

**ÇAPRAZ GEÇİŞLİ DENEME DÜZENLERİNDE RASGELE VE
SABİT ETKİ MODELLERİNİN BİYOEŞDEĞERLİK
HİPOTEZLERİNDE TİP I VE TİP II HATA ÜZERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ELİF ERTAŞ

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOİSTATİSTİK VE TIBBİ BİLİŞİM
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
OCAK- 2019**

**ÇAPRAZ GEÇİŞLİ DENEME DÜZENLERİNDE RASGELE VE
SABİT ETKİ MODELLERİNİN BİYOEŞDEĞERLİK
HİPOTEZLERİNDE TİP I VE TİP II HATA ÜZERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSAN TEZİ

ELİF ERTAŞ

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOİSTATİSTİK VE TIBBİ BİLİŞİM
ANABİLİM DALI**

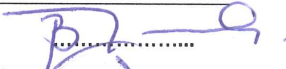

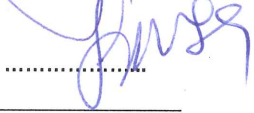
**Danışman
Doç. Dr. Semra ERDOĞAN**

**İkinci Danışman
Prof. Dr. E. Arzu Kanık**

**MERSİN
OCAK- 2019**

ONAY

Elif ERTAŞ tarafından Doç. Dr. Semra ERDOĞAN danışmanlığında ve Prof. Dr. Arzu Kanık ikinci danışmanlığında hazırlanan “Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde Rasgele ve Sabit Etki Modellerinin Biyoeşdeğerlik Hipotezlerinde Tip I Ve Tip II Hata Üzerine Etkileri” başlıklı çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından 17 Ocak 2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda oy birliği/çokluğu ile Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Bahar TAŞDELEN	
Üye	Prof. Dr. Gülşah ŞEYDAOĞLU	
Üye	Doç. Dr. Semra ERDOĞAN	

Yukarıdaki Jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 31.01.2019 tarih ve 2019/...38 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Banu COŞKUN YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü



Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, tablo ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
 - Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
 - Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
 - Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi
- beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

17 Ocak 2019 / 17 January 2019

İmza / Signature

Elif ERTAŞ

ÖZET

ÇAPRAZ GEÇİŞLİ DENEME DÜZENLERİNDE RASGELE VE SABİT ETKİ MODELLERİNİN BİYOŞEĞERLİK HİPOTEZLERİNDE TİP I VE TİP II HATA ÜZERİNE ETKİLERİ

Deney birimi üzerinde tüm uygulamaların etkisini gözlemleyebilmek, uygulamaların deney birimlerine belirli bir sıra ile uygulanması durumu söz konusu olduğu için, çapraz geçişli tasarımlar bu sıraların etkisini de modele eklediği için, diğer biyoeşdeğerlik tasarımlarına göre avantajlıdır.

Sıra etkisi, aynı deney biriminin I. periyotta aldığı tedavinin etkisini, II. Periyotta alacağı tedavinin etkisine, etki edebilme durumunu değerlendiren, taşınan etkiler anlamına gelmektedir. Taşınan etkilerin durumu, periyotlar arası korelasyon katsayısı arttıkça, önem seviyesi de artmaktadır.

Araştırma konusu olan denemelere ait faktör veya faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için deney birimlerinden elde edilen gözlem değerlerine uygulanan tekniğe Varyans Analizi (ANalysis Of VAriance – ANOVA) denir.

ANOVA tekniğinin kullanıldığı birçok deney tasarımı vardır. Bu deney tasarımlarından birisi de biyoeşdeğerlik tasarımlarının en önemli ve yaygın kullanılan şekli olan çapraz geçişli tasarımdır. Çapraz Geçişli tasarımlarda bireylerin Fixed (Sabit) Etkili olarak analiz edilmesi EMA tarafından 01/08/2010 tarihten beri, FDA göre ise bireylerin Random (Rasgele) Etkili olarak analiz edilmesi 01/07/1992 tarihten itibaren, çapraz tasarımlı biyoeşdeğerlik analizlerinde önerilmektedir.

Biyoeşdeğerliğin kararına varılırken kurulan hipotezler TOST (iki tek yönlü t test) ve ANOVA modelleriyle analiz edilmektedir. TOST testi sonucunda biyoeşdeğer kabul görülen test ilacın, ANOVA modeli ile tedaviler arası farklılığa bakılarak, Biyoeşdeğerlik görülmesi doğruluğu desteklenmelidir.

Bu çalışmada, iki sıralı iki periyotlu, çapraz geçişli deneme düzenlerinde ANOVA tekniği ile Biyoeşdeğerliğin sınanmasında etkisi olan, I. ve II. Tip hataların etki farklılıklarını ortaya koymaktır. Çalışmanın simülasyonu için, logaritması normal dağılan, standardize edilmiş farmokinetik veriler bilgisayarda MNORMAL programıyla üretilmiştir. 10000 tekrarlı bu simülasyon çalışmasında test ilacın referans ilaca olan Biyoeşdeğerliğin sınanmasında, I. tip ve II. tip hataların üzerine etkili olduğu düşünülen farmokinetik verinin yapısının (büyüklüğü, değişim aralığı ve periyotlar arası korelasyonun) da etkili olduğuna ilişkin araştırmalara dayanarak bu tezde, kullanılacak örnek genişlikleri (n) 12, 24, 32 ; değişen birey-içi değişkenlik katsayısı (CV) 15, 25, 30 ve periyotlar arası korelasyon katsayısının (r) 0.30, 0.60, 0.90 olduğu veri setleri, test ilacın aritmetik ortalamasının referans ilaç aritmetik ortalamasına bölünmesi ile

elde edilen Biyoeşdeğerliğin oran katsayısının (AOTEST/AOREF) 1, 1.01, 1.02, 1.03, 1.04, 1.05, 1.1 olması durumlarına göre 3x3x3x7 toplam 189 kombinasyon 10000 kere denenmiştir. Bu kombinasyonlardaki n, CV, r, AOTEST/AOREF durumlarının Biyoeşdeğerliğin sınanmasındaki etkileri araştırılmıştır.

Simülasyon sonuçlarında göze çarpan durumlar; r =0.30 (en düşük), CV =15 (En düşük) ve AMR (AOTEST/AOREF) değerinin 1 olduğu durumda, örneklem büyüklüğünün önerilen örneklem büyüklüğü olan 12 yerine 24 ve 32 olmasının I. Tip hatayı değiştirmedigini ancak, zaten biyoeşdeğer olarak üretilen verilerde yanlışlıkla biyoeşdeğer değildir şeklinde verilen % kararları sıfıra düşürdüğü gözlenmektedir. Yani ikinci tip hatasını düşürerek, testin gücünü artırmaktadır. CV'nın 15'den 30'a kadar çıkması durumunda örneklem büyüklüğünün 12 kalması nedeniyle testin gücünün 99.6'dan 44.2'ye düştüğü görülmektedir. Periyotlar arası (aynı bireyden elde edilen veriler arası) korelasyonun 0.30 dan 0.90'a kadar çıkması durumunda testin gücünün, örneklem büyüklüğünün 12'den 32'ye çıkmasındaki etki gibi arttığı gözlenmiştir. AMR (AOTEST/AOREF) değerinin 1'den 1.1'e kadar çıkması durumunda; FDA'da AMR değerinin 1.03 de testin gücünün 59.6, 1.04'de 24.2, 1.05'de 9.9 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu durum EMA'da ise AMR değerinin 1.03 de testin gücünün 49, 1.04 de 16.8, 1.05 de 5.9 ve 1.1 de ise testin gücünün sıfıra kadar düştüğü görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Biyoeşdeğerlik, Çapraz Geçişli Deneme Düzeni, Varyans Analizi, I. Tip hata, II. Tip hata

Danışman: Doç. Dr. Semra ERDOĞAN, Mersin Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Mersin.

İkinci Danışman: Prof. Dr. E. Arzu KANIK Mersin Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Mersin.

ABSTRACT

IMPACTS OF RANDOM AND FIXED EFFECT MODELS ON TYPE I AND TYPE II ERRORS IN BIOEQUALITY HYPOTHESES IN CROSSOVER TRIAL DESIGNS

Crossover trial designs have an advantage over other bioequivalence designs, since treatments are administered to the experimental units in a specific sequence in crossover trials to observe the effects of all applications on the experimental unit; thus, crossover trials add the impact of the sequence to the model.

Sequence effect refers to carryover effects that emerge when the effect of a treatment given to an experimental unit in the first period persists into the second period. As the correlation coefficient between the periods increases, the level of importance increases in carryover effects.

The method applied to the observation values, which are obtained from the experimental units, to determine whether the factor(s) belonging to the research subjects are statistically significant or not is called ANalysis Of VAriance (ANOVA).

There are many experimental designs using ANOVA method. One of these experimental designs is crossover designs — the most important and widely used form of bioequivalence designs. The fixed effect analysis has been recommended for crossover designs by the EMA since 08/01/2010; the random effect analysis has been recommended for bioequivalence analyses with a crossover design by the FDA since 07/01/1992.

The hypotheses constructed to determine bioequivalence are analyzed through TOST (two one-way t-test) and ANOVA models. The test drug, which is found to be within acceptable bioequivalence range by the TOST test, is also considered bioequivalent based on the difference between the treatments, which is calculated through ANOVA model.

This study reveals the differences in the effects of type I and type II errors, which are influential in testing bioequivalence through ANOVA method in the two-period, two-sequence, cross-over trial designs. A standardized set of pharmacokinetics data, with a normally distributed logarithm, is generated by means of the MNORMAL software for the simulation.

Based on the studies on the hypothesis that the structure (size, change interval and inter-period correlation) of the pharmacokinetics data, which are potentially influential on type I and type II errors, is also effective in testing the bioequivalence of the test drug to the reference drug in this simulation of 10,000 replications, the study is repeated 10,000 times for a total of 189 combinations of $3 \times 3 \times 3 \times 7$, with the data sets with the sample size of (n) 12, 24, 32, the coefficient of variation of intra-individual variability (CV) of 15, 25, 30 and the correlation coefficient between periods of (r) 0.30, 0.60, 0.90; and the ratio coefficient of bioequivalence (AOTEST/AOREF) of 1, 1.01, 1.02, 1.03, 1.04, 1.05, 1.1, which is obtained by dividing the

arithmetic mean of the test drug by that of the reference drug. Thus, the study explores the effects of n , CV , r , $AOTEST / AOREF$ in these combinations on testing bioequivalence.

The results of the simulation notably indicate that when $r = 0.30$ (the lowest), $CV = 15$ (the lowest) and AMR ($AOTEST/AOREF$) value is equal to 1, the sample size is 24 and 32 rather than the recommended sample size, 12, which does not have an impact on the type I error, but falls the % decisions that the data, originally generated as bioequivalent, are incorrectly not bioequivalent down to zero. In other words, this situation decreases the type II error rate and enhances the power of the test. When CV increases from 15 to 30, the sample size remains at 12, which reduces the power of the test from 99.6 to 44.2. When the inter-period correlation (between the data from the same individual) increases from 0.30 to 0.90, the power of the test increases, which seems similar to the increase from 12 to 32 in the sample size. In the case that the AMR ($AOTEST/AOREF$) value increases from 1 to 1.1; the power of the test decreases to 59.6 when the AMR value is 1.03, to 24.2 when it is 1.04, to 9.9 when it is 1.05 and to zero when it is 1.1 in FDA. In EMA, the power of the test decreases to 49 when the AMR value is 1.03; to 16.8 when it is 1.04; to 5.9 when it is 1.05 and to zero when it is 1.1 in the same case.

Key Words: Bioequivalence, Crossover Trial Design, Analysis of Variance, Type I error, Type II error.

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Semra ERDOĞAN, Mersin Üniversitesi, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Mersin.

Second supervisor: Prof. Dr. E. Arzu KANIK Mersin Üniversitesi, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Mersin.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca sağlamış olduğu olanaklar ve hoşgöründen dolayı başta Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Başkanı Sayın “Prof. Dr. Bahar TAŞDELEN” ‘e;

Tez hazırlama sürecinde yardımlarını esirgemeyen tez danışmanlarım, Sayın “Prof. Dr. E. Arzu KANIK” ‘a ve Sayın “Doç. Dr. Semra ERDOĞAN” ‘a;

Her türlü katkıları, gösterdikleri sabır ve anlayış için Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı AİLESİNE;

İzmir Bakırçay Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisi Sayın “Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Berkan BİÇER” ‘e;

Eğitim hayatımın ilk başlangıcından bugüne emeği olan Canım AİLEME;

Bu zorlu süreçte beni hassasiyetle ve anlayışla karşılayan kızım ASUDE ‘ye;

Her ne koşulda olursa olsun her zaman yanımda olan ve her zaman beni yüreklendiren sevgili Eşim Hasan ERTAŞ ‘a;

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	x
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	2
2.1. Biyoeşdeğerlik Çalışmasına Temel Bir Bakış	2
2.2. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Kullanılan Farmokokinetik Verilerin Yapısı	3
2.3. Biyoeşdeğerlik Çalışma Tasarımları	3
2.4. Çapraz Geçişli Deneme Düzeni	4
2.5. Çapraz Geçişli Deneme Düzeninin Paralel Deneme Düzeni ile Karşılaştırılması	5
2.6. Çapraz Geçişli Deneme Düzeninin Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Kullanımı	6
2.7. Varyans Analizi (ANOVA)	6
2.8. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde Kullanılan İstatistiksel Modeller	7
2.8.1. Sabit Etkili Model ve Varyans Analizinde EMA Kriteri	8
2.8.2. Rasgele Etkili Model ve Varyans Analizinde FDA kriteri	9
2.8.3. Rasgele Etkili Modele Karşı Sabit Etkili Modelin Karşılaştırılması	10
2.9. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde Kullanılan Biyoeşdeğerlik Hipotezleri	10
2.10. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde Biyoeşdeğerlik Sınamasında Yapılan Hatalar ve Riskler	12
2.11. Çapraz Geçişli Denemelerde Örneklem Genişliği	14
2.12. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde Biyoeşdeğerliğin Analizi	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	27
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	77
KAYNAKLAR	79
EKLER	81
ÖZGEÇMİŞ	91

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. n=12 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre FDA kriteri bakımından Biyoedeęerlik tanımlayıcı istatistikleri	28
Tablo 2. n=12 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre EMA kriteri bakımından Biyoedeęerlik tanımlayıcı istatistikleri.	33
Tablo 3. n=24 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre FDA kriteri bakımından Biyoedeęerlik tanımlayıcı istatistikleri	36
Tablo 4. n=24 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre EMA kriteri bakımından Biyoedeęerlik tanımlayıcı istatistikleri	41
Tablo 5. n=32 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre FDA kriteri bakımından Biyoedeęerlik tanımlayıcı istatistikleri	44
Tablo 6. n=32 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre EMA kriteri bakımından Biyoedeęerlik tanımlayıcı istatistikleri	49
Tablo 7. n=12 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre EMA ve FDA kriterlerinin Periyot, Sıra, Tedavi için ANOVA tablosu red sayıları ve Biyoedeęerlik değerlendirme sonuçları	53
Tablo 8. n=24 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre EMA ve FDA kriterlerinin Periyot, Sıra, Tedavi için ANOVA tablosu red sayıları ve Biyoedeęerlik değerlendirme sonuçları	60
Tablo 9. n=32 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre EMA ve FDA kriterlerinin Periyot, Sıra, Tedavi için ANOVA tablosu red sayıları ve Biyoedeęerlik değerlendirme sonuçları	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Paralel deneme düzeni	6
Şekil 2.2. İki sıralı iki periyotlu Çapraz Geçişli deneme düzeni	6
Şekil 3.1. Farklı CV, r, n olduğunda, AMR kombinasyonlarında FDA ve EMA kriterlerine göre Güç izlenimi ilişki grafiği	74
Şekil 3.2. Farklı CV, r, n durumlarında, AMR kombinasyonlarında FDA ve EMA kriterlerine göre I. Tip hata izlenimi ilişki grafiği	74
Şekil 3.3. Farklı CV, r, n durumlarında, AMR kombinasyonlarında FDA ve EMA kriterlerine göre Aktarılmış Etki (Carry Over) izlenimi ilişki grafiği	75



KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simge	Tanım
EMA	Avrupa İlaç Kurumu
AOREF	Referans ilacın aritmetik ortalaması
AOTEST	Test ilacın aritmetik ortalaması
AMR	Test İlacın Referans ilaca Aritmetik Ortalama Oranı
CV	Değişkenlik Katsayısı
İntra CV	Birey içi Değişkenlik Katsayısı
İnter CV	Bireyler Arası Değişkenlik Katsayısı
r	Periyotlar Arası Korelasyon Katsayısı
CO	Cross Over (Çapraz Geçişli)
COE	Carry Over Effect (Birimler Arası Aktarılmış Etki)
ANOVA	Analysis Of Variance (Varyans Analiz)
MSE	Mean Square Error (Birey içi Genel Hata)
TOST	İki Tek Yönlü t test
BY	Biyoyararlanım
BE	Biyoeşdeğerlik

1. GİRİŞ

Yapılan bütün bilimsel çalışmalarda çalışma sonuçlarının doğruluğuna güvenebilmek; çalışmanın tasarımının belirlenmesine, çalışmaya dahil edilecek gönüllü sayısının doğru belirlenmesine ve istatistiksel yönetime doğru bir şekilde karar vermeye bağlıdır.

İlaç çalışmalarında, test ilacın referans ilaca olan Biyodeşdeğerlik sınanmasında, genellikle kullanılan tasarım Çapraz Geçişli (Cross Over) deneme tasarımlarıdır. Bu tasarıma uygun kullanılacak eşdeğer sonuçları veren iki istatistiksel yöntem vardır. Bunlardan birincisi; Varyans Analizi (ANOVA), diğeri ise İki tek yönlü t test (TOST) istatistiğidir [1]. Varyans analizinde kullanılan hipotezler I. Tip hatalar bakımından değerlendirilir ve uygulanan tedavilerin eşitliğinin test edilmesinde kullanılır. İki tek yönlü t testinde (TOST) kullanılan hipotezler ise, Biyodeşdeğerliğin sınanmasında kullanılır ve testin gücü tespit edilir.

Bu çalışmada biyodeşdeğerlik durumu, Varyans Analizi (ANOVA) yönteminden yararlanılarak, Dünyaca kabul gören iki ilaç kurumu olan FDA (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi) ve EMA (Avrupa İlaç Kurumu)'nın kullandığı modellere göre değerlendirilecektir.

FDA model olarak Rasgele Etkili (Random Effect) modeli kullanırken, EMA Sabit Etkili (Fixed Effect) modeli tercih etmektedir. Buna göre, FDA ve EMA, ANOVA tablosunda yer alan sıra (Carry-Over Effect) etkisine, gönüllülerin rasgele ve sabit atanmaları durumunda meydana gelebilecek birey içi hata durumlarının hesaplamasında farklı düşünceleri savunmaktadırlar. İki sıralı iki periyotlu çapraz geçişli deneme düzenlerinde, gönüllüler birinci sırada yer alıyor ise; I. periyotta Test ilacını, II. periyotta Referans ilacı alacak, ikinci sırada yer alıyorsa; I. periyotta Referans ilacını, II. periyotta da Test ilacını alacaklardır. Bu sıralamanın bilinmesi koşulunda, çalışma başlamadan önce gönüllülerin sıralara eşit sayıda ve rasgele atanmasını savunan FDA ve karşıtı savunan EMA kriterinde ise zaten çalışmaya dahil edilecek gönüllülerin benzer özelliklere sahip olduğunu düşünerek, sıralara gönüllüleri sabit ataması gerektiğini savunmaktadır. Bu iki farklı kriter sonucunda, biyodeşdeğerlik sınamasına etkisi olan Gruplar içi hata kareler ortalaması (Mean Square Error, MSE) hesaplamalarında sonuçların farklı olmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla biyodeşdeğerlik sınırlarının da farklı olmasına neden olacaktır [2, 3].

Ayrıca, I. periyotta birinci tedavide gördüğü etkinin, ikinci periyotta ikinci tedaviye geçtiğinde, hala birinci tedavi etkisinin taşınması durumu olarak tanımlanan aktarılmış etki, periyotlar arası carry over ilişkinin artması ile biyodeşdeğerlik sonuçlarını etkilediği için de göz ardı edilemez.

ANOVA tekniği ile FDA ve EMA modellerine göre, sıra (Carry-Over) etkisinin sebep olduğu hatanın genel grup içi hatada (MSE) mı yoksa sıralara rasgele atanan gönüllülerin neden olduğu hatada (Subject (Sequance)) mı yer alması gerektiği sorusuna yanıt olarak, Biyodeşdeğerlik

durumları ve uygulanan tedavilerin/ilaçların etki eşitliği bakımından değerlendirilmesi yapılmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Biyoeşdeğerlik Çalışmasına Temel Bir Bakış

İlaç çalışmaları hedef nüfustaki ilaç güvenliliğini ölçmek ve verilen doz sonucunda hedeflenen etki arasındaki ilişkiyi doğrudan ya da dolaylı ölçümlerle araştırmak için tasarlanmaktadır [4].

Bugün dünyadaki hemen hemen tüm büyük referans ilaç üreticileri, ortaklıkları aracılığıyla aynı zamanda eşdeğer ilaç üreticisi konumundadır. Referans (inovatör-orijinal) ilaç, firma tarafından geliştirilerek patent koruması altında pazara verilen ilk üründür. Koruma süreleri bittikten sonra bu ürünler referans alınarak eşdeğer ilaçlar üretilir. Eşdeğer (jenerik) ilaçlar, referans ilaçlarla aynı özelliklere sahip olduğu, dolayısıyla, hasta üzerinde aynı tedaviyi sağladığı bilimsel çalışmalarla kanıtlanan ve referans ilaçların koruma süreleri bittikten sonra satışa sunulan ürünlerdir. Eşdeğer ilacın 4 temel özelliği; etkin, kaliteli, güvenilir ve ekonomik olmasıdır [4].

İlaç çalışmalarının, klinik çalışma dönemleri Faz 0, Faz I, Faz II, Faz III ve Faz IV aşamalarında gerçekleşmektedir. Faz 0'da, yeni geliştirilen bir ilaç deney hayvanları üzerinde uygulanarak etkene verilen sonuçlar araştırılmaktadır. Birinci aşama olan Faz I'de, ilacın farmakokinetik özellikleri, biyoyararlanım ve farmakolojik etkileri az sayıda sağlıklı gönüllülerde denenerek güvenilirliği araştırılır. İkinci aşama olan Faz II'de ise ilacın optimum doz ve aralıkları hesaplanarak, ilacın etkili doz sınırları, klinik etkinliği, yarar ve güvenilirliğini az sayıda hasta üzerinde araştırılır. Birinci ve ikinci aşamada sorun olmadığı takdirde ilaçlar daha geniş bir popülasyonda denenmesi aşaması ise Faz III'dür. Bu fazın amacında ise etkinliğin kanıtlanması ve varsa yan etkilerinin izlenmesidir. Yeni üretilen ilaçta, İlk üç adımı da sorunsuz bir şekilde geçerse ilaç ruhsat alır ve pazara verilir. Bu aşamadan sonra yapılan bütün çalışmalar Faz IV ile ilgilidir [4].

