



Biyoeşdeğerlik Çalışmaları ve
Türkiye'nin İlk Klinik
Uygulama Merkezi
Hakan Çetinsaya İKUM

Öğr. Gör. Dr. Ahmet İnal

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama Merkezi

Abstract

Bioequivalence is; the absence of a significant difference in the rate and extend to which the active ingredient or active moiety in pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives becomes available at the site of drug action when administered at the same molar dose under similar conditions is an appropriately designed study. The concept of bioavailability and bioequivalence have gained considerable importance during last decades because of their application to new brand name drugs, as well as generic drugs. The concept of bioequivalency has been adopted by the pharmaceutical industry and national regulatory authorities throughout the World for over 20 years. A major strategy for lowering the cost of medication, and thereby reducing its contribution to total healthcare costs has been the introduction in global markets of generic equivalents of brand name drugs (innovator drugs). As a result, thousands of generic drugs bioequivalence trials are necessary to conform to the same standards of quality, efficacy and safety as required of the originator's drugs. Bioequivalency/bioavailability trials have been conducted in Erciyes University Hakan Çetinsaya Good Clinical Practice Center (HC-GCP) (first GCP center in Turkey), since 1999. The number of trials which performed in HC-GCP Centre was 1084 until December 2013.

Biyoeşdeğerlik, iki ilacın biyoyararlanımlarının karşılaştırmasıdır. Farmasötik olarak eşdeğer olan ürünlerin (aynı etken maddenin aynı molar miktarlarını taşıyan benzer farmasötik şekiller) biyoyararlanımlarının benzer olmasıdır. Bir başka deyişle biyofazdaki etken madde miktarı ve bunun hızı benzerdir. Bu tarz çalışmalar tamamen sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalardır.

Terapötik eşdeğerlikte, iki farklı ilacın (biyoeşdeğerlikteki gibi aynı ilacın iki farklı ürününün değil) aynı klinik sonucu verip vermedikleri test edilir. Burada iki ilacın tamamen aynı olması gerekli değildir. Son 40 yılda sağlık harcamalarını düşürmek için jenerik ilaç kullanımı artmıştır. Biyoeşdeğerlik çalışmaları inovasyon ürünü olan ürünlerin patent hakları dolduktan sonra yapılan çalışmalardır. Bu çalışmalar, daha ucuz ancak terapötik olarak eşdeğer ürünlerin piyasaya çıkmasını sağlamışlardır. Dünyanın çeşitli ülkelerinde jenerik ilaç ürünlerinin ruhsatlandırılması kolaylaştırılmış ve teşvik edilmiştir. İlk İyi Klinik Uygulamaları (İKU) kılavuzu 1977-1978 yıllarında Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration - FDA*) tarafından belirlenmiştir. FDA, 1992 yılından itibaren yaptığı düzenlemelerle biyoeşdeğerlik çalışmalarının standartlarının belirlenmesi için çalışmalara başlamıştır. Avrupa Birliğinde İyi Klinik Uygulamalar (İKU) kılavuzu 1991 yılında yayınlanmış ve yürürlüğe girmiştir. Ülkemizde de ilaç üretiminin ağırlığı

jenerik ürünlerdedir. Ülkemizde, en son yapılan düzenlemelerle biyoeşdeğerlik çalışmaları daha da önem kazanmıştır. İlaç endüstrisi işverenleri sendikasına (İEİS) göre ülkemizde şu an reçete edilen ilaçların yaklaşık %50'sini eşdeğer ilaçlar oluşturmaktadır. İlaç geliştirme ve geliştirilen ilaçların insanlarda kullanımı öncesi yapılan çalışmalar, Helsinki Deklarasyonunda düzenlendiği şekliyle yürütülmektedir. Bu araştırmalarda uyulması gerekli kurallar konusunda uluslararası anlayış birliği geliştirilmiştir. Ulusal sağlık kurumları ise bu düzenlemeleri daha etkin bir şekilde uygulamaya başlamıştır.

