyakit dan uji lab klinis baku) → Hematologi rutin, hati, ginjal, gula darah, urinalisis
3. Pria dan Wanita
4. Umur 18-55 tahun
5. Berat badan normal ($\text{Index Masa Tbh} = \text{BB (kg)} / \text{TB}^2 \text{ (m)} = 18-25$)
6. Pemeriksaan khusus → sebelum, selama, selesai studi bergantung pada kelas terapi dan profil keamanan obat
7. Bukan perokok dan bukan pengguna alkohol obat terlarang, tidak hipersensitif pada obat uji
8. Tidak sedang menggunakan obat lain → pengobatan jangka panjang
9. Untuk obat yang sangat toksik (sitostatika, antiaritmia) → penderita dengan indikasi sesuai
10. Uji serologis terhadap Hepatitis B, Hepatitis C, dan HIV (harus negatif)

Jumlah subjek

- Jumlah subjek minimal 12 orang, umumnya 18-24 orang
- Kemungkinan DO dan *withdrawal* harus diperhitungkan
- Tambahkan sejumlah tertentu subjek (satu atau dua) kepada subjek yang sudah dihitung atau ke dalam studi
- Hanya jika ada yang DO → sampel darah subjek tambahan diukur kadar obatnya.
- *Withdrawal* yang terjadi setelah kadar obatnya diukur → hasil harus dilaporkan

- Penentuan jumlah subjek berdasarkan CV intrasubjek dari AUC obat yang diteliti diperkirakan dari percobaan pendahuluan, studi sebelumnya atau dari data terpublikasi

CV Intrasubyek (%)	Jumlah Subyek
15.0	12
17.5	16
20.0	20
22.5	24
25.0	28
27.5	34
30.0	40

S2-FFUP



PERSONAL INFORMATION AND CONTACT					
Tag Register	17-09-2017	Tag List	17-09-2017		
Account	0000000000000000	Account	0000000000000000		
Bank Name		Bank Name			
Branch Name		Branch Name			
Address	Universitas Pancasila	Tag List	17-09-2017		
Registration Details: 01. Rupa Sentosa, Sukri					
JOINT FUNDING/LOAN	MODEL	WILLI NUMBER	STATUS	REMARKS	
Estimated Total	225	7	W-200	W-200	W-200
				W-200	W-200
				W-200	W-200
LOAN					
Interest	225	W-200	W-200		
Interest	225	W-200	W-200		

[illegible]

DATA SUBYEK ETNIS MELANESIA

DATA SUBYEK ETNIS MELANESIA

Formulir DATA SUBYEK ETNIS MELANESIA sudah tidak menerima tanggapan lagi.
Coba hubungi pemilik formulir jika menurut Anda ini keliru.

Formulir ini dibuat menggunakan Google Formulir. [Buat punya Anda](#)