Doğru istatistiksel analiz seçilirken, taşınan etkilerin önemi, farklı dönemlerde elde edilen gözlemler arasındaki korelasyonların büyüklüğü ve özel geçiş tasarımını dikkate alınmalıdır [5]. Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışmaları, ilacın gönüllülere verilmesinden sonra kan ya da idrar örneklerinin belirlenen aralıklarla toplanarak etkin maddenin analiz edilmesini sağlamak için yapılan çalışmalardır [6].

Biyoyararlanım (BY), farmasötik biçim içinden etkin maddenin absorbe edilme ve vücut içindeki etki yerine erişebilme hızı ve derecesidir. Oral yoldan verilen bir ilacın

biyoyararlanımının ölçülmesinde kullanılan temel parametreler “plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (AUC, Eğri Altındaki Alan, EAA)”, “plazma doruk (maksimum) ilaç konsantrasyonu (Cmax)” ve “ilaç konsantrasyonu maksimum olduğu zaman (Tmax)” dır. Biyoeşdeğerlik çalışmalarında test ve referans ilaç ürünlerinin AUC, Cmax ve Tmax değerleri ölçülerek, bu ölçüler üzerinden karşılaştırmalar yapılmaktadır. Daha çok AUC ve Cmax kullanılır. Bu ölçüler için test ürün/referans ürün oranının ortalamasının %90 güven aralığının alt ve üst sınırlarının AUC ve Cmax için 0,8 ile 1,25 aralığında olması durumunda biyoeşdeğer olarak kabul edilir. Bu karara varılırken kurulan hipotezler TOST (iki tek yönlü t test) ve ANOVA modelleriyle analiz edilmektedir [7, 8].

2.2. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Kullanılan Farmokinetik Verilerin Yapısı

Biyoeşdeğerliğin/Biyoyararlanım çalışmaları, formülasyonların istatistiksel olarak AUC, Cmax ve Tmax değerlerini ölçmekte ve karşılaştırmaktadır. AUC ve Cmax farmakokinetik verilerde, istatistiksel analizden önce logaritmik dönüşümü önerilmektedir. Çünkü farmokinetik verilerin logaritma dönüşümü yapıldığında ölçümler daha simetrik hale getirilir ve dolayısıyla varyansları ortalamadan bağımsız olması sağlanmış olur [9, 10].

2.3. Biyoeşdeğerlik Çalışma Tasarımları

Bir klinik çalışma yapılmadan önce, denemenin yürütülmesini detaylandıran bir protokol geliştirilir. İyi tasarlanmış bir protokol; çalışma hedefleri, çalışma tasarımı, hasta seçim kriterleri, dozaj çizelgesi ve istatistiksel yöntemleri içermektedir. Klinik çalışmalardan farklı olarak, biyoeşdeğerlik çalışmaları genellikle sağlıklı gönüllülerde yürütülür. Böylece tasarımın seçimi ve verilerin analizi için istatistiksel yöntemler, biyoeşdeğerlik çalışmasının planlanmasında iki önemli noktaya dönüşmektedir. Bu iki yön yakından ilişkilidir. Çünkü analiz yöntemi kullanılan tasarıma bağlıdır. Biyoeşdeğerlik çalışması, tedavi etkisinin diğer etkilerden ayırt edilebileceği şekilde tasarlanmalıdır [11].

Biyoeşdeğerlikte tasarımın seçimi, özellikle gözlemlerdeki değişkenliğe bağlıdır. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin tedavi/ilaç ürünlerine verdikleri cevaplar çok farklı olabilmektedir. Dolayısıyla büyük bir değişkenlik kaynağı gönüllüler arasındaki farklılıktan kaynaklanır. Sonuç olarak uygun bir tasarımın seçilebilmesi için, çalışmada meydana gelebilecek değişkenlik durumlarının belirlenmesi ve bu durumun analize dahil edilip edilmeyeceğine karar verilmesi gerekmektedir. Bu kararlar sonucunda Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan

çeşitli tasarımlar mevcuttur. Bunlardan sıklıkla kullanılanlar ise; Paralel Deneme Tasarımı ve Çapraz Geçişli Deneme tasarımıdır [11, 12].

2.4. Çapraz Geçişli (Cross Over) Deneme Tasarımı

Çalışmaya dahil edilen her bir gönüllüye, belirlenen zaman aralıkları ile iki veya daha fazla tedavinin/ilacın belirlenen deneme sırası ile uygulandığı düzene, Çapraz Geçişli (Cross Over) Deneme Tasarımı denir. Genellikle tedavi/ilacın etkinliğini değerlendirmek için (Test ilacın Referans ilaç ile karşılaştırılması) iki sıralı, iki periyotlu Çapraz Geçişli tasarımlar kullanılır. Daha yüksek tasarımda Çapraz Geçişli Deneme Tasarımları da literatürde mevcuttur. 2X2 Çapraz Geçişli Deneme Düzeninde; Çizelge 2.1.'de gönüllüler rasgele iki sıra dizisine atanırlar, Sıra I' e atanan gönüllüler I. Periyotta önce Test ilacını alır, verilen Test ilacın etkin maddesinin emiliminin 3 katı kadar bir süre bekledikten sonra Periyot II' de Referans ilacı verilir. Sıra II' ye atanan gönüllüler ise; I. Periyotta önce Referans ilacı alarak, verilen Referans ilacın etkin maddesinin 3 katı kadar bir süre bekledikten sonra Test ilacı alırlar [13, 14].

Çizelge 2.1. İki sıralı iki periyotlu Çapraz Geçişli deneme düzeni

Sıra	Periyod I Uygulamanın ilk Yapıldığı Zaman Dilimi	Washout (Dinlenme) Uygulamanın Yapılmadığı zaman Dilimi	Periyod II Uygulamanın ikinci Yapıldığı Zaman Dilimi
I	Test İlaç	-	Referans İlaç
II	Referans İlaç	-	Test İlaç

İki sıralı İki periyotlu Çapraz Geçişli deneme düzeni tasarımı, farmakokinetik parametreleri kullanarak Biyoeşdeğerliği değerlendirmesi için birçok araştırmacı tarafından önerilmektedir. Çünkü bir Biyoeşdeğerlik Çalışması tedavi/ilacın etkisinin diğer etkilerden ayırt edilebileceği şekilde tasarlanmalıdır [15].

Bir tedavi periyodunda uygulanan tedavinin bir sonraki periyotta uygulanacak olan tedaviye etkisinin aktarılması (Carry Over) durumu, tedaviler/ilacın arasındaki Biyoeşdeğerliğin istatistiksel sonuçları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Çapraz Geçişli deneme düzeni tasarımında, arınma (Washout) Periyodu (tedavinin uygulanmadığı zaman dilimi) tedavi etkileşimlerinin ortadan kalkması için yeterince uzun olmalıdır, böylece bir tedavi periyodundan

diğer periyoda geçiş etkisi ortadan kaldırılmış olur. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde aktarılmış etki (Carry Over Effect) kontrolü göz ardı edilemeyecek kadar önemli bir durumdur.

Çapraz Geçişli Deneme Düzenleri, aktarılmış etki (Carry Over Effect) durumunu değerlendirdikleri için uzun zamana yayılabileceğinden, genellikle hayati tehlike taşımayan hasta gönüllülerde tasarlanmaktadır.

2.5. Çapraz Geçişli Deneme Düzeninin Paralel Deneme Düzeni ile Karşılaştırılması

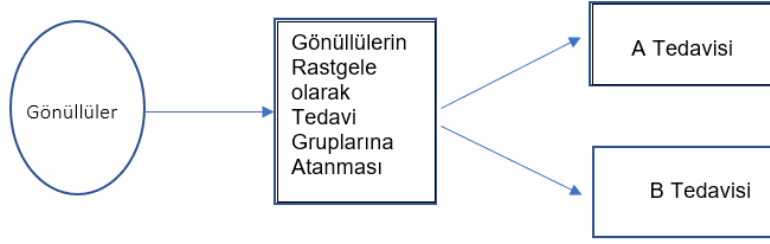
Paralel Deneme Düzeni; Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik çalışmalarında, çalışmaya dahil edilen her bir gönüllünün, rasgele olarak bir tedaviyi/ilacı bir kez aldığı deneme düzenleridir.

Faz II ve Faz III denemeleri için, paralel tasarım muhtemelen en sık kullanılanıdır. Bununla birlikte Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik çalışmaları için uygun bir tasarım olmayabilir. Bunun nedeni gözlemlerdeki değişkenliğin grup-İçi ve gruplar-arası değişkenliklerinden oluşması ve tedaviler arası Biyoeşdeğerliğin değerlendirilmesinin genellikle grup İçi varyasyonun değişkenliğine bağlı olarak yapılmasıdır. Bununla birlikte paralel tasarım bu iki varyasyon kaynağını tanımlayamaz ve ayıramaz, çünkü paralel tasarımdaki her bir gönüllü Şekil 2.1.'de görüldüğü üzere, tüm çalışma süresince aynı tedaviyi/ilacı alırlar [16, 17].

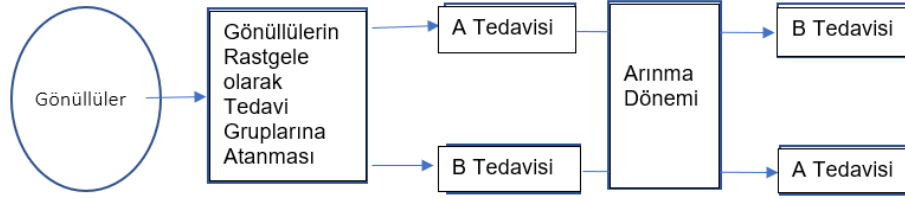
Gönüllüler (Subject) arası varyasyonu ayırt etmede paralel tasarım yerine, çapraz-geçişli tasarım tercih edilmelidir. Aynı zamanda çalışmaya dahil edilecek gönüllü sayısı kriteri bakımından da Çapraz Geçişli deneme düzenlerinde Şekil 2.2.'de görüldüğü üzere, her bir sırada yer alan gönüllü kendisinin kontrolü sayıldığı için gerekli örneklem sayısı için az gönüllüye ihtiyaç olmasından dolayı da Paralel deneme düzenine göre daha çok tercih edilmektedir [12].

Sonuç olarak sabit sayıda gönüllü için, paralel tasarım genel olarak tedaviler arasında, Çapraz tasarımın, ortalama Biyoyararlanımdaki farklılıkları için daha az kesin istatistiksel çıkarım sağlayacaktır.

Paralel deneme düzenlerinde, Çapraz tasarımlara göre çalışmaya daha uygun olabileceği nadir durumlarda vardır. Üzerinde çalışılan tedavinin/ilacın gönüllü üzerindeki etkisi (Carry Over) uzun süreli ise dinlenme süresi (Washout) epey bir zaman alabilir, bu durumda çalışmada paralel tasarım tercih edilmelidir. Yani, maddelerin uzun yarılanma ömürleri biliniyorsa paralel tasarım, bilinmiyorsa çapraz geçişli tasarım yöntemleri kullanılmalıdır [12].



Şekil 2.1. Paralel Deneme Düzeni



Şekil 2.2. İki Sıralı İki Periyotlu Çapraz Geçişli Deneme Düzeni

2.6. Çapraz Geçişli Deneme Düzeninin Biyoşdeğerlik Çalışmalarında Kullanımı

Deneyel bir tasarımda geçerli bilimsel nedenler dışında, biyoşdeğerlik çalışma tasarımında; Çapraz Geçişli (Cross Over) deneme düzeninin kullanılması önerilmektedir

Biyoşdeğerlik tasarımlarının en önemli ve yaygın kullanılan şekli olan çapraz geçişli tasarımların istatistiksel analizinde, Varyans Analizi tekniği kullanılmaktadır [18].

2.7. Varyans Analizi (Analysis of Variance, ANOVA)

Deney birimlerinin maruz kalacağı kontrol altındaki durumların veya koşulların düzenlenmesi deney tasarımı ile ilgilidir. Araştırma konusu olan denemelere ait faktör veya faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için deney birimlerinden elde edilen gözlem değerlerine uygulanan tekniğe Varyans Analizi denir. Yani, Varyans Analizi kavramı gözlemlerin karelerinin toplamının, sabit etkilerin bileşenlerine ve rasgele hatalara bölünmesiyle gözlemlenen verilerdeki değişkenliği incelemektir.

Faktöriyel denemelerde ANOVA modeli, sabit ve rasgele etkili model olarak kullanılmaktadır.

- 1) Sabit (Fixed) Model: Bir faktörün seviyelerinin rasgele değil, araştırmacı tarafından özel olarak seçildiği modellerdir.
- 2) Rasgele (Random, Şansa Bağlı) Model: Bir faktörün seviyelerinin mümkün tüm seçenekler içerisinde tesadüfen seçildiği ve denemeye alındığı modellerdir [15, 17].

2.8. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde Kullanılan İstatistiksel Modeller

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında, istatistiksel model seçimi çalışma sonucunu etkilediği için çapraz geçişli deneme düzenleri önerilmektedir.

Çapraz geçişli deneme düzenlerinde, çalışmaya dahil edilen bir gönüllü çalışma boyunca farklı ilaç/tedavi uygulanarak, gönüllüler arası ve gönüllülerin kendi içinde oluşabilecek farklılıkların açık bir şekilde ortaya konabileceği ve ilaç/tedavi etkilerini en doğru şekilde değerlendirilmesi önemli bir avantaj iken, bir uygulama periyodunda alınan ilacın/tedavinin etkilerinin, diğer uygulama periyoduna aktarılabilmesi olasılığı ise önemli bir dezavantajdır.

Standart Test-Referans / Referans-Test çapraz tasarımının temel problemi, farklı taşıma etkileri varlığında tedavi/ilacın farkının tarafsız olarak tahmin edilmesidir. Genel olarak literatür taraması sonucunda yer alan en uygun model, basit taşıma etkisi içeren model olarak görülmüştür.

Çapraz geçişli Standart Test-Referans/Referans-Test tasarım modeli sonuçlarını değerlendirebilmek için Varyans Analizi kullanılmaktadır. Yani toplam varyans; tedavi, periyot, sıra etkisi gibi parçalara ayrılarak her bir parçanın modelde anlamlılığı test edilir. Çapraz geçişli deneme düzenlerinde Varyans Analiz modeli, sıralara gönüllülerin sabit ya da rasgele atanması koşuluna göre Sabit Etkili Model ve Rasgele Etkili Model olarak iki farklı kritere göre istatistik analizi yapılmaktadır.

Ülkemizde biyoeşdeğerlik dosyaları bakanlık tarafından incelenmekte olup hem FDA hem de EMA kuralları kabul edilmekte olup, ANOVA modelinde EMA gibi sabit (fixed) model kullanan deney sonuçlarını mı yoksa FDA gibi rasgele (random) model kullanan sonuçların mı kabul edilmesi gerektiği hali hazırda tartışılmaktadır [19, 20].

2.8.1. Sabit Etkili (Fixed Effect) Model ve Varyans Analizinde EMA Kriteri

Çapraz Geçişli deneme tasarımlarında gönüllüler (subjects) sabit etkili kabul edilir [19].

Avrupa Tıbbi Ajans (EMA) kılavuzlarında yer alan bilgiler de; 2010 yılı EMA kılavuzunda “Analiz için kullanılacak kesin model, protokolda önceden belirtilmelidir. İstatistiksel analiz, sonuç değişkeninde etkili olacağı varsayılan makul olarak kabul edilebilir varyasyon kaynaklarını hesaba katmalıdır. ANOVA modelinde kullanılacak terimler genelde sıraya, sıra içerisindeki özneye, periyoda ve formülasyona (tedaviye) tabidir. Rasgele etkiler yerine sabit etki modelinin kullanılması gerekmektedir.” ifadeleri yer almaktadır. Buna göre rasgele model yerine sabit etkili modelin kullanılması önerilmektedir [19].

Avrupa Tıbbi Ajans kriteri doğrultusunda, Çapraz geçişli deneme düzenlerinde kullanılan Sabit Etkili model denklemi 2.1’de verilmiştir.

Denklem 2.1. Sabit (Fixed) etkili model

Çapraz geçişli tasarımı için Avrupa İlaç Kurumu (EMA) (2010) tarafından önerilen matematiksel model;

$$Y_{ijk} = \mu + G_i + P_j + T_{t(i,j)} + \varepsilon_{ijk} \quad (2.1)$$

şeklindedir.

Denklemde;

μ = Genel Ortalama,

G_i = i. sıranın etkisini,

P_j = j. Periyodun etkisini,

$T_{t(i,j)}$ = j. Periyod ve i. Sıra içinde t. tedavi etkisi,

Y_{ijk} = i. sıra j. Periyottaki k. Birime ait gözlem değerini,

ε_{ijk} = i. sıra j. Periyottaki k. Birime ait rasgele hata terimini, $e_{ijk} : BND(0, s_e^2)$

i = Sıra sayısı (i = 1,...,s)

j = Periyod sayısı (j = 1,...,p)

$k = i$. Sıra içindeki birimlerin sayısı ($k = 1,2,3,\dots, \ell$)

şeklinde ifade edilmektedir.

2.8.2. Rasgele Etkili (Random Effect) Model ve Varyans Analizinde FDA kriteri

FDA, ABD Kongresi tarafından 1984 yılından beri kabul edilen İlaç Fiyat Yarışması ve Patent Dönemi Restorasyon Yasası kapsamında jenerik ilaç ürünlerini onaylama yetkisine sahiptir. Çapraz Geçişli (Cross Over) deneme tasarımlarında, gönüllüler (subjects) rasgele etkili kabul edilir [2].

Çapraz geçişli tasarımı için FDA (2006) tarafından önerilen matematiksel model;

$$Y_{ijk} = \mu + G_i + S_{ik} + P_j + T_{t(i,j)} + \varepsilon_{ijk} \quad (2.2)$$

şeklindedir.

Denklemden;

μ = Genel Ortalama,

G_i = i. sıranın etkisini,

S_{ik} = i. sıradaki k. Birimin rasgele etkisini,

P_j = j. Periyodun etkisini,

$T_{t(i,j)}$ = j. Periyod ve i. Sıra içinde t. tedavi etkisi,

Y_{ijk} = i. sıra j. Periyottaki k. Birime ait gözlem değerini,

ε_{ijk} = i. sıra j. Periyottaki k. Birime ait rasgele hata terimini, $e_{ijk} : BND(0, s_e^2)$

i = Sıra sayısı ($i = 1, \dots, s$)

j = Periyod sayısı ($j = 1, \dots, p$)

k = i. Sıra içindeki birimlerin sayısı ($k = 1,2,3,\dots, \ell$) ifade edilmektedir.

2.8.3. Rasgele Etkili Modele Karşı Sabit Etkili Modelin Karşılaştırılması

Literatürde bu iki yöntemin kullanılması açısından kesin bir yargıya ulaşamamıştır. Konu hakkındaki tartışmalar ve bilimsel çalışmalar aktif olarak sürmektedir. Bu modellerde sabit etkili (fixed effect) model kullanıldığında hata terimi daha küçük ve güven aralığı daha dar, rasgele modellerde daha büyük hata terimleri beklenmekte olup, aynı koşullarda gerçekleşen deney sonuçlarının analizlerinde farklı F değerlerine ve farklı güven aralıklarına sebep olması beklenmektedir. Bu konunun bilimsel bir tasarım içinde, rasgele etkili modelde, her bir sıraya rasgele atanan gönüllülerin sebep olduğu (subject (sıra)) hata varlığı söz konusudur. Bu durum rasgele etkili modeli sabit etkili modelden ayırmaktadır. Modelleri birbirinden ayıran bu durum, periyotlar arası aktarılmış etkinin (Carry Over Effect) anlamlılığı testinde farklılık yaratmaktadır [21].

2.9. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde Kullanılan Biyodeşlik Hipotezleri

Klinik çalışmalar, genellikle tedaviye ait etkililiğini ve güvenilirliğini elde etmek amacıyla hasta ve kontrol grubunda yer alan hastalar üzerinde yapılan çalışmalardır. Tedavi etkililiği klinik çalışmalar için en çok planlanan hipotez takımı üstünlük (superiority) testleridir. Burada çalışmacının merak ettiği soru, tedavi grubunda elde edilen sonuçların kontrol grubunda (plasebo, hiç tedavi verilmeyen grup, standart tedavi alan grup vb.) elde edilen sonuçlardan daha üstün (etkili/güvenli/iyi) olup olmadığıdır. Tedavi grubuna ait ortalama μ_E kontrol grubuna ait ortalama μ_C ve $\mu_E - \mu_C = \Delta$ olur ise, üstünlük hipotezi genel olarak bu farkın sıfıra karşı test edildiği bir kontrol hipotezi ile aşağıdaki şekilde kurulur.

$$H_0 = \Delta = 0$$

$$H_0 = \Delta \neq 0$$

Bu hipoteze göre H_0 tedavi ve kontrol grupları arasında fark olmadığını ifade ederken, H_1 hipotezi tedavi ve kontrol grubu arasında bir fark olduğunu gösterir [22]

Daha kötü olmak hipotezlerinde tedavinin etkililiğini (yaşam kalitesini yükseltmesi, sağkalım süresini uzatması vb.) kontrol etmek için beklenen H_1 hipotezi;

$$H_1 = \Delta > 0$$

Eğer çalışma yan etki üzerine ya da tedavinin bir değeri düşürmesi (ağrı, kolesterol vb.) ise, tedavi grubunun kontrol grubundan daha az olması ise bir üstünlük olacağından hipotez;

$$H_1 = \Delta < 0$$

şeklinde olacaktır.

Klinik araştırmalarda kullanılan bir başka önemli hipotez tipi ise eşdeğerlik hipotezleridir. Bu tip hipotezler iki grup ortalamaları arasındaki fark tam sıfır olduğunda değil de belli bir değerden düşük ya da yüksek olduğunda istatistik olarak anlamsız fark olarak kabul eden hipotezlerdir. Bazı durumlarda sonuçların tamamen eşit değerlere sahip olması yerine klinik olarak kabul edilebilir yakınlıkta olması yeterli olabilmektedir. Bunun için eşdeğerlik (Equivalence) ve daha kötü olmamak (Non-Inferiority) hipotezlerinde, tedavi ve kontrol gruplarındaki fark 0'a karşı test edilmemektedir, onun yerine δ gibi klinik olarak anlamlı kabul edilecek bir değer belirlenir ve hipotezler bu değere göre oluşturulur [23]

Eşdeğerlik hipotezleri;

$$H_0 = \Delta > \delta \text{ veya } \Delta < \delta$$

$$H_1 = -\delta \leq \Delta \leq \delta$$

Buna göre eğer gruplar arası fark değerinden büyük ya da küçük ise eşdeğerlik yoktur, eğer gruplar arasındaki fark $(-\delta, \delta)$ arasında ise iki grup birbirine eşdeğerdir.

H_0 : A tedavisi B tedavisine eşdeğer değildir.

H_1 : A tedavisi B tedavisine eşdeğerdir.

Eşdeğerlik hipotezleri genellikle, orijinal bir ticari ilaca karşılık, aynı farmakokinetik (C_{max} , AUC_{tmax} , AUC_{inf} gibi) özelliklere sahip olduğunu göstermek amacıyla eşdeğer olabileceği düşünülen bir ilacın karşılaştırılmasında kullanılan çapraz geçişli biyoeşdeğerlik denemelerinde kullanılır. Biyoeşdeğerlik denemeleri sağlıklı yetişkin gönüllü erkekler üzerinde ülkelere göre değişmekle birlikte bakanlıklarca kabul edilen özel merkezlerde yürütülür [24].

