

 indofarma	Pedoman Penelitian Uji Bioekivalensi (BE)	No : XRG010
		Revisi : 03
		Berlaku : 04 OCT 2019
		Paraf : 

1 Tujuan

Protap ini disusun sebagai pedoman dalam pelaksanaan penelitian uji BE sehingga produk obat yang merupakan produk "Copy" terstandar mutunya terhadap produk obat inovator/komparator.

2 Cakupan

Protap ini berlaku untuk produk yang secara ketersediaan hayati (bioavailabilitas) harus ekivalen dengan produk inovator/originator/komparator yang disetujui oleh BPOM.

3 Penanggung Jawab

Penanggung Jawab Protap ini adalah Manajer R & D.

4 Definisi

4.1. *Bioavailabilitas (Ketersediaan Hayati)*

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

4.2. *Ekivalensi farmaseutik*

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

4.3. *Alternatif farmaseutik*

Dua produk obat merupakan alternatif farmaseutik jika keduanya mengandung zat aktif yang sama tetapi berbeda dalam bentuk kimia (garam, ester dsb) atau dalam bentuk sediaan atau dalam kekuatan.

4.4. *Bioekivalensi*

Dua produk obat disebut bioekivalensi jika keduanya mempunyai ekivalensi farmaseutik atau merupakan alternatif farmaseutik dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, dalam hal efikasi maupun keamanannya.

4.5. *Produk obat pembandingan (komparator)*

Produk obat inovator yang telah diberi izin pemasaran di Indonesia berdasarkan penilaian dossier lengkap yang membuktikan efikasi, keamanan dan mutu. Hanya jika produk obat inovator tidak dipasarkan di Indonesia atau tidak lagi dikenali yang mana karena sudah terlalu lama beredar di pasar, maka dapat digunakan produk obat inovator dari primary market (negara dimana produsennya menganggap bahwa efikasi, keamanan dan kualitas produknya terdokumentasi paling baik) atau produk yang merupakan market leader yang telah diberi izin pemasaran di Indonesia dan telah lolos penilaian efikasi, keamanan dan mutu. Produk obat pembandingan yang akan digunakan harus disetujui oleh Badan POM.

4.6. *Produk obat "Copy"*

Produk obat yang mempunyai ekivalensi farmaseutik atau merupakan alternatif farmaseutik dengan produk obat inovator/pembandingnya, dapat dipasarkan dengan nama generik atau dengan nama dagang.

 indofarma	Pedoman Penelitian Uji Bioekivalensi (BE)	No : XRG010
		Revisi : 03
		Berlaku : 04 OCT 2019
		Paraf : 

