

# Türkiye Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği ile FDA Kılavuzunun Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Çalışmalarının İstatistiksel Değerlendirmelerine Karşılaştırılmalı Bir Bakış

## A Comparative Evaluation of the Ministry of Health of Turkey Guidelines with the FDA Guidance in Terms of the Statistical Evaluation of Bioavailability and Bioequivalence Studies: Scientific Letter

Dr. Selma GÜRLER,<sup>a</sup>  
Kıvanç YÜKSEL<sup>b</sup>

<sup>a</sup>İstatistik Bölümü, Dokuz Eylül  
Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi,  
İzmir,

<sup>b</sup>İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik  
Araştırma-Uygulama Merkezi (ARGE-  
FAR), Ege Üniversitesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 07.02.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 12.06.2008

X. Ulusal Biyoistatistik Kongresi  
5-8 Eylül 2007 tarihleri arasında  
poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Selma GÜRLER  
Dokuz Eylül Üniversitesi Fen-Edebiyat  
Fakültesi,  
İstatistik Bölümü, İzmir  
TÜRKİYE/TURKEY  
selma.erdogan@deu.edu.tr

**ÖZET** Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan “Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik”in “Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğin Saptanmasında İstatistiksel Yaklaşımlar” başlıklı ekinde önerilen istatistiksel yöntemler ile Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından yayınlanan “Biyoeşdeğerliğin Belirlenmesinde İstatistik Yöntemler” adlı kılavuz karşılaştırılmış ve tartışılmıştır. Biyoeşdeğerliğin belirlenmesinde kullanılan istatistiksel yaklaşımların kapsamı bakımından Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği ile FDA kılavuzu arasında farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan yönetmeliğin, temel istatistiksel tanımlamalara ayrıntılarıyla yer vermesine karşılık biyoeşdeğerlik değerlendirmesine ilişkin detayları yeterli açıklıkta ve düzende ifade etmediği saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Biyolojik yararlanım; terapötik eşdeğerlik; istatistiksel veri yorumlama

**ABSTRACT** The difference between the statistical approaches recommended in the “Statistical Evaluation on Establishing Bioavailability and Bioequivalence”, an appendix of “The Regulation about Bioavailability and Bioequivalence of Pharmaceutical Preparations” which was published by the Ministry of Health of Turkey and the American Food and Drug Administration (FDA) was compared and discussed. The evaluation suggested differences between the Regulation of the Ministry of Health of Turkey and the FDA Guidelines regarding the scope of the statistical evaluation. Although the basic statistical description was included the Regulation of the Ministry of Health, the details about bioequivalence study was not denoted obviously and regularly.

**Key Words:** Biological availability; therapeutic equivalency; data interpretation

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28:715-720**

**İ**ki ilaç ürününün biyoeşdeğer olması, farmasötik olarak eşit olması ve aynı dozları için emilim hızı ve derecelerinin benzer deneysel koşullar altında çalışıldığında istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermemesi olarak tanımlanır.

Son yıllarda ülkemizde orijinal ilaçların koruma süreleri bittikten sonra ilacın buluşunu gerçekleştiren firmadan izin alınmadan üretilebilen jenerik ilaç üretimi artmaktadır. Bu artış, bu ürünlerin referans ürünlerle eşdeğer olduğunu kanıtlayan biyoeşdeğerlik çalışmalarının yaygınlaşmasına neden ol-

muştur. Bu çerçevede biyoeşdeğerlik çalışmaları 1994 yılında resmi gazetede yayınlanan “Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” ile düzenlenmiştir. Biyoeşdeğerlik çalışmalarının istatistiksel değerlendirmelerine ilişkin düzenlemeler aynı yönetmeliğin Ek-4 kısmında yer almaktadır.<sup>1</sup>

Uluslararası alanda biyoeşdeğerlik çalışmalarının düzenlenmesine ilişkin başvurulmuş önemli kılavuzlardan bir tanesi FDA tarafından düzenlenmiştir. FDA, yeni ilaçların kabul edilmesine ilişkin düzenlemelere yönelik çalışmaları ilk olarak 1970 yılında başlatmıştır.<sup>2</sup> Bu çalışmaların neticesinde, FDA tarafından 1992 yılında standart iki denemeli çapraz tasarımın istatistiksel sürecine ilişkin bir kılavuz yayınlanmıştır. Bu kılavuz 2001 yılında “Biyoeşdeğerliğin Belirlenmesine İlişkin İstatistiksel Yaklaşımlar” adıyla genişletilmiştir.