İlgili mevzuat gereğince gerek klinik üniteler gerekse biyoanalitik üniteler gerekli altyapılarını tamamladıktan sonra Sağlık Bakanlığı'na müracaat eder. Sağlık Bakanlığı bu birimleri ilgili kendi mevzuatı ve uluslararası İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuvar Uygulamaları esasına göre denetler ve olumlu veya olumsuz bir görüş bildirir yahut bazı hususların düzeltilmesini ister. Bu birimler gerekli uygunluk belgesini temin ettikten sonra çalışmalarına başlayabilir.

İKU'da;

Sponsor, destekleyiciler (*Contact Research Organisation - CRO*), araştırmacılar, etik kurullar, izleyiciler (monitör) ve denetleyiciler (auditor) bir bütün halinde çalışmaktadır.

İKU'nun Temel Görevleri;

- ▶ Hasta ve gönüllülerin korunması
- ▶ Elde edilen verilerin güvenilir olması
- ▶ Amaç olarak hastanın tedavi edilmesi değil, bilimsel bir sorunun cevaplanmasıdır.

**İKU'nun Temel Prensipleri;**

- ▶ Klinik çalışmalar Helsinki Deklarasyonuna uygun ve etik kurul onayı alınarak yapılmak zorundadır.
- ▶ Çalışmadaki temel amaç ve riskler tartışılmalı, topluma faydası olduğuna karar verildiğinde çalışma yapılmalıdır.
- ▶ Çalışmada gönüllünün hakları, güvenliği ve iyi halleri her şeyin üzerinde tutulmalıdır.
- ▶ Klinik çalışmanın her ayrıntısı protokole belirtilmelidir. Çalışma bu protokole veya protokol değişikliklerine göre yürütülmelidir.
- ▶ Çalışmalar alanında uzman hekimlerce yürütülmelidir.

- ▶ Çalışmada görev alacak her bir birey kalifiye olmalıdır.
- ▶ Her bir gönüllü çalışmadan önce 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu mutlaka okuyup imzalamalıdır.
- ▶ Çalışma sonucunda elde edilecek verilerin gizliliği korunarak saklanmalıdır.
- ▶ Araştırma ürünleri İyi İmalat Uygulamaları (*Good Manufacturing Practice - GMP*) kurallarına göre üretilmeli, protokole yazdığı şekilde uygulanmalıdır.
- ▶ Her araştırmanın kalite kontrolü yapılmalıdır.

Gönüllü Seçimi**Alınma kriterleri**

- ▶ Her iki cinsiyette olabilir.
- ▶ Genellikle 18-45 yaş aralığı olmakla birlikte çalışmanın dizaynına göre daha üst yaşlar da olabilir. Fakat 18 yaş altında mümkün değildir.
- ▶ Normal sınırlarda vücut kitle indeksine sahip olunması gerekir.
- ▶ Gönüllü klinik muayene ve laboratuvar kriterlerine göre sağlıklı olmalıdır.

Çıkarılma kriterleri

- ▶ Alerji hikayesi var ise
 - ▶ Gönüllü başka bir ilaç kullanıyor ise
 - ▶ Büyük gastrointestinal (GİS) ameliyat geçirmiş ise
 - ▶ Son üç ay içerisinde kan vermiş ise
 - ▶ Alkol ya da madde bağımlılığı var ise
 - ▶ Aşırı çay, kahve tüketimi var ise
 - ▶ Aşırı sigara içimi var ise
 - ▶ Greyfurt içimi var ise
- gönüllü çalışmaya katılamaz.

Gönüllü çalışmaya alındıktan sonra Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu okuyup imzalamak zorundadır.

Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Klinik araştırmaya katılacak gönüllü tarafından doldurulan, gönüllünün çalışma hakkında kendisine uygulanacak referans ya da test ilacı içeriğini, yararlarını, yan etkilerini, çalışma süresince uyması gereken kuralları içeren formdur. Gönüllü bu formu serbest ve hür iradesi ile okuyup imzalamak zorundadır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda genel olarak;

- ▶ Onam istenen çalışmanın amaç, yöntem ve metodolojisi
- ▶ Araştırma süresi, katılan kişi sayısı, bağlantı kurulacak kişilerin telefon listesi
- ▶ Gönüllülere yapılacak ödemeler, bir zarar oluşması durumunda karşılanacak tazmin miktarları mutlaka belirtilmelidir.