Daha kötü olmamak (non-inferiority) koşuluyla hazırlanan çalışmalarda iki grup arasındaki farkın değerine göre hipotezleri;

$$H_0 = \Delta > \delta$$

$$H_1 = \Delta \leq \delta$$

şeklinde kurulur.

Eşdeğerlik hipotezinden farklı olarak non-inferiority hipotezi tek yönlü bir hipotezdir. H_0 hipotezi, iki grup arasındaki fark klinik olarak anlamlı kabul edilen değerinden daha büyük ise tedavi grubu kontrol grubundan kötüdür şeklinde yorumlanırken, H_1 hipotezinde gruplar arasındaki fark değerinden daha küçük olup, tedavi grubu kontrol grubundan daha kötü değildir şeklinde yorumlanır.

2.10. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde Biyoeshdeğerlik Sınamasında Yapılan Hatalar ve Riskler

Temel olarak hipotezleri test ederken iki tip hata ortaya çıkmaktadır. H_0 Hipotezi gerçekte doğru iken, test sonucunda reddedilirse Tip I hata yapılmış olur. Eğer H_0 hipotezi gerçekte yanlışken test sonucunda kabul edilirse de Tip II hata yapılmış olur. Tip I hata ve Tip II hata olasılıkları aşağıda olduğu gibi verilmiştir;

$$\begin{aligned}\alpha &= P(\text{Tip I hata}) \\ &= P(H_0 \text{ doğru iken, } H_0' \text{ i reddetme}) \\ \beta &= P(\text{Tip II hata}) \\ &= P(H_0 \text{ yanlışken iken, } H_0' \text{ i reddetmeme})\end{aligned}$$

Tip I hata yapma olasılığına, α önemlilik seviyesi de denir. Biyoeshdeğerlik çalışmalarında, α tüketici riski (ilacı tüketen gönüllüler), β ise üreticinin riski (ilaç firmaları) olarak adlandırılmaktadır [7, 25].

Testin gücü ise, H_0 hipotezi gerçekte yanlış olduğunda, test sonucunda H_0' i reddetme olasılığına denir.

$$\begin{aligned}\text{Power} &= 1-\beta \\ &= P(H_0 \text{ yanlışken iken, } H_0' \text{ i reddetme})\end{aligned}$$

Temel hipotezlere göre, Biyoeshdeğerlik Hipotezlerine ve Tedavi etki Hipotezlerine göre Tip I ve Tip II hatalar arasındaki ilişki Çizelge 2.2. ve Çizelge 2.3. ve Çizelge 2.4'de özetlenmektedir [26].

Çizelge 2.2. Temel hipotezlere göre Tip I ve Tip II hatalar arasındaki ilişki

GERÇEK DURUM	KARAR		
		Ho Kabul	Ho Red
	Ho Doğru	DOĞRU KARAR (1- α)	I. Tip Hata
Ho Yanlış	II. Tip Hata	DOĞRU KARAR (1- β) (GÜÇ)	

Çizelge 2.3. Biyo eşdeğerlik hipotezlerine göre Tip I ve Tip II hatalar arasındaki ilişki

GERÇEK DURUM	KARAR		
		BİYO EŞDEĞER DEĞİL	BİYO EŞDEĞER
	BİYO EŞDEĞER DEĞİL	DOĞRU KARAR (1- α)	I. Tip Hata
BİYO EŞDEĞER	II. Tip Hata	DOĞRU KARAR (1- β) (GÜÇ)	

Çizelge 2.4. Tedavi etki hipotezlerine göre Tip I ve Tip II hatalar arasındaki ilişki

GERÇEK DURUM	KARAR		
		TEDAVİ ETKİLERİ EŞİT	TEDAVİ ETKİLERİ FARKLI
	TEDAVİ ETKİLERİ EŞİT	DOĞRU KARAR (1- α)	I. Tip Hata
TEDAVİ ETKİLERİ FARKLI	II. Tip Hata	DOĞRU KARAR (1- β) (GÜÇ)	

Biyo eşdeğerlik çalışmalarında, ilaçların/tedavilerin eşdeğerliğini test etmek için kurulan hipotez ve bir de Varyans Analizinde modele etki ettiği düşünülen sıra (Carry Over), periyot ve tedavilerin test edileceği hipotezler kullanılmaktadır.

$$H_0: T_1 = T_2 = 0$$

H_1 : Tedaviler arası etki farklıdır.

İlaçların (tedavilerin)eşdeğerliği Testi için Hipotez;

$$H_0: \frac{\mu_T}{\mu_R} \leq 0.80 \text{ veya } \frac{\mu_T}{\mu_R} \geq 1.25 \quad (\text{Biyoeşdeğer değil})$$

$$H_1: 0.80 < \frac{\mu_T}{\mu_R} < 1.25 \quad (\text{Biyoeşdeğerlik})$$

şeklindedir.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında, Çizelge 2.2. baz alındığında, biyoeşdeğerlik hipotezlerinde, gerçekte biyoeşdeğerken (H_0 yanlış iken) karar ile biyoeşdeğer değildir (H_0 'ı reddetmeme) denilmesi olasılığına II. Tip hata denir. Bu hatadan, $1-\beta$ değerinden çalışmanın Gücü hesaplanır. Çizelge 2.3. baz alındığında, Varyans Analizi modele etkisi olduğu düşünülen tedaviler arası farklılık hipotezinden ortaya çıkan, tedaviler eşitken (H_0 doğru iken) test sonucunda tedavi etkileri farklıdır (H_0 'ı reddetme) denilmesi ile Tip I hata oranları belirlenmektedir.

2.11 Çapraz Geçişli Denemelerde Örneklem Genişliği

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında örneklem büyüklüğünün hesaplanması, çalışmada önemli bir yere sahiptir. Farmakokinetik verilerin, modele etki ettiği düşünülen; sıra, periyot ve tedavi değerlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi ve biyoeşdeğerlik için yapılan testlerin güç durumunun etkilenmesinden dolayı gerekli örneklem büyüklüğünün belirlenmesi önemli ve hassas bir aşamadır. Seçilen bir örneklem büyüklüğü için eğer ilaçlar/tedaviler arası bir fark varsa, bilimsel olarak anlamlı bir farkın tespiti için yeterli bir güce (minimum %80) sahip olmak gerekmektedir. Örneklem büyüklüğü hesaplanması için ilgili hipotezleri veya klinik soruları ele almak için doğru bir tasarımda, uygun test istatistiğine dayandırılarak belirlenmelidir [21, 27]

Çapraz tasarımlarda önemli bir konu da, çalışmaya dahil edilen aynı gönüllü tarafından iki tedavinin/ilacın verilisinde ortaya çıkan değişim olan birey-içi (intra-subject) varyanstır. Birey içi varyansın büyüklüğü, ilacın kendisinin farmakokinetikliğine bağlıdır. Basit kinetiğe (iyi emilim) sahip olan ilaçlar genellikle %20'den daha az bir varyasyona (CV) sahipken, karmaşık kinetikleri olan ilaçlar iyi emilime sahip yüksek bir varyasyon katsayısına sahip olacaktır. Bu

nedenle biyoeşdeğerlik çalışmalarında çalışmaya dahil edilecek gönüllü sayısının belirlenmesi için birey-içi (intra-subject) varyasyon katsayısı (CV) hakkında bilgi sahibi olunması gerekmektedir [28].

Birey-içi değişim katsayısı (CV), çapraz geçişli deneme düzenlerinde ANOVA Hata Kareler Ortalamasından yararlanarak hesaplanan bir katsayıdır. Birey-içi değişkenlik katsayısı (CV) hakkında bir bilgiye ulaşıyorsa, sabit örneklem tasarımı kullanılması gerekmektedir. İki sıralı iki periyotlu çapraz geçişli tasarımda, log-normal dağılımı altında birey içi (CV) varyasyon katsayısı; %15 iken 12 gönüllü, %25 iken 24 gönüllü ve %30 iken ise 32 gönüllü ile çalışmanın sürdürülebileceği belirtilmektedir [12, 20]

Uygun deney tasarımına göre, yeterli örneklem genişliği ile çalışma yapılırsa, tedavinin/ilacın klinik denemesi sonucunda %80-%125 olan güven sınırlarında firmalar esnetme talep edebilmektedir. Bu nedendir ki Birey-içi değişkenlik katsayısı (CV) bu alanda da önemli bir konudur [19].

2.12. Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde Biyoeşdeğerliğin Analiz

İlaç ürünlerinin Biyoeşdeğerliğini test etme çalışmaları ve tasarımı, analiz sonuçlarının yorumlanması için istatistiksel temelleri son yirmi yılda gelişmiştir.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında, çapraz geçişli deneme düzeni tasarımında kullanılan, ANOVA modeli için, Çizelge 2.5. ve Çizelge 2.6. tasarımlarında izlenen yol ve Varyans Analizi çözümlemesinde, Sabit Etki ve Rasgele etkili olması durumunda hesaplama formülleri aynıdır [29,30].

Çizelge 2.5. İki Faktörlü Deney Tasarımı

	B faktörü			
A faktörü	1	2	...	b
1	y_{111}	y_{121}	\vdots	y_{1b1}
	y_{112}	y_{122}	\vdots	y_{1b2}
	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
	$y_{11\ell}$	$y_{12\ell}$		$y_{1b\ell}$
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
a	y_{a11}	y_{a21}	\vdots	y_{2b1}
	y_{a12}	y_{a22}	\vdots	y_{ab2}
	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
	$y_{a1\ell}$	$y_{a2\ell}$		$y_{ab\ell}$

A faktörü a ve B faktörü b düzeylidir. Her A ve B faktör düzeyi kombinasyonundan ℓ gözlem alınmıştır.

Çizelge 2.6. Her Gözde ℓ Tekrarı, İki Etkeni Olan Biyoçeşitlilik Çalışmalarında 2X2 Çapraz Geçişli Deneme Düzeni

		PERİYOD		
		I	II	TOPLAM
SIRA	AB	$T_{11.}$	$T_{12.}$	$T_{1..}$
	BA	$T_{21.}$	$T_{22.}$	$T_{2..}$
TOPLAM		$T_{.1.}$	$T_{.2.}$	$T_{...}$

Çizelge 2.6.'ya göre;

$T_{11.}$ = 1.Sıra 1.Periyotta bulunan değerler toplamı

$T_{12.}$ = 1.Sıra 2.Periyotta bulunan değerler toplamı

$T_{21.}$ = 2.Sıra 1.Periyotta bulunan değerler toplamı

$T_{22.}$ = 2.Sıra 2.Periyotta bulunan değerler toplamı

$T_{1..}$ = 1.Sırada bulunan değerler toplamı

$T_{2..}$ = 1.Sırada bulunan değerler toplamı

$T_{.1.}$ = 1.Periyotta bulunan değerler toplamı

$T_{.2.}$ = 2.Periyotta bulunan değerler toplamı

$T_{...}$ = Değerler Toplamı

anlamlarını ifade etmektedir.

Periyod Düzeyleri p olmak üzere (p=2),

Sıra Düzeyleri s olmak üzere (s=2),

Tedavi Düzeyleri t olmak üzere (t=2),

Her bir kombinasyonda yapılan deneme sayısı ℓ olmak üzere,

N = Toplam gözlem sayısı (p*s* ℓ)'dir.

Çizelge 2.7. Rasgele (Random) Etkili Model'e Göre Her Gözde ℓ Tekrarı, İki Etkeni Olan Çapraz Denemeler İçin Genel Varyans Analiz Çözümlemesi

Varyasyon Kaynağı	Df	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F_{hesap}	F_{tablo}
Sıra (carry-over)	s-1	$KT_{Sıra}$	$\frac{KT_{Sıra}}{s-1}$	$\frac{KO_{Sıra}}{KO_{Subject/Sıra}}$	$F_{(s-1; s(\ell-1); 0,95)}$
Subject /Sıra	$s(\ell-1)$	$KT_{Subject/Sıra}$	$\frac{KT_{Subject/Sıra}}{s(\ell-1)}$	$\frac{KO_{Subject/Sıra}}{KO_{Hata}}$	$F_{(s(\ell-1); s(p-1)(\ell-1); 0,95)}$
Periyod	p-1	$KT_{Periyod}$	$\frac{KT_{Periyod}}{p-1}$	$\frac{KO_{Periyod}}{KO_{Hata}}$	$F_{((p-1); s(p-1)(\ell-1); 0,95)}$
Tedavi (veya Sıra x Periyod)	$(s-1)(p-1)$	KT_{Tedavi}	$\frac{KT_{Tedavi}}{(s-1)(p-1)}$	$\frac{KO_{Tedavi}}{KO_{Hata}}$	$F_{((s-1)(p-1); s(p-1)(\ell-1); 0,95)}$
Hata(veya Periyod x Subject /Sıra)	$s(p-1)(\ell-1)$	KT_{Hata}	$\frac{KT_{Hata}}{s(p-1)(\ell-1)}$	-	-
Genel	N-1	KT_{Genel}		-	-

Varyans Analizi Çözümleme Formülleri;

Varyans analizi için gerekli olan kareler toplamları aşağıdaki formüllerle hesaplanmaktadır [31,32].

Düzeltilme Terimi (D.T.)

$$= \frac{(T_{...})^2}{N} = \frac{(T_{11.} + T_{12.} + T_{21.} + T_{22.})^2}{N} \quad (2.3)$$

Genel Kareler Toplamı

$$= \sum_{i=1}^s \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{\ell} y_{ijk}^2 - \frac{(T_{...})^2}{N} \quad (2.4)$$

Periyod Kareler Toplamı

$$= \frac{(T_{.1.})^2 + (T_{.2.})^2}{s * \ell} - \frac{(T_{...})^2}{N} \quad (2.5)$$

Tedavi (Sıra x Periyod) Kareler Toplamı

$$= \frac{(T_{11.} + T_{22.})^2 + (T_{21.} + T_{12.})^2}{t * \ell} - \frac{(T_{...})^2}{N} \quad (2.6)$$

Sıra (Carry Over) Kareler Toplamı

$$= \frac{(T_{1..})^2 + (T_{2..})^2}{p * \ell} - \frac{(T_{...})^2}{N} \quad (2.7)$$

Subjects /Sıra Kareler Toplamı

$$= \sum_{i=1}^s \left(\sum_{k=1}^{\ell} \frac{(y_{i1k} + y_{i2k})^2}{p} \right) - \frac{(T_{1..})^2 + (T_{2..})^2}{p * \ell} \quad (2.8)$$

Hata Kareler Toplamı (Periyod x Subject /Sıra)

(2.9)

$$= \sum_{i=1}^s \sum_{j=1}^p \sum_{k=1}^{\ell} y_{ijk}^2 - \frac{(T_{11.} + T_{12.} + T_{21.} + T_{22.})^2}{\ell} - \sum_{i=1}^s \left(\sum_{k=1}^{\ell} \frac{(y_{i1k} + y_{i2k})^2}{p} \right) - \frac{(T_{1..})^2 + (T_{2..})^2}{p * \ell}$$

şeklindedir.

Rasgele (Random) Etkili Model' e göre Varyans Kaynakları aşağıda görüldüğü üzere parçalanmaktadır.

$$SS_T = SS_{BG} + SS_{WS}$$

Varyans kaynakları

- 1) Sıra
- 2) Subject/Sıra
- 3) Period
- 4) Tedavi = (Sıra x Period)
- 5) Period x Subject/Sıra
- 6) Genel

olarak varyans kaynakları ayrıştırılmaktadır.

$$SS_{Total} = SS_{sıra} + SS_{period} + SS_{tedavi} + SS_{subject/sıra} + SS_{period*subject/sıra}$$

Rasgele (Random) Etkili Model'e göre Çizelge 2.7'de yer alan, modele etki ettiği düşünülen değerlerin Hipotezleri ve karar kriterleri aşağıda verilmiştir [32].

Sıra Etkisi İçin (2.10)

$$H_0 : \delta_{Sıra}^2 = 0$$

H_1 : Sıra faktöründeki değişim önemlidir.

Subject/Sıra Etkisi İçin (2.11)

$$H_0 : \delta_{Subject/Sıra}^2 = 0$$

H_1 : Subject/Sıra (i. sıradaki k. Birimin rasgele etkisini) etkisindeki değişim önemlidir.

Periyod Etkisi İçin (2.12)

$$H_0 : P_1 = P_2 = 0$$

H_1 : Periyotlar arası etki farklıdır.

Tedavi Etkisi İçin **(2.13)**

$$H_0 : T_1 = T_2 = 0$$

H_1 : Tedaviler arası etki farklıdır.

Rasgele (Random) Etkili Model'de Hipotezlere Göre Karar Verme Kriteri **(2.14)**

$F_{hesap} > F_{tablo}$ ise H_0 reddedilir.



Çizelge 2.8. Sabit (Fixed) Etkili Model'e Göre Her Gözde ℓ Tekrarı, İki Etkeni Olan Çapraz Denemeler İçin Genel Varyans Analiz Çözümlemesi

Varyasyon Kaynağı	Df	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F_{hesap}	F_{tablo}
Sıra (veya carry-over)	s-1	$KT_{Sıra}$	$\frac{KT_{Sıra}}{s-1}$	$\frac{KO_{Sıra}}{KO_{Hata}}$	$F_{((s-1);s(p-1)(\ell-1);0,95)}$
Period	p-1	$KT_{Periyod}$	$\frac{KT_{Periyod}}{p-1}$	$\frac{KO_{Periyod}}{KO_{Hata}}$	$F_{((p-1);s(p-1)(\ell-1);0,95)}$
Tedavi(veya SıraxPeriod)	(s-1)(p-1)	KT_{Tedavi}	$\frac{KT_{Tedavi}}{(s-1)(p-1)}$	$\frac{KO_{Tedavi}}{KO_{Hata}}$	$F_{((s-1)(p-1);s(p-1)(\ell-1);0,95)}$
Hata(PeriodxSubject/Sıra)	s(p-1)($\ell-1$)	KT_{Hata}	$\frac{KT_{Hata}}{s(p-1)(\ell-1)}$		
Genel	N-1	KT_{Genel}			

Sabit (Fixed) Etkili Model' e göre Varyans Kaynakları aşağıda görüldüğü üzere parçalanmaktadır.

$$SS_T = SS_{BG} + SS_{WS}$$

Varyans kaynakları;

- 1) Sıra
- 2) Period
- 3) Tedavi = (Sıra x Period)
- 4) Period x Subject/Sıra
- 5) Genel

olarak varyans kaynakları ayrıştırılmaktadır.

$$SS_{Total} = SS_{sıra} + SS_{period} + SS_{tedavi} + SS_{periodxsubject/sıra}$$

Sabit (Fixed) Etkili Model'e göre Çizelge 2.8'de yer alan, modele etki ettiği düşünülen değerlerin Hipotezleri ve karar kriterleri aşağıda verilmiştir [32].

Sıra Etkisi İçin (2.15)

$$H_0 : S_1 = S_2 = 0$$

H_1 : Sıralar arası etki farklıdır.

Periyod Etkisi İçin (2.16)

$$H_0 : P_1 = P_2 = 0$$

H_1 : Periyotlar arası etki farklıdır.

Tedavi Etkisi İçin (2.17)

$$H_0 : T_1 = T_2 = 0$$

H_1 : Tedaviler arası etki farklıdır.

Sabit (Fixed) Etkili Model'de Hipotezlere Göre Karar Verme Kriteri

$$F_{hesap} > F_{tablo} \text{ ise } H_0 \text{ reddedilir.} \quad (2.18)$$

Biyoeşdeğerliğin test edilmesi için kullanılan istatistiksel yöntem, farmakokinetik parametrelerin logaritması alınmış veriler üzerinden hesaplanan aritmetik ortalamalar oranının $(\frac{\mu_T}{\mu_R})$ %90 güven aralığı yaklaşımına göre hesaplanması esasına dayanır. Bu yöntem kabul aralığının her iki ucunda %5 önemlilik seviyesinde iki tane tek yönlü sıfır hipotez testi yapmaya eşdeğerdir. Buna "İki-Tek Yönlü t (Two-One Sided T) Test Yöntemi" denir. $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ oranına ait güven aralıklarının Biyoeşderlik kabul aralığı olan (0,8-1,25) sınırları arasına düşmesi istenir. Logaritmik dönüştürme sırasında $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ oranının yerini $\mu_T - \mu_R$ farkları alır.

Güven Aralığı Hipotezleri

$$H_0 : \frac{\mu_T}{\mu_R} \leq 0.80 \text{ veya } \frac{\mu_T}{\mu_R} \geq 1.25 \quad (\text{Biyoeşdeğer değil}) \quad (2.19)$$

$$H_1 : 0.80 < \frac{\mu_T}{\mu_R} < 1.25 \quad (\text{Biyoeşdeğer})$$

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında, farmakokinetik parametrelerin logaritması alınmış verileri üzerinden hesaplamalar yapıldığında hipotezler;

$$H_0 : \ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right) \leq \ln(0.80) \text{ veya } \ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right) \geq \ln(1.25) \quad (\text{Biyoeşdeğer değil}) \quad (2.20)$$

$$H_1 : \ln(0.80) < \ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right) < \ln(1.25) \quad (\text{Biyoeşdeğer})$$

şeklinde olacaktır.

Güven Aralığını Belirlemede Kullanılan İstatistikler ise;

$$\bar{X}_T - \bar{X}_R \pm t_{(n_t+n_r-2;0,05)} \sigma \sqrt{\frac{2}{n_t + n_r}} \quad (2.21)$$

\bar{X}_T =Test ilaç aritmetik ortalaması

\bar{X}_R = Referans ilaç aritmetik ortalaması

$$\sigma = \sqrt{MSE}$$

n_t =Test ilaçta gözlemlenen sayısı

n_r = Referans ilaçta gözlemlenen sayısı

Biyoesdeğerlik Hipotezlerinde karar verme kriteri olarak; $\ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right)$ değerinin, $\ln (0,80)$ ile

$\ln (1,25)$ değerinin sınırları içine yer almasıdır [32,33].

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında sıkça kullanılan çapraz geçişli deneme düzenlerinde, iki sıra, iki periyod, ve iki tedavili ANOVA modelinin, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nin kullandığı bireylerin rasgele etkili olduğu kabul edilen karışık etkili model ve karşıtı savunan Avrupa İlaç Kurumu (EMA)'na göre bireylerin sabit etkili kabul edildiği model seçimlerine göre ANOVA modelinde tip I hata ve TOST (Two-One Side t test) olarak bilinen ve biyoeşdeğerlik analizinde alt ve üst sınırların hipotezlerinin test edilmesinde kullanılan İki Tek Yönlü t testinin Güç ve II. Tip Hatasını etkileme durumlarını araştırabilmek için bir simülasyon çalışması yapılmıştır.