Standardisasi Kondisi Studi

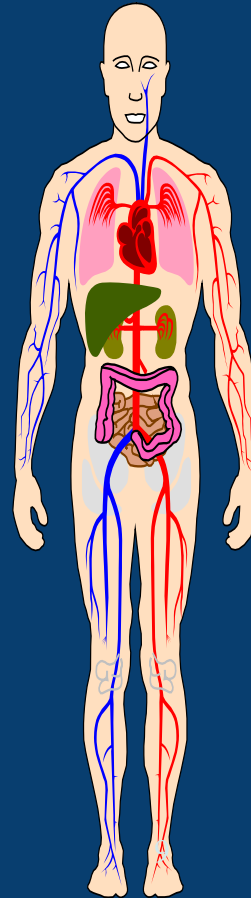
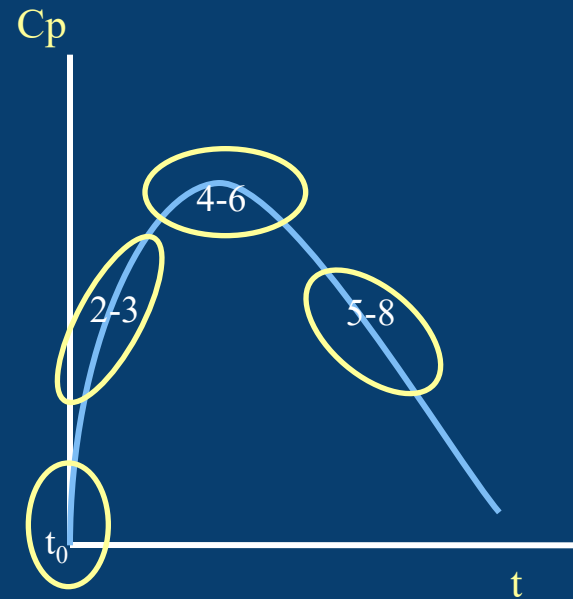
- Kondisi studi harus dibakukan → mengurangi variabilitas
- Lama puasa : minimal 8 jam sebelum obat diberikan sampai 4 jam setelah obat diberikan
- Jika obat pembanding diberikan bersama makanan → makanan std harus diberikan pada jarak waktu yang ditentukan sebelum pemberian obat
- Volume air yang diminum bersama obat harus konstan (150-200 mL) → mempengaruhi pengosongan lambung
- Semua makanan dan minuman yang dikonsumsi harus dibakukan komposisi dan waktu pemberiannya selama periode pengambilan darah.
- Air boleh diminum kapan saja kecuali 1 jam sebelum dan 2 jam sesudah pemberian obat.
- Makanan std → tidak kurang 4 jam setelah pemberian obat
- Subyek tidak boleh makan obat lain (termasuk obat bebas dan tradisional) selama beberapa waktu sebelum (1 minggu) dan selama penelitian
- Tidak boleh mengonsumsi makanan/minuman yang dapat berinteraksi dengan fungsi sirkulasi, saluran cerna, hati atau ginjal (mis. merokok, minum alkohol, kopi, teh, kola, coklat atau jus buah) selama 24 jam sebelum dan selama periode pengambilan darah.
- Posisi tubuh dan aktivitas fisik harus distandardisir sepanjang hari → mempengaruhi waktu transit dalam saluran cerna dan aliran darah usus.

Pengambilan Sampel Darah



S2-FFUP

- Normal → Sampel darah atau sampel urin
- Kadar obat dan metabolit → plasma atau serum
- Sampel darah → waktu2 tertentu ⇒ fase absorpsi, distribusi dan eliminasi
- 12-18 sampel darah :
 - 1 sampel sebelum obat (t_0)
 - 2-3 sampel sebelum kadar max
 - 4-6 sampel sekitar C_{max}
 - 5-8 sampel setelah C_{max} sampai sedikitnya 3 atau lebih $t_{1/2}$
- Diprotokol: menit ke-0, 15, 30 dst atau t_0 , t_{15} , t_{30} , dst
- ⇒ AUC_{0-t} sedikitnya 80% dari AUC yang diekstrapolasi ke tidak terhingga (∞) ($AUC_{0-\infty}$)



Pengambilan Sampel Urin

Apabila kadar dalam darah terlalu kecil, eliminasi utuh melalui ginjal besar ($>40\%$)

Urin dikumpulkan di tempat studi secara periodik sampai sedikitnya $3 \times t_{1/2}$ eliminasi obat

Studi 24 jam $\rightarrow$ 0-2, 2-4, 8-12 dan 12-24 jam

Volume urin diukur dan dilaporkan $\rightarrow$ dibuat kurva jumlah obat kumulatif terhadap waktu

Contoh Perlakuan Subjek sampai Analisis sampel: contoh kasus pada 2 perlakuan dengan pemberian obat INH tanpa dan dengan jus buah nenas dan bioanalisis secara KCKT



Produk obat uji (Test product)

- Produk obat uji yang digunakan dalam studi BE harus dibuat sesuai dengan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), dan catatan batchnya harus dilaporkan.
- Produk uji yang digunakan dalam studi BE untuk tujuan registrasi harus identik dengan produk obat yang akan dipasarkan.
- Identik → tidak hanya komposisi dan sifat-sifatnya (termasuk stabilitas), tetapi juga cara produksinya harus sama dengan cara produksi rutin yang akan datang.