Türkiye’de klinik farmakolojik çalışmalar çok sayıda klinikte yürütülmektedir. Ülkemiz pazarında bulunan muadil ilaçların biyoeşdeğerliklerinin çalışılmaması durumunda ruhsatlarının iptali ya da askıya alınması yönündeki düzenlemeler bu çalışmalara hız vermiştir.<sup>3</sup> Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama Merkezi bu kapsamda kurulan ve halen aktif olarak çalışan ilk klinik merkezdir.

Bu çalışmada, 2001 yılında FDA tarafından yayınlanan bu kılavuz ile Türkiye’de yapılan biyoeşdeğerlik çalışmalarına yön veren Sağlık Bakanlığı’nın 1994 yılında yayınladığı yönetmeliğin istatistiksel yaklaşımlara ilişkin kısmı karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bölüm 2’de Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan kılavuzun istatistiksel yaklaşımlara ilişkin içeriği, araştırmanın tasarımı ve istatistiksel yaklaşımlar alt başlıkları çerçevesinde değerlendirilmiştir. Bölüm 3 FDA tarafından yayınlanan kılavuza, Bölüm 4 ve 5 ise sırasıyla tartışma ve sonuç kısımlarına ayrılmıştır.

## SAĞLIK BAKANLIĞI YÖNETMELİĞİ’NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlık Bakanlığı tarafından 27 Mayıs 1994 tarihli ve 21942 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan yönetmeliğin amacı, farmasötik ilaçların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik incelemelerinin uygulanması ile ilgili esasları belirlemektir. Bu yönetmelik, farmasötik

ilaçların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik bakımından incelenmelerine ilişkin olarak gerçekleştirilecek çalışmalar kapsamında yer alan istatistiksel yaklaşımların düzenlenmesine ilişkin esasları da kapsamaktadır. Yönetmelikte ortalama (average), kitle (population) ve bireysel (individual) biyoeşdeğerlik yaklaşımlarından sadece ortalama biyoeşdeğerlik yaklaşımına yer verilmiştir.

Biyoyararlanım incelemelerinde temel olarak plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi belirlenerek, bu eğrinin altındaki alan (EAA), bu eğri ile ilgili olan doruk plazma konsantrasyonu (Cmaks) ve doruk plazma konsantrasyonuna erişme süresi (tmaks) ölçülmek suretiyle değerlendirme yapılır.

## SAĞLIK BAKANLIĞI YÖNETMELİĞİ’NİN DENEY TASARIMI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği gereğince, deney tasarımının, formülasyonun etkisinin diğer etkilerden ayırt edilebileceği şekilde yapılması ve değişkenliği azaltmak için çapraz tasarımının kullanılması önerilerek, çapraz tasarım dışındaki tasarımların da kullanılabilirliği belirtilmiştir. Tek doz incelemeleri yeterli görülmüş ve belirtilen özel durumlarda kararlı durum incelemelerinin istenebileceği vurgulanmıştır.

Gönüllü sayısı ile ilgili olarak “Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik incelemelerinde, insanda gereksiz inceleme yapılmasından ve kullanılacak gönüllü sayısının gereksiz yere arttırılmasından kaçınılması esastır” ifadesine yer verilmiştir. Gönüllülerin tedavi grubuna rasgele olarak yerleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Gönüllü sayısının belirlenmesine ilişkin olarak her grupta, araştırılacak primer karakteristiklerin, bir pilot çalışma ile veya yayınlanmış verilerden kestirilen hata varyansına göre öngörülmesi gerektiği belirtilirken, çalışmanın en az 12 gönüllü ile yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

## SAĞLIK BAKANLIĞI YÖNETMELİĞİ’NİN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER AÇISINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Yönetmelik içerisinde, istatistiksel yöntemlerin ayrıntılarının verildiği EK 4’te, biyoyararlanım kestirimlerinde ve biyoeşdeğerliğin değerlendirilmesinde kullanılacak olan istatistiksel kavramlar üzerinde durulmuştur.