Bu simülasyon çalışmasında, kullanılacak logaritması normal dağılan standardize edilmiş farmakokinetik veriler; 12, 24 ve 32 olmak üzere 3 farklı örneklem büyüklüğü, 15, 25 ve 30 olmak üzere 3 farklı Birey içi değişkenlik katsayısı (CV), 0.30, 0.60 ve 0.90 olmak üzere 3 farklı periyotlar arası korelasyon katsayısı (r), ve 7 farklı AMR (AOTEST/AOREF) (1; 1.01; 1.02; 1.03; 1.04; 1.05 ve 1.1) değerleri için toplam 189 (3X3X3X7) farklı kombinasyona ait veriler MNRDGv1 (Kanık Arzu) programı ile üretilmiştir. Periyotlar arası korelasyon katsayısının (r) 0.70 ve 0.80 olduğu kombinasyonları denenmiş, simülasyon sonuçlarında farklılık gözlenmediği için korelasyonun düşük (0.30) orta (0.60) ve yüksek (0.90) olduğu durumları değerlendirilmiştir. Excel programında yazılan bir makro yardımıyla üretilen veriler hesaplatılmıştır. Tüm işlemler 10000 kez tekrar edilmiştir. Grafikler IBM SPSS 21.0 istatistik paket programının demo versiyonundan elde edilmiştir.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Çalışmada kullanılan örneklem büyüklüğü 12 olarak alındığında farklı CV, r ve AMR oran kombinasyonları için FDA kriterine göre tanımlayıcı istatistikler Tablo 1’de, EMA kriterlerine göre tanımlayıcı istatistikler ise Tablo 2’de verilirken, örneklem büyüklüğü 24 olarak alındığında farklı CV, r ve AMR oran kombinasyonları için FDA kriterine göre tanımlayıcı istatistikler Tablo 3’de, EMA kriterlerine göre tanımlayıcı istatistikler ise Tablo 4’de verilmiştir. Son olarak örneklem büyüklüğü 32 olarak alındığında ise farklı CV, r ve AMR oranı kombinasyonları için FDA kriterine göre tanımlayıcı istatistikler Tablo 5’de, EMA kriterlerine göre tanımlayıcı istatistikler ise Tablo 6’da yer verilmiştir.



Tablo 1. n=12 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre FDA kriteri bakımından Biyodeşğerlik tanımlayıcı istatistikleri

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ)))		CV ₁	CV ₂	AMR	Biyodeşğerlik AS	Biyodeşğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
15	0,30	1	0,016746	0,000062	0,030976	0,000219	12,655217	17,265033	1,000001	0,933022	1,074448
		1,01	0,016809	0,000062	0,030864	0,000213	12,679783	17,244497	1,010936	0,980914	1,129931
		1,02	0,016823	0,000063	0,031055	0,000219	12,681276	17,291168	1,020742	1,026116	1,181976
		1,03	0,016770	0,000061	0,030863	0,000212	12,669758	17,240911	1,030496	1,073216	1,236076
		1,04	0,167966	0,000062	0,030827	0,000216	12,676161	17,226064	1,041738	1,130015	1,301631
		1,05	0,016773	0,000061	0,030969	0,000216	12,670014	17,271533	1,051620	1,166349	1,343349
		1,10	0,016813	0,000059	0,031161	0,000215	12,693878	17,331821	1,110530	1,445198	1,664947
	0,60	1	0,009578	0,000020	0,037992	0,000329	9,550695	19,163360	0,999950	0,948494	1,055315
		1,01	0,009740	0,000021	0,038061	0,000329	9,634392	19,182428	1,010674	0,995918	1,109104
		1,02	0,009604	0,000019	0,037973	0,00033	9,571461	19,149432	1,020817	1,043749	1,161569
		1,03	0,009649	0,000020	0,037881	0,000321	9,591457	19,139042	1,030310	1,090183	1,213519
		1,04	0,009583	0,000021	0,037906	0,000320	9,551104	19,146566	1,041590	1,148425	1,277768
		1,05	0,013094	0,000040	0,034228	0,000272	9,164819	19,163595	1,048750	1,176517	1,332669
		1,10	0,009598	0,000020	0,038196	0,00033	9,562871	19,215189	1,095303	1,469734	1,635477

Tablo 1'in Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ)))		CV ₁	CV ₂	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
15	0,90	1	0,002434	0,000001	0,044873	0,000455	4,80500	20,871929	1,000044	0,973829	1,027659
		1,01	0,002413	0,000001	0,045295	0,00048	4,783868	20,954281	1,010617	1,022407	1,078663
		1,02	0,002429	0,000001	0,045401	0,000468	4,800014	20,992794	1,020723	1,070869	1,130001
		1,03	0,002429	0,000001	0,045567	0,000492	4,802271	21,017203	1,030449	1,119823	1,181677
		1,04	0,002417	0,000001	0,045164	0,000458	4,789412	20,944007	1,041532	1,178375	1,243289
		1,05	0,002417	0,000001	0,045206	0,000477	4,787283	20,937001	1,048535	1,216885	1,2838891
		1,10	0,002422	0,000001	0,045699	0,000470	4,796636	21,07099	1,095413	1,509092	1,592364
25	0,30	1	0,053489	0,001087	0,096915	0,003370	22,688753	30,915785	0,999854	0,885422	1,137322
		1,01	0,054406	0,001048	0,098768	0,004054	22,863838	31,185839	1,010934	0,930602	1,197516
		1,02	0,053523	0,000985	0,098361	0,003514	22,686481	31,133612	1,020973	0,97497	1,252393
		1,03	0,053778	0,001104	0,098476	0,003601	22,74045	31,133905	1,030739	1,019254	1,30994
		1,04	0,053840	0,001102	0,097880	0,003311	22,742354	31,083591	1,041979	1,072931	1,378962
		1,05	0,054408	0,001004	0,098815	0,003560	22,887159	31,21048	1,049003	1,107109	1,425031
		1,10	0,053686	0,000952	0,097308	0,003006	22,714001	31,000983	1,096028	1,373689	1,765081

Tablo 1'in Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ)))		CV ₁	CV ₂	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
25	0,60	1	0,031403	0,000446	0,121748	0,005799	17,206216	34,830063	1,000481	0,913114	1,105383
		1,01	0,031606	0,000397	0,120408	0,006100	17,276793	34,596599	1,010951	0,9574026	1,159861
		1,02	0,031178	0,000357	0,120492	0,005651	17,176338	34,639025	1,020804	1,002083	1,212669
		1,03	0,031561	0,000349	0,121141	0,005566	17,284334	34,747984	1,030719	1,047883	1,269517
		1,04	0,031538	0,000423	0,120377	0,005766	17,254331	34,615806	1,041698	1,102039	1,334678
		1,05	0,031445	0,000392	0,120293	0,004999	17,246257	34,641762	1,049051	1,139754	1,139754
		1,10	0,031436	0,000438	0,119979	0,005274	17,229514	34,602302	1,095995	1,412364	1,710080
	0,90	1	0,008008	0,000036	0,142802	0,007733	8,618749	37,947451	1,000075	0,953905	1,050360
		1,01	0,008079	0,000038	0,142779	0,007887	8,642485	37,958929	1,010767	1,001529	1,103098
		1,02	0,007925	0,000062	0,142022	0,008499	8,656812	37,815242	1,020958	1,049770	1,155219
		1,03	0,008096	0,000056	0,143377	0,008575	8,642088	37,998266	1,030607	1,096553	1,207763
		1,04	0,008071	0,000027	0,143619	0,007691	8,657487	38,069515	1,041723	1,153574	1,270769
		1,05	0,008039	0,000031	0,142808	0,007992	8,636193	37,915100	1,048960	1,192487	1,313339
		1,10	0,008071	0,000030	0,143832	0,008803	8,647056	38,069479	1,096051	1,478709	1,628767

Tablo 1'in Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ)))		CV ₁	CV ₂	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
30	0,30	1	0,088691	0,005510	0,157199	0,013625	29,192658	39,836746	1,00077	0,861865	1,184724
		1,01	0,088287	0,004888	0,157256	0,012228	29,11369	39,835665	1,010641	0,901936	1,238828
		1,02	0,089816	0,005177	0,159895	0,014184	29,360409	40,166988	1,021555	0,946419	1,303974
		1,03	0,089735	0,004743	0,159497	0,013436	29,357241	40,119835	1,030710	0,986893	1,359310
		1,04	0,088941	0,004768	0,158839	0,012830	29,263929	40,037098	1,0422915	1,040736	1,432538
		1,05	0,090496	0,006428	0,159697	0,015040	29,423405	40,141382	1,054407	1,099484	1,514202
		1,10	0,090689	0,005233	0,159905	0,013443	29,514653	40,123318	1,100521	1,354810	1,868863
	0,60	1	0,053273	0,002904	0,193078	0,02263	22,221312	44,587769	0,999972	0,888427	1,135094
		1,01	0,052853	0,00193	0,193474	0,019419	22,186333	44,662736	1,010912	0,933967	1,192747
		1,02	0,052945	0,004093	0,193069	0,025448	22,212998	44,980279	1,021401	0,979766	1,250857
		1,03	0,053439	0,002829	0,195101	0,022123	22,261462	44,839165	1,03064703	1,021320	1,305319
		1,04	0,054434	0,003871	0,193116	0,024145	22,381998	44,594108	1,041774	1,074244	1,373845
		1,05	0,053365	0,002727	0,195381	0,026558	22,213137	45,010366	1,054669	1,13967	1,455713
		1,10	0,052891	0,002122	0,194331	0,023339	22,17945	44,730660	1,100982	1,406808	1,796769

Tablo 1'in Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ)))		CV ₁	CV ₂	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
30	0,90	1	0,014433	0,000712	0,230526	0,033937	11,210483	49,314185	0,999955	0,940501	1,065504
		1,01	0,014184	0,000496	0,227773	0,033254	11,122656	49,037982	1,010736	0,988213	1,118605
		1,02	0,014525	0,000477	0,231046	0,03299	11,256054	49,350210	1,020900	1,034173	1,172503
		1,03	0,014728	0,000551	0,235574	0,036813	11,285841	49,814358	1,030889	1,082086	1,227257
		1,04	0,014259	0,000440	0,230943	0,031083	11,208494	49,323757	1,042022	1,138724	1,290339
		1,05	0,014051	0,000252	0,228682	0,030684	11,170837	49,099141	1,054214	1,203898	1,363728
		1,10	0,014761	0,000638	0,232908	0,036431	11,269896	49,603077	1,100591	1,486263	1,685325

Tablo 2. n=12 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre EMA kriteri bakımından Biyodeşerlik tanımlayıcı istatistikleri

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		CV ₁	AMR	Biyodeşerlik AS	Biyodeşerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
15	0,30	1	0,0238618	0,000074	15,302425	1,000001	0,919468	1,090239
		1,01	0,023836	0,000073	15,297295	1,010936	0,966812	1,146359
		1,02	0,023939	0,000075	15,326603	1,020742	1,011202	1,199355
		1,03	0,023816	0,000071	15,295257	1,030496	1,057741	1,254102
		1,04	0,023811	0,000074	15,285452	1,041738	1,113861	1,320488
		1,05	0,023871	0,000074	15,307614	1,04862	1,149465	1,363022
		1,10	0,023987	0,000073	15,349582	1,11053	1,424132	1,68951
	0,60	1	0,0237852	0,000091	15,227055	0,999951	0,919248	1,089022
		1,01	0,023901	0,000091	15,267221	1,010674	0,965422	1,144276
		1,02	0,023788	0,000090	15,228527	1,020817	1,011665	1,198558
		1,03	0,023765	0,000089	15,223544	1,030311	1,056813	1,251989
		1,04	0,023745	0,000089	15,216152	1,04159	1,113067	1,318514
		1,05	0,02366	0,000081	15,214993	1,04875	1,150491	1,362853
		1,10	0,023897	0,000090	15,267173	1,095303	1,424186	1,687986
	0,90	1	0,023653	0,000115	15,102783	1,000044	0,919884	1,088271
		1,01	0,023854	0,000122	15,154504	1,010617	0,965379	1,142764
		1,02	0,023915	0,000119	15,183015	1,020723	1,011071	1,197223
		1,03	0,023998	0,000125	15,199436	1,030449	1,057215	1,252079
		1,04	0,023791	0,000116	15,148134	1,041532	1,112704	1,317088
		1,05	0,023811	0,000121	15,143729	1,048535	1,149107	1,36006
		1,10	0,024061	0,000119	15,235672	1,095413	1,424388	1,687602

Tablo 2'nin Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		CV ₁	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
25	0,30	1	0,075202	0,001523	27,347822	0,999854	0,863654	1,165957
		1,01	0,076587	0,001678	27,571116	1,010934	0,907572	1,22792
		1,02	0,075942	0,001484	27,470460	1,020973	0,950432	1,284733
		1,03	0,076127	0,001585	27,494565	1,030739	0,993712	1,343634
		1,04	0,075860	0,001492	27,466129	1,041979	1,046191	1,414135
		1,05	0,076611	0,001494	27,598697	1,049003	1,079609	1,461333
	0,60	1,10	0,075497	0,001274	27,413011	1,096028	1,339608	1,809854
		1	0,076573	0,00192	27,453141	1,000481	0,864588	1,168207
		1,01	0,076007	0,001953	27,336875	1,010951	0,907441	1,224564
		1,02	0,075835	0,001769	27,328642	1,020804	0,949279	1,280988
		1,03	0,076351	0,001716	27,436634	1,030719	0,992644	1,341041
		1,04	0,075957	0,001846	27,345182	1,041698	1,044315	1,409370
		1,05	0,075869	0,001599	27,363598	1,049051	1,079855	1,457551
	0,90	1,10	0,075708	0,001745	27,326327	1,095995	1,338247	1,805879
		1	0,075405	0,002044	27,080305	1,000750	0,863581	1,161911
		1,01	0,075429	0,002095	27,091885	1,010767	0,906731	1,22018
		1,02	0,074973	0,002298	26,976347	1,020958	0,950654	1,277565
		1,03	0,075736	0,002301	27,111199	1,030607	0,992765	1,336042
		1,04	0,075845	0,002015	27,168039	1,041723	1,044082	1,406076
		1,05	0,075423	0,002102	27,060724	1,048960	1,079827	1,452532
	1,10	0,075952	0,002321	27,154523	1,096051	1,338494	1,802127	

Tablo 2'nin Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		CV ₁	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
30	0,30	1	0,122945	0,007489	35,143823	1,000771	0,835807	1,221747
		1,01	0,122771	0,006529	35,107405	1,010641	0,874399	1,277896
		1,02	0,124855	0,007463	35,390282	1,021555	0,917545	1,345209
		1,03	0,124616	0,006803	35,372302	1,030710	0,956824	1,402106
		1,04	0,123890	0,006612	35,280996	1,042291	1,009032	1,477725
		1,05	0,125096	0,008390	35,427204	1,054407	1,065951	1,561865
		1,10	0,125298	0,007134	35,448904	1,100521	1,314245	1,926732
	0,60	1	0,123175	0,008850	34,993547	0,999972	0,831982	1,213728
		1,01	0,123163	0,007072	35,037577	1,010912	0,874101	1,276067
		1,02	0,123007	0,010861	35,133291	1,021401	0,917257	1,337872
		1,03	0,124270	0,008526	35,161242	1,030647	0,955797	1,396677
		1,04	0,123775	0,010085	35,055396	1,041174	1,006483	1,468239
		1,05	0,124373	0,009741	35,160971	1,054669	1,066527	1,557725
		1,10	0,123611	0,008408	35,044232	1,00982	1,316939	1,922241
	0,90	1	0,122479	0,009934	34,648987	0,999955	0,831998	1,208113
		1,01	0,120978	0,009595	34,446080	1,010736	0,874589	1,267687
		1,02	0,122785	0,009545	36,690490	1,020900	0,914842	1,329511
		1,03	0,125151	0,010639	34,959204	1,030889	0,956418	1,393129
		1,04	0,122601	0,008847	34,683569	1,042022	1,006965	1,463609
		1,05	0,121367	0,008515	34,529119	1,054214	1,065209	1,545814
		1,10	0,123834	0,010609	34,810597	1,100591	1,314345	1,911784

Tablo 3. n=24 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre FDA kriteri bakımından Biyodeşerlik tanımlayıcı istatistikleri

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İTER(SUBJECT(SEQ))		CV ₁	CV ₂	AMR	Biyodeşerlik AS	Biyodeşerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
15	0,30	1	0,016769	0,000028	0,030969	0,000099	12,849253	17,518065	1,000061	0,953203	1,0509138
		1,01	0,016609	0,000027	0,031106	0,000099	12,789438	17,559024	1,010623	1,000807	1,102884
		1,02	0,016667	0,000027	0,031077	0,000097	12,811708	17,554079	1,020826	1,048750	1,155916
		1,03	0,016693	0,000027	0,030904	0,000095	12,819078	17,507413	1,030493	1,096332	1,208428
		1,04	0,016815	0,000029	0,030827	0,000097	12,863052	17,4810705	1,041550	1,153269	1,271617
		1,05	0,016732	0,000029	0,030973	0,000100	12,828775	17,516665	1,048600	1,191342	1,313261
		1,10	0,016759	0,000028	0,030657	0,000096	12,841398	17,431966	1,095424	1,477154	1,628473
	0,60	1	0,009656	0,000009	0,038160	0,000153	9,733573	19,478438	1,000050	0,964187	1,038303
		1,01	0,009584	0,000009	0,038143	0,000153	9,694871	19,475065	1,010648	1,012432	1,089941
		1,02	0,009606	0,000009	0,038019	0,000147	9,708462	19,450492	1,020749	1,060457	1,141758
		1,03	0,009618	0,000009	0,038047	0,000152	9,709858	19,450383	1,030469	1,108895	1,193918
		1,04	0,009556	0,000009	0,038086	0,000149	9,680379	19,463267	1,041412	1,166187	1,255321
		1,05	0,009656	0,000009	0,038022	0,000154	9,729479	19,441973	1,048537	1,204741	1,297313
		1,10	0,009585	0,000009	0,038017	0,000150	9,695028	19,444996	1,095375	1,494201	1,608589

Tablo 3'ün Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İTER(SUBJECT(SEQ))		CV ₁	CV ₂	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
15	0,90	1	0,002403	0,0000006	0,045452	0,000219	4,844553	21,300092	0,999985	0,981717	1,018652
		1,01	0,002423	0,0000006	0,045259	0,000210	4,864742	21,259207	1,010649	1,030922	1,069871
		1,02	0,002411	0,0000006	0,045196	0,000219	4,853188	21,236409	1,020805	1,080204	1,120918
		1,03	0,002413	0,0000006	0,045249	0,000216	4,855161	21,250586	1,030421	1,128978	1,171547
		1,04	0,002407	0,0000006	0,045196	0,000215	4,847934	21,240716	1,041509	1,187986	1,232712
		1,05	0,0024145	0,0000006	0,045139	0,000222	4,856574	21,215118	1,048558	1,227086	1,273369
		1,10	0,002406	0,0000006	0,045474	0,000218	4,847932	21,305219	1,095422	1,521803	1,579098
25	0,30	1	0,054065	0,000508	0,097538	0,001679	23,180225	31,491121	1,000403	0,920004	1,095127
		1,01	0,054219	0,000501	0,098367	0,001645	23,214654	31,651928	0,010772	0,964480	1,148406
		1,02	0,054154	0,000459	0,097505	0,001602	23,207704	31,491317	1,020971	1,010536	1,203117
		1,03	0,053719	0,000494	0,098469	0,001606	23,101612	31,663105	1,030604	1,056454	1,256789
		1,04	0,054220	0,000677	0,097790	0,001662	23,209258	31,559147	1,041873	1,111751	1,323729
		1,05	0,061787	0,001226	0,105923	0,002559	24,667076	32,797754	1,053168	1,163528	1,401010
		1,10	0,053872	0,000458	0,097650	0,001550	23,145791	31,525215	1,096112	1,424792	1,695584

Tablo 3'ün Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ))		CV ₁	CV ₂	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
25	0,60	1	0,031537	0,000196	0,121003	0,002755	17,577789	35,279465	0,9999191	0,939375	1,069521
		1,01	0,031438	0,000204	0,119884	0,002760	17,543682	35,088297	1,010863	0,984547	1,124207
		1,02	0,031476	0,000213	0,120873	0,002750	17,551137	35,248206	1,020943	1,030884	1,177225
		1,03	0,031445	0,000232	0,120743	0,002610	17,529041	35,247529	1,030569	1,077397	1,230131
		1,04	0,031383	0,000181	0,120302	0,002668	17,537866	35,175455	1,041890	1,134476	1,295413
		1,05	0,031329	0,000177	0,120650	0,002640	17,515246	35,211205	1,048902	1,171537	1,337505
		1,10	0,031517	0,000220	0,121343	0,002957	17,549346	35,310341	1,095859	1,451898	1,657972
	0,90	1	0,008158	0,000031	0,143807	0,004160	8,844231	38,666564	0,999964	0,967021	1,034362
		1,01	0,008085	0,000037	0,144132	0,004038	8,803888	38,709469	1,010899	1,016703	1,087183
		1,02	0,008046	0,000025	0,143647	0,004250	8,789780	38,641226	1,020883	1,064250	1,137896
		1,03	0,008100	0,000025	0,143493	0,004103	8,806933	38,620095	1,030565	1,112326	1,189449
		1,04	0,008155	0,000074	0,144208	0,004704	8,817250	38,699374	1,041755	1,170627	1,251879
		1,05	0,007997	0,000015	0,142125	0,003918	8,77798	38,428074	1,048857	1,209442	1,293014
		1,10	0,008191	0,000116	0,145113	0,005223	8,8280032	38,846107	1,096010	1,499854	1,604111

Tablo 3'ün Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ))		CV ₁	CV ₂	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
30	0,30	1	0,089490	0,002483	0,158691	0,007019	29,886519	40,636845	1,000239	0,898757	1,122416
		1,01	0,089891	0,002567	0,159366	0,006391	29,933925	40,757321	1,011119	0,944194	1,179626
		1,02	0,089057	0,002558	0,158460	0,006719	29,812968	40,630679	1,020989	0,987992	1,233326
		1,03	0,089533	0,002570	0,158213	0,006547	29,878272	40,587205	1,031151	1,034516	1,291857
		1,04	0,089024	0,002381	0,158617	0,006707	29,796535	40,629818	1,042462	1,089418	1,359851
		1,05	0,089083	0,002472	0,157098	0,006493	29,810331	40,444176	1,054538	1,161237	1,449804
		1,10	0,089029	0,002341	0,156770	0,006038	29,816604	40,407098	1,100498	1,418709	1,770989
	0,60	1	0,053228	0,001254	0,195270	0,011026	22,711259	45,526107	1,000079	0,921418	1,091619
		1,01	0,053561	0,001670	0,195193	0,011749	22,729473	45,513339	1,010689	0,965996	1,145711
		1,02	0,053353	0,001205	0,192985	0,011156	22,733522	45,235508	1,021346	1,013819	1,202642
		1,03	0,052956	0,001126	0,194749	0,010976	22,657643	45,465171	1,030948	1,059343	1,255953
		1,04	0,053156	0,001184	0,193798	0,010536	22,706377	45,345061	1,041975	1,113684	1,320880
		1,05	0,053540	0,001220	0,194115	0,010392	22,778758	45,393006	1,054084	1,176488	1,396084
		1,10	0,053982	0,001448	0,196859	0,011943	22,816059	45,701473	1,100532	1,453486	1,725014