- Idealnya, produk uji harus diambil dari batch skala industri.
- Jika ini tidak mungkin, batch produksi berskala kecil atau pilot batch dapat digunakan asalkan tidak lebih kecil dari 10 % batch skala industri atau 100.000 unit (pilih yang besar), kecuali jika ada alasan khusus.
- Sponsor harus menyimpan sampel dari semua produk yang diteliti dalam studi (dalam jumlah yang cukup) selama 2 tahun setelah selesainya studi atau 1 tahun lebih lama dari masa pakai (shelf-life) produk atau sampai keluarnya izin edar (mana yang lebih lama) agar dapat dilakukan pemeriksaan ulang jika diminta oleh Badan POM

Kadar yang Diukur

- Kadar yang diukur → senyawa induk
Jika tidak mungkin mengukur senyawa induk (kadar terlalu rendah, $t_{1/2}$ terlalu pendek, tidak stabil) → metabolit utama
- Jika dihasilkan metabolit aktif → kontribusi bermakna terhadap aktivitas obat → induk dan metabolit diukur → evaluasi terpisah
- Obat dengan banyak zat berefikasi → kuantifikasi semua zat tidak perlu → cukup beberapa yang menunjukkan jumlah dan kecepatan absorpsi.

- *Good Laboratory Practice* (GLP)
- Validasi harus dilakukan sesuai pedoman validasi metode bioanalitik dari US FDA untuk industry
(<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>)
atau EMA
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf)

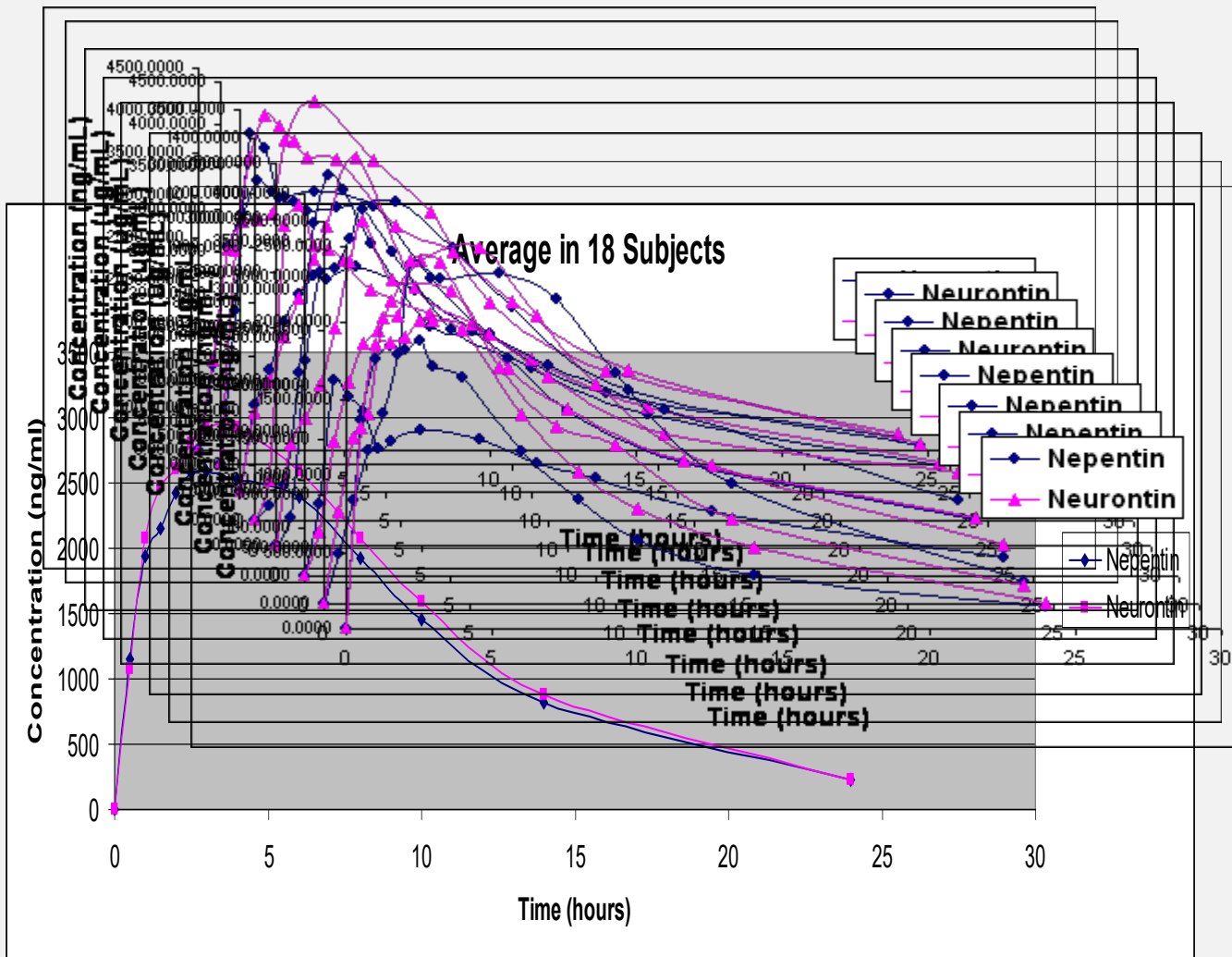
Memenuhi persyaratan:

- Stabilitas dalam sampel biologik (analisis dan penyimpanan)
- Spesifisitas obat → valid dan dipercaya
- Akurasi (tepat), LOQ, presisi (teliti) dan reproduibilitas
- Metode kimiawi (umum) → mikrobiologis (antibakteri)
- Validasi metode proses dan penanganan sampel biologik
- Kurva kalibrasi harus dibuat → setiap ukur kadar sampel.

- Metode yang digunakan → validasi dan dokumentasi

Hasil validasi dilaporkan, antara lain :

- Validasi sebelum dan selama studi
- Kisaran kalibrasi sesuai dengan kadar dalam sampel
- Jika ada modifikasi sebelum dan selama analisis → revalidasi dan dilaporkan
- Penetapan kadar di tempat lain → perbandingan antara tempat
- Penetapan kadar tidak teratur → revalidasi yang cukup → hasil sesuai validasi awal. Revalidasi didokumentasi sebagai lampiran
- 1 studi → penggunaan 2 atau lebih metode sangat tidak dianjurkan
- Sampel QC dengan paling sedikit 3 kadar yang berbeda (duplo) → digunakan untuk menerima atau menolak pengukuran kadar tersebut



Profil BA dari Nepentim (copy) dan Neurontin (inovator) dari 18 subyek

ANALISIS DATA

- Tujuan utama penilaian bioekivalensi adalah untuk menghitung perbedaan bioavailabilitas antara produk uji dan produk pembanding, dan untuk menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna secara klinik.
- Jika pada t_0 ditemukan obat dengan kadar $< 5\% C_{max}$ maka data dari subyek ini dapat dimasukkan dalam analisis tanpa penyesuaian.
- Tetapi jika C_0 ini $> 5\% C_{max}$, maka subyek ini harus dikeluarkan dari analisis.
- Jika subyek muntah pada atau sebelum $2 \times \text{median } t_{max}$ pada studi BE untuk produk lepas cepat, maka data subyek ini harus dikeluarkan dari analisis. Pada studi BE untuk produk lepas lambat, data subyek yang muntah kapan saja harus dikeluarkan.
- 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.

PENILAIAN PARAMETER FARMAKOKINETIK

Parameter bioavailabilitas dari sampel darah untuk studi dosis tunggal

1. AUC_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.

2. AUC_∞

adalah AUC dari waktu 0 sampai waktu tidak terhingga = $AUC_t + C_t / k_e$
menggambarkan jumlah obat yang bioavailabel

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

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

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

AUC_∞ dan C_{max} merupakan parameter yang paling relevan untuk penilaian BE. AUC_t paling dapat dipercaya untuk menggambarkan besarnya absorpsi (jumlah obat yang bioavailabel).