Çalışmanın Standardizasyonu

- ▶ Diyet: Bütün gönüllülere klinikte kaldıkları sürece standart diyet verilmek zorundadır.
- ▶ Sıvı alımı: Çalışma gününde ilaçtan ne kadar süre sonra su içilebileceği, günlük tüketim miktarı mutlaka ayarlanmalıdır.
- ▶ Fiziksel aktivite: Gönüllüler ağır fiziksel aktiviteden kaçınmalıdır.
- ▶ İlaç uygulama zamanı: Bütün periyotlarda aynı olmalıdır.
- ▶ İlaç uygulama şekli: Aç veya tok olarak bütün gönüllülerde standart olmalıdır.
- ▶ Dolaşım, sindirim, karaciğer ve böbrek fonksiyonları: Bu fonksiyonları bozabilecek yiyecek ve içecek verilmemelidir.

Gönüllülerde alınan kan örnekleri laboratuvar-da değerlendirildikten sonra elde edilen verilerin istatistiksel analizi yapılır. Burada her iki ilacın doz-cevap eğrileri karşılaştırılarak eğri altında kalan alan ve maksimum konsantrasyon değerleri karşılaştırılır. Bu değerler uygun aralıkta ise iki ilaç eşdeğer kabul edilir.

Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama Merkezi

Ülkemizde kurulan ilk İyi Klinik Uygulama merkezidir (İKUM). 1999 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde kurulmuştur. Aralık 2013 tarihinde ise Erciyes Üniversitesi Rektörlüğüne bağlı araştırma uygulama merkezi olarak çalışmalarına devam etmektedir.

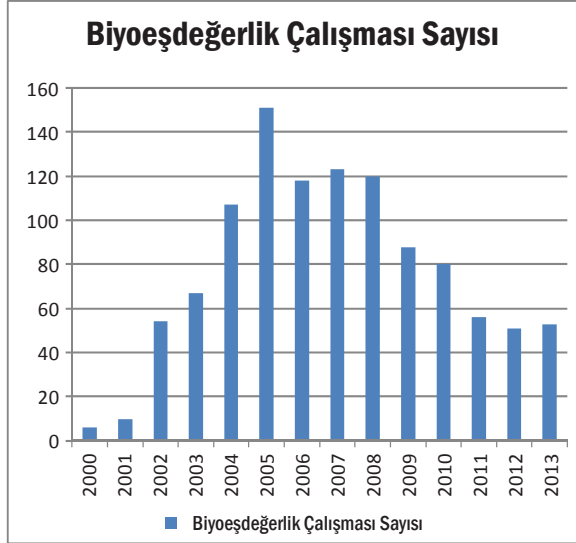
Hakan Çetinsaya İKUM, Avrupa'nın en büyük deneysel ilaç araştırma kliniklerinden biri durumundadır. Ağırlıklı olarak farmakokinetik (biyoyararlanım / biyoeşdeğerlik) çalışmalar yürütülmektedir.

Hakan Çetinsaya İKUM 6 kez ulusal, 4 kez de uluslararası denetimden geçmiştir (Almanya, Güney Afrika, Avusturya ve İspanya Sağlık Bakanlıkları tarafından). Her bir personel bu alanda Türkiye'nin en deneyimli çalışandır. Güney Kore'den Arjantin'e kadar dünyanın birçok ülkesinden ilaç firmaları Hakan Çetinsaya İKUM'u tercih etmektedir. Büyüklük olarak Avrupa'nın en büyüklerinden biri olan Hakan Çetinsaya İKUM kalite olarak Avrupa'nın en iyileri arasındadır. Hizmet üretmek, veri üretmek gerçek bir *know-how* ihracatı yapmaktadır.