5 Prosedur

- 5.1 Melakukan penelusuran terhadap obat copy yang akan dibuat apakah merupakan obat copy yang masuk kriteria wajib Uji Bioekivalensi berdasarkan Daftar Obat Wajib Uji Ekuivalensi dan Kriteria produk obat yang memerlukan Uji BE pada Pedoman Uji Bioekivalensi.
- 5.2 Menentukan metodologi Uji BE seperti desain uji, jumlah subyek, komparator yang digunakan dan lain-lain berdasarkan literature, uji klinik yang pernah dilakukan sebelumnya.
- 5.3 Melakukan konfirmasi kepada pihak Direktorat Standarisasi BPOM mengenai komparator yang akan digunakan untuk penelitian Uji BE.
- 5.4 Melakukan pengembangan formulasi yang harus dilengkapi dengan penelitian uji disolusi terbanding sesuai Pedoman Uji Bioekivalensi dari BPOM (medium disolusi pH 1,2 (larutan HCl); pH 4,5 (Buffer sitrat) dan pH 6,8 (Buffer fosfat) atau jika tidak memungkinkan dapat digunakan medium disolusi sesuai dengan yang tertera di USP edisi terbaru atau justifikasi dengan medium yang sesuai setelah berkonsultasi dengan Direktorat Standarisasi BPOM.
- 5.5 Membuat URS (*User Requirement Specification*) Laboratorium Penyelenggara Uji BE dan SPPB/J (Surat Permintaan Pengadaan Barang dan/atau Jasa) untuk pengadaan jasa penyelenggara Uji BE.
- 5.6 Menyerahkan SPPB/J dengan dilampirkan URS Laboratorium Penyelenggara Uji BE tersebut ke bidang pengadaan.
- 5.7 Jika Bidang Pengadaan menyerahkan wewenang pengadaan jasa laboratorium penyelenggara Uji BE kepada User maka ditindaklanjuti dengan melakukan permintaan penawaran harga kepada Laboratorium Penyelenggara Uji BE. Kriteria laboratorium penyelenggara Uji BE adalah yang telah terakreditasi "KAN" baik laboratoriumnya maupun jenis produknya.
- 5.8 Permintaan penawaran harga mencakup informasi biaya uji BE untuk *pilot study* dan *full study*, metode analisis yang dipakai, jumlah subyek uji yang digunakan, desain study, system pembayaran dan masa berlaku penawaran.
- 5.9 Melakukan evaluasi penawaran harga berdasarkan penawaran harga terendah yang masuk; dengan tetap mengutamakan kualitas hasil pengujian yang dapat dipercaya (valid) dan pengalaman laboratorium terhadap pengujian produk yang akan di uji BE.
- 5.10 Mengajukan hasil evaluasi penawaran harga kepada direktur yang membawahi bidang Litbang.
- 5.11 Penunjukan Laboratorium penyelenggaraan Uji BE oleh Direktur.
- 5.12 Bersama Laboratorium penyelenggara uji BE membuat Draft Perjanjian Pelaksanaan Penelitian Uji BE *full study* dan *pilot study* (jika ada).
- 5.13 Jika Pengadaan Jasa Penyelenggara Uji BE dilakukan oleh pengadaan maka akan diperoleh informasi Penyelenggara Uji BE yang ditunjuk.
- 5.14 Menerima Perjanjian Pelaksanaan Penelitian Uji BE *full study* dan *pilot study*
- 5.15 Memberikan informasi sampel obat Uji BE dan komparator yang akan digunakan untuk Uji BE kepada Laboratorium penyelenggara uji BE.
- 5.16 Menerima protokol uji BE *pilot study* (jika ada), protokol uji BE *full study* dan Form UB-1 (untuk uji BE *full study*) yang dibuat oleh Laboratorium Penyelenggara Uji BE.
- 5.17 Protokol uji BE *pilot* dan *full study* dikirimkan kepada Komisi Etik oleh Laboratorium Penyelenggara Uji BE untuk mendapat Persetujuan Komisi Etik.
- 5.18 Pelaksanaan Uji BE skala pilot
 - 5.18.1 Uji BE pilot study tidak memerlukan Persetujuan Protokol Uji Bioekivalensi (PPUB) dari Badan POM dan dapat dilaksanakan setelah mendapat persetujuan Komisi Etik.
 - 5.18.2 Mengirimkan seluruh bahan uji yang diperlukan sesuai perjanjian pelaksanaan penelitian uji BE dan protokol uji BE.

 indofarma	Pedoman Penelitian Uji Bioekivalensi (BE)	No : XRG010
		Revisi : 03
		Berlaku : 04 OCT 2019
		Paraf : J.