Parameter bioavailabilitas dari sampel urin untuk studi dosis tunggal

- A_{et} = jumlah kumulatif obat utuh (atau metabolit) yang dikeluarkan atau ditemukan dalam urin dari waktu 0 sampai waktu terakhir kadar diukur
 - $A_{e\infty}$ = A_e dari waktu 0 sampai waktu tidak terhingga, diperoleh dengan cara ekstrapolasi = jumlah obat maksimal yang diekskresi dalam urin → sebanding dengan jumlah obat yang bioavailabel
 - dA_e/dt = kecepatan ekskresi obat dalam urin
 - $(dA_e/dt)_{max}$ = 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.
- $A_{e\infty}$ dan $(dA_e/dt)_{max}$ merupakan parameter yang paling relevan untuk penilaian BE. A_{et} paling dapat dipercaya untuk menggambarkan besarnya absorpsi (jumlah obat yang bioavailabel)

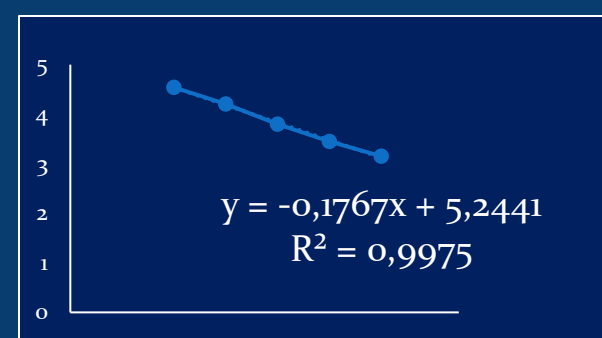
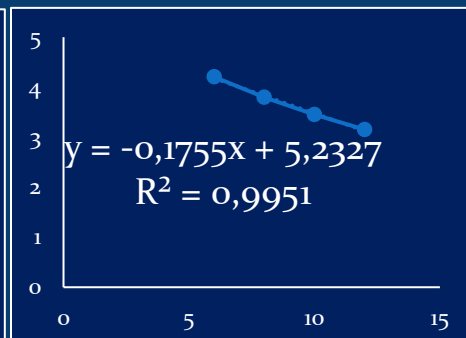
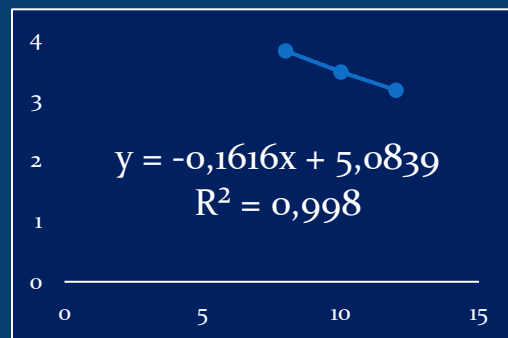
Analisis Statistik

- Parameter BA yg dibandingkan dlm pengujian BE: AUC_{0-t} , $AUC_{t-\infty}$, C_{maks} , T_{maks}
- Log atau Ln AUC dr produk uji dan produk standar dibandingkan menggunakan ANOVA dua arah, untuk mengetahui perbedaan nyata dari variabel: produk ob, periode pemberian ob, sequences, subyek
- Log atau Ln C_{maks} dari produk uji dan standar juga dibandingkan dg cara yang sama

Contoh Cara Penentuan Parameter Farmakokinetik

Waktu	C (ng/mL)	Ln C	d AUC	AUC 0-t	AUC t-inf	AUC 0-inf (ng/mL.jam)	t 1/2
0	0	0	0	0			
0.5	34.52	3.541539	8.6300	8.6300			
2	55.79	4.021595	67.7325	76.3625			
3.5	73.55	4.297965	97.0050	173.3675			
4	93.87	4.541911	41.8550	215.2225	144.86386	764.1664	4.288366
6	67.18	4.207376	161.0500	376.2725			
8	44.68	3.799526	111.8600	488.1325			
10	31.54	3.451257	76.2200	564.3525			
12	23.41	3.153163	54.9500	619.3025			
			619.3025				

