
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

TÜRKİYE'DE YÜRÜTÜLEN BİYOEŞDEĞERLİK ÇALIŞMALARINDA KARŞILAŞILAN ADVERS OLAYLARIN İNCELENMESİ

Çağrı GÜRER

YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MART 2015

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Çağrı GÜRER

12.03.2015

TÜRKİYE'DE YÜRÜTÜLEN BİYOEŞDEĞERLİK ÇALIŞMALARINDA KARŞILAŞILAN ADVERS OLAYLARIN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Çağrı GÜRER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mart 2015

ÖZET

Türkiye'de jenerik ilaç üretimi ve kullanımı; daha ekonomik olmaları, farklı ilaç formları ile daha geniş hasta kitlesine ulaşabilmeleri nedeniyle giderek artmaktadır. Türkiye'de biyoeşdeğerlik çalışmaları ile ilgili yönetmelik 1994 yılında yayınlanmış, 2000 yılı itibarıyla jenerik ilaçların ruhsatlandırılabilmesi için biyoeşdeğerlik çalışmalarını tamamlamış olması koşulu getirilmiştir. İlaç firmaları biyoeşdeğerlik çalışmalarını T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından onaylı klinik araştırma merkezlerinde ve çoğunlukla Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları (SAK) vasıtasıyla yaptırmaktadır. Ülkemizde biyoeşdeğerlik çalışmaları yaygın olarak yürütülmesine rağmen çalışmalara katılan gönüllüler, kullanılan etkin maddeler ve sınıfları ve gözlenen advers olaylara yönelik toplu bir değerlendirmeye rastlanmamıştır. Çalışmamızdaki amacımız Türkiye'deki SAK'lardan birinin (N-SAK) 2000-2013 yılları arasında yürüttüğü 261 biyoeşdeğerlik çalışmasındaki ilaç etkin maddelerinin ve bu çalışmalara katılan 7828 gönüllüde gözlenen 1642 advers olayın biraraya getirilip toplu veri dosyasının oluşturulması ve istatistiksel analizinin yapılmasıdır. Ek olarak, verilerine sadece 63 çalışmada ulaşılabilen 1992 gönüllüde; ayrım noktası tespiti (Gini Indeks Yöntemi) ile Cmaks (Doruk Plazma Konsantrasyonu) ve EAA (Eğrinin Altındaki Alan) değerlerinin advers olay gözlenme sıklığına etkisi incelenmiş ve test ve referans ilaçlar advers olay gözlenme sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlarımıza göre, demografik verilerine ulaşılabilen 5498 gönüllünün yaş ve vücut kitle indeksi ulusal ve uluslararası kılavuzlarla uyumlu bulunmuştur. Çalışmaların %92'sinin iki periyotlu tasarlandığı, periyotlar arası arınma süresi ve her bir periyottaki kan alım sayılarının kılavuzlarla uyumluluğu saptanmıştır. Toplam 109 farklı ilaç etkin maddesinin uygulandığı belirlenmiştir. Advers olay sıklığı çalışma başına 6,29, gönüllü başına 0,21 olarak hesaplanmıştır. Advers olaylar en sık "genitoüriner sistem ve cinsiyet hormonları" grubu ilaçlarda gözlenmiştir. En sık gözlenen ilk beş advers olay türü; başağrısı, somnolans, mide bulantısı, sersemlik hali ve kusmadır. Bu advers olayların bazılarının psikolojik stresle bağlantısı değerlendirilmiştir. Test ve referans ilaçlar arasında advers olay sıklığı açısından fark bulunmamıştır. Toplu değerlendirmede, test ve referans ilaçlar arasında EAA değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0.05$), Cmaks değerleri açısından fark anlamlıdır ($p<0.05$). Cmaks ve EAA için belirlenen ayrım noktasının üzerinde advers olay gözlenme sıklığı, ayrım noktasının altındaki değerlere göre daha yüksektir. Sonuç olarak, 13 yıllık biyoeşdeğerlik çalışmalarının toplu değerlendirmesini yaparak, ilaç güvenliliği ve farmakovijilans çalışmalarına destek olma, çalışmalara katılan gönüllülerin güvenliliğini artırma ve advers olayların niteliklerini ortaya koyma yönünde bilimsel literatüre özgün katkı sağladığımız söylenebilir. Benzer çalışmaların diğer SAK veritabanları için de gerçekleştirilmesi ve bunların meta analiz çalışmaları için kaynak oluşturması gelecekteki araştırmalar için önerimizdir.

Bilim Kodu : 1021

Anahtar Kelimeler : Klinik araştırma, biyoeşdeğerlik, advers olay, farmakovijilans

Sayfa Adedi : 78

Danışman : Doç. Dr. Gonca ÇAKMAK DEMİRCİGİL

EVALUATION OF ADVERSE EVENTS OBSERVED IN BIOEQUIVALENCE STUDIES CONDUCTED IN TURKEY

(M. Sc. Thesis)

Çağrı GÜRER

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

March 2015

ABSTRACT

Since they are cheaper and available for wider population with different dosage forms, manufacturing and using of generic drug products in Turkey is increasing. Directive about bioequivalence studies has been published in 1994 and by 2000 bioequivalence studies have become mandatory for generic drug products' registration. The bioequivalence studies of pharmaceutical companies have been usually performed by Contract Research Organisations (CROs) in clinical research centers which were approved by Republic of Turkey Ministry of Health. Although bioequivalence studies are being performed routinely in our country, a combined evaluation about the attended volunteers, examined drug substances and their subclasses and the observed adverse events, couldn't be found. Our aim in this study was to combine the data of drug substances used in 261 bioequivalence studies and observed 1642 adverse events of 7828 volunteers, those belonged one of the CRO (N-CRO) in Turkey, to establish a bulk dataset and to carry out detailed statistical analysis. Additionally, in only 63 studies involving 1992 volunteers; test and reference drugs have been compared in terms of adverse events' frequency and the effect of Cmax (Maximum Concentration) and AUC (Area Under Curve) values to adverse event frequency has been investigated by Gini Index Method to determine split points. According to our results, age and body mass index of 5498 volunteers were found in compliance with national and international guidances. It has been determined that %92 of the studies were designed as standart two-periods in which the duration of washout period and the number of blood sampling points in each period were in compliance with the guidances. It has been found that 109 different active ingredient were used in 261 studies. The frequency of adverse events were calculated as 6,29 per study and 0,21 per volunteer. Adverse events were seen mostly in "genitourinary system and sex hormones" group drugs. The most frequently observed adverse events were; headache, somnolance, nausea, dizziness and vomiting, respectively. It is suggested that some of these adverse events can be related with psychological stress. The frequency of adverse events between test and reference drugs were not different. In overall evaluation, it was determined that the difference between test and reference drugs for AUC values was not significant($p>0.05$), but for Cmax the difference was significant ($p<0.05$). Observed adverse event frequency above the split points identified for Cmax and AUC values were higher than the values those were observed below ones. As a conlusion, our study could contribute to the scientific literature via overall evaluation of 13 years period of bioequivalence studies in terms of drug safety and pharmacovigilance issues, safety of volunteers and adverse events' characterization. Our suggestion for further studies could be to carry out similar studies with other CRO databases and to use this source for meta-analysis studies.