Yönetmeliğin 10. maddesinde biyoeşdeğerlik kabul limitleri %80-125 olarak belirtilmiştir. Ancak bu limitlerin özel durumlarda dayanak gösterilerek değişebileceği vurgulanmıştır. İstatistiksel açıdan, yapılan teste ilişkin birinci ve ikinci tip hata olasılık değerleri için şu gerekliliklere yer verilmiştir: “Biyoeşdeğerliği değerlendirmede başta gelen ilgi odağı, biyoeşdeğerliği yanlış yere kabul etme riskini sınırlamaktır. Sadece %5’lik nominal risk sınırını aşmayan istatistiksel prosedürler onaylanabilir ve onlar arasında biyoeşdeğerliği yanlış yere reddetme riski en düşük olan seçilmelidir.”

Elde edilen ölçüm değerlerinin logaritmik dönüşümü yapılmaksızın varyans analizi (ANOVA) uygulanması ve normal dağılım testi yapılması veya log-normal dağılım gösterdiği kabul edilerek logaritmik dönüşüm yapılmış verilere ANOVA uygulanması gerektiği vurgulanmıştır. Parametrik yöntemlere ek olarak aralarında çok fazla sapma gösteren verilerin değerlendirilmesinde parametrik olmayan yöntemlerin kullanılabilirliği belirtilmiştir.

Biyoeşdeğerlik sonucunun belirlenmesi için 3 farklı parametrik yöntem önerilmiştir. Bunlar; “Klasik t-tabanlı Güven Aralığı (%90 güven aralığı) Yöntemi”, “Çift-Tek Yönlü (Two-One Sided) Test Yöntemi” ve “Andersen-Hauck Hipotez Testi”dir. Bu ifadelerde sehven yazım hataları olabileceği düşünülmektedir. İlgili yönetmelikte bu yöntemlere ilişkin formüller verilerek örnek uygulamalar sunulmuştur.

Analiz sonuçlarını etkileyebilecek olan “sapan değer” kavramına değinilerek, sapan değere neden olabilecek olası kaynaklar belirtilmiş ve açıklanmıştır. Doğru değerlerin keyfi seçimini önlemek amacıyla tekrarlanan analizler için kriterlerin belirlendiği standart çalışma yönteminin hazırlanması gerektiği belirtilmiştir.

## FDA KILAVUZUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu kılavuz Amerika Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 2001 yılında, uygulayıcı ve sponsorlara in vivo ve in vitro biyoeşdeğerlik çalışmalarında eşdeğerlik kriterlerinin belirlenmesi amacıyla yayınlanmıştır. Bu kılavuzda biyoeşdeğerlik değerlendirmesi için 3 farklı istatistiksel yaklaşıma yer verilmiştir. Bunlar ortalama (average), kitle (population) ve bireysel (in-

dividual) biyoeşdeğerlik yaklaşımlarıdır (FDA, 2001). Her bir yaklaşımın hangi durumda kullanılması gerektiği üzerinde durulmuştur. Bu kılavuz yine FDA tarafından 1992 yılında yayınlanan ‘Standart İki Denemeli Çapraz Tasarım ile Biyoeşdeğerlik Çalışmaları için İstatistiksel Prosedürler’ kılavuzunun genişletilmiş halidir.

## FDA KILAVUZUNUN DENEY TASARIMI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu kılavuzda deney tasarımı iki başlık altında incelenmiştir. Bunlar tekrarsız ve tekrarlı tasarımlardır. Tekrarsız tasarımlarda standart iki formülasyon iki periyot ve iki sıralı çapraz tasarımın kullanımı önerilmiştir. Özel durumlarda ise paralel tasarımların kullanılabilirliği belirtilmiştir. Tekrarlı çapraz tasarımların seçimine ilişkin ayrıntılara değinilmiştir.

Çalışmada yer alacak minimum gönüllü sayısının 12 olması gerektiği belirtilmiştir. Tekrarlı veya tekrarsız tasarım olmasına bakılmaksızın örnek büyüklüğünün tahminlenmesi gerektiği ifade edilmiştir. Örnek büyüklüğünün belirlenmesine yardımcı olması amacıyla farklı özellikteki çapraz tasarımlar için örnek tablolar sunulmuştur. Örnek büyüklüğünün belirlenmesinde çalışmadan çeşitli sebeplerle ayrılacak gönüllülerle karşılaşılabilirliği dikkate alınarak örnek büyüklüğünün geniş tutulması önerilmektedir.