Kebanyakan obat memiliki konstanta eliminasi (k) sebagai proses **orde satu**

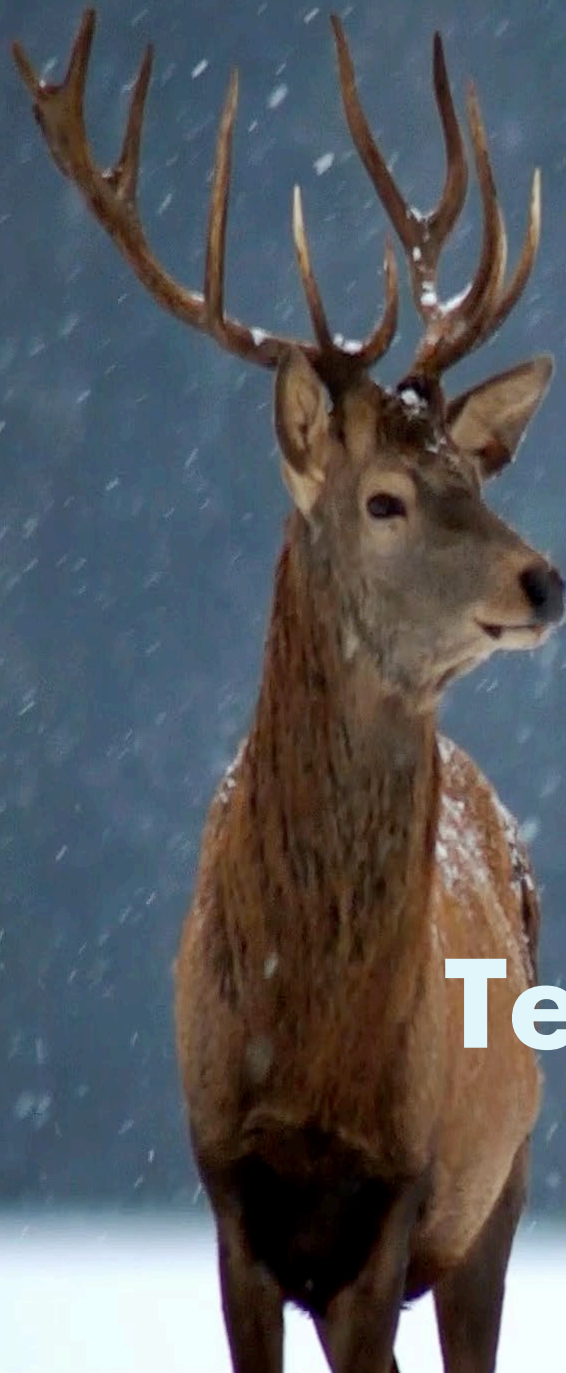


Kriteria BE

- AUC ratio : 90% confidence interval of ratio
= 80-125% (in general)
= 90-111% (for drugs with narrow margin of safety)
- Cmaks ratio : 90% confidence interval of ratio
= 80-125% (in general)
= 75-133% or 70-143% (larger variation)

Referensi

- Perka BPOM No. 24 Tahun 2017 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat
- Pedoman Cara Uji Klinik yang Baik Edisi III, BPOM, 2016
- Peraturan Kepala BPOM RI No. HK.00.05.3.1818 Tahun 2005 tentang Pedoman Uji Bioekivalensi
- Peraturan Kepala BPOM RI No. HK.03.1.23.12.11.10217 Tahun 2011 Tentang Obat Wajib BE
- ICH Guideline for GCP E6 (R1)
- ICH Efficacy Guidelines
- ICH Safety Guidelines
- USFDA Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry, 2018
- European Medicines Agency Guideline on Bioanalytical Method Validation, 2011
- Novi Yantih, Yahdiana Harahap, Rianto Setiabudy, Wahono Sumaryono, Pilot Study of Isoniazid Acetylation in Melanesian Healthy Subject from Indonesia, J Young Pharm, 2018; 10(2) Suppl: s140-s144.
- Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 11 Tahun 2022 Tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi



Terima Kasih