Science Code : 1021

Key Words : Clinical research, bioequivalence, adverse event, pharmacovigilance

Page Number : 78

Advisor : Assoc. Prof. Gonca ÇAKMAK DEMİRCİGİL

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her zaman ulaşılabilir olarak bilimsel katkılarıyla yol gösterici olmasının yanısıra sevgi, hoşgörü ve anlayışıyla manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve akademik dünyaya olan ilgimi artıran önderim Sn. Doç. Dr. Gonca ÇAKMAK DEMİRCİGİL'e

Başta istatistiksel hesaplama olmak üzere tezimin ilgili bölümlerine bilgi ve deneyimleriyle kattığı değer için fedakar bilim insanı Sn. Doç. Dr. Ayça ÇAKMAK PEHLİVANLI'ya

Beni yetiştirerek bana "dünyaya tekrar gelsem yine eczacı olurdum" dedirten mesleği kazandıran ve bugünlere gelmemi sağlayan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin tüm değerli Öğretim Üyeleri ve yardımcılarına,

Tezimin kaynağını oluşturan verileri benimle paylaşarak tezimin temelini atmamı sağlayan, şimdiki konumum için çok şey borçlu olduğum, bilimsel çalışmalara verdikleri destek ve kalifiye personeliyle ülkemiz için değer yaratan eski iş yerim, ilk göz ağrım Novagenix'e,

Tez çalışmalarıma huzurlu bir şekilde devam edebilmem için gerekli ortamı sağladıkları ve akademik çalışmalara verdikleri olağanüstü destek ve teşvik için vizyon sahibi Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu yöneticilerine,

Tezimin veri girişi ve şekilsel düzenleme konularında bıkmadan yardım eden biricik annem Vildan GÜRER'e ve yüreklendiricili destekleriyle hep yanımda olduklarını hissettiren herşeyimi borçlu olduğum canım aileme,

Varlıkları ve içten destekleriyle hayata bağlılığımı artıran ve tez yazım aşamasında karşılaştığım zorluklara göğüs germemde yardımcı olan, başta Eylül ÜNLÜ ve meslektaşım Çağrı İPEK olmak üzere tüm dost ve arkadaşlarıma,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ x

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xi

SİMGELER VE KISALTMALAR xii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. İlaç Geliştirme ve Klinik Öncesi Çalışmalar 3

2.1.1. Tarama testleri 4

2.1.2. Farmakokinetik ve farmakodinamik incelemeler 5

2.1.3. Toksisite çalışmaları 6

2.2. Klinik Araştırmalar 8

2.2.1. Faz çalışmaları 8

2.2.2. Klinik araştırmaların tarafları 9

2.2.3. Klinik ilaç araştırmalarının tarihsel gelişimi ve yasal düzenlemeler 10

2.2.4. Uluslararası uyumlandırma konferansı (ICH) 12

2.2.5. Klinik ilaç araştırmaları açısından Türkiye'deki durum 12

2.3. Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışmaları 13

2.3.1. Orijinal ve jenerik ilaç kavramları 13

2.3.2. Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik nedir? 14

2.3.3. Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarının tarihsel gelişimi 15

2.3.4. Türkiye'de biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik 16

2.3.5. Biyoeşdeğerlik çalışmalarının yürütülmesi 21

2.4. Advers Olay Nedir? 22

2.4.1. Farmakovijilans ve Türkiye'de farmakovijilans çalışmaları 23

2.4.2. Biyoeşdeğerlik çalışmalarında gözlenen advers olaylar 24

3. GEREÇ VE YÖNTEM 27

3.1. Tez Çalışmasında Kullanılan Biyoeşdeğerlik Verileri 27

3.1.1. Verilerin kaynağı olan sözleşmeli araştırma kuruluşu 27

3.1.2. Klinik araştırma merkezinde çalışmaların yürütülme protokolü 27

3.1.3. Gönüllülere ait kayıtların tutulması 29

3.2. N-SAK Biyoeşdeğerlik Çalışma Verilerinin Araştırmamızda Kullanımı 31

3.2.1. Veri Seti ve düzenlenmesi 31

3.2.2. İstatistiksel analiz 32

4. BULGULAR 35

4.1. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarına Katılan Bireylerin Demografik Özellikleri 35

4.2. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarının Tasarımına İlişkin Bulgular 35

4.3. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Yer Alan İlaçların Sınıflandırılması 36

4.4. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Gözlenen Advers Olaylar Ve Özellikleri 37

4.5. Test ve Referans İlaçların C_{MAKS} ve EAA Değerleri Açısından Karşılaştırılması ve Gini Indeks İle Ayrım Noktası Tayini 42

5. TARTIŞMA 45

5.1. Gönüllülerin Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi 45

5.2. Çalışmaların Tasarımı ve Çalışmalarda Yer Alan İlaçlarla İlgili Değerlendirmeler 47

5.3. Klinik Araştırmalarda Gözlenen Advers Olaylarla İlgili Değerlendirmeler 50

5.4. Test ve Referans İlaçların Cmaks ve EAA Değerleri Açısından Karşılaştırılmasına ve Gini İndekse Yönelik Değerlendirmeler 54

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 57

KAYNAKLAR 61

EKLER..... 71

EK-1. N-SAK'dan Alınmış 26.06.2013 Tarih ve 165 Sayılı İzin Yazısı..... 72

EK-2. Klinik Çalışma Protokolü Örneğinin Kapak Sayfası..... 73

EK-3. Advers Olay Formu ve Ciddi Advers Olay Formu Örneği 74

ÖZGEÇMİŞ 77

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 2.1. Türkiye'de 01.01.1997-31.10.2013 tarihleri arasında klinik ilaç araştırmalarına dair sayısal veriler 13

