



TFD-KFÇG
TÜRK FARMAKOLOJİ DERNEĞİ
KLİNİK FARMAKOLOJİ ÇALIŞMA GRUBU
www.tfd.org.tr/kfcg

e-Bülten
e-Bülten



TFD-KFÇG ELEKTRONİK BÜLTENİ

Sayı: 2008-04 Nisan 2008

Baş Editör:

Prof. Dr. Şule Oktay
sule.oktay@kappa-crt.com.tr

Teknik Editör:

Prof. Dr. Öner Süzer
osuzer@istanbul.edu.tr

Bilimsel Editör:

Doç. Dr. Ahmet Akıcı
ahakici@yahoo.com

İdari Editör:

Uzm. Dr. Ümit Uğurlu
umitugurlu@ttnet.net.tr

Bülten hakkındaki görüşlerinizi ve görmek istediğiniz konuları ebulten@tfd.org.tr adresine yazabilirsiniz.

İlaçların Eşdeğerliği ile İlgili Kavram ve Uygulamalar Konusunda Genel Bilgi

Prof. Dr. Oğuz Kayaalp

Farklı firmalar tarafından üretilen ve farklı ticari adlarla satışa sunulan ilaç ürünleri (müstahzarlar) eğer aynı etkin maddeyi aynı veya benzer* (örneğin tablet ve kapsül gibi) farmasötik şekiller içinde aynı miktarda içerirlerse birbiriyle eşdeğerdirler*. Ancak 3 tür eşdeğerlik vardır ve yukarıda açıklanan türdeki eşdeğerlik **farmasötik eşdeğerlik** diye adlandırılır ve eşdeğerliğin asgari koşuludur. Hekim reçete yazma sırasında eşdeğer ilaçlar arasından birini seçerken veya daha önce reçetelediği ilaç yerine benzerini yazarken iki seçeneğin de aynı boyutta tedavi edici etki göstermesini ve aynı derecede güvenli olmasını ister. Eşdeğerliğin nihai amacı olan bu duruma **terapötik eşdeğerlik** denilir. Bu kavram farmasötik eşdeğer ürünlerden birinin diğerinin yerini tutması (substitutability) veya kendi aralarında değiştirilebilir olması (interchangeability) şeklinde de ifade edilebilir.

Resmi otoriteler, aynı etkin maddeyi (ilacı) içeren ve yukarıda tanımlandığı şekilde farmasötik eşdeğerlik gösteren iki ilaç ürününün terapötik eşdeğer oluşunun kanıtlanması için, bunların yeterli sayıda (çoğu zaman yüzlerce, hatta binlerce) hastada karşılaştırılmalı olarak sıkı bir protokola göre klinikte denenmesini ve sonuçların istatistik yöntemlerle analizini ister. Terapötik eşdeğerliği bu şekilde kanıtlamak uygulama bakımından bazı zorluklar gösterir, çok masraflıdır ve aslında mutlaka gerekmez. Onun için iki ilaç ürününün tedavi bakımından eşdeğerliği yani terapötik eşdeğerliği, dolaylı olarak biyoeşdeğerlik çalışması yapılarak kanıtlanır. Farmasötik bakımdan eşdeğer iki ilaç ürününün **biyoeşdeğer oldukları kanıtlanmışsa** bunların ulusal ilaç ruhsatlandırma otoriteleri tarafından terapötik bakımdan da eşdeğer oldukları kabul edilir. Terapötik eşdeğerliğin, olmazsa olmaz koşulu olan ve bütün ilaç ürünlerinde bulunması doğal olduğu için bu tanıma konulmayan bir diğer koşulu ilaç ürünlerinin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak üretilmiş olmasıdır.

Bir ilaç ürünü içindeki etkin madde vücutta uygulandığı yerden (ilaçların çoğu ağızdan alındığı için örneğin mide-barsak kanalından) belirli bir hızda ve oranda ya da derecede emilip kan dolaşımına geçer ve sonra vücuttaki etki yerine ulaşarak oradaki konsantrasyonları ile orantılı bir boyutta terapötik etki oluşturur. İlaçların vücutta uygulanma yerinden belirli bir hızda ve oranda emilmesine ve sonuçta vücuttaki etki yerinde yeterli derecede var olmasına kısaca, **ilacın biyoyararlanımı** denilir.

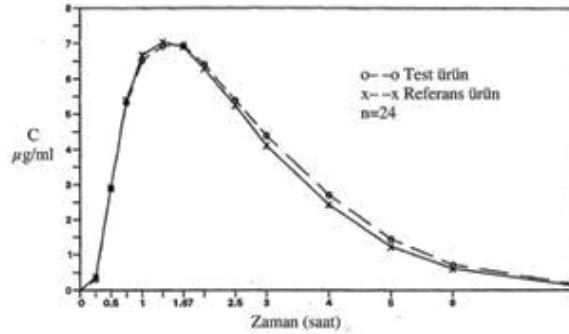
Biyoeşdeğerlik çalışmaları kısıtlı sayıda (çoğu zaman 20-30) sağlıklı gönüllüde, iki ilaç ürününün aynı kişilere farklı iki periyotta verilmesinden sonra gönüllülerden etki süresine uyan bir süre boyunca kısa aralıklarla kan örneği alınarak yapılır. Her bir örnekteki ilaç konsantrasyonu kimyasal ölçüm cihazları ile ölçülerek elde edilen veriler örnek alma zamanına göre grafiklenir. Bu şekilde elde edilen grafiğe ilacın **plazma konsantrasyonu – zaman eğrisi** denir.