Tablo 3'ün Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ))		CV_1	CV_2	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
	0,90	1	0,014221	0,000214	0,230096	0,015971	11,463308	49,901742	1,000050	0,958139	1,045308
		1,01	0,014555	0,000248	0,232147	0,017001	11,566445	50,177190	1,010701	1,005395	1,097622
		1,02	0,014527	0,000307	0,233042	0,017869	11,558711	50,257358	1,020916	1,053214	1,149836
		1,03	0,014743	0,000351	0,232569	0,017648	11,582010	50,180694	1,030813	1,101688	1,202952
		1,04	0,014362	0,000216	0,232319	0,017633	11,504378	50,165013	1,041799	1,158581	1,264305
		1,05	0,014310	0,000165	0,231376	0,015397	11,508969	50,084878	1,054258	1,225990	1,337977
		1,10	0,014489	0,000226	0,232309	0,015624	11,544285	50,174299	1,100562	1,513520	1,652258

Tablo 4. n=24 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre EMA kriteri bakımından Biyodeşerlik tanımlayıcı istatistikleri

			Hata MSE(İNTRA)		CV_1	AMR	Biyoedeşerlik AS	Biyoedeşerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
15	0,30	1	0,023869	0,000034	15,431817	1,000061	0,943993	1,061159
		1,01	0,023858	0,000034	15,428911	1,010623	0,990919	1,113880
		1,02	0,023872	0,000033	15,436151	1,020826	1,038448	1,167373
		1,03	0,023798	0,000033	15,411347	1,030493	1,085699	1,220251
		1,04	0,023821	0,000033	15,417399	1,041550	1,142247	1,283374
		1,05	0,023852	0,000034	15,425327	1,048600	1,179772	1,326127
		1,10	0,023709	0,000033	15,380587	1,095424	1,463113	1,644083
	0,60	1	0,023908	0,000042	15,418796	1,000050	0,943770	1,060795
		1,01	0,023863	0,000042	15,404856	1,010648	0,990902	1,113655
		1,02	0,023813	0,000040	15,392154	1,020749	1,038007	1,166484
		1,03	0,023832	0,000042	15,394715	1,030469	1,085414	1,219778
		1,04	0,023821	0,000041	15,392668	1,041412	1,141369	1,282651
		1,05	0,023839	0,000043	15,394708	1,048537	1,179319	1,325315
		1,10	0,023801	0,000041	15,384726	1,095375	1,462536	1,643461
	0,90	1	0,023928	0,000055	15,383783	0,999985	0,943408	1,060093
		1,01	0,023841	0,000053	15,359366	1,010649	0,990857	1,113209
		1,02	0,023803	0,000055	15,342179	1,020805	1,038248	1,166299
		1,03	0,023831	0,000055	15,352196	1,030421	1,085092	1,219018
		1,04	0,023802	0,000055	15,344089	1,041509	1,141812	1,282653
		1,05	0,023777	0,000056	15,328239	1,048558	1,179504	1,324837
		1,10	0,023939	0,000055	15,387739	1,095422	1,462414	1,643345

Tablo 4'ün Devamı:

			Hata MSE(İNTRA)		CV_1	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
25	0,30	1	0,075801	0,000750	27,735138	1,000403	0,904912	1,113397
		1,01	0,076294	0,000728	27,840659	1,010772	0,948424	1,167844
		1,02	0,075829	0,000670	27,753404	1,020971	0,993961	1,223180
		1,03	0,076094	0,000705	27,800752	1,030604	1,038576	1,278422
		1,04	0,076005	0,000834	27,790211	1,041873	1,093385	1,345948
		1,05	0,083855	0,001538	29,097793	1,053168	1,145043	1,423621
		1,10	0,075761	0,000656	27,742173	1,096112	1,401203	1,724127
	0,60	1	0,076269	0,000897	27,766896	0,9999191	0,902192	1,110223
		1,01	0,075661	0,000900	27,642329	1,010863	0,948899	1,166632
		1,02	0,076174	0,000897	27,743543	1,020943	0,993229	1,222053
		1,03	0,076094	0,000890	27,731309	1,030569	1,037983	1,277034
		1,04	0,075843	0,000847	27,691114	1,041890	1,093186	1,344554
		1,05	0,075989	0,000833	27,706975	1,048902	1,128729	1,388459
		1,10	0,076429	0,000987	27,776301	1,095859	1,398698	1,721325
	0,90	1	0,075983	0,001134	27,603666	0,999964	0,902294	1,108973
		1,01	0,076109	0,001091	27,627225	1,010899	0,948428	1,165876
		1,02	0,075846	0,001150	27,577621	1,020883	0,992916	1,220099
		1,03	0,075797	0,001111	27,568728	1,030565	1,037859	1,275258
		1,04	0,076182	0,001335	27,616794	1,041755	1,092154	1,342346
		1,05	0,075061	0,001034	27,438250	1,048857	1,128869	1,385802
		1,10	0,076652	0,001540	27,710242	1,096010	1,398905	1,720536

Tablo 4'ün Devamı:

			Hata MSE(İNTRA)		CV_1	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
30	0,30	1	0,124091	0,003660	35,731746	1,000239	0,880514	1,145732
		1,01	0,124629	0,003471	35,822011	1,011119	0,924869	1,204294
		1,02	0,123758	0,003597	35,698557	1,020989	0,967781	1,259124
		1,03	0,123873	0,003577	35,696198	1,031151	1,013595	1,318567
		1,04	0,123820	0,003478	35,689001	1,042462	1,067108	1,388345
		1,05	0,123090	0,003496	35,590978	1,054538	1,137862	1,479632
		1,10	0,122899	0,003218	35,577314	1,100498	1,390268	1,807252
	0,60	1	0,124249	0,004218	35,661695	1,000079	0,879162	1,143267
		1,01	0,124378	0,004788	35,660866	1,010689	0,922795	1,199774
		1,02	0,123169	0,004241	35,496873	1,021346	0,969005	1,258712
		1,03	0,123852	0,004078	35,607622	1,030948	1,011879	1,315339
		1,04	0,123478	0,003994	35,558539	1,041975	1,064095	1,382921
		1,05	0,123828	0,003985	35,612171	1,054084	1,124185	1,461536
		1,10	0,125420	0,004675	35,802693	1,100532	1,388266	1,806725
	0,90	1	0,122159	0,004534	35,219239	1,000050	0,879394	1,139798
		1,01	0,123351	0,004923	35,400408	1,010701	0,922552	1,197128
		1,02	0,123785	0,005187	35,445806	1,020916	0,966304	1,254274
		1,03	0,123657	0,005209	35,409396	1,030813	1,010985	1,311936
		1,04	0,123341	0,005019	35,377104	1,041799	1,063015	1,379089
		1,05	0,122843	0,004344	35,349850	1,054258	1,124856	1,459382
		1,10	0,123399	0,004467	35,412802	1,100562	1,388567	1,802333

Tablo 5. n=32 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre FDA kriteri bakımından Biyodeşerlik tanımlayıcı istatistikleri

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ)))		CV ₁	CV ₂	AMR	Biydeşerlik AS	Biydeşerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
15	0,30	1	0,016002	0,000020	0,031051	0,000070	12,902211	17,603362	0,999854	0,958705	1,042892
		1,01	0,0169782	0,000021	0,030942	0,000074	12,893161	17,566761	1,010706	1,024603	1,114526
		1,02	0,016761	0,000021	0,030761	0,000071	12,885366	17,517947	1,02088	1,090475	1,186105
		1,03	0,016808	0,000020	0,030983	0,000071	12,904547	17,584411	1,030352	1,155591	1,257091
		1,04	0,016757	0,000020	0,030951	0,000070	12,885489	17,576545	1,041469	1,237056	1,345539
		1,05	0,016813	0,000021	0,031057	0,000073	12,903106	17,601442	1,048593	1,292165	1,405636
		1,10	0,016651	0,000020	0,030944	0,000071	12,841810	17,570611	1,095533	1,722846	1,873401
	0,60	1	0,009607	0,000007	0,037936	0,000109	9,735821	19,486774	0,999930	0,968718	1,032363
		1,01	0,009636	0,000007	0,038012	0,000111	9,753996	19,504807	1,010649	1,034383	1,102466
		1,02	0,009619	0,000007	0,038215	0,000112	9,742613	19,557217	1,020714	1,100189	1,172525
		1,03	0,009608	0,000007	0,038062	0,000112	9,736271	19,516884	1,030505	1,168173	1,244926
		1,04	0,009622	0,000007	0,038099	0,000110	9,744546	19,530901	1,041443	1,249129	1,331268
		1,05	0,009647	0,000007	0,038089	0,000114	9,758262	19,521204	1,048591	1,304947	1,390885
		1,10	0,009649	0,000007	0,038306	0,000113	9,756514	19,581745	1,095426	1,738428	1,852894

Tablo 5'in Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ)))		CV_1	CV_2	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
15	0,90	1	0,002421	0,00000004	0,045396	0,000164	4,879202	21,350674	1,000005	0,984292	1,016247
		1,01	0,002443	0,000000041	0,045364	0,000161	4,861283	21,345593	1,010604	1,050372	1,084344
		1,02	0,002409	0,000000042	0,045240	0,000162	4,867789	21,313521	1,020743	1,117637	1,153831
		1,03	0,002417	0,000000043	0,045199	0,000156	4,874921	21,309663	1,030430	1,185931	1,224397
		1,04	0,002417	0,000000042	0,045426	0,000163	4,875845	21,358171	1,041502	1,269119	1,310291
		1,05	0,002401	0,000000043	0,045329	0,000159	4,857784	21,339393	1,048550	1,325261	1,368094
		1,10	0,002429	0,000000044	0,045336	0,000158	4,887286	21,341288	1,095420	1,765645	1,823062
25	0,30	1	0,053976	0,000366	0,098083	0,001215	23,251519	31,707133	1,000048	0,930337	1,081093
		1,01	0,053703	0,000383	0,097539	0,001285	23,190719	31,615728	1,010840	0,993777	1,154349
		1,02	0,053484	0,000330	0,097831	0,001157	23,157792	31,680556	1,021118	1,057998	1,228719
		1,03	0,053765	0,000375	0,098458	0,001471	23,208661	31,768033	1,030712	1,121603	1,302998
		1,04	0,054081	0,000353	0,097987	0,001281	23,277356	31,699744	1,041828	1,199993	1,394704
		1,05	0,053672	0,000371	0,098327	0,001218	23,185605	31,760701	1,048755	1,251952	1,454256
		1,10	0,053884	0,000362	0,098326	0,001189	23,235915	31,759630	1,096090	1,670219	1,940695

Tablo 5'in Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ)))		CV ₁	CV ₂	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
25	0,60	1	0,031512	0,000175	0,120566	0,001961	17,632152	35,349589	0,999997	0,945710	1,060504
		1,01	0,031235	0,000167	0,120714	0,001919	17,558364	35,380023	1,010687	1,009608	1,131634
		1,02	0,031563	0,000163	0,121373	0,001996	17,642917	35,466801	1,020800	1,073489	1,203890
		1,03	0,031561	0,000197	0,121389	0,002125	17,645302	35,467098	1,030717	1,140301	1,278852
		1,04	0,031474	0,000160	0,121223	0,002060	17,618646	35,438561	1,041654	1,219061	1,366903
		1,05	0,031541	0,000160	0,120696	0,001957	17,639424	35,366961	1,048916	1,274054	1,428762
		1,10	0,031533	0,000137	0,121726	0,002012	17,651394	35,522785	1,095732	1,694521	1,900472
	0,90	1	0,008119	0,000029	0,143602	0,003386	8,863823	38,772437	0,999979	0,971705	1,029687
		1,01	0,008084	0,000019	0,143447	0,002930	8,853069	38,769239	1,010673	1,037164	1,098957
		1,02	0,008010	0,000012	0,143245	0,002997	8,828405	38,740504	1,020851	1,103596	1,169167
		1,03	0,008117	0,000023	0,144985	0,003026	8,865632	39,004595	1,030743	1,171982	1,241906
		1,04	0,008034	0,000018	0,143141	0,002994	8,830654	38,730889	1,041757	1,253569	1,328075
		1,05	0,008087	0,000019	0,144029	0,002982	8,851307	38,862963	1,048838	1,308759	1,386749
		1,10	0,008136	0,000015	0,144109	0,002953	8,880055	38,868595	1,095892	1,742997	1,847204

Tablo 5'in Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ)))		CV ₁	CV ₂	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
30	0,30	1	0,089835	0,001995	0,158268	0,005363	30,079559	40,768623	1,000249	0,913548	1,107237
		1,01	0,089910	0,002402	0,159429	0,005450	30,065119	40,917350	1,010894	0,974734	1,181307
		1,02	0,089414	0,001966	0,159167	0,005135	30,011419	40,890537	1,0209897	1,036547	1,255759
		1,03	0,088748	0,001942	0,157617	0,004736	29,901438	40,697734	1,030879	1,100743	1,332601
		1,04	0,089332	0,001860	0,158459	0,005314	30,012461	40,796196	1,042128	1,178287	1,427562
		1,05	0,089634	0,002000	0,159575	0,005326	30,057329	40,943827	1,054166	1,267247	1,535725
		1,10	0,090135	0,002209	0,160144	0,005359	30,128990	41,029341	1,100851	1,681805	2,039016
	0,60	1	0,053785	0,000970	0,195566	0,008573	22,942807	45,736721	1,000268	0,932582	1,081435
		1,01	0,054249	0,001086	0,196273	0,008793	23,034605	45,838171	1,010881	0,993956	1,153189
		1,02	0,053346	0,000929	0,195463	0,007847	22,874114	45,765228	1,020871	1,057005	1,225200
		1,03	0,052827	0,000848	0,193047	0,007852	22,784621	45,452456	1,030874	1,123465	1,301535
		1,04	0,053096	0,000833	0,195048	0,007559	22,826069	45,711752	1,041945	1,201402	1,392117
		1,05	0,052983	0,000780	0,193371	0,007378	22,821901	45,503598	1,054222	1,294266	1,499805
		1,10	0,053317	0,000877	0,194937	0,008087	22,859737	45,676393	1,100661	1,715274	1,988156

Tablo 5'in Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		Hata ₂ (İNTER(SUBJECT(SEQ)))		CV_1	CV_2	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
30	0,90	1	0,014533	0,000256	0,231245	0,012881	11,609819	50,240537	1,000164	0,964471	1,040434
		1,01	0,014705	0,000273	0,232317	0,012605	11,670908	50,361725	1,010781	1,028541	1,109851
		1,02	0,014799	0,000247	0,234721	0,014726	11,698873	50,648315	1,020890	1,093506	1,180163
		1,03	0,014345	0,000145	0,231110	0,012465	11,596752	50,237183	1,030706	1,160986	1,252207
		1,04	0,014431	0,000200	0,231619	0,013166	11,612145	50,272363	1,041949	1,2428898	1,340712
		1,05	0,014468	0,000180	0,230779	0,012416	11,631758	50,192962	1,054175	1,338556	1,444065
		1,10	0,014655	0,000287	0,232853	0,013357	11,641373	50,421082	1,100487	1,772570	1,912379

Tablo 6. n=32 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre EMA kriteri bakımından Biyodeşerlik tanımlayıcı istatistikleri

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		CV ₁	AMR	Biyoesdeşerlik AS	Biyoesdeşerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
15	0,30	1	0,023926	0,000024	15,481823	0,999854	0,950754	1,051607
		1,01	0,023862	0,000025	15,457679	1,010707	1,016158	1,123784
		1,02	0,023761	0,000024	15,426814	1,020880	1,081563	1,195872
		1,03	0,023896	0,000024	15,471712	1,030352	1,146054	1,267546
		1,04	0,023854	0,000024	15,458559	1,041469	1,226821	1,356758
		1,05	0,023935	0,000025	15,482735	1,048594	1,281448	1,417385
		1,10	0,023797	0,000025	15,437655	1,095533	1,708465	1,889160
	0,60	1	0,023771	0,000030	15,411036	0,999930	0,951096	1,051506
		1,01	0,023824	0,000031	15,427133	1,010649	1,015573	1,122903
		1,02	0,023917	0,000031	15,457789	1,020714	1,080043	1,194415
		1,03	0,023835	0,000031	15,428981	1,030505	1,146862	1,268080
		1,04	0,023860	0,000030	15,440375	1,041443	1,226326	1,356041
		1,05	0,023868	0,000032	15,439229	1,048591	1,281189	1,416699
		1,10	0,023977	0,000031	15,476234	1,095426	1,706557	1,887526
	0,90	1	0,023908	0,000042	15,420518	1,000005	0,951188	1,051659
		1,01	0,023884	0,000041	15,414369	1,010604	1,015004	1,122172
		1,02	0,023825	0,000041	15,393684	1,020743	1,080099	1,193979
		1,03	0,023807	0,000040	15,392157	1,030430	1,146133	1,266961
		1,04	0,023922	0,000041	15,425109	1,041502	1,226402	1,355985
		1,05	0,023865	0,000040	15,409780	1,048550	1,280643	1,415814
		1,10	0,023883	0,000040	15,415800	1,095420	1,706331	1,886508

Tablo 6'nın Devamı:

			Hata ₁ (İNTRA(MSE))		CV ₁	AMR	Biyoeşdeğerlik AS	Biyoeşdeğerlik ÜS
CV	r	AMR	Ortalama	Varyans	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
25	0,30	1	0,076029	0,000528	27,856969	1,000048	0,917060	1,096747
		1,01	0,075621	0,000574	27,777579	1,010840	0,979669	1,170978
		1,02	0,075657	0,000484	27,801321	1,021118	1,042764	1,246671
		1,03	0,076111	0,000639	27,867070	1,030712	1,105411	1,322098
		1,04	0,076034	0,000499	27,862666	1,041828	1,182936	1,414819
		1,05	0,075999	0,000540	27,857972	1,048755	1,233829	1,475618
		1,10	0,076105	0,000520	27,876767	1,096090	1,646215	1,968997
	0,60	1	0,076039	0,006630	27,808707	0,999997	0,915958	1,095047
		1,01	0,075974	0,000648	27,801856	1,010687	0,977626	1,168756
		1,02	0,076468	0,000666	27,883695	1,020800	1,039527	1,243336
		1,03	0,076475	0,000720	27,884526	1,030717	1,104233	1,320747
		1,04	0,076384	0,000673	27,859943	1,041654	1,180481	1,411706
		1,05	0,076119	0,000652	27,822569	1,048916	1,233939	1,475341
		1,10	0,076629	0,000649	27,918722	1,095732	1,640768	1,962921
	0,90	1	0,075861	0,000920	27,680142	0,999979	0,915334	1,093338
		1,01	0,075766	0,000784	27,681197	1,010673	0,976941	1,166940
		1,02	0,075628	0,000789	27,656697	1,020851	1,039518	1,241494
		1,03	0,076551	0,000821	27,836558	1,030743	1,103441	1,319315
		1,04	0,075588	0,000804	27,651621	1,041757	1,180805	1,410201
		1,05	0,076058	0,000805	27,741241	1,048838	1,232526	1,472820
		1,10	0,076123	0,000792	27,749969	1,095892	1,641158	1,961722

Tablo 6'nın Devamı:

30	0,30	1	0,124052	0,002871	35,850079	1,000249	0,897796	1,126688
		1,01	0,124670	0,003198	35,924052	1,010894	0,957659	1,202393
		1,02	0,124291	0,002765	35,888228	1,020989	1,018342	1,278238
		1,03	0,123182	0,002608	35,735899	1,030879	1,081504	1,356323
		1,04	0,123896	0,002802	35,832990	1,042128	1,157798	1,452870
		1,05	0,124605	0,002865	35,938978	1,054166	1,244981	1,563233
		1,10	0,125139	0,003019	36,015348	1,100851	1,652159	2,075649
	0,60	1	0,124676	0,003257	35,853921	1,000268	0,896599	1,125071
		1,01	0,125261	0,003459	35,946835	1,010809	0,955627	1,199691
		1,02	0,124404	0,003007	35,850610	1,020871	1,015974	1,274928
		1,03	0,122937	0,002951	35,632815	1,030874	1,080280	1,353833
		1,04	0,124072	0,002832	35,801303	1,041945	1,154746	1,448649
		1,05	0,123177	0,002721	35,675985	1,054222	1,244479	1,560109
		1,10	0,124127	0,003046	35,791310	1,100662	1,648931	2,068569
	0,90	1	0,122889	0,003818	35,491076	1,000164	0,895439	1,121149
		1,01	0,123511	0,003734	35,582667	1,010781	0,954870	1,196017
		1,02	0,124765	0,004334	35,745583	1,020891	1,014876	1,272227
		1,03	0,122728	0,003530	35,482380	1,030706	1,077902	1,349331
		1,04	0,123026	0,003800	35,503965	1,041949	1,153962	1,444706
		1,05	0,122624	0,003596	35,465253	1,054175	1,242959	1,555824
		1,10	0,123754	0,003949	35,608068	1,100487	1,645368	2,061176

Farklı CV, r, AMR oran kombinasyonlarında, örneklem büyüklüğü 12 olduğunda FDA ve EMA kriterlerine göre sonuçlar Tablo 7' de, örneklem büyüklüğü 24 olduğunda FDA ve EMA Kriterlerine göre sonuçları Tablo 8' de ve örneklem büyüklüğü 32 olduğunda EMA ve FDA sonuçları ise Tablo 9' da verilmiştir.