Çizelge 2.2. Sözleşmeli araştırma kuruluşları..... 17

Çizelge 4.1. Biyoeşdeğerlik çalışmalarından elde edilen demografik veriler. 35

Çizelge 4.2. Her bir biyoeşdeğerlik çalışmasında yer alan gönüllü sayıları ile ilgili veriler..... 35

Çizelge 4.3. İki periyotlu standart tasarımdan farklı tasarımla yapılan çalışmalar..... 36

Çizelge 4.4. Biyoeşdeğerlik çalışmalarında belirlenen kan alım nokta sayıları ve arınma süreleri 36

Çizelge 4.5. Biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan ilaç etkin maddelerinin bulunduğu WHO ATC ilaç grupları 37

Çizelge 4.6. Advers olayların etkin madde gruplarına göre sıklıkları 38

Çizelge 4.7. Çalışmalarda gözlenen tüm advers olaylar ve gözlendikleri periyotlar..... 39

Çizelge 4.8. En sık gözlenen ilk 5 advers olay ve gözlendikleri periyotlar..... 42

Çizelge 4.9. Test ve referans ilaçlar için Cmaks ve EAA değerlerinin 63 çalışma için karşılaştırılması 43

Çizelge 5.1. ATC-2'ye göre 2012 ve 2013 yılları için kutu bazında toplam satış hacmi en yüksek olan ilaç grupları. 49

Çizelge 5.2. İncelediğimiz çalışmalarda en fazla kullanılan ilk üç ilaç grubu 49

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Yeni İlaç Geliştirme Süreci 4

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklamalar**
%	Yüzde
AT	Avrupa Topluluğu
Cmaks	Doruk Plazma Konsantrasyonu
KS	Kolmogorov Smirnov
LD50	Deney Hayvanlarının %50'sini öldüren doz
Tmaks	Maksimum plazma konsantrasyonuna erişme süresi

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
ALT	Alanine aminotransferaz
ARGEFAR	Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme&Farmakokinetik Araştırma-Uygulama Merkezi
AST	Aspartat transaminaz
ATC	Anatomik Terapötik Sınıflandırma
DEKAM	Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi
EAA	Eğrinin Altındaki Alan
EFPIA	İlaç Endüstrisi ve Toplulukları Avrupa Federasyonu
EMA	Avrupa İlaç Kurumu
EMEA	Avrupa Tıbbi Ürünler Değerlendirme Kurumu
EST	Embriyonik Kök Hücre Testi
FARMAGEN	Gaziantep Üniversitesi İyi Klinik Uygulamalar Merkezi
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GGT	Gamma Glutamil Transferaz
GPvP	İyi Farmakovijilans Uygulamaları
HIV	Human Immunedeficiency Virus
ICH	Uluslararası Uyumlandırma Konferansı
İKU	İyi Klinik Uygulamaları
İLU	İyi Laboratuvar Uygulamaları

Kısaltmalar	Açıklamalar
NOAEL	Hiçbir advers etkinin gözlenmediği düzey
N-SAK	Novagenix Biyoanalitik İlaç AR-GE A.Ş
OECD	Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
SAK	Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu
SAKDER	Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları Derneği
TADMER	Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi
TÜFAM	Türkiye Farmakovijilans Merkezi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Ülkemizde ve dünyada jenerik (eşdeğer, muadil) ilaç kullanımı; daha ucuz olmaları, yeni formülasyonlar ve yeni uygulama yolları ile hastaların gereksinimlerini karşılamaları, inovasyon ve yatırımı teşvik etmeleri sebebiyle giderek artmaktadır. Avrupa Birliği ülkelerinin çoğunda doktorlar reçeteye etkin madde adı yazabilmektedir, dolayısıyla eczacılar da orijinal veya jenerik ilacı vermekte serbesttir. Doktorların %80'inin reçeteye etkin madde yazmayı tercih ettiği İngiltere'de jenerik ilaçların payı 2000 yılından 2011 yılına dek kutu bazında %65,6'dan %75'e çıkmıştır. Almanya'da ise 2000 yılında %46,7 olan oran 2011 yılında %76,3 e çıkmıştır. 2011 yılı için Almanya, İngiltere, Yeni Zelanda ve Danimarka'da temel sağlık sigortası tarafından karşılanan ilaçların kutu bazında dörtte üçü jenerik ilaçlardır [1-3].

Ülkemizde jenerik ilaç kullanımının payı kutu bazında 2003 yılında %50,5 iken 2013 yılında %52'ye çıkmıştır. Tutar bazında ise 2003 yılında %32,2 olan oran, 2013 yılında %36,6 ye çıkmıştır [4].

Piyasaya girmek üzere ruhsat başvurusu yapan tüm jenerik ilaçlar için otoriteler ülkemizde ve diğer ülkelerde in-vitro çalışmaların yanı sıra biyoeşdeğerlik çalışmalarının da yapılmasını şart koşmaktadırlar. Jenerik ilaçlar için biyoeşdeğerlik şartı Sağlık Bakanlığı tarafından 2000 yılında getirilmiştir. Türkiye'de 01.01.1997-31.10.2013 tarihleri arasında 1084 biyoeşdeğerlik çalışmasının yürütüldüğü belirtilmiştir [5, 6].

Biyoeşdeğerlik çalışmalarının yaygın olmasına rağmen çalışmalara katılan gönüllülerde gözlenen advers olayların incelendiği çalışma ile karşılaşılmamıştır. Klinik araştırmalarda gözlenen advers olaylarla ilgili karşılaşılan sınırlı sayıda çalışmanın da faz çalışmalarına yönelik olduğu görülmüştür.

Çalışmamızdaki amacımız 2000-2013 yılları arasında ülkemizdeki bir sözleşmeli araştırma kuruluşunda yürütülmüş olan 261 biyoeşdeğerlik çalışmasını birarada değerlendirip, kullanılan ilaç etkin maddeleri ve bu ilaçların gruplarını ortaya koymak, çalışmalara katılan 7828 gönüllü ile ilgili genel demografik verileri toplamak, gönüllülerde gözlenmiş olan advers olayların türünü, sıklığını, ilaç gruplarına göre dağılımını, olası nedenlerini ve hangi ilaç uygulamasında daha sık gözlendiğini (test veya referans) incelemektir. Bu yolla,

çalışmalara katılan gönüllülerin güvenliği ve konforu açısından istatistiksel veri elde etmek de amaçlanmıştır. 63 çalışmada ulaşılabilmiş olan Doruk Plazma Konsantrasyonu (Cmaks) ve Eğrinin Altındaki Alan (EAA) değerlerinin tüm çalışmalar bir arada değerlendirilerek irdelenmesi ile de test ve referans ilaçların Cmaks ve EAA değerleri açısından karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bunun yanında ayrım noktası tespiti (Gini Indeks Yöntemi) ile Cmaks ve EAA değerlerinin advers olay gözlenme sıklığına etkisini inceyerek bilimsel literatüre özgün bir katkıda bulunmak da amaçlarımız arasındadır.