- 5.18.3 Menerima jadwal pelaksanaan penelitian uji BE dengan Laboratorium Penyelenggara Uji BE
- 5.18.4 Melakukan monitoring terhadap pelaksanaan Uji BE termasuk hadir pada saat pemberian sampel produk/komparator, pengambilan sampel darah perioda-1 dan perioda-2 untuk menyaksikan bahwa pelaksanaan penelitian Uji BE telah dilakukan dengan baik dan benar serta memantau pelaksanaan penelitian Bioanalytical dan analisis data oleh Laboratorium Penyelenggara Uji BE.
- 5.18.5 Melakukan "Breaking Code" hasil penelitian Uji BE bersama Laboratorium Penyelenggara Uji BE.
- 5.18.6 Jika hasil penelitian Uji BE tidak memenuhi syarat maka dilakukan reformulasi dan uji disolusi terbanding hingga diperkirakan hasil penelitian Uji BE memenuhi syarat dan penelitian Uji BE bisa dilanjutkan ke *full study* atau di uji ulang skala pilot
- 5.18.7 Melaporkan perubahan yang terjadi pada pelaksanaan uji Bioekivalensi untuk mendapatkan pengesahan kembali dari Komisi Etik.
- 5.18.8 Setelah mendapatkan pengesahan kembali terhadap perubahan yang terjadi maka lakukan kembali tahapan pada point 5.18.2 s/d 5.18.7
- 5.18.9 Jika hasil penelitian uji BE skala pilot memenuhi syarat, maka penelitian uji BE dilanjutkan ke tahap *full study*.
- 5.19. Untuk Pelaksanaan Uji BE dengan *full study*
- 5.19.1. Mengajukan permohonan pelaksanaan Uji Bioekivalensi ke Direktorat Standarisasi Produk Terapeutik dan PKRT, Badan POM dengan melampirkan kelengkapan dokumen uji Bioekivalensi sesuai Checklist kelengkapan dokumen terlampir.
- 5.19.2. Menerima Surat Perintah Bayar (SPB) atas biaya Permohonan evaluasi Uji Bioekivalensi sebesar Rp. 2.500.000'-.
- 5.19.3. Melakukan pembayaran ke Bank yang ditunjuk dan memberikan bukti bayar ke Direktorat Standarisasi Produk Terapeutik dan PKRT, Badan POM.
- 5.19.4. Menerima hasil evaluasi berupa permintaan tambahan data atau Persetujuan permohonan Uji BE dari Badan POM berupa Persetujuan Protokol Uji BE (PPUB) yang berlaku selama 2 tahun.
- 5.19.5. Memenuhi permintaan tambahan Data dari Badan POM (jika ada) sampai diterbitkannya PPUB.
- 5.19.6. Mengirimkan PPUB kepada Laboratorium Penyelenggara Uji BE.
- 5.19.7. Mengirimkan seluruh bahan uji yang diperlukan sesuai perjanjian pelaksanaan penelitian uji BE dan protokol uji BE.
- 5.19.8. Menerima jadwal pelaksanaan penelitian uji BE dengan Laboratorium Penyelenggara Uji BE.
- 5.19.9. Melakukan monitoring terhadap pelaksanaan Uji BE termasuk hadir pada saat pemberian sampel produk/komparator, pengambilan sampel darah perioda-1 dan perioda-2 untuk menyaksikan bahwa pelaksanaan penelitian Uji BE telah dilakukan dengan baik dan benar serta memantau pelaksanaan penelitian Bioanalytical dan analisis data oleh Laboratorium Penyelenggara Uji BE.
- 5.19.10. Melakukan "Breaking Code" hasil penelitian Uji BE bersama Laboratorium Penyelenggara Uji BE.
- 5.19.11. Jika hasil penelitian Uji BE tidak memenuhi syarat maka lakukan reformulasi dan uji disolusi terbanding hingga diperkirakan hasil penelitian Uji BE memenuhi syarat.
- 5.19.12. Melaporkan perubahan yang terjadi pada pelaksanaan uji Bioekivalensi kepada Badan POM dan komisi etik untuk mendapatkan pengesahan kembali berupa amandemen PPUB jika PPUB yang sebelumnya masih berlaku dan pengajuan PPUB baru jika PPUB sebelumnya sudah tidak berlaku.

 indofarma	Pedoman Penelitian Uji Bioekivalensi (BE)	No : XRG010
		Revisi : 03
		Berlaku : 04 OCT 2019
		Paraf : 