Klinikte kurulduğu yıldan itibaren yaklaşık 1.100 biyoeşdeğerlik çalışması tamamlanmış olup, bu rakam ülkemizdeki tüm çalışmaların yaklaşık

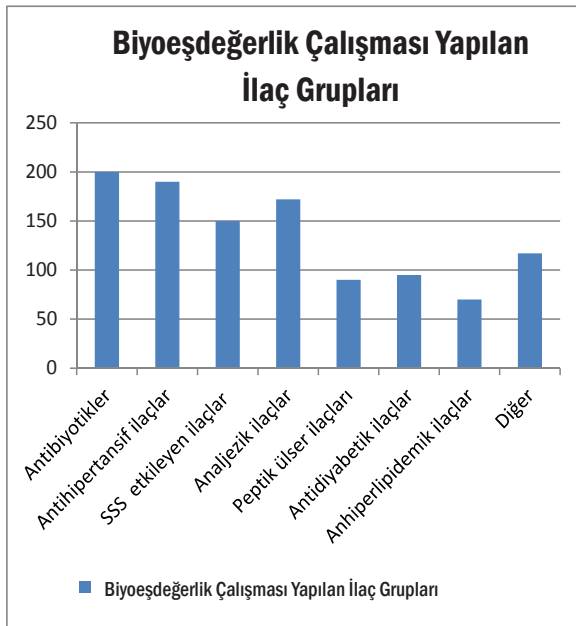


%90'ını oluşturmaktadır. Yıllara göre yapılan çalışma sayısı; 2000 yılında 6, 2001 yılında 10, 2002 yılında 54, 2003 yılında 67, 2004 yılında 107, 2005 yılında 151, 2006 yılında 118, 2007 yılında 123, 2008 yılında 120, 2009 yılında 88, 2010 yılında 80, 2011 yılında 56, 2012 yılında 51, 2013 yılında 53'tür (Şekil 1).



Şekil 1. Yıllara göre yapılan biyoeşdeğerlik çalışması sayısı

2000-2013 yılları arasında ilaç gruplarına göre yapılan biyoeşdeğerlik çalışması sayıları ise; antibiyotik grubu 200 (%18,45), antihipertansif grubu 190 (%17,52), santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar 150 (%13,83), analjezik/antiinflamatuvar



Şekil 2. 2013 yıl sonu itibarıyla biyoeşdeğerlik çalışması yapılan ilaç grupları

ilaçlar 172 (%15,86), peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar 90 (%8,30), antidiyabetik ilaçlar 96 (%8,76), antihiperlipidemik ilaçlar 70 (%6,45), diğer ilaçlar (antifungal, antiastmatik, antihistaminik vb.) 117 (%10,79) olarak gerçekleşmiştir (Şekil 2).

Hakan Çetinsaya İKUM halen Türkiye'nin hatta Avrupa'nın bu alanda en deneyimli kliniklerinden biridir. Hakan Çetinsaya İKUM; 2 kat, 30 oda, 48 yatak kapasitesi, günlük kullanım alanları ile toplam 1300 m² alan içermektedir. Klinikte 3 farmakolog, 1 aile hekimi, 1 pratisyen hekim, 5 hemşire ve paramedik, 4 laboratuvar teknisyeni, 1 sekreter, 4 hizmetli olmak üzere toplam 21 personel çalışmaktadır.

Klinikte görev dağılımı;

- ▶ Baş araştırmacı, farmakolog
- ▶ Yardımcı araştırmacı, 3 farmakolog, 1 aile hekimi
- ▶ Kalite kontrol elemanı, pratisyen hekim

Klinikteki personel düzenli olarak 2 yılda bir yurt içi ve yurt dışı eğitim almaktadır. Her iki yılda bir kardiyopulmoner resusitasyon ve temel yaşam desteği eğitimi verilmektedir. Avrupa Birliği ülkeleri özellikle yurt dışı (AB ülkeleri) denetlemelerinden sonra kliniği yoğun bir şekilde tercih etmektedir.

Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama Merkezi gerek üniversitemizin, gerek Kayseri'nin, gerekse Türkiye'nin haklı bir gururu olarak çalışmalarına devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Biyoeşdeğerlik Araştırması Hakkında Yeni EMA Kılavuzu (Guideline on the investigation of Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1, 20 January 2010).
2. Kayaalp SO. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 5. Baskı. Ankara: Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık, 2013:238-250.
3. Mıstık S., Mazıcıoğlu M., Göğüsten B., Erenmemişoğlu A. Bioequivalence Trials and Ethical Applications in Turkey. Türkiye Klinikleri J Med Ethics. 2002;10(4):285-9.
4. Sezer Z., İnal A., Erenmemişoğlu A. Klinik Araştırmalar Kitabı. 2014:221-252.