2. GENEL BİLGİLER

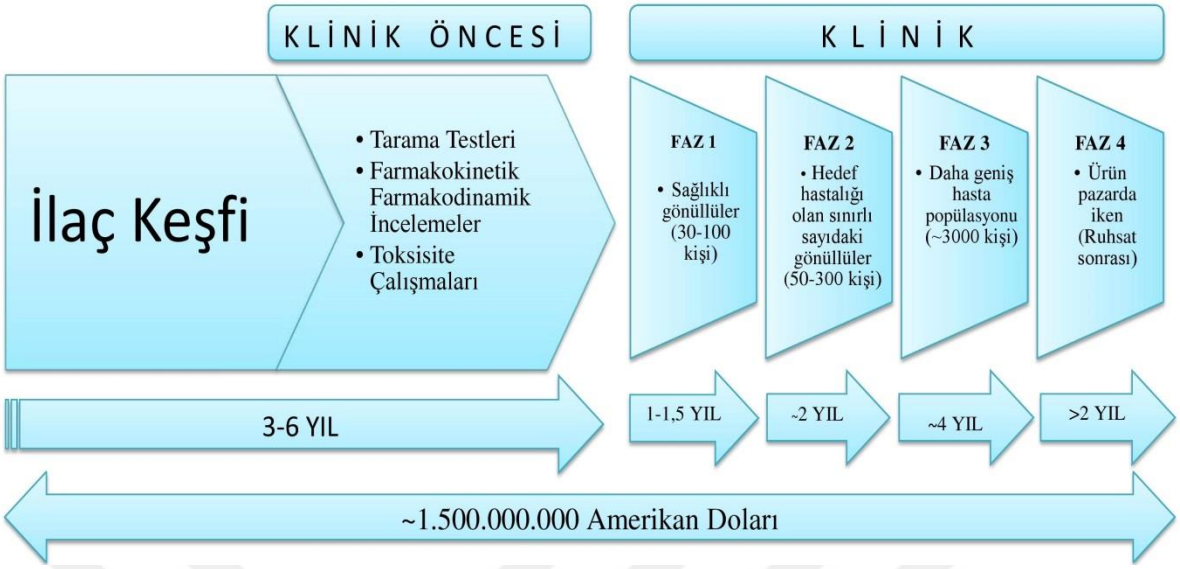
2.1. İlaç Geliştirme ve Klinik Öncesi Çalışmalar

İlaç geliştirmek, çok uzun süre ve yoğun çalışma gerektiren oldukça pahalı bir süreçtir. Orijinal (yenilikçi/innovatör) bir ilaç geliştirmek yaklaşık 10-15 yıl kadar sürmekte, yaklaşık maliyeti 1.5 milyar ABD dolarını bulmaktadır. İlaç endüstrisi 2012 yılında ilaç araştırma geliştirme faaliyetlerine ABD'de yaklaşık 50 milyar ABD doları, Avrupa Birliği ülkelerinde ise yaklaşık 30 milyar Euro yatırım yapmıştır [7, 8].

2000-2013 yılları arasında ABD'de ruhsat alan yeni ilaç sayısı 400'ün üzerindedir, sadece 2013 yılında yeni geliştirilen ilaç molekülü sayısı ise 2005 yılına göre %40 artarak 3400'e ulaşmıştır [7, 9]. Yeni ilaçlar halk ilaçlarından veya doğal kaynaklardan yararlanarak (morfin, kodein gibi), bu ilaçların yapısı değiştirilerek (skopolamin n-butil bromür gibi), endojen etkin maddeler taklit edilerek (glukokortikoidler gibi), varolan ilaçların yan etkileri incenelerek (sildenafil gibi) veya tesadüfen keşfedilebilir. Son yıllarda yapılan keşiflerin büyük kısmı kombinatoryal kimya teknikleri ve yüksek-çıktılı (high-throughput) tarama yöntemlerine dayanarak ve bilgisayar yardımıyla yapılan ilaç molekülü tasarımı sayesinde olmaktadır [10].

Bu teknikler kullanılarak yapılan ilaç sentezinden önce proje geliştirme çalışma grupları preklinik çalışmalara rehberlik etmesi amacıyla Hedef Ürün Profili (Target Product Profile) oluştururlar. Bu profil geliştirilmek istenen bileşiğe ve geliştirme çalışma grubuna bağlı olarak değişir. Profil genel olarak; hedef ilacın olası pazar büyüklüğü ve rakipleri, etki mekanizması ve klinik çalışma tasarımını da içerecek şekilde klinik kullanımı, hedef hasta popülasyonu, kullanım sıklığı ve dozu, çözünürlüğü, biyoyararlanımı ve formülasyonu, güvenlik ve olası advers etkiler hakkında bilgiler içerir [11].

Hedef ürün profili oluşturulduktan ve aday ilaç molekülleri sentezlendikten sonra insanda ilk kez denenmesinden önce preklinik çalışmalardan geçmesi ve deney hayvanlarında denenmesi zorunludur. Genel olarak kabul edilen 5000-10000 yeni ilaç adayı molekülden 250 kadarının klinik öncesi çalışmalara dahil edilebileceği, bunlardan da sadece birisinin tüm aşamaları tamamladıktan sonra hastaya ulaşabileceğidir [9-11].



Şekil 2.1. Yeni İlaç Geliştirme Süreci

Preklinik çalışmalar; tarama testleri, farmakokinetik ve farmakodinamik incelemeler ve toksisite çalışmaları olmak üzere kendi içinde 3 farklı döneme ayrılabilir [10].

2.1.1. Tarama testleri

Bu testlerin büyük çoğunluğu izole organlarda veya tarama testi için geliştirilmiş in vitro test ortamlarında gerçekleştirilir. Reseptör preparatlarında aday molekülü standart bir radyoligantla yarıştırarak hedef reseptöre bağlanabilme kapasitesini ölçen radyoligand bağlama yöntemi çalışmaları bu amaçla sıklıkla kullanılır. Atipik bir antipsikotik olan iloperidon molekülünün 5-HT_{2A}ve 5-HT_{2C} reseptörlerine bağlandığı bilinmekte olup ^{3}H ile işaretlenmiş bir radyoligandın iloperidon molekülüyle bağlanma yerinden uzaklaştırılmasının çalışılarak iloperidon bağlanma profilinin çıkarıldığı bir çalışma buna örnektir [12].