## FDA KILAVUZUNUN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER AÇISINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Önerilen istatistiksel yaklaşımların (ortalama, kitle, bireysel) her birine ayrıntılarıyla yer verilmiştir. Ortalama biyoeşdeğerlik yaklaşımı üzerinden açıklamak gerekirse, biyoeşdeğerlik kabul limitleri %80-125 olarak belirtilmiştir. Örnek büyüklüğünün yeterli olmamasından dolayı araştırmacı normal dağılım testi yapmama yönünde desteklenmiştir. Biyoeşdeğerlik değerlendirmesinin logaritmik dönüşüm yapılmış verilere uygulanması tavsiye edilmiştir. Logaritmik dönüşümün hangi tabanda yapılacağına çalışma raporunda mutlaka belirtilmesi gerektiği ifade edilmiştir. Logaritmik dönüşüm yapılmış verilerin analizi için parametrik yöntemler tavsiye edilmiştir.

Formülasyon ve referans ilaç ortalamaları arasındaki fark için %90 güven aralığı yaklaşımı ile gü-

ven aralığının  $[-\theta_A, \theta_A]$  aralığını içermesi ile biyo-eşdeğer olduğu sonucuna varılabileceği önerilmiştir. Aynı anlama gelen iki tek-yönlü hipotez testlerinin %5 anlam seviyesinde yine aynı amaç için kullanılabilmesi belirtilmiştir.

Çapraz tasarımlarda kalıntı etkisi olarak bilinen etkinin önemi üzerinde durulmuştur. Kalıntı etkisinin olduğuna ilişkin bir kanıtın olması durumunda destekleyicinin önceden önerilmiş bir planının, istatistiksel süreçleri de kapsayacak şekilde, çalışma protokolünde yer alması gerektiği belirtilmiştir.

Sapan değerlerin genellikle birey içi değişkenlikten kaynaklanabileceği belirtilmiş ve tekrarsız tasarımlarda sapan değerlerin de değerlendirmede yer alması uygun görülmüştür. Tekrarlı tasarımlarda ise istatistiksel değerlendirmenin sapan değerler çıkarılarak mı yoksa çıkarılmadan mı yapıldığının rapor içerisinde mutlaka belirtilmesi gerektiği ifade edilmiştir.

## TARTIŞMA

Deney tasarımının seçimi, uygulanması ve istatistiksel çözümlemesi biyoeşdeğerlik çalışmalarının çok önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Deney tasarımının seçimi bireyler arası değişkenliği belirleyebilecek ve izole edebilecek şekilde olmalıdır. Tasarım tipleri dikkate alındığında, bireyler arası değişkenliğin birey içi değişkenliğe göre küçük olduğu, ilacın uzun yarılanma süresine sahip olduğu ve ek bir deneme periyodu eklemenin örnek büyüklüğünü arttırmaktan daha maliyetli olduğu durumlarda paralel tasarım kullanılması önerilmektedir.<sup>2</sup> (Bu tip çalışmalarda sıklıkla kullanılan çapraz tasarım hakkında daha geniş bilgiler için bkz.).<sup>4,5</sup> Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği'nde yapılan incelemelerde, deney tasarımı ve uygulanmasına yönelik açık, anlaşılır ve ayrıntılı bir yönlendirme bulunmadığı dikkati çekmektedir. FDA kılavuzunda ise çapraz tasarımlar örnek tablolar ile sunulurken, tekrarlı ve tekrarsız çapraz tasarımlara yer verildiği tespit edilmiştir. Çapraz tasarımların uygun olmadığı durumlarda ise paralel tasarımların kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği'ne çapraz ve paralel tasarımlara ilişkin araştırmacıyı aydınlatacak örnekler ve-

rilerek, tasarımın uygulanması ve istatistiksel olarak çözümlenmesi açısından bilgiler eklenmelidir.