Tablo 7: n=12 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre EMA ve FDA kriterlerinin Periyot, Sıra, Tedavi için ANOVA tablosu red sayıları ve Biyodeşerlik değerdendirme sonuçları

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyodeşerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyodeşerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
15	0,30	1	491	4,9	510	5,1	504	5	9935	99,4	226	2,3	818	8,2	231	2,3	9866	98,7
		1,01	480	4,8	504	5	1379	13,8	9674	96,7	224	2,2	855	8,6	793	7,9	9431	94,3
		1,02	519	5,2	484	4,8	3735	37,4	8538	85,4	198	2	816	8,2	2737	27,4	7846	78,5
		1,03	526	5,3	509	5,1	6661	66,6	5962	59,6	242	2,4	812	8,1	5735	57,4	4898	49
		1,04	492	4,9	506	5,1	8981	89,8	2415	24,2	226	2,3	815	8,2	8559	85,6	1677	16,8
		1,05	514	5,1	475	4,8	9634	96,3	992	9,9	236	2,4	806	8,1	9452	94,5	592	5,9
		1,10	499	5	495	5	10000	100	0	0	230	2,3	820	8,2	10000	100	0	0
	0,60	1	470	4,7	503	5	503	5	10000	100	48	0,5	1188	11,9	46	0,5	9980	99,8
		1,01	516	5,2	495	5	1966	19,7	9972	99,7	49	0,5	1180	11,8	410	4,1	9787	97,9
		1,02	473	4,7	520	5,2	5813	58,1	9630	96,3	63	0,6	1211	12,1	2455	24,6	8416	84,2
		1,03	469	4,7	469	4,7	8772	87,7	7650	76,5	45	0,4	1179	11,8	5861	58,6	5030	50,3
		1,04	532	5,3	528	5,3	9874	98,7	3083	30,8	54	0,5	1224	12,2	9023	90,2	1131	11,3
		1,05	528	5,3	500	5	9875	98,8	990	9,9	130	1,3	1064	10,6	9616	96,2	390	3,9
		1,10	508	5,1	520	5,2	10000	100	0	0	40	0,4	1205	12	10000	100	0	0

Tablo 7'nin Devamı:

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
15	0,90	1	476	4,8	508	5,1	521	5,2	10000	100	0	0	1583	15,8	0	0	10000	100
		1,01	484	4,8	490	4,9	5918	59,2	10000	100	0	0	1569	15,7	72	0,7	9984	99,8
		1,02	493	4,9	491	4,9	9872	98,7	10000	100	0	0	1596	16	1739	17,4	9377	93,8
		1,03	484	4,8	489	4,9	10000	100	9951	99,5	0	0	1617	16,2	6373	63,7	4915	49,2
		1,04	486	4,9	463	4,6	10000	100	6109	61,1	0	0	1550	15,5	9599	96	256	2,6
		1,05	491	4,9	553	5,5	10000	100	1007	10,1	0	0	1572	15,7	9933	99,3	7	0,07
		1,10	517	5,2	446	4,5	10000	100	0	0	0	0	1452	14,5	10000	100	0	0
25	0,30	1	452	4,5	493	4,9	488	4,9	6772	67,7	198	2	777	7,8	235	2,4	5481	54,8
		1,01	482	4,8	497	5	773	7,7	6192	61,9	212	2,1	807	8,1	415	4,2	4955	49,6
		1,02	516	5,2	518	5,2	1555	15,6	4924	49,2	237	2,4	867	8,7	979	9,8	3718	37,2
		1,03	505	5,1	497	5	2864	28,6	3340	33,4	235	2,4	821	8,2	1989	19,9	2306	23,1
		1,04	459	4,6	447	4,5	4691	46,9	1683	16,8	200	2	776	7,8	3674	36,7	1049	10,5
		1,05	469	4,7	477	4,8	5830	58,3	974	9,7	230	2,3	766	7,7	4853	48,5	584	5,8
		1,10	455	4,6	476	4,8	9770	97,7	4	0,04	205	2,1	795	8	9679	96,8	1	0,01

Tablo 7'nin Devamı:

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
25	0,60	1	497	5	487	4,9	465	4,7	8962	89,6	50	0,5	1239	12,4	44	0,4	6542	65,4
		1,01	506	5,1	514	5,1	958	9,6	8340	83,4	54	0,5	1173	11,7	164	1,6	5831	58,3
		1,02	451	4,5	498	5	2408	24,1	6768	67,7	46	0,5	1175	11,8	589	5,9	3903	39
		1,03	486	4,9	462	4,6	4386	43,9	4447	44,5	55	0,5	1166	11,7	1559	15,6	1980	19,8
		1,04	455	4,6	464	4,6	6763	67,6	2051	20,5	43	0,4	1178	11,8	3464	34,6	636	6,4
		1,05	463	4,6	495	5	8005	80,1	957	9,6	36	0,4	1195	12	5104	51	229	2,3
		1,10	471	4,7	518	5,2	9967	99,7	1	0,001	43	0,4	1179	11,8	9819	98,2	0	0
	0,90	1	462	4,6	463	4,6	480	4,8	9984	99,8	0	0	1593	15,9	0	0	8466	84,7
		1,01	460	4,6	460	4,6	2458	24,6	9954	99,5	0	0	1536	15,4	3	0,03	7081	70,8
		1,02	476	4,8	513	5,1	6846	68,5	9731	97,3	0	0	1606	16,1	176	1,8	3747	37,5
		1,03	505	5,1	495	5	9260	92,6	8266	82,7	0	0	1548	15,5	967	9,7	1021	10,2
		1,04	510	5,1	466	4,7	9881	98,8	3498	35	0	0	1534	15,3	3305	33,1	86	0,9
		1,05	461	4,6	571	5,7	9962	99,6	999	10	0	0	1610	16,1	5369	53,7	5	0,05
		1,10	491	4,9	474	4,7	10000	100	0	0	0	0	1599	16	9911	99,1	0	0

Tablo 7'nin Devamı:

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
30	0,30	1	451	0,5	475	4,8	445	4,5	4424	44,2	188	1,9	768	7,7	199	2	2959	29,6
		1,01	475	4,8	460	4,6	633	6,3	4123	41,2	203	2	763	7,6	317	3,2	2697	27
		1,02	464	4,6	459	4,6	1183	11,8	3218	32,2	205	2,1	758	7,6	709	7,1	2055	20,5
		1,03	444	4,4	481	4,8	1994	19,9	2375	23,8	208	2,1	794	7,9	1312	13,1	1408	14,1
		1,04	511	5,1	454	4,5	3286	32,9	1375	13,8	247	2,5	795	8	2438	24,4	749	7,5
		1,05	421	4,2	504	5	4882	48,8	564	5,6	193	1,9	798	8	3971	39,7	265	2,7
		1,10	453	4,5	457	4,6	9059	90,6	4	0,04	216	2,2	764	7,6	8726	87,3	1	0,01
	0,60	1	472	4,7	470	4,7	433	4,3	7083	70,8	44	0,4	1162	11,6	41	0,4	3735	37,4
		1,01	470	4,7	456	4,6	782	7,8	6518	65,2	43	0,4	1128	11,3	113	1,1	3162	31,6
		1,02	476	4,8	485	4,9	1701	17	5116	51,2	47	0,5	1146	11,5	343	3,4	2203	22
		1,03	453	4,5	458	4,6	3018	30,2	3495	34,9	51	0,5	1156	11,6	893	8,9	1243	12,4
		1,04	429	4,3	450	4,5	4984	49,8	1763	17,6	47	0,5	1124	11,2	2102	21	520	5,2
		1,05	476	4,8	449	4,5	7001	70	571	5,7	49	0,5	1085	10,9	3964	39,6	110	1,1
		1,10	468	4,7	458	4,6	9726	97,3	0	0	53	0,5	1147	11,5	9136	91,4	0	0

Tablo 7'nin Devamı:

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
30	0,90	1	455	4,6	441	4,4	474	4,7	9781	97,8	0	0	1556	15,6	0	0	5654	56,5
		1,01	493	4,9	438	4,4	1721	17,2	9641	96,4	0	0	1496	15	6	0,06	4517	45,2
		1,02	453	4,5	427	4,3	4868	48,7	8976	89,8	0	0	1526	15,3	63	0,6	2035	20,3
		1,03	456	4,6	480	4,8	7844	78,4	6817	68,2	0	0	1528	15,3	427	4,3	519	5,2
		1,04	435	4,4	457	4,6	9294	92,9	2816	28,2	0	0	1533	15,3	1529	15,3	43	0,4
		1,05	441	4,4	450	4,5	9752	97,5	342	3,4	0	0	1566	15,7	3886	38,9	3	0,03
		1,10	422	4,2	436	4,4	9910	99,1	0	0	0	0	1476	14,8	9406	94,1	0	0

Örneklem büyüklüğünün 12, değişen CV, r ve AMR kombinasyonları durumu Tablo 7'ye göre değerlendirildiğinde;

Birey içi değişkenlik katsayısının (CV) 15 olması durumunda;

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,30 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %99.4 iken EMA' da ise %98.7'dir ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %5, %2.3 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %96.2, 1.02'de %85.4, 1.03'de %59.6, 1.04'de %24.2, 1.05'de %9.9 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %94.3 1.02'de %78.5, 1.03'de %49, 1.04'de %16.8 1.05'de %5.9 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,60 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %100 iken EMA' da ise %99.8'dir ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %5, %0.5 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %99.7, 1.02'de %96.3, 1.03'de %76.5, 1.04'de %30.8, 1.05'de %9.9 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %97.9, 1.02'de %84.2, 1.03'de %50.3, 1.04'de %11.3, 1.05'de %3.9 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,90'a çıkartıldığında; güç FDA ve EMA' da %100 olarak hesaplanmış ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %5.2, %0 olduğu görülmektedir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %100, 1.02'de %100, 1.03'de %100, 1.04'de %99.5, 1.05'de %61.1 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %99.8, 1.02'de %93.8, 1.03'de %49.2, 1.04'de %2.6, 1.05'de %0.07, ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Birey içi değişkenlik katsayısının (CV) 25 olması durumunda;

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,30 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %67.7 iken EMA' da ise %54.8'dir ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.5, %2.4 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %61.9, 1.02'de %49.2, 1.03'de %33.4, 1.04'de %16.8, 1.05'de %9.7, ve 1.1 de ise testin gücü 0.04'e kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %49.6, 1.02'de %37.2, 1.03'de %23.1, 1.04'de %10.5 1.05'de %5.8 ve 1.1 de ise testin gücü 0.01'e kadar düşmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,60 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %89.6 iken EMA' da ise %65.4'dir ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.7, %0.4 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %83.4, 1.02'de %67.7, 1.03'de %44.5, 1.04'de %20.5, 1.05'de %9.6 ve 1.1 de ise testin gücünün 0.01'e kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise AMR değeri 1.01'de testin gücü %58.3, 1.02'de %39, 1.03'de %19.8, 1.04'de %6.4, 1.05'de %2.3, ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0.90 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %99.8 iken EMA' da ise %84.7'dür ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.8, %0 olduğu belirlenmiştir.

FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %99.5, 1.02'de %97.3, 1.03'de %82.7, 1.04'de %35, 1.05'de %10 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %70.8, 1.02'de %37.8, 1.03'de %10.2, 1.04'de %0.9, 1.05'de %0.05, ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Birey içi değişkenlik katsayısının (CV) 30 olması durumunda;

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,30 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %44.2 iken EMA' da ise %29.6'dir ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.5, %2 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %,41.2, 1.02'de %32.2, 1.03'de %23.8, 1.04'de %13.8, 1.05'de %5.6 ve 1.1 de ise testin gücü 0.04'e kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise AMR değeri 1.01'de testin gücü %27, 1.02'de %20.5, 1.03'de %14.1, 1.04'de %7.5, 1.05'de %2.7 ve 1.1 de ise testin gücü 0.01'e kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,60 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %79.8 iken EMA' da ise %37.4'dir ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.3, %0.4 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %65.2, 1.02'de %51.2, 1.03'de %34.9, 1.04'de %17.6, 1.05'de %5.7 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %31.6, 1.02'de %22, 1.03'de %12.4, 1.04'de %5.2, 1.05'de %1.1 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,90 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %97.8 iken EMA' da ise %56.5'dür ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.7, %0 olduğu görülmektedir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %97.8, 1.01'de %96.4, 1.02'de %89.8, 1.03'de %68.2, 1.04'de %28.2, 1.05'de %3.4 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %45.2, 1.02'de %20.3, 1.03'de %5.2, 1.04'de %0.4, 1.05'de %0.03 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Genel olarak örneklem büyüklüğü 12 olduğunda; CV değeri arttıkça FDA'da I. Tip hata değeri azalmakta ve testin gücü düşmektedir. EMA'da I. Tip hata değerleri değişmemekle beraber testin gücü düşmektedir. Ayrıca CV değeri sabitlendiğinde periyotlar arası korelasyon katsayısı arttıkça FDA'da ve EMA'da testin gücü artmaktadır. Artan AMR değerleri sonucunda testin gücü FDA ve EMA'da düşmektedir ve AMR değeri 1.1 olduğunda testin gücü sıfıra düşmektedir.

Tablo 8: n=24 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre EMA ve FDA kriterlerinin Periyot, Sıra, Tedavi için ANOVA tablosu red sayıları ve Biyodeşerlik değerdendirme sonuçları

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyodeşerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyodeşerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
15	0,30	1	497	5	505	5,1	504	5	10000	100	198	2	833	8,3	205	2,1	10000	100
		1,01	505	5,1	511	5,1	2434	24,3	99993	99,9	199	2	864	8,6	1439	14,4	9987	99,9
		1,02	455	4,5	514	5,1	6806	68,1	9805	98,1	180	1,8	839	8,4	5582	55,8	9625	96,3
		1,03	509	5,1	501	5	9456	94,6	8153	81,5	200	2	839	8,4	9052	90,5	7461	74,6
		1,04	487	4,9	490	4,9	9983	99,8	3351	33,5	230	2,3	840	8,4	9956	99,6	2459	24,6
		1,05	472	4,7	466	4,7	9998	100	1008	10,1	196	2	831	8,3	9996	100	618	6,2
		1,10	524	5,2	537	5,4	10000	100	0	0	217	2,2	848	8,5	10000	100	0	0
	0,60	1	465	4,7	505	5,1	444	4,4	10000	100	30	0,3	1203	12	35	0,4	10000	100
		1,01	473	4,7	520	5,2	3843	38,4	10000	100	33	0,3	1201	12	960	9,6	10000	100
		1,02	508	5,1	492	4,9	8950	89,5	9987	99,9	44	0,4	1218	12,2	5842	58,4	9904	99
		1,03	537	5,4	466	4,7	9958	99,6	9474	94,7	35	0,4	1162	11,6	9480	94,8	8004	80
		1,04	515	5,1	474	4,7	10000	100	4487	44,9	25	0,3	1200	12	9991	99,9	1979	19,8
		1,05	485	4,9	528	5,3	10000	100	1003	10	40	0,4	1203	12	9999	100	213	2,1
		1,10	494	4,9	457	4,6	1000	100	0	0	28	0,3	1121	11,2	10000	100	0	0

Tablo 8'in Devamı:

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
15	0,90	1	488	4,9	506	5,1	486	4,9	10000	100	0	0	1535	15,4	0	0	10000	100
		1,01	503	5	485	4,9	9106	91,1	10000	100	0	0	1549	15,5	171	1,7	10000	100
		1,02	495	5	475	4,8	10000	100	10000	100	0	0	1511	15,1	6476	64,8	10000	100
		1,03	450	4,5	477	4,8	10000	100	10000	100	0	0	1597	16	9927	99,3	9293	92,9
		1,04	507	5,1	465	4,7	10000	100	8359	83,6	0	0	1513	15,1	10000	100	554	5,5
		1,05	509	5,1	516	5,2	10000	100	1004	10	0	0	1587	15,9	10000	100	0	0
		1,10	494	4,9	462	4,6	10000	100	0	0	0	0	1535	15,4	10000	100	0	0
25	0,30	1	498	5	535	5,4	481	4,8	9439	94,4	200	2	863	8,6	213	2,1	9091	90,9
		1,01	503	5	496	5	1057	10,6	8902	89	199	2	840	8,4	563	5,6	8356	83,6
		1,02	467	4,7	496	5	2811	28,1	7299	73	201	2	840	8,4	1859	18,6	6426	64,3
		1,03	509	5,1	507	5,1	5303	53	4834	48,3	207	2,1	840	8,4	4092	40,9	3830	38,3
		1,04	472	4,7	473	4,7	7820	78,2	2149	21,5	214	2,1	824	8,2	6804	68	1457	14,6
		1,05	499	5	443	4,4	9137	91,4	669	6,7	242	2,4	788	7,9	8652	86,5	410	4,1
		1,10	467	4,7	478	4,8	9988	99,9	0	0	210	2,1	832	8,3	9982	99,8	0	0

Tablo 8'in Devamı:

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
25	0,60	1	513	5,1	451	4,5	488	4,9	9936	99,4	33	0,3	1174	11,7	32	0,3	9637	96,4
		1,01	501	5	514	5,1	1596	16	9730	97,3	32	0,3	1169	11,7	256	2,6	8984	89,8
		1,02	490	4,9	479	4,8	4446	44,5	8780	87,8	32	0,3	1131	11,3	1322	13,2	6803	68
		1,03	456	4,6	490	4,9	7522	75,2	6360	63,6	36	0,4	1181	11,8	3896	39	3638	36,4
		1,04	477	4,8	470	4,7	9402	94	2541	25,4	32	0,3	1159	11,6	7344	73,4	887	8,9
		1,05	519	5,2	488	4,9	9799	98	1032	10,3	27	0,3	1271	12,7	8655	86,6	271	2,7
		1,10	482	4,8	506	5,1	9990	99,9	0	0	43	0,4	1211	12,1	9990	99,9	0	0
	0,90	1	467	4,7	469	4,7	462	4,6	9993	99,9	0	0	1526	15,3	0	0	9949	99,5
		1,01	467	4,7	488	4,9	4706	47,1	9992	99,9	0	0	1591	15,9	9	0,1	9765	97,7
		1,02	466	4,7	468	4,7	9388	93,9	9983	99,8	0	0	1549	15,5	462	4,6	7903	79
		1,03	485	4,9	498	5	9959	99,6	9637	96,4	0	0	1654	16,5	3443	34,4	2849	28,5
		1,04	478	4,8	465	4,7	9989	99,9	4906	49,1	0	0	1570	15,7	8186	81,9	95	1
		1,05	483	4,8	497	5	9992	99,9	100	10	0	0	1611	16,1	9469	94,7	1	0,01
		1,10	513	5,1	515	5,1	9993	99,9	0	0	0	0	1610	16,1	9989	99,9	0	0

Tablo 8'in Devamı:

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
30	0,30	1	499	5	480	4,8	473	4,7	7780	77,8	204	2	801	8	183	1,8	6916	69,2
		1,01	455	4,6	455	4,6	882	8,8	7114	71,1	193	1,3	774	7,7	433	4,3	6195	62
		1,02	490	4,9	479	4,8	2022	20,2	5726	57,3	224	2,2	831	8,3	1252	12,5	4708	47,1
		1,03	478	4,8	459	4,6	3704	37	3711	37,1	221	2,2	782	7,8	2671	26,7	2822	28,2
		1,04	458	4,6	453	4,5	5833	58,3	1849	18,5	206	2,1	805	8,1	4792	47,9	1234	12,3
		1,05	481	4,8	490	4,9	8141	81,4	447	4,5	215	2,2	823	8,2	7378	73,8	270	2,7
		1,10	462	4,6	502	5	9825	98,3	0	0	203	2	801	8	9788	97,9	0	0
	0,60	1	473	4,7	447	4,5	478	4,8	9237	92,4	36	0,4	1124	11,2	29	0,3	7878	78,8
		1,01	516	5,2	482	4,8	1149	11,5	8822	88,2	45	0,4	1204	12	175	1,8	7093	70,9
		1,02	465	4,7	457	4,6	3180	31,8	7271	72,7	34	0,3	1130	11,3	779	7,8	4808	48,1
		1,03	472	4,7	485	4,9	5508	55,1	4990	49,9	27	0,3	1118	11,2	2229	22,3	2451	24,5
		1,04	486	4,9	465	4,7	7924	79,2	2202	22	30	0,3	1146	11,5	4729	47,3	728	7,3
		1,05	468	4,7	482	4,8	9258	92,6	473	4,7	34	0,3	1186	11,9	7380	73,8	82	0,8
		1,10	463	4,6	475	4,8	9826	98,3	0	0	39	0,4	1182	11,8	9780	97,8	0	0

Tablo 8'in Devamı:

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
30	0,90	1	436	4,4	458	4,6	481	4,8	9851	98,5	0	0	1536	15,4	0	0	9271	92,7
		1,01	454	4,5	460	4,6	3072	30,7	9841	98,4	0	0	1497	15	3	0,03	8398	84
		1,02	486	4,9	494	4,9	7677	76,8	9685	96,8	0	0	1584	15,8	1584	15,8	5116	51,2
		1,03	468	4,7	502	5	9498	95	8647	86,5	0	0	1517	15,2	1278	12,8	1334	13,3
		1,04	446	4,5	460	4,6	9780	97,8	3852	38,5	0	0	1490	14,9	4849	48,5	51	0,5
		1,05	480	4,8	465	4,7	9837	98,4	188	1,9	0	0	1562	15,6	8202	82	0	0
		1,10	464	4,6	459	4,6	9886	98,9	0	0	0	0	1522	15,2	9858	98,6	0	0

Örneklem büyüklüğünün 24, değişen CV, r ve AMR kombinasyonları durumu Tablo 8'e göre değerlendirildiğinde;

Birey içi değişkenlik katsayısının (CV) 15 olması durumunda;

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,30 olduğunda; AMR 1 iken güç FDA ve EMA'da %100 olarak hesaplanmış ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %5, %2.1 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %99.9, 1.02'de %98.1, 1.03'de %81.7, 1.04'de %33.5, 1.05'de %10.1 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %99.9, 1.02'de %96.3, 1.03'de %74.6, 1.04'de %24.6, 1.05'de %6.2 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,60 olduğunda; AMR 1 iken güç FDA ve EMA'da %100 olarak hesaplanmış ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.4, %0.4 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %100, 1.02'de %99.9, 1.03'de %94.7, 1.04'de %44.9, 1.05'de %10 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %100, 1.02'de %99, 1.03'de %80, 1.04'de %19.8, 1.05'de %2.1 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,90 olduğunda; AMR 1 iken güç FDA ve EMA'da %100 olarak hesaplanmış ve I. tip hata durumları ise sırası ile %4.9, %0 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %100, 1.02'de %100, 1.03'de %100, 1.04'de %83.6, 1.05'de %10 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %100, 1.02'de %100, 1.03'de %92.9, 1.04'de %5.5, 1.05'de ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Birey içi değişkenlik katsayısının (CV) 25 olması durumunda;

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,30 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %94.4 iken EMA' da %90.9'dür ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.8, %2.1 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %89, 1.02'de %73, 1.03'de %48.3, 1.04'de %21.5, 1.05'de %6.7, ve 1.1 de ise testin gücü 0'a kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise AMR değeri 1.01'de testin gücü %83.6, 1.02'de %64.3, 1.03'de %38.3, 1.04'de %14.6, 1.05'de %4.1 ve 1.1 de ise testin gücü 0'a kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,60 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %99.4 iken EMA' da %96.4'dür ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.9, %0.3 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %97.3, 1.02'de %87.3, 1.03'de %63.6, 1.04'de %25.4, 1.05'de %10.3 ve 1.1 de ise testin gücü 0'a kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %96.4, 1.01'de %89.8, 1.02'de %68, 1.03'de %36.4, 1.04'de %8.9, 1.05'de %2.7, ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,90 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %99.9 iken EMA' da %99.5'dir ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.6, %0 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %99.9, 1.02'de %99.8, 1.03'de %96.4, 1.04'de %49.1, 1.05'de %10 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %97.7, 1.02'de %79, 1.03'de %28.5, 1.04'de %1, 1.05'de %0.05, ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Birey içi değişkenlik katsayısının (CV) 30 olması durumunda;

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,30 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %77.8 iken EMA' da %69.2'dir ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.7, %1.8 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %71.1, 1.02'de %57.3, 1.03'de %37.1, 1.04'de %18.5, 1.05'de %4.5 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1'de testin gücü %69.2, 1.01'de %62, 1.02'de %47.1, 1.03'de %28.2, 1.04'de %12.3, 1.05'de %2.7 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,60 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %92.4 iken EMA' da %78.8'dir ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.8 %0.3 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücünün %88.2, 1.02'de %72.7, 1.03'de %49.9, 1.04'de %22, 1.05'de %4.7, ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %70.9, 1.02'de %48.1, 1.03'de %24.5, 1.04'de %7.3, 1.05'de %0.8 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,90 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %98.5 iken EMA' da %92.7'dir ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.8, %0 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %98.4, 1.02'de %96.8, 1.03'de %86.5, 1.04'de %38.5, 1.05'de %1.9 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise, AMR değeri 1.01'de testin gücü %84, 1.02'de %51.2, 1.03'de %13.3, 1.04'de %0.5 1.05'de ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Genel olarak örneklem büyüklüğü 24 olduğunda; CV değeri arttıkça FDA'da I. Tip hata değeri azalmakta ve testin gücü ise düşmektedir. EMA'da I. tip hata değerleri değişmemekle beraber testin gücü düşmektedir. Ayrıca CV değeri sabitlendiğinde periyotlar arası korelasyon katsayısı arttıkça FDA'da ve EMA'da testin gücü artmaktadır. Artan AMR değerleri sonucunda testin gücü FDA ve EMA'da düşmektedir ve AMR değeri 1.1 olduğunda testin gücünün sıfır olmaktadır.