Yeni kimyasalların aktivitelerinin değerlendirilmesi için biyolojik makromoleküllerle küçük bileşikler arasındaki etkileşim hakkında kesin bir tahmin yapmak imkansızdır. Bunun bir sonucu olarak reseptör ve enzim gibi özel proteinlerle aday molekülün etkileşiminin çeşitli yöntemlerle incelenmesine katkıda bulunmak için yüksek çıktılı tarama yöntemleri geliştirilmiş olup 1980'li yıllardaki başarısının ardından ilaç keşfinde yeni bir çağ olarak görülmüş ve ilaç endüstrisi tarafından da sahiplenilmiştir. Yüksek çıktılı tarama yöntemi ve kombinatoryal kimya konsepti ayrıcahedef molekül seçimine

istenen özelliklere sahip olanları ayıklayarak yardımcı olmakta ve bileşiklerin düşük çözünürlüğü ve metabolik stabilite problemleri gibi ilacın erken geliştirme aşamasında görülen sorunların çözümüne katkı sağlamaktadır. Yeni geliştirilen farklı teknolojilerle kombine halde kullanılan bu teknikle günde 100.000 molekülün taramadan geçirilmesi rutin hale gelmiştir [13, 14].

Bu testlerin amacı aday moleküller arasından in vitro şartlarda fizikokimyasal özellikleri en uygun, etkinliği en yüksek ve terapötik penceresi en geniş olanı ayırıp seçmek olarak özetlenebilir [13, 14].

2.1.2. Farmakokinetik ve farmakodinamik incelemeler

Preklinik araştırmaların bu aşamasında deney hayvanlarına iv vivo koşullarda intravenöz olmayan bir yolla aday ilaç uygulanmasıyla biyoyararlanım çalışmaları yapılarak emilim, dağılım, metabolizasyon, atılım gibi farmakokinetik parametreler belirlenir. Bu aşamada ayrıca doz, uygulama yolu ve uygulama sıklığını tanımlamak için yapılan etkinlik, farmakoloji ve deneysel toksikoloji çalışmaları yer almaktadır. Etkinlik çalışmaları ileriki geliştirme aşamalarında kullanılacak en uygun ilaç adaylarının seçimine yardımcı olmaktadır. Etkinlik çalışmaları ayrıca aday molekül ile ilgili tolere edilebilen maksimum doz ve gözlenebilen toksik etkiler hakkında da veriler sağlayarak deney hayvanı grubunu genişletmeye yardımcı olmakta ve doz aralığını daha akılcı olarak belirleyerek ileride yapılacak daha kompleks çalışmalara temel oluşturmaktadır. Otoriteler bu çalışmalarda bir kemirici (rat veya fare) ve bir kemirici olmayan (tavşan, köpek, primat veya herhangi başka uygun bir tür) tür ile çalışılmasını tavsiye etmektedirler [11, 15].

Etkinlik çalışmalarında bir veya daha fazla hasta hayvan modeliyle çalışılarak ilaç adaylarının arzulanan terapötik etkiye sahip olup olmadıklarıyla ilgili ilk veriler elde edilir. Bu çalışmalar insandaki hastalığı temsil eden hayvan modelleri üzerinde yapılır. Bazı modeller deney hayvanının diyetini değiştirmek veya bazı toksik bileşiklere maruz bırakarak hedef organlarda harabiyet yaratmak suretiyle yapılır. Kolesterolden zengin bir diyetle oluşturulan ateroskleroz modeli buna örnektir. Diğer bir yöntem deinsan tümör hücrelerinin, genetik olarak immün yetmezlik rahatsızlığı bulunan ve insan hücrelerini reddetmeyecek deney hayvanlarına transplantsayonuyla elde edilen ksenograft hayvan modellerinin kullanılmasıdır [10, 16].

Multiple myeloma hastalığı da dahil olmak üzere birçok kanser türünde DNA transkripsiyonuyla ilişkili olduğu bilinen histon deasetilaz 6 enzimatik aktivitesini selektif olarak inhibe eden ACY-1215 molekülünün, 2 farklı ksenograft SCID (şiddetli kombine immün yetmezlik) fare modelinde denendiği bir çalışma buna örnektir. Bu sayede anılan molekülün hayvan modelindeki antitümör aktivitesi ve farmakoninetik parametreleri değerlendirilmiş olup ayrıca deney hayvanlarında gözlenebilen yorgunluk ve hematotoksisite gibi toksikolojik verilere de ulaşılmıştır [15].

2.1.3. Toksisite çalışmaları

Toksikoloji yaşayan organizmalar ve ekosistem üzerinde kimyasal, fiziksel veya biyolojik etkenlerin advers etkilerini, bu advers etkileri önleme ve azaltmaya da çalışarak inceleyen bilim dalıdır. Toksik maddeler temelde kimyasal yapılarına, etki mekanizmalarına ve tiplerine (maruziyet şekli ve kullanım şekli) göre sınıflandırılır [17, 18].

Toksisite testlerin amaçları arasında, kimyasalların spesifik advers olayları oluşturma potansiyelini, bu advers olayların özelliğini, sıklığını, mekanizmasını ve bunların neden olduğu sonuçları (kanser, kardiyotoksisite, göz/deri irritasyonu gibi) tespit etmek de bulunmaktadır [19].

Başta Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Kurumu (EMA) olmak üzere ulusal ve uluslararası otoriteler yeni keşfedilen moleküllerde farmakolojik aktivite ve potansiyel toksisite konusunda çalışmalar yapılmasını şart koşmakta olup bunlarla ilgili kılavuzlar yayınlamaktadır [20-22]. Etkenin kimyasal yapısı, kullanım yolu ve etkilediği biyolojik sistemler gibi faktörlere bağlı olarak çeşitli testler yapılmakta olup ilaç etkin maddelerinin toksisite profilini belirlemeye yönelik kullanılan toksisite testleri arasında genel olarak; akut toksisite testleri, tekrarlanan doz toksisite testleri, subkronik oral toksisite testleri, karsinojenesite testleri, gelişim toksisitesi/embriyotoksisite testleri, genetik toksisite testleri gibi FDA, EMA ve Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) kılavuzlarında yer alan toksisite testleri bulunmaktadır [20, 21, 23].