- 5.19.13. Setelah mendapatkan pengesahan kembali terhadap perubahan yang terjadi atau setelah diperoleh PPUB maka lakukan kembali tahapan pada point 5.19.6 s/d 5.19.10
- 5.19.14. Prosedur point 5.15.11 dan 5.15.12 akan diulangi kembali hingga diperoleh hasil Uji BE yang memenuhi syarat.
- 5.19.15. Menerima laporan lengkap hasil penelitian Uji BE dari Laboratorium Penyelenggara Uji BE.
- 5.20. Menyerahkan laporan lengkap hasil uji BE yang memenuhi syarat kepada Direktorat Standarisasi BPOM.
- 5.20.1. Mengajukan permohonan evaluasi Laporan Uji Bioekivalensi ke Direktorat Standarisasi Produk Terapeutik dan PKRT, Badan POM dengan melampirkan kelengkapan dokumen laporan hasil uji Bioekivalensi sesuai Checklist kelengkapan dokumen terlampir.
- 5.20.2. Menerima Surat Perintah Bayar (SPB) atas biaya Permohonan evaluasi laporan uji Bioekivalensi sebesar Rp. 5.000.000'-.
5.20.3. Melakukan pembayaran ke Bank yang ditunjuk dan memberikan bukti bayar ke Direktorat Standarisasi Produk Terapeutik dan PKRT, Badan POM.
- 5.20.4. Memperoleh tanda terima penyerahan laporan uji BE dari Direktorat Standarisasi Produk Terapeutik dan PKRT, Badan POM.

6 Lampiran

- 6.1 Daftar Obat Copy Yang Mengandung Zat Aktif Wajib Uji Bioekivalensi
- 6.2 Cheklist Kelengkapan Protokol Uji Bioekivalensi
- 6.3 Form UB 1
- 6.4 Cheklist Kelengkapan Laporan Hasil Uji Bioekivalensi

7 Pustaka

- 7.1 Pedoman Uji Bioekivalensi, BPOM RI; 2015
- 7.2 Peraturan Kepala Badan POM Nomor HK.00.05.1.3682 tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi
- 7.3 Peraturan Kepala Badan POM Nomor HK.03.1.23.12.11.10217 tahun 2011 tentang Obat Wajib Uji Ekivalensi
- 7.4 Peraturan Pemerintah RI No. 48 Tahun 2010 Tentang Jenis dan Tarif Atas Jenis Penerimaan Bukan Pajak Yang Berlaku Pada Badan POM.
- 7.5 Internal PT.Indofarma

8 Catatan Perubahan

Revisi	Berlaku	Perubahan
02	25 Ags 2017	perubahan pada prosedur, lampiran dan pustaka yang digunakan
03	04 OCT 2019	Perubahan format kepala dokumen menyesuaikan dengan logo baru perusahaan Perubahan cara penulisan catatan perubahan menjadi lebih terperinci Perubahan cara penulisan tanggal dari tahun, bulan, tanggal (yymmdd) menjadi tanggal, bulan, tahun (ddmmyy), singkatan nama bulan 3 huruf

 indofarma	Pedoman Penelitian Uji Bioekivalensi (BE)	No : XRG010
		Revisi : 03
		Berlaku : 04 OCT 2019
		Paraf : 

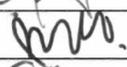
9 Tinjauan Ulang

Protrap ini akan ditinjau ulang setiap 2 tahun (atau kurang jika perlu) oleh Manajer R & D dan Manajer Pemastian Mutu.

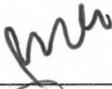
10 Distribusi

- 10.1. Bid Manajer R & D
- 10.2. Bidang Pemastian Mutu

11 Pengesahan

Keterangan	Jabatan	Kode Bidang	Tanda tangan	Tanggal
Disusun oleh	Supervisor Registrasi	LB		04 Okt 2019
Diperiksa oleh 1	Asman Registrasi	LB		04 Okt 2019
2	Asman Formulasi	LB		04 Okt 2019
Disetujui oleh 1	Manajer R & D	LB		04 Okt 2019
2	Manajer Pemastian Mutu	PM		

12 Tinjauan

No	Peninjau	Tgl. Tinjauan	Tanda tangan	Rekomendasi
1.	Manajer R & D	01 Okt 2019		protap masih sesuai & berlaku.
	Manajer Pemastian Mutu	01 Okt 2019		masih sesuai
2.	Manajer R & D			
	Manajer Pemastian Mutu			