Tablo 9: n=32 için değişen CV, Korelasyon ve AMR durumlarına göre EMA ve FDA kriterlerinin Periyot, Sıra, Tedavi için ANOVA tablosu red sayıları ve Biyodeşerlik değerlendirme sonuçları

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyodeşerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyodeşerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
15	0,30	1	463	4,6	482	4,8	517	5,2	9999	100	182	1,8	824	8,2	203	2	9998	100
		1,01	474	4,7	503	5	3088	30,9	9960	99,6	204	2	858	8,6	2012	20,1	9930	99,3
		1,02	502	5	495	5	8235	82,4	8965	89,6	185	1,8	858	8,6	7259	72,6	8558	85,6
		1,03	502	5	509	5,1	9851	98,5	4559	45,6	203	2	848	8,5	3779	37,8	3779	37,8
		1,04	521	5,2	476	4,8	9999	100	480	4,8	208	2,1	813	8,1	9997	100	309	3,1
		1,05	459	4,6	505	5,1	10000	100	37	0,4	187	1,9	839	8,4	10000	100	25	0,3
		1,10	509	5,1	482	4,8	10000	100	0	0	221	2,2	834	8,3	10000	100	0	0
	0,60	1	494	4,9	494	4,9	534	5,3	10000	100	40	0,4	1182	11,8	44	0,4	10000	100
		1,01	493	4,9	494	4,9	4896	49	10000	100	28	0,3	1196	12	1433	14,3	9996	100
		1,02	514	5,1	479	4,8	9598	96	9754	97,5	26	0,3	1167	11,7	7624	76,2	9221	92,2
		1,03	493	4,9	494	4,9	9999	100	5579	55,8	31	0,3	1188	11,9	9915	99,2	3389	33,9
		1,04	523	5,2	478	4,8	10000	100	299	3	32	0,3	1165	11,7	10000	100	71	0,7
		1,05	502	5	486	4,9	10000	100	5	0,1	26	0,3	1209	12,1	10000	100	2	0,02
		1,10	499	5	460	4,6	10000	100	0	0	23	0,2	1178	11,8	10000	100	0	0

Tablo 9'un Devamı:

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
15	0,90	1	495	5	501	5	474	4,7	10000	100	0	0	1482	14,8	0	0	10000	100
		1,01	503	5	507	5,1	9688	96,9	10000	100	0	0	1557	15,6	387	3,9	10000	100
		1,02	450	4,5	523	5,2	10000	100	10000	100	0	0	1597	16	8809	88,1	9953	99,5
		1,03	547	5,5	492	4,9	10000	100	8951	89,5	0	0	1523	15,2	10000	100	2248	22,5
		1,04	512	5,1	494	4,9	10000	100	19	0,2	0	0	1596	16	10000	100	0	0
		1,05	527	5,3	476	4,8	10000	100	0	0	0	0	1555	15,6	10000	100	0	0
		1,10	502	5	453	4,5	10000	100	0	0	0	0	1521	15,2	10000	100	0	0
25	0,30	1	483	4,8	513	5,1	458	4,6	9397	94	217	2,2	863	8,6	203	2	9102	91
		1,01	506	5,1	475	4,8	1367	13,7	8507	85,1	218	2,2	822	8,2	749	7,5	8012	80,1
		1,02	484	4,8	505	5,1	3734	37,3	6065	60,7	198	2	855	8,6	2531	25,3	5341	53,4
		1,03	461	4,6	466	4,7	6559	65,6	3134	31,3	177	1,8	812	8,1	5293	52,9	2540	25,4
		1,04	491	4,9	504	5	8861	88,6	868	8,7	192	1,9	842	8,4	8193	81,9	620	6,2
		1,05	467	4,7	483	4,8	9556	95,6	260	2,6	198	2	830	8,3	9209	92,1	165	1,7
		1,10	535	5,4	441	4,4	9993	99,9	0	0	234	2,3	810	8,1	9993	99,9	0	0

Tablo 9'un Devamı:

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
25	0,60	1	495	5	513	5,1	477	4,8	9911	99,1	44	0,4	1256	12,6	30	0,3	9683	96,8
		1,01	490	4,9	493	4,9	1897	19	9525	95,3	25	0,3	1163	11,6	291	2,9	8757	87,6
		1,02	510	5,1	498	5	5586	55,9	7469	74,7	22	0,2	1189	11,9	1971	19,7	5499	55
		1,03	488	4,9	505	5,1	8680	86,8	3658	36,6	36	0,4	1228	12,3	5426	54,3	1869	18,7
		1,04	500	5	439	4,4	9813	98,1	675	6,8	29	0,3	1148	11,5	8657	86,6	213	2,1
		1,05	491	4,9	482	4,8	9945	99,5	127	1,3	27	0,3	1245	12,5	9571	95,7	26	0,3
		1,10	459	4,6	456	4,6	9990	99,9	0	0	45	0,4	1129	11,3	9990	99,9	0	0
	0,90	1	511	5,1	485	4,9	490	4,9	9990	99,9	0	0	1579	15,8	0	0	9973	99,7
		1,01	461	4,6	451	4,5	5713	57,1	9987	99,9	0	0	1542	15,4	10	0,1	9760	97,6
		1,02	482	4,8	473	4,7	9794	97,9	9858	98,6	0	0	1512	15,1	918	9,2	6079	60,8
		1,03	472	4,7	485	4,9	9977	99,8	5983	59,8	0	0	1564	15,6	5759	57,6	476	4,8
		1,04	498	5	476	4,8	9991	99,9	200	2	0	0	1472	14,7	9509	95,1	0	0
		1,05	513	5,1	455	4,6	9993	99,9	1	0,01	0	0	1493	14,9	9897	99	0	0
		1,10	476	4,8	472	4,7	9989	99,9	0	0	0	0	1556	15,6	9989	99,9	0	0

Tablo 9'un Devamı:

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
30	0,30	1	469	4,7	469	4,7	460	4,6	7883	78,8	212	2,1	773	7,7	182	1,8	7177	71,8
		1,01	519	5,2	451	4,5	987	9,9	6965	69,7	196	2	775	7,8	521	5,2	6244	62,4
		1,02	462	4,6	491	4,9	2459	24,6	4926	49,3	190	1,9	831	8,2	1587	15,7	4165	41,2
		1,03	478	4,8	469	4,7	4665	46,7	2718	27,2	216	2,2	781	7,8	3418	34,2	2104	21
		1,04	477	4,8	492	4,9	7047	70,5	970	9,7	198	2	841	8,4	5988	59,9	674	6,7
		1,05	498	5	465	4,7	8767	87,7	195	2	215	2,2	803	8	8137	81,4	110	1,1
		1,10	504	5	430	4,3	9812	98,1	0	0	218	2,2	734	7,3	9802	98	0	0
	0,60	1	471	4,7	468	4,7	456	4,6	9120	91,2	32	0,3	1114	11,1	27	0,3	8160	81,6
		1,01	481	4,8	446	4,5	1373	13,7	8392	83,9	34	0,3	1119	11,2	188	1,9	6943	69,4
		1,02	538	5,4	460	4,6	3770	37,7	6110	61,1	37	0,4	1157	11,6	1034	10,3	4137	41,4
		1,03	453	4,5	475	4,8	6673	66,7	3140	31,4	34	0,3	1181	11,8	3173	31,7	1624	16,2
		1,04	511	5,1	493	4,9	8734	87,3	849	8,5	26	0,3	1186	11,9	6228	62,3	287	2,9
		1,05	481	4,8	471	4,7	9571	95,7	84	0,8	32	0,3	1156	11,6	8590	85,9	11	0,1
		1,10	468	4,7	453	4,5	9802	98	0	0	26	0,3	1110	11,1	9795	98	0	0

Tablo 9'un Devamı:

			FDA								EMA							
			Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik		Periyot		Sıra		Tedavi		Biyoeşdeğerlik	
CV	r	AMR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
30	0,90	1	487	4,9	484	4,8	491	4,9	9830	98,3	0	0	1503	15	0	0	9530	95,3
		1,01	489	4,9	453	4,5	3942	39,4	9769	97,7	0	0	1516	15,2	2	0,02	8328	83,3
		1,02	453	4,5	476	4,8	8599	86	9142	91,4	0	0	1529	15,3	256	2,6	3702	37
		1,03	457	4,6	450	4,5	9701	97	5007	50,1	0	0	1504	05	2483	24,8	360	3,6
		1,04	481	4,8	454	4,5	9802	98	354	3,5	0	0	1501	15	7026	70,3	1	0,01
		1,05	465	4,7	447	4,5	9855	98,6	1	0,01	0	0	1548	15,5	9303	93	0	0
		1,10	481	4,8	489	4,9	9854	98,5	0	0	0	0	1543	15,4	9844	98,4	0	0

Örneklem büyüklüğünün 32, değişen CV, r ve AMR kombinasyonları durumu Tablo 9'a göre değerlendirildiğinde;

Birey içi değişkenlik katsayısının (CV) 15 olması durumunda;

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,30 olduğunda; AMR 1 iken güç FDA ve EMA'da %100 olarak hesaplanmış ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %5.2, %2 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %99.6, 1.02'de %86.6, 1.03'de %45.6, 1.04'de %4.8, 1.05'de %0.4 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise AMR değeri 1.01'de testin gücü %99.3, 1.02'de %85.6, 1.03'de %37.8, 1.04'de %3.1, 1.05'de %0.3 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,60 olduğunda; AMR 1 iken güç FDA ve EMA'da %100 olarak hesaplanmış ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %5.3, %0.4 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %100, 1.02'de %97.5, 1.03'de %55.8, 1.04'de %3, 1.05'de %0.1 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise AMR değeri 1.01'de testin gücü %100, 1.02'de %92.2, 1.03'de %33.9, 1.04'de %0.7, 1.05'de %0.02 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,90 olduğunda; AMR 1 iken güç FDA ve EMA'da %100 olarak hesaplanmış ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.7, %0 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %100, 1.02'de %100, 1.03'de %89.5, 1.04'de %0.2, 1.05'de ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise AMR değeri 1.01'de testin gücü %100, 1.02'de %99.5, 1.03'de %22.5, 1.04'de 1.05'de ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Birey içi değişkenlik katsayısının (CV) 25 olması durumunda;

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,30 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %94 iken EMA' da %91'dür ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.6, %2 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %85.1, 1.02'de %60.7, 1.03'de %31.3, 1.04'de %8.7, 1.05'de %2.6, ve 1.1 de ise testin gücü 0'a kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise AMR değeri 1.01'de testin gücü %80.1, 1.02'de %53.4, 1.03'de %25.4, 1.04'de %6.2, 1.05'de %1.7 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,60 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %99.1 iken EMA' da %96.8'dir ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.8, %0.3 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü %95.3, 1.02'de %74.7, 1.03'de %36.6, 1.04'de %6.8, 1.05'de %91.3 ve 1.1 de ise testin gücünün 0'a kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise AMR değeri 1.01'de testin gücü %87.6, 1.02'de %55, 1.03'de %18.7, 1.04'de %2.1, 1.05'de %0.3 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,90 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç %99.9 iken EMA' da %99.7'dir ve I. Tip hata durumları ise sırası ile % 4.9, %0 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü % 99.9, 1.02'de % 98.6, 1.03'de % 59.8, 1.04'de %2, 1.05'de %0.01 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise AMR değeri 1.01'de testin gücünün % 97.6, 1.02'de % 60.8, 1.03'de % 4.8, 1.04'de 1.05'de ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Birey içi değişkenlik katsayısının (CV) 30 olması durumunda;

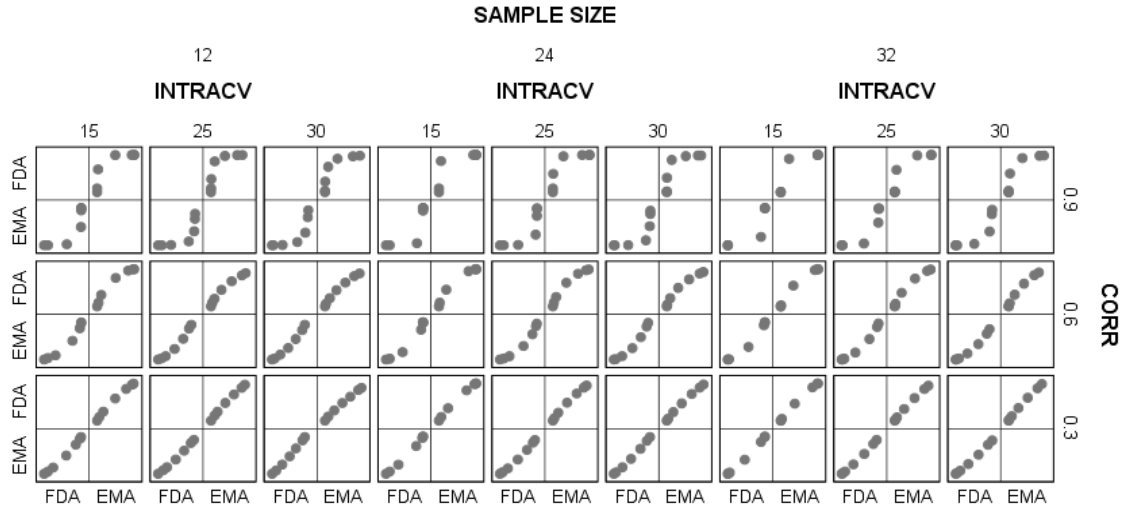
Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,30 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç % 78.8 iken EMA' da % 71.8'dür ve I. Tip hata durumları ise sırası ile % 4.6, % 1.8 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü % 69.7, 1.02'de % 49.3, 1.03'de % 27.2, 1.04'de % 9.7, 1.05'de %2 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise AMR değeri 1.01'de testin gücü % 62.4, 1.02'de % 41.2, 1.03'de % 21, 1.04'de % 6.7, 1.05'de % 1.1 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,60 olduğunda; AMR 1 iken FDA 'da güç % 91.2 iken EMA' da % 81.6'dır ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.6, %0.3 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü % 83.9, 1.02'de % 61.1, 1.03'de % 31.4, 1.04'de % 8.5, 1.05'de % 0.8 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise AMR değeri 1.01'de testin gücü %69.4, 1.02'de %41.4, 1.03'de %16.2, 1.04'de %2.9, 1.05'de %0.1 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

Periyotlar arası korelasyon katsayısı 0,90 olduğunda; AMR değeri 1 iken FDA 'da güç %98.3 iken EMA' da %95.3'dür ve I. Tip hata durumları ise sırası ile %4.9, %0 olduğu belirlenmiştir. FDA'da AMR değeri 1.01'de testin gücü % 97.7, 1.02'de % 91.4, 1.03'de % 50.1, 1.04'de % 3.5, 1.05'de % 0.01 ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşmüştür. Bu EMA'da değerlendirildiğinde ise AMR değeri 1.01'de testin gücü % 83.3, 1.02'de % 37, 1.03'de % 3.6, 1.04'de % 0.01, 1.05'de ve 1.1 de ise testin gücü sıfıra kadar düşüğü görülmektedir.

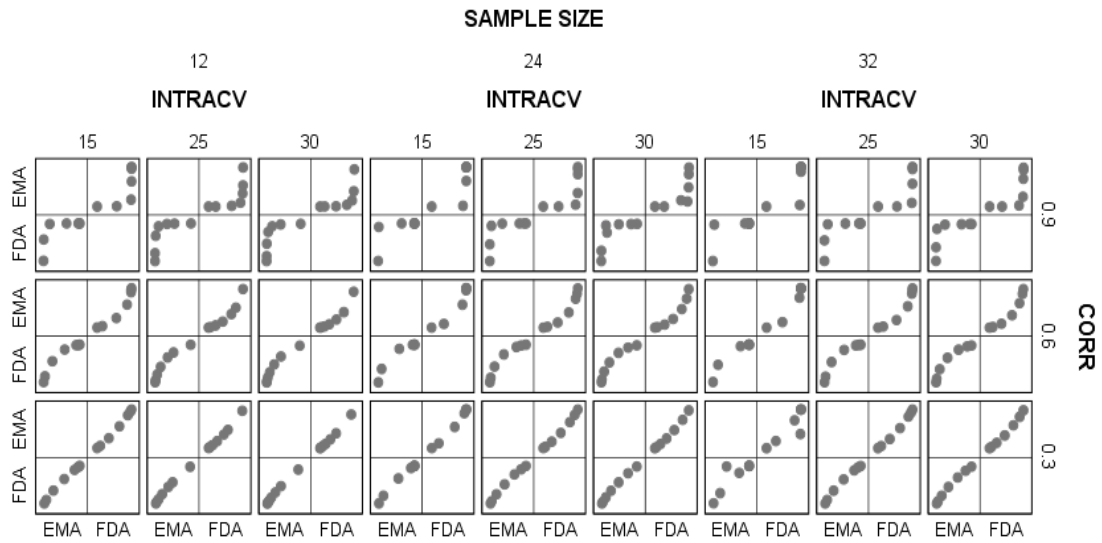
Genel olarak örneklem büyüklüğü 32 olduğunda; CV değeri arttıkça FDA'da I. Tip hata değeri azalmakta ve testin gücü ise düşmektedir. EMA'da I. Tip hata değerleri değişmemekle beraber testin gücü düşmektedir. Ayrıca CV değeri sabitlendiğinde periyotlar arası korelasyon katsayısı arttıkça FDA'da ve EMA'da testin gücü artmaktadır. Artan AMR değerleri sonucunda testin gücü FDA ve EMA'da düşmektedir ve AMR değeri 1.1 olduğunda testin gücü sıfır olmaktadır.

Şekil 3.1. Farklı CV, r, n durumlarında AMR kombinasyonlarında FDA ve EMA kriterlerine göre Güç izlenimi



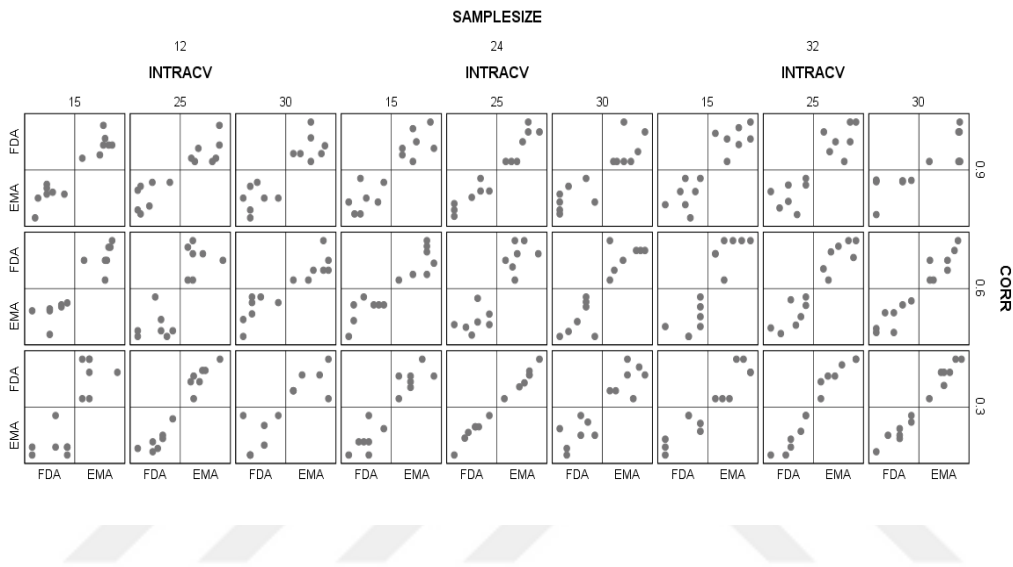
Şekil 3.1’de görüldüğü üzere, Farklı CV, r, n olduğunda, AMR değeri 1.1’den 1’e doğru azaldığı kombinasyonlarda FDA ve EMA arasındaki güç ilişki durumu değerlendirildiğinde; periyotlar arası ilişki (r) 0.30 olduğunda anlamlı ve doğrusal bir ilişki söz konusu olduğu tespit edilmiştir. Yani FDA kriterine göre Güç artarken, FDA kriterlerine göre de artmakta olduğu izlenmiştir.

Şekil 3.2. Farklı CV, r, n durumlarında AMR kombinasyonlarında FDA ve EMA kriterlerine göre I. Tip hata izlenimi



Şekil 3.2'de görüldüğü üzere, Farklı CV, r, n olduğunda, AMR 1.1'den 1'e doğru azaldığı oran kombinasyonlarında FDA ve EMA Arasında Tip I hata bakımından ilişki durumu değerlendirildiğine; periyotlar arası ilişki (r) 0.30 olduğunda anlamlı ve doğrusal bir ilişki söz konusu olduğu tespit edilmiştir. Yani FDA kriterine göre Tip I hata oranı artarken, FDA kriterlerine göre de artmakta olduğu izlenmiştir.

Şekil 3.3. Farklı CV, r, n durumlarında AMR kombinasyonlarında FDA ve EMA kriterlerine göre Aktarılmış Etki (Carry Over) izlenimi



Şekil 3.3'de görüldüğü üzere, Farklı CV, r, n olduğunda, AMR'nin 1.1'den 1'e doğru azaldığı oran kombinasyonlarında FDA ve EMA arasında aktarılmış etki uyum değerlendirildiğinde; gerekli olan örneklem büyüklüğü doğru belirlendiğine, yani CV 15 iken n=12, CV 25 iken n= 24 ve CV 30 iken n= 32 gönüllü ile çalışma sürdürüldüğünde, EMA ve FDA'da aktarılmış etki uyumu bakımından bir farklılık gözlenmediği tespit edilmiştir.

Çapraz Geçişli Deneme Düzenlerinde, Biyodeşdeğerlik kararına varılırken, kurulan hipotezler TOST (iki tek yönlü t test) ve ANOVA modelleriyle analiz edilmektedir. Kurulan bu hipotezlerde TOST test istatistiği Biyodeşdeğerliğin test edilmesinde kullanılırken, Varyans Analizi ise hem Biyodeşdeğerliğin test edilmesinde hem de kullanılan tedavilerin etki farklılıklarını test etmede kullanılır.

İki tek yönlü t test (TOST) istatistiği %90 güven aralığı sınırlarına dayanarak hesaplanmaktadır. Güven aralığı sınırları hesaplamada, Genel Grup içi Hataları (MSE) etkilidir. Grup içi hataların ANOVA modelinde sıralara atanacak olan gönüllülerin, iki farklı etki (sabit, rasgele) üzerinden hesaplanmasından dolayı, farklı MSE değerleri elde edilmektedir ve dolayısıyla farklı güven sınırlarına neden olacaktır. Bu farklılıktan dolayı Varyans analizinde tedavi etki farklılıkları da Biyodeşdeğerliğin sınanmasında önemliliği artmaktadır.