Biyoeşdeğerlik, farmasötik eşdeğerlik gösteren iki ilaç ürünü içindeki etkin maddenin biyoyararlanımının aynı gönüllü grubunda yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda pratik bakımdan aynı veya birbirine çok yakın bulunması demektir. Bu durumda iki ilaca ait sözü edilen eğriler aynı kağıda çizilirse birbiriyle çakışabilecek kadar yakından benzerlik gösterir.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında bir ilaç ürünü o ilacı ilk olarak geliştirip yeterli etkililik ve güvenilirlik gösterdiğini kanıtlayıp satışa sunma izni alan ilaç firmasının (yenilikçi firma) farmasötik eşdeğer ürünü ile

yukarıda değinildiği şekilde sağlıklı gönüllülerde karşılaştırılır. Bu çalışmalar bağlamında ilk geliştirilmiş ürüne **referans ürün** denir.

Aşağıda 500 mg amoksisilin içeren Alfoxil Tablet adlı jenerik ilaç ürününün biyoyararlanımının referans ürününki ile aynı denilebilecek kadar benzer olduğu aşağıdaki grafikten görülebilir. Bu grafikte nokta değerler 24 gönüllüde bireysel konsantrasyonların ortalamasıdır.



Referans ürün üzerinde yenilikçi firmanın patent/veri koruma süresinin (20 yıl dolayında) sona ermesinden sonra diğer üretici firmaların piyasaya çıkardığı bu ürünün farmasötik eşdeğeri veya alternatifi olan ve gereken durumlarda biyoeşdeğerliği kanıtlanmış olan ilaç ürününe **jenerik ilaç ürünü** adı verilir. Biyoeşdeğerlik çalışmaları bağlamında bu ürüne **test ürün** adı verilir. Jenerik ürünler, referans ürünün terapötik bakımdan yerini tuttıkları, aynı endikasyonlarda kullanıldıkları halde, üretici firmanın ilaç geliştirme sürecinin gerektirdiği büyük yatırımları yapmamış olması nedeniyle daha ucuzdurlar ve tedavinin daha düşük bir maliyetle yapılmasını sağlarlar.

Biyoeşdeğerlik ilacın dolaşan kandaki konsantrasyonunun zamana göre seyirinin karşılaştırılmasına dayanan farmakokinetik (ilaç kinetiği) ile ilgili bir olay olduğuna göre, bunun terapötik eşdeğerlik gibi klinikte hastalar üzerinde karşılaştırma yapılmasını gerektiren bir olayla ilişkilendirilmesini ve terapötik eşdeğerliğin göstergesi olmasını anlamakta güçlük çekilebilir. Ancak bu ilişkilendirmenin bilimsel bakımdan ve ulusal ilaç ruhsatlandırma otoriteleri tarafından onaylanmış bir işlem olması **farmakoloji biliminin iki temel kuralına** dayanır: 1) vücutta ilacın bir yerde yaptığı etkinin boyutu o yerdeki ilaç konsantrasyonuna bağlıdır ve 2) biyoeşdeğerlik çalışmalarında ölçülen plazma ilaç konsantrasyonu etki yerindeki ilaç konsantrasyonunu miktar ve zaman boyutlarıyla yansıtır, özel bir deyişle plazmadaki ilaç konsantrasyonu etki yerindeki konsantrasyonun "aynası"dır. O halde biyoeşdeğerliğin temeli olan iki ilaç ürünün vücutta oluşturduğu konsantrasyonların aynı veya yakından benzer olması olgusu yukarıda değinilen temel farmakoloji kurallarına göre terapötik etkinliğin de aynı veya yakından benzer olması anlamına gelir. Bu gerçekler aynı zamanda, farmasötik eşdeğer ve biyoeşdeğer olan iki ilaç ürününün ayrıca klinikte hastalar üzerinde denenerek karşılaştırılması gereğini, bunlardan birinin terapötik etkililiği ve güvenliliğinin daha önce yeterli sayıda hasta üzerinde kanıtlanması nedeniyle etik bakımdan da sakıncalı kılar.

*ABD'nin ilaç düzenleme otoritesi olan FDA farmasötik eşdeğerlik koşulu olarak iki ürünün aynı farmasötik şekilde (örneğin tablet veya kapsül) olmasını ister, benzer farmasötik şekilde olmasını kabul etmez, Sağlık Bakanlığımız ve AB ilaç düzenleme otoritesi olan EMEA bunu kabul eder (bakınız: www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf)

Kaynak:

- Kayaalp, S.O.: Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, Genişletilmiş 4.Baskı, Pelikan Kitabevi, Ankara, 2008.

Ekler:

- Farmasötik Müstehzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik
- Prof. Dr. Oğuz Kayaalp - CV