Uygun deney tasarımının seçilmesi ile birlikte örnek büyüklüğünün belirlenmesi aşaması, verilerin istatistiksel olarak çözümlenmesi ve biyoeşdeğerlik için yapılacak testlerin gücünü etkilemesinden dolayı çok önemli bir aşamadır.<sup>6</sup> Ayrıca araştırmanın planlama, uygulama ve veri toplama aşamalarında ortaya çıkabilecek potansiyel yanlışlık ve hata kaynaklarının da göz önüne alınması gerekmektedir.<sup>7</sup> Örnek büyüklüğünün belirlenmesinde her iki kaynakta çalışmanın en az 12 gönüllü ile yapılması gerektiği belirtilmiştir. FDA kılavuzunda Ek-C içerisinde örnek büyüklüklerinin belirlenmesine yardımcı olması amacıyla örnek tablolar sunulmuştur. FDA kılavuzunda çalışmadan ayrılacak gönüllüler olabileceği düşüncesi ile örnek büyüklüğünün geniş tutulması önerilirken Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği insanda gereksiz inceleme yapılmasından ve kullanılacak gönüllü sayısının gereksiz yere artırılmasından kaçınılması gerektiğine vurgu yapılmıştır. Örnek büyüklüğünün testin gücüne bağlı olarak seçilmesinin biyoeşdeğerlik çalışmasında ortaya çıkan sonuçların güvenilirliğini etkilediği düşünülecek olursa, Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği'nde gönüllü sayısının belirlenmesi için örnek hesaplama tabloları ve formülasyonlarına yer verilmesi uygun olacaktır.

Tasarım ve örnek büyüklüğünün belirlenmesinden sonra biyoeşdeğerliğin belirlenmesi aşamasında her iki kaynaktan da biyoeşdeğerlik limitleri %80-125 olarak kabul edilmiştir. Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği'nde ortalama biyoeşdeğerliğin belirlenmesinde var olan güven aralığı ve iki tek-yönlü hipotez testleri yaklaşımlarına yer verilmesine karşılık formülasyon ve çözümleme aşamalarından ayrıntılı bahsedilmemiştir. Bu anlamda Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği'nin araştırmacıya daha açık yön vermesi açısından tekrar düzenlenmesi uygun olacaktır.

Ortalama biyoeşdeğerliğin belirlenmesinde logaritmik dönüşüm yapılmış verilere öncelikle parametrik metodların uygulanması önerilmektedir. Genel yaklaşım, kitle ortalamaları arasındaki fark için %90 güven aralığı, yani istatistiksel olarak normal yaklaşım gereği %5 anlam seviyesinde iki tek-

**TABLO 1:** Bazı ölçütlere göre elde edilen inceleme sonuçları.

Ölçüt	FDA	Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği
Deney tasarımı ve uygulanmasına yönelik açık, anlaşılır ve ayrıntılı bir yönlendirme	Yeterli	Yetersiz
Gönüllü sayının belirlenmesi için örnek hesaplama tabloları ve formülasyonlarına yer verilmesi	Yeterli	Eksik
İstatistiksel Yaklaşımlar biyoeşdeğerlik değerlendirmesi için ortalama (average), kitle (population) ve bireysel (individual) biyoeşdeğerlik yaklaşımlarına yer verme	Yeterli	Yetersiz
Biyoeşdeğerlik limitleri	%80-125	%80-125
Biyoeşdeğerliğin belirlenmesi için kullanılan metodlar (güven aralığı ve iki tek-yönlü hipotez testleri) hakkında ayrıntılı bilgi	Yeterli	Yetersiz
Kalıntı etkisinin önemi ve kontrolü için gereken süreçlerin değerlendirilmesi	Yeterli	Eksik
Biyoeşdeğerlik değerlendirmesi için gerekli varsayımlar ve ihlali durumları için üzerine yönlendirici ayrıntılı istatistiksel bilgi	Yeterli	Yetersiz
Sapan değerlerin kaynaklarının belirlenmesi ve istatistiksel yöntemler kullanılarak tespiti	Yetersiz	Yetersiz