Akut Toksisite Testleri; bir ksenobiyotiğin çoğunlukla iki hayvan türünde (bir kemirici ve bir kemirici olmayan) tek doz veya kısa bir süre birkaç doz alınmasıyla oluşan hasarın 14 gün boyunca izlenmesiyle yapılan toksisite testidir. Yeni bir kimyasal bileşik üzerinde

yapılan ilk toksisite testi olup amacı hedef organ ve diğer klinik belirtileri ortaya koymak ve yapılacak diğer çalışmalar için doz aralığı konusunda bir fikir edinmektir. Akut toksisisite çalışmalarında Akut Toksik Sınıf Yöntemi (Acute Toxic Class Method, Test No:423), Sabit Doz Prosedürü (Fixed Dose Procedure, Test No:420) ve Yukarı Aşağı Prosedürü (Up and Down Procedure, Test No:425) OECD Rehberlerinde yer alan ve günümüzde kullanılan yöntemler arasındadır [23-25].

Tekrarlanan Doz Toksisite Testleri; genellikle 4-5 ya da daha fazla doz grubu kullanılarak yapılan ve bileşiğin genellikle 28 gün verildiği çalışmalardır. Cinsiyeti fark etmeksizin 5-6 haftalık rodentler kullanılır. OECD tarafından yayınlanan Rodentlerde Tekrarlanan Doz 28 Gün Oral Toksisite Çalışması (Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, Test No:407) yöntemi bu tür çalışmalar için bir örnektir [23, 26].

Subkronik Oral Toksisite Testleri; Test bileşiğinin deney hayvanına 90 günlük süreyle uygulandığı bu çalışmalarda fizyolojik ve farmakokinetik yanıtlar ve mikroskobik doku değişiklikleri belirlenerek tekrarlanan maruziyet sonrası kimyasaldan etkilenen spesifik organları tespit etmek ve kronik toksisite ve karsinojenesite çalışmaları için doz düzeylerini belirlemek amaçlanır [27].

Kronik Oral Toksisite Testleri: Kronik toksisite çalışmaları en az bir rodent ve bir rodent olmayan tür ile yürütülür. Test bileşiği 90 günden fazla bir süre boyunca (hayvanların beklenen ömürlerinin % 25'ini aşan zaman süresince) uygulanır ve hayvanlar periyodik olarak izlenir. Kronik toksisite çalışmaları test bileşiğinin hayvanlardaki uzun süreli etkisi, yani kümülatif toksisitesi hakkında çıkarımlar yapmayı sağlar, bu da test bileşiğinin insanlarda uzun süreli kullanımı durumundaki güvenilirliği hakkında tahmin yapmaya yardımcı olur [28].

Karsinojenesite Testleri: Karsinojenesite testlerinde rodentler veya rodent olmayan türler kullanılabilir. Bu testler deney hayvanının yaşam süresinin önemli bir bölümünü kapsar. Test bileşiğine maruziyet süresince ve sonrasında deney hayvanları toksisite belirtileri ve tümör gelişimi açısından izlenir. OECD hem karsinojenesite çalışmaları için (Test No:451) hem de Kronik Toksisite/Karsinojenesite kombine çalışmaları için (Test No:453) kılavuzlar yayınlamıştır [23, 29].

Gelişim Toksisitesi/Embriyotoksisite testleri: Embriyotoksisite hem in vivo hem de in vitro yöntemlerle çalışılabilir. İn vivo toksisite testleri için kemirgenler tercih edilir. Test bileşiği deney hayvanına gebeliğinin 8. ve 14. günleri arasında uygulanır ve embriyoda gözlenen toksik etkiler çalışılır. Çalışmanın sonunda veya 21. gününde embriyo sezeryanla alınır ve yaşayan ve ölü fetüslerin sayısının yanısıra hemorajik büller, kol ve bacaklarda malformasyon, eksensefal, yarık dudak, göz kapağı oluşmaması, kuyruk deformitesi gibi bozukluklar gözlenen fetüsler de incelenir. Bu çalışmalar embriyonik kök hücre testi (EST), micromass embriyotoksisite belirlenmesi, ve tüm kemirgen embriyosu embriyotoksisite ölçümü gibi in vitro yöntemler kullanılarak da yapılabilir [22].

Genetik Toksisite Testleri: Genetik toksisite testleri gen mutasyonlarını, kromozomal değişiklikleri ve DNA sıralamasındaki değişiklikleri tanımlamak için kullanılır. Bu testler genellikle deney hayvanları, bitkiler, mikroorganizmalar ve memeli hücreleri gibi çok çeşitli yöntemlerle yürütülür. Deney hayvanı modelinde kemirgenler tercih edilir. İn vitro memeli hücresi mikroçekirdek testi yöntemi (Test No:487), kalıtsal translokasyon analizi ve memeli hücrelerinde kardeş kromatid değişimi analizi yöntemi (Test No:479) gibi yöntemler kullanılarak mutajenesite ve genetik toksisite değerlendirilir [23, 30, 31].

2.2. Klinik Araştırmalar

2.2.1. Faz çalışmaları

İlaç adayları in vitro çalışmalar sonucunda uygun bulunduktan ve laboratuvar hayvanlarında denendikten sonra insanlar üzerinde denenmeye başlanır ve bu denemeler Faz 1, Faz 2, Faz 3 ve Faz 4 klinik çalışmalar olarak aşamalandırılır. Tüm bu çalışmalarda katılım gönüllülerin özgür iradeleri ile olup çalışma başlamadan önce katılımcılara gerekli sözel açıklamalar yapılır ve katılımcılardan imzalı bir *Bilgilendirilmiş Olur* alınır. Bu belgede, çalışmanın amacı ve biçimi; kullanılacak ilaçlar; plasebo uygulaması ve olası riskler gibi ayrıntılı bilgiler mevcuttur [10, 32].

Fazların tanımları ve kapsamları şu şekildedir:

Faz 1: İnsandaki etkileri hiç bilinmeyen bir ilacın insana ilk olarak uygulandığı bu dönemde ilacın farmakokinetik ve güvenilirlik verilerinin toplanmasına, doz aralığının ve

toleransının saptanmasına çalışılır. Ana amacı ‘güvenilirlik’ olan ve yaklaşık 1-1.5 sene süren bu safhaya 30-100 arası sağlıklı gönüllü veya sağlıklı gönüllülerde çalışılmasına imkân olmayan durumlarda da hasta gönüllü dahil edilir.

Faz 2: Hedef hastalığı olan kısıtlı sayıdaki (50-300) gönüllüde yapılan ve tamamlanması 2 seneyi bulan bu safhada amaç aday ilacın tedavi edici dozlarının, klinik etkililiğinin ve güvenliliğinin araştırılmasıdır.

Faz 3: Aday ilacın klinik etkinliğinin ve yan etkilerinin daha geniş (ortalama 3000) hasta popülasyonunda değerlendirmesi suretiyle yarar/zarar oranının araştırılarak diğer ilaçlar ile kıyaslandığı bu safha yaklaşık 4 sene sürer.

Faz 4: Ürün ilaç olarak kullanılmaya başladıktan sonra yapılan gözetim çalışmalarını oluşturan safhadır. Genişletilmiş güvenlilik çalışmaları olarak da adlandırılabilecek bu çalışmalarda ayrıca ilaçların varsa daha nadir gözlenen yan etkileri, ilaç etkileşmeleri, yeni endikasyonları, diğer ilaçlar ile kombinasyonları ve yeni hasta popülasyonları da araştırılmaktadır. Bu dönemde ayrıca İyi Farmakovijilans Uygulamaları (GPvP) kapsamında pazarda olan ilacı kullanan bireylerde görülmüş olan her türlü advers reaksiyon sağlık kuruluşlarında yer alan farmakovijilans yetkilileri, ruhsat sahipleri, tüketiciler, hasta ve hasta yakınları tarafından Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne sistematik bir şekilde bildirilir [10, 33, 34].

2.2.2. Klinik araştırmaların tarafları

Türkiye’de klinik araştırmaların tarafları İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik’te şu şekilde tanımlanmıştır [35];

>Destekleyici/Sponsor: Klinik araştırmanın başlatılmasından, yürütülmesinden veya finanse edilmesinden sorumlu olan kişi, kurum veya kuruluş,

>Etik kurul: Gönüllülerin hakları, güvenliği ve esenliğinin korunması amacıyla araştırma ile ilgili diğer konuların yanı sıra gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgeler ile bu kişilerden alınacak olurlar hakkında bilimsel ve etik yönden görüş vermek üzere teşkil edilecek ve Kurumca onaylanacak bağımsız kurullar,

>Kurum: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

>Gönüllü: Bu Yönetmelik hükümleri ve ilgili mevzuat uyarınca, bizzat kendisinin veya kanunî temsilcisinin yazılı oluru alınmak suretiyle klinik araştırmaya iştirak edecek hasta veya sağlıklı kişi

>Sözleşmeli araştırma kuruluşu: Destekleyicinin klinik araştırma ile ilgili görev ve yetkilerinin tümünü veya bir kısmını yazılı bir sözleşmeyle devrettiği, İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ilkelerine uygun çalışan bağımsız kuruluş

>Sorumlu araştırmacı: Araştırma konusu ile ilgili dalda uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış olup, araştırmanın yürütülmesinden sorumlu olan hekim veya diş hekimi

>Araştırmacı: Sorumlu araştırmacının gözetiminde klinik araştırmada yer alan kişi

>İdarî sorumlu: Çok merkezli bir araştırmada, gerektiğinde araştırmanın yürütülmesi sırasında araştırma ile ilgili idarî konularda bu merkezlerin sorumlu araştırmacıları ile etik kurul, destekleyici veya destekleyicinin yasal temsilcisi ve gerekirse bunlar ile Kurum arasındaki koordinasyondan sorumlu olan tercihen uzmanlık veya doktora eğitimini tamamlamış kişiyi,

>Kanunî temsilci: Yürürlükte olan mevzuat uyarınca, potansiyel gönüllü adına, gönüllünün klinik araştırmaya katılımı konusunda onay vermeye yetkili kılınan kişi

2.2.3. Klinik ilaç araştırmalarının tarihsel gelişimi ve yasal düzenlemeler

1906 yılında Amerika Bileşik Devletleri Kongresi, gıda ve ilaçlarda yasadışı markalaşmayı ve tağşişi önleyebilmek adına Saf Gıda ve İlaç Yasası'nı çıkardı. Fakat bu yasanın kapsamı sınırlıydı ve hükümete ilaç ve gıda üretiminde izleyebilme yetkisi vermediğinden gıda ve ilaçların denetleme işlemlerine imkan tanımıyordu. Bunun üzerine yasaya hileli ve hatalı ilaç etiketlemelerini önlemek için 1912 yılında Sherley Değişikliği uygulandı. 1930yılında gıdaların güvenli ve besleyici olmasının, ilaçlar, biyolojik ürünler ve tıbbi cihazların güvenli ve etkili olmasının, kozmetik ürünlerin katıksız olmasının, radyolojik ürünlerin kullanımının gereksiz maruziyete sebep olmamasının ve bütün bu ürünlerin hilesiz ve anlaşılır bir şekilde etiketlenmesinin sağlanabilmesi amacıyla FDA kuruldu [36, 37].

1930'lu yılların sonlarında eliksir sülfanilamid faciası baş gösterene dek pazara çıkmış ilaçların insan gönüllüler üzerinde denenmesi kamuoyunda gerekli görülmüyordu. Bu olayla birlikte ruhsat alıp pazara çıkmadan önce hiçbir insanda denenmemiş sıvıformülasyondaki bir sülfa ilacının 100'den fazla ölüme sebebiyet verdiği anlaşıldı ve ilacın güvenilirliği sorgulanmaya başlandı. Bu güvenilirlik şüphesi de 1938 yılında Federal Gıda ve Kozmetik Yasası'nın (FD&C Act) geçmesine katkıda bulundu. Bu yasanın içeriği tüm terapötikleri ve kozmetikleri kapsayacak şekilde genişledi; daha önemlisi bu yasa ilaç firmalarının piyasaya yeni süreceği ilaçların güvenilirliğini kanıtlamak için araştırmaların tüm raporlarının sunulmasını zorunlu kıldı. 1962 yılında FD&C Act'da belirgin değişiklikler yapılmasını öngören Kefauver-Harris İlaç Düzenlemesi yasası geçti. Bu düzenleme yeni ilaçlar için sadece güvenilirlik gerekliliklerini artırmakla kalmıyor aynı zamanda bu ilaçların etkinlik gerekliliklerini de ortaya koyuyordu [36-38].

FDA bünyesinde 1970'li yıllardan günümüze kadar ise İKU ve gönüllü koruma alanında etkin olan İyi Klinik Uygulamaları Dairesi hem insanlar hem hayvanlar üzerinde yapılacak her türlü klinik araştırma ve klinik öncesi çalışmaların yasal düzenlemesini yaparak, sürekli güncellenen kural, yönetmelik, kılavuz ve formları web sitesinde yayınlamakta, uyumluluk ve yaptırım uygulamalarını Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) klinik araştırma kayıt veritabanı ile işbirliği içerisinde yürütmektedir [39].

Avrupa'da ise ABD'deki bilimsel gelişmelere paralel olarak, ilaç endüstrisi tarafından geliştirilen ve Avrupa Birliği ülkelerinde kullanılacak olan tıbbi ürünlerin bilimsel değerlendirme ve düzenlemelerini yapmak amacıyla Avrupa Birliği ve ilaç endüstrisinin finansmanıyla 1995 yılında Avrupa Tıbbi Ürünler Değerlendirme Kurumu (EMEA) kurulmuş olup 2004 yılından itibaren EMA adı altında faaliyetlerini sürdürmektedir. Merkezi Londra'da olan kurum, FDA'daki merkezi yönetim yapısının aksine yerel yönetim ile idare edilmektedir [40].

2001 ve 2005 yıllarında; Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi 1996 düzenlemesine paralel olarak hazırlanan 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği Yönergeleri yayınlanmıştır [41, 42]. Adı geçen yönergeler, biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarını; ruhsat veya izin alınmış olsa dahi ilaç, tıbbi ürünler ve bitkisel tıbbi ürünlerin insanlar üzerinde kullanılmasını, insanlar üzerinde bilimsel araştırma yapılmasını, gönüllülerin haklarının korunmasını, ilaç dışı klinik araştırmaları, klinik araştırma

yapılabilecek yerleri yasal düzenlemeye yönelik yöntem ve kuralları belirlemektedir [41, 42].

Bir diğer öncü ülke olan Japonya'da ise Sağlık Bakanlığı tarafından 1997 yılında yayınlanan ve genelge niteliğinde tek bir belge halinde olan İKU Kılavuzu, FDA ve EMA kılavuzlarına göre daha dar kapsamlı olup sorumlu araştırıcıya daha geniş yetki vermekte, diğer kılavuzlardan farklı olarak dışardan denetim hükümleri içermemektedir [43].

2.2.4. Uluslararası uyumlandırma konferansı (ICH)

1960'lı yılların başında Avrupa'da görülen Talidomit Faciası ve benzeri vakalardan sonra ilaç güvenliği adına ilaçların piyasaya çıkmadan önce bağımsız bir kuruluş tarafından değerlendirilmesi sıkça dile getirilmeye başlanmıştır. 1980'li yıllarda Avrupa Topluluğu (AT) ilaçlar için tek bir pazar yaratma ve yasal gerekliliklerin harmonizasyonuna yönelik girişimlere öncülük etmiştir. Aynı tarihlerde dünyanın en büyük ilaç geliştirici ülkeleri olan ABD, AT ülkeleri ve Japonya arasında ikili görüşmeler başlamıştır [44].

1990 yılında EFPIA (İlaç Endüstrisi ve Toplulukları Avrupa Federasyonu) ev sahipliğinde Brüksel'de yapılan bir toplantıda ABD, AT ülkeleri ve Japonya yasal düzenlemelerin harmonizasyonu amacıyla uluslararası bir oluşum planlamış ve böylece ICH ortaya çıkmıştır [44]. Bu çerçevede bu ülkeler ICH Kapsamında İKU dahil ilaçla ilgili birçok düzenlemeyi uyumlandırıp; zaman, emek ve kaynak kaybını en aza indirmek ve çifte standardı engellemek amacıyla ortak bir İKU Kılavuzu hazırlamış ve 1996 yılında ICH Kılavuzu adı altında yayınlamışlardır [45, 46].

2.2.5. Klinik ilaç araştırmaları açısından Türkiye'deki durum

Ülkemizde ise klinik araştırmalar Tıbbi Deontoloji Tüzüğü [47] kapsamında olmasının yanında T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından klinik çalışmalarda uyulacak prensipleri belirleyen ve Avrupa Birliği'nin ilaçlarla ilgili mevzuatının İyi Klinik Uygulamaları hakkındaki 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı yönergelerine paralel olarak hazırlanan *İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'i* [35] ve bu yönetmelik kapsamında yayınlanarak sürekli güncelleştirilen İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu [48] ile yürütülmektedir. Türkiye'deki

ilaç firmaları ve Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu (SAK)'larilaçlarını hem ülkemizde hem de yurtdışında ruhsatlandırabilmek için klinik araştırmalarını ve biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarını bu kılavuz doğrultusunda yürütmek zorundadırlar [41, 42, 48].

Türkiye'de 01.01.1997-31.10.2013 tarihleri arasında yapılmış olan klinik ilaç araştırmalarının sayısı Çizelge 2.1 de gösterilmiştir

Çizelge 2.1. Türkiye'de 01.01.1997-31.10.2013 tarihleri arasında klinik ilaç araştırmalarına dair sayısal veriler (Klinik Araştırmalar Kitabı-2014)

Yıl	Faz I	Faz II	Faz III	Faz IV	BY/BE	PMS
1997	0	2	66	48	2	0
1998	0	2	61	50	0	0
1999	0	5	59	59	0	0
2000	0	4	66	52	4	0
2001	0	5	61	92	16	0
2002	2	10	71	103	13	0
2003	0	10	81	89	33	0
2004	0	18	74	136	80	7
2005	0	10	66	135	143	21
2006	0	17	71	198	109	36
2007	0	16	105	214	92	45
2008	3	17	114	177	96	42
2009	5	28	113	147	81	78
2010	4	23	102	178	97	50
2011	4	18	71	51	109	31
2012	0	32	123	93	105	38
2013*	3	38	125	62	104	41

BY/BE:Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik, PMS:Gözlemsel İlaç Çalışması
*: 01.01.2013-31.10.2013 arası

2.3. Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik Çalışmaları

2.3.1. Orijinal ve jenerik ilaç kavramları

Orijinal ilaç, uzun araştırmalar ve klinik çalışmaları sonucu belli bir hastalık üzerinde olumlu etki yaptığı kanıtlanmış, daha önceden benzeri olmayan ve patentli yeni moleküller için kullanılan uluslararası bir terimdir. Klinik araştırmalarda orijinal ilaç, referans ilaç olarak, referans ilaca biyoeşdeğerliği kanıtlanmaya çalışılan ilaç ise test ilaç olarak adlandırılır [3, 