EMA kriterine göre ANOVA modelinde sabit etkili model kullanmakta iken FDA kriterine göre ise rasgele etkili model kullanmaktadır. Varyans Analizinde aktarılmış etki (Carry Over) önemlidir. Bu etkiyi FDA kriteri göz ardı etmez iken, EMA kriteri bu etkiyi göz ardı edebilmektedir. Yapılan simülasyon çalışmasında Periyotlar arası ilişki seviyesi arttıkça aktarılmış etkisinin arttığı Tablo 7,8,9 'da gözlenmiştir. Literatürde FDA kriterini doğrularken, EMA kriterinin karıştırmı savunan çalışma, taşınan etkilerin önemini, farklı dönemlerde elde edilen gözlemler arasındaki korelasyonların büyüklüğünün önemsenmesi gerektiğini açıklamaktadır [14].



5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Ülkemizde biyoeşdeğerlik dosyaları bakanlık tarafından incelenmekte olup hem FDA hem EMA kuralları kabul edilmekte ve yeni yayınlanacak kılavuzda ANOVA modelinde EMA gibi sabit (fixed) model kullanan deney sonuçlarını mı yoksa FDA gibi rasgele (Random) model kullanan sonuçların mı kabul edilmesi gerektiği tartışılmaktadır. Bu sorudan yola çıkarak yapılan simülasyon çalışmasında çalışmanın tasarlandığı modeller üzerinden biyoeşdeğerliği etkilediği düşünülen değişen; n, CV, r ve AMR durumlarına göre sonuçlar değerlendirilmiştir.

Gerekli örneklem büyüklüğü etkisi incelendiğinde; FDA ve EMA'nın kendi içlerinde I. tip hatanın değişmediği gözlenmektedir. Başka bir değerlendirmeye de tüketici risk oranını savunan EMA ve üretici risk oranını savunan FDA'da I. Tip hata değişmemektedir. Test ilacın referans ilaca eşdeğerliğini sınamak için kurulan hipotezden yola çıkarak yapılan, II. tip hatanın, FDA ve EMA'nın kendi içlerinde düşerek, testin gücünü %100'e kadar maksimize etmektedir. Gerekli örneklem büyüklüğü artışına karşın; artan CV katsayısı testin gücünü düşürmekte, artan r değeri ise testin gücünü çalışılması gereken örneklem büyüklüğü ile paralel olarak arttırmaktadır. Artan AMR değerine göre de testin gücünü artırmaktadır.

Birey-içi değişkenlik katsayısı artış etkisine bakıldığında, I. tip hatanın azaldığı gözlemlenirken, FDA 'da bu hata %5'lere düşerken, EMA'da %0'a kadar düşmektedir, II. tip hatanın ise FDA ve EMA'nın kendi içlerinde artarak, testin gücünü düşürdüğü gözlenmiştir. Birey-içi değişkenlik katsayısı artışına karşı, örneklem büyüklüğünün ve periyotlar arası korelasyon katsayısının artışına bağlı olarak testin gücü artmakta, AMR artışına bağlı olarak da azalmaktadır.

Artan periyotlar arası korelasyon katsayısı etkisi için, I. tip hatanın azaldığı gözlemlenirken, FDA bu hata %5'lere düşerken, EMA'da ise %0'a kadar düşmektedir, II. tip hatanın ise FDA ve EMA'nın kendi içlerinde azalarak, testin gücünü artırdığı söylenebilir. Periyotlar arası korelasyon katsayısının artmasına karşın, örneklem büyüklüğü arttıkça testin gücü artmakta iken cv değerindeki ve AMR oranındaki artışa göre de testin gücü azalmaktadır.

Korelasyon katsayısının artması ile örneklem büyüklüğünün artması durumları, I. Tip hata ve testin gücü bakımından benzer sonuçları vermektedir.

Artan AMR oran katsayısı etkisine bakıldığında; I. tip hatanın arttığı gözlemlenirken, FDA bu hatanın en fazla olabilecek %100'lere kadar artar iken bu durum EMA'da da aynı %100'e kadar çıkmaktadır. II. tip hatanın ise FDA ve EMA'nın kendi içlerinde azalarak, testin gücünü artırdığı gözlenmiştir. AMR oranının artışına karşın; örneklem büyüklüğü arttıkça testin gücü artırmakta iken, cv değeri artışına göre testin gücünü düşürmekte ve periyotlar arası korelasyon katsayısı artışına göre de testin gücü artmaktadır.

Taşınan etkilerin önemini, periyotlar arasındaki korelasyon katsayısı büyüklüğünün önemsenmesi gerektiği konusu incelendiğinde, periyotlar arası ilişki katsayısı arttıkça, Carry Over etkisinin de arttığı gözlenmiştir. Periyotlar arası ilişki katsayısının artması, testin gücünü

arttırmakla beraber, carry-over etkiyi de arttırmaktadır. Diğer bir açıdan bakıldığında ise, gerekli örneklem büyüklüğü artışı, periyotlar arası korelasyon katsayısının artışı ile doğru orantılı olarak testin gücünü arttırdığı da açıkça görülmektedir.

ANOVA tekniği ile FDA ve EMA modellerine göre, sıra (Carry Over) etkisinin sebep olduğu hatanın genel grup içi hatada (MSE) mı yoksa sıralara rasgele atanan gönüllülerin neden olduğu hatada (Subject(Sequance)) mı yer alması gerektiği sorusuna yanıt olarak, Biyoeşdeğerlik durumları ve uygulanan tedavilerin (ilaçların) etki eşitliği bakımından değerlendirilmesi yapılmıştır.

Sonuç olarak; FDA ve EMA kriterleri farkı değerlendirildiğinde, I. Tip hata bakımından yani biyoeşdeğer olmayan ilaçların test sonucunda yanlışlıkla biyoeşdeğer denmesi olasılığı EMA'da %2.5'lerde iken FDA'da %5'lerde olduğu görülmüştür. Bu durumda EMA tüketici (ilaç kullananlar) riskini düşürmekte iken üretici (ilaç firmaları) riskini arttırmaktadır. FDA ise bu durumun tam tersi olarak üretici (ilaç firmaları) riskini azaltmakta, tüketici (ilaç kullananlar) riskini ise arttırmakta olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

- [1]. Journal, K.V., Kocatepe veteriner dergisi. 2015, 8, 85–94.
- [2]. U.S. Food and Drug Administration, Guidance for industry: bioequivalence guidance. *Cvm* 2006, (Cvm), 1–28.
- [3]. Bioequivalence, E., Guidance for industry establishing bioequivalence guidance for industry statistical approaches to. 2001, (January), .
- [4]. Çaparlar, C.Ö.; ve Dönmez, A., What is scientific research and how can it be done? *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi* 2016, 44, (4), 212–218.
- [5]. Shen, M.; Russek-cohen, E.; ve Slud, E. V, Exact calculation of power and sample size in bioequivalence studies using two one-sided tests \square 3 . exact power function and the joint probability density function of t 1. 2014, .
- [6]. Zealand, N., What is bioavailability and bioequivalence ? .
- [7]. Rani, S.; Pargal, A.; ve Patel, B. V, Bioequivalence: an overview of statistical concepts. *Indian Journal of Pharmacology* 2004, 36, (4), 209–216.
- [8]. Ergun Karaağaoğlu H.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı .
- [9]. Halliwell, L.J., The lognormal random multivariate. 2015, 1–5.
- [10]. Mavuto Nyathi, B.; ve Renette Krommenhoek, S., Statistical analysis of bioequivalence studies school of statistics and actuarial science. 2016, (October), .
- [11]. Manuscript, A., NIH public access. 2015, 6, (4), 304–312.
- [12]. Chow, S.; ve Wang, H., On sample size calculation in bioequivalence trials. 2001, 28, (2), 155–169.
- [13]. Analysis, E.-M.; ve Area, V., G l o d b . .
- [14]. Laird, N.A.N.M., AN analysis of two-period crossover designs with carry-over effects. 1992, 11, 1967–1979.
- [15]. Studies, C.B.; ve Journal, I., APPLICATION of statistics in 2x2 crossover bioequivalence studies. 2015, 3, (9), 54–60.
- [16]. Schütz, H., Basic designs for bioequivalence studies to bear in remembrance ... 2015, (November), .
- [17]. Hsuan, F.C., ANOVA estimating treatment means in a mixed-effect studies model for bioequivalence. 1993, (September), 703–713.
- [18]. GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES SAMPLE SIZE DETERMINATION IN BIOEQUIVALENCE STUDIES UNDER 2x2 SAMPLE SIZE DETERMINATION IN BIOEQUIVALENCE STUDIES UNDER 2x2 CROSSOVER DESIGN 2012, .
- [19]. Verbeeck, R.K.; ve Musuamba, F.T., The revised 2010 ema guideline for the investigation of bioequivalence for immediate release oral formulations with systemic action. 2012, 15, (3),

376–388.

[20]. Gürler, S., Türkiye sağlık bakanlığı yönetmeliği ile fda kılavuzunun biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının istatistiksel değerlendirmelerine karşılaştırılması bir bakış. 2008, 715–720.

[21]. Potvin, D.; Diliberti, C.E.; Hauck, W.W.; Parr, A.F.; Schuirmann, D.J.; ve Smith, R.A., Sequential design approaches for bioequivalence studies with crossover designs z. 2007, .

[22]. Christensen, E., Methodology of superiority vs . equivalence trials and non-inferiority trials. 2007, 46, 947–954.

[23]. Juneja, A.; Aggarwal, A.R.; Adhikari, T.; ve Pandey, A., Testing of hypothesis in equivalence and non inferiority trials-a concept. 2016, 10, (4), 4–6.

[24]. Sedgwick, P., Equivalence trials. 2013, 184, (January), 10–11.

[25]. Skaff, P.J.A.; Sloan, J.A.; ve Clinic, M., Design and analysis of equivalence clinical trials via the sas ® system. 1993, .

[26]. Testing, M.H.; ve Rate, F.D., Type i and type ii errors understanding type i and type ii errors.

[27]. Julious, S.A., TUTORIAL in biostatistics sample sizes for clinical trials with normal data. 2004, 1986, (October 2003), 1921–1986.

[28]. Mohsen, M.A., A note on the calculation of intrasubject coef fi cient of variation in bioequivalence trails. 2010, 2, (4), 75–78.

[29]. H, Dieter.,Steinijans,V. Ve Pigeot I. (2007). Bioequivalence Studies in Drug Development_ Methods and Applications. England: Statistics in Practice.

[30].Yalçınkaya, A. , (2012). Çapraz Geçişli Tasarım ve Uygulamaları. Ankara Üniversitesi. Ankara.

[31]. J.Bayron, Kenward, M. (2015).Design and Analysis of Cross-Over Trials. U.S.: Statistics in Practice.

[32].Boton, S.,Bon, C. (2009). Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications. Revised and Expanded.

[33]. Chow, C., Liu, J. (2008). Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. Chapman & Hall Crc Biostatistics Series.

EKLER

Ek 1: Tez Çalışmasında Simülasyonu Yapılan Excel Makro Yazılımı ile R kodunun veri setine uygulanması ile elde edilen çıktılar

Tablo 1. AUCL Veri Seti

Sıra	Subject	I. Periyod	II. Periyod
TR	1	126,73	198,14
TR	2	190,55	195,38
TR	6	134	128,72
TR	8	157,82	132,05
TR	9	163,2	113,48
TR	11	71,654	182,3
TR	14	73,128	112,76
TR	17	123,33	357,52
TR	18	89,485	153,36
TR	20	195,32	106,45
TR	22	47,72	86,579
TR	24	153,73	68,526
TR	25	143,14	188,73
TR	26	136,2	97,643
TR	30	76,706	96,183
TR	32	128,18	128,93
TR	33	179,63	183,94
TR	35	179,1	175,37
TR	38	100,11	114,57
TR	41	110,61	207,55
TR	42	116,78	241,98
TR	44	90,073	205,36
TR	46	172,76	212,27
TR	48	61,447	53,837
TR	49	375,84	184,01
TR	50	110,18	145,71
RT	3	131,54	110,38
RT	4	91,088	139,6

RT	5	106,08	138,13
RT	7	136,34	104,14
RT	10	186,78	98,046
RT	12	104,1	95,221
RT	13	113,48	107,81
RT	15	249,6	142,35
RT	16	206,69	129,63
RT	19	246,62	245,38
RT	21	59,593	70,489
RT	23	93,812	79,213
RT	27	157,51	208,21
RT	28	189,41	131,04
RT	29	166,51	81,01
RT	31	268,08	203,66
RT	34	300,73	239,17
RT	36	127,17	76,653
RT	37	102,65	131,22
RT	39	125,68	109,04
RT	40	93,327	142,84
RT	43	46,216	85,348
RT	45	231,88	211,94
RT	47	149,34	163,19
RT	51	171,45	215,08
RT	52	137,05	125,86

Tablo 2. Cmax Veri Seti

Sıra	Subject	I. Periyod	II. Periyod
TR	1	8,471	14,33
TR	2	13,785	13,24
TR	6	11,337	9,366
TR	8	12,334	10,453
TR	9	9,383	7,936
TR	11	5,674	16,6
TR	14	5,69	8,027
TR	17	8,581	26,517
TR	18	8,172	13,675
TR	20	12,038	5,803
TR	22	5,05	6,3
TR	24	11,158	7,698
TR	25	8,246	11,573
TR	26	13,627	8,432
TR	30	6,721	6,088
TR	32	10,975	9,14
TR	33	9,037	9,567
TR	35	14,401	13,563
TR	38	7,468	6,938
TR	41	8,388	14,588
TR	42	9,734	12,475
TR	44	9,412	15,216
TR	48	3,789	5,178
TR	49	24,569	13,522
TR	50	8,704	11,372
TR	46	12,414	17,086
RT	3	8,264	7,303
RT	4	5,265	7,578
RT	5	6,005	7,956
RT	7	10,884	9,225
RT	10	11,607	8,008
RT	12	7,531	6,673

RT	13	8,949	6,826
RT	15	16,932	9,881
RT	16	16,539	9,325
RT	19	19,426	19,316
RT	21	7,582	5,441
RT	23	5,329	5,094
RT	27	8,967	13,653
RT	28	17,185	9,636
RT	29	11,899	6,061
RT	31	18,829	18,496
RT	34	18,246	17,868
RT	36	11,195	9,433
RT	37	21,594	12,766
RT	39	9,648	7,723
RT	40	5,715	9,872
RT	43	6,062	6,369
RT	45	14,184	13,904
RT	47	9,552	15,98
RT	51	10,355	16,156
RT	52	11,739	7,84

Descriptive Statistics

N = 52			
TEST			
Parameter / Statistics	Mean	Std. Deviation	Minimum-Maximum
lnCmax	2.244	0.383	1.332-3.201
lnAUCL	4.836	0.399	3.865-5.929
REFERENCE			
lnCmax	2.355	0.408	1.644-3.278
lnAUCL	4.957	0.432	3.833-5.879

(Multi)

Mean of T/R

N = 52			
Parameter / Statistics	Mean of T/R	MSE	90%CI
lnCmax	0.952745	0,0833	0,83-0,96
lnAUCL	0.975616	0,0909	0,82-0,96

(Multi)

Summary of ANOVA Results of the Pharmacokinetic Parameters

Parameter / Statistics	Sequence	Formulation	Period	Intra-subject CV%
lnCmax	0.8602	0.0549	0.8217	29,48
lnAUCL	0.9342	0.0463	0.5050	30,86

Table3.Summary of ANOVA Results of the Pharmacokinetic Parameters : Multi lnAUCL

Variation Source	Df	Sum of Squares	Squares Mean	F	F tablo	P
Sequence	1	0,00180	0,00180	0,00689	4,034309707	0,9342
Formulation	1	0,3799	0,3799	4,18	4,034309707	0,0463
Period	1	0,0410	0,0410	0,45	4,034309707	0,5050
Subject (Sequence)	50	13,065	0,2613	2,8730277	1,599495467	0,0001
İntra subject	50	4,54754	0,09095			
Total	103	18,03542				
İntra-subject CV%	30,86					

Table 4.Summary of ANOVA Results of the Pharmacokinetic Parameters : Multi lnCmax

Variation Source	Df	Sum of Squares	Squares Mean	F	F tablo	P
Sequence	1	0,00738	0,00738	0,03134	4,034309707	0,8602
Formulation	1	0,3219	0,3219	3,86	4,034309707	0,0549
Period	1	0,0043	0,0043	0,05	4,034309707	0,8217
Subject (Sequence)	50	11,783	0,2357	2,8281208	1,599495467	0,0002
İntra subject	50	4,16642	0,08333			
Total	103	16,28317				
İntra-subject CV%	29,48					

InAUCL R code

HP

Tue Dec 04 19:06:47 2018

```
T1 <- c(126.73, 190.55, 134, 157.82, 163.2, 71.654, 73.128, 123.33, 89.485, 195.32, 47.72, 15
3.73, 143.14, 136.2, 76.706, 128.18, 179.63, 179.1, 100.11, 110.61, 116.78, 90.073, 172.76, 61.4
47, 375.84, 110.18)
T2 <- c(110.38, 139.6, 138.13, 104.14, 98.046, 95.221, 107.81, 142.35, 129.63, 245.38, 70.489, 7
9.213, 208.21, 131.04, 81.01, 203.66, 239.17, 76.653, 131.22, 109.04, 142.84, 85.348, 211.94, 16
3.19, 215.08, 125.86)
R1 <- c(131.54, 91.088, 106.08, 136.34, 186.78, 104.1, 113.48, 249.6, 206.69, 246.62, 59.593, 9
3.812, 157.51, 189.41, 166.51, 268.08, 300.73, 127.17, 102.65, 125.68, 93.327, 46.216, 231.88, 1
49.34, 171.45, 137.05)
R2 <- c(198.14, 195.38, 128.72, 132.05, 113.48, 182.3, 112.76, 357.52, 153.36, 106.45, 86.579, 6
8.526, 188.73, 97.643, 96.183, 128.93, 183.94, 175.37, 114.57, 207.55, 241.98, 205.36, 212.27, 5
3.837, 184.01, 145.71)

RT <- log(R1)-log(T2)
TR <- log(R2)-log(T1)
n1 <- length(RT)
n1

## [1] 26

mRT <- mean(RT)
vRT <- var(RT)
n2 <- length(TR)
n2

## [1] 26

mTR <- mean(TR)
vTR <- var(TR)
mD <- mean(log(c(T1,T2)))-mean(log(c(R1,R2)))
mD

## [1] -0.1208749
```

```

Tmean<-mean(log(c(T1,T2)))
Rmean<-mean(log(c(R1,R2)))
Tmean

## [1] 4.836292

Rmean

## [1] 4.957167

gmr<- Tmean/Rmean
gmr

## [1] 0.9756161

MSE <- (((n1-1)*vRT+(n2-1)*vTR)/(n1+n2-2))/2
MSE

## [1] 0.09095071

alpha <- 0.10
lo <- mD - qt(1-alpha,n1+n2-2)*sqrt(MSE)*sqrt((1/(2*n1)+1/(2*n2)))
hi <- mD +qt(1-alpha,n1+n2-2)*sqrt(MSE)*sqrt((1/(2*n1)+1/(2*n2)))
result <- paste(paste("Back transformed (raw data scale)", "\n Point estimate", round(100*exp
(mD), digits=2), "%\n"), paste("90 % confidence interval:"), paste(round(100*exp(lo), digits=2)
, "-"), paste(round(100*exp(hi), digits=2), "%\n", paste("CVintra:", round(100*sqrt(exp(MSE)-
1), digits=2), "%\n")))

result

## [1] "Back transformed (raw data scale) \n Point estimate 88.61 %\n 90 % confidence interv
al: 82.06 - 95.69 %\n CVintra: 30.86 %\n"

```

LnCmax R code

HP

Wed Dec 05 09:41:23 2018

```
T1 <- c(8.471, 13.785, 11.337, 12.334, 9.383, 5.674, 5.69, 8.581, 8.172, 12.038, 5.05, 11.158,
8.246, 13.627, 6.721, 10.975, 9.037, 14.401, 7.468, 8.388, 9.734, 9.412, 3.789, 24.569, 8.704,
12.414)
T2 <- c(7.303, 7.578, 7.956, 9.225, 8.008, 6.673, 6.826, 9.881, 9.325, 19.316, 5.441, 5.094, 1
3.653, 9.636, 6.061, 18.496, 17.868, 9.433, 12.766, 7.723, 9.872, 6.369, 13.904, 15.98, 16.156
, 7.84)
R1 <- c(8.264, 5.265, 6.005, 10.884, 11.607, 7.531, 8.949, 16.932, 16.539, 19.426, 7.582, 5.32
9, 8.967, 17.185, 11.899, 18.829, 18.246, 11.195, 21.594, 9.648, 5.715, 6.062, 14.184, 9.552, 1
0.355, 11.739)
R2 <- c(14.33, 13.24, 9.366, 10.453, 7.936, 16.6, 8.027, 26.517, 13.675, 5.803, 6.3, 7.698, 1
1.573, 8.432, 6.088, 9.14, 9.567, 13.563, 6.938, 14.588, 12.475, 15.216, 5.178, 13.522, 11.372
, 17.086)

RT <- log(R1)-log(T2)
TR <- log(R2)-log(T1)
n1 <- length(RT)
n1
## [1] 26

mRT <- mean(RT)
vRT <- var(RT)
n2 <- length(TR)
n2
## [1] 26

mTR <- mean(TR)
vTR <- var(TR)
mD <- mean(log(c(T1,T2)))-mean(log(c(R1,R2)))
mD
## [1] -0.1112775
```

```

Tmean<-mean(log(c(T1,T2)))
Rmean<-mean(log(c(R1,R2)))
Tmean

## [1] 2.243553

Rmean

## [1] 2.35483

gmr<- Tmean/Rmean
gmr

## [1] 0.952745

MSE <- (((n1-1)*vRT+(n2-1)*vTR)/(n1+n2-2))/2
MSE

## [1] 0.0833284

alpha <- 0.10
lo <- mD - qt(1-alpha,n1+n2-2)*sqrt(MSE)*sqrt((1/(2*n1)+1/(2*n2)))
hi <- mD +qt(1-alpha,n1+n2-2)*sqrt(MSE)*sqrt((1/(2*n1)+1/(2*n2)))
result <- paste(paste("Back transformed (raw data scale)", "\n Point estimate", round(100*exp
(mD), digits=2), "%\n"), paste("90 % confidence interval:"), paste(round(100*exp(lo), digits=2)
, "-"), paste(round(100*exp(hi), digits=2), "%\n", paste("CVintra:", round(100*sqrt(exp(MSE)-
1), digits=2), "%\n")))

result

## [1] "Back transformed (raw data scale) \n Point estimate 89.47 %\n 90 % confidence interv
al: 83.13 - 96.29 %\n CVintra: 29.48 %\n"

```

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Elif ERTAŞ

Doğum Tarihi : 12.09.1987

E-mail : elifbuhur47@gmail.com

Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	İstatistik	Selçuk Üniversitesi	2012-2016
Yüksek Lisans	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Mersin Üniversitesi	2016-2019
Doktora			

Görevler :

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
		XXXX-XXXX

ESERLER (Makaleler ve Bildiriler)

- 1.
- 2.
- 3.