yönlü hipotez testidir.<sup>8</sup> Parametrik yöntemlerin uygulanabilmesi için verilerin normal veya lognormal dağıldığı varsayımı gerekmektedir.<sup>2</sup> Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği verinin çarpık olması durumunda parametrik olmayan yöntemlerin tercih edilmesini önermiş ancak literatürdeki yöntemlere yer vermemiştir. Literatürde bu amaçla kullanılabileceği belirtilmiş en temel yöntem Wilcoxon-Mann-Whitney iki tek-yönlü test yöntemidir. Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği gerekli görüldüğü durumlarda logaritmik dönüşüm önerirken, FDA kılavuzunda logaritmik dönüşüm yapılmasının gerekliliği belirtilmiştir. Diğer bir farklılık ise parametrik yaklaşımlar içerisinde yer alan ortalama, kitle ve bireysel biyoeşdeğerlik yaklaşımlarına FDA kılavuzunda değinilirken, Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği'nde bu yaklaşımlardan sadece ortalama biyoeşdeğerlik yaklaşımına yer verilmiş olmasıdır. Bu sebeplerle yönetmeliğin kapsamının genişletilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Çapraz tasarımlarda tedavi etkilerinin farkının yansız olarak tahminlenebilmesi için kalıntı etkisinin olmaması veya her iki tedaviye ait kalıntı etkisinin de dengeli olması gereklidir.<sup>2</sup> FDA kılavuzunda varyans analizi sonrasında kalıntı etkisinin anlamlı bulunması durumunda, alternatif olarak gerçekleştirilmesi gereken süreçlerin ve kullanılacak istatistiksel yöntemlerin çalışma protokolünde yer alması gerektiği belirtilmiştir. Sağlık Bakanlığı Yönetmeliği'nde ise kalıntı etkisinin değerlendirilmesine ilişkin bir ifadeye yer verilme-

miştir. Her iki kaynaktan da sapan değerlerin nedenlerinin incelenmesi ve giderilmesine yönelik ifadeler yer almaktadır. FDA kılavuzunda tekrarlı çapraz tasarımlarda sapan değerlerin analizden çıkarılabileceği ancak tekrarsız çapraz tasarımlarda sapan değerlerin analizde yer almasının uygun olacağı ifade edilmiştir. Pratikte, sapan değerlerin tanımlanması ve iyileştirilmesi biyoeşdeğerlik değerlendirilmesinde farklı sonuçlar doğurabileceği sebebiyle önem taşımaktadır. Sapan değer olabileceği düşünülen bir değer varsayılan istatistiksel modele bağlı olarak öncelikle kaynağının tanımlanması ve belirlenmesi gereklidir. Bu amaçla geliştirilmiş uygun yöntemlerden faydalanılarak sapan değerler belirlenebilir.<sup>9</sup>

Tartışılan konulara ilişkin özet bulgular Tablo 1'de verilmiştir.

## SONUÇ

Bu çalışmada, Sağlık Bakanlığı'nın ilgili yönetmeliği çerçevesinde Türkiye'de biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının istatistiksel değerlendirmelerine ilişkin uygulamalar ile FDA kılavuzunu karşılaştırılarak tartışılmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan yönetmeliğin biyoeşdeğerlik çalışmalarına deney tasarımı, örnek büyüklüğü ve veri analizi açılarından vereceği yönlendirmelerin yeterli açıklıkta ve düzende olabilmesi için, ilgili yönetmeliğin istatistiksel değerlendirmelere ilişkin kısmının tekrar gözden geçirilerek düzenlenmesinin uygun olabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kayaalp O. Eşdeğerlik denemeleri. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 3. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd.; 2005. p.220-32.
2. Chow SC, Liu JP, Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. 1<sup>st</sup> ed. New York: Marcel Dekker Inc; 1992. p.416.
3. Mazıcıoğlu M, Göğüsten B, Erenmemişoğlu A. [Participants profile in drug bio equivalency trials]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004; 24:328-31.
4. Jones B, Kenward MG. The 2x2 cross-over trial. Jones B, Kenward MG. eds. In: Design and Analysis of Cross-Over Trials. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton: Chapman&Hall; 2003. p.13-106.
5. Senn S, Cross-over Trials in Clinical Research. 1<sup>st</sup> ed. Chichester: John Wiley&Sons; 1993. p.266.
6. Chow SC, Wang H. On sample size calculation in bioequivalence trials. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2001;28:155-69.
7. Çakır B. [Bias in medical research: Types, classification, sources and control measures: Review (2)]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005; 25:280-8.
8. Schuurmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J Pharmacokinet Biopharm 1987;15:657-80.
9. Ramsay T, Elcum N. A comparison of four different methods for outlier detection in bioequivalence studies. J Biopharm Stat 2005;15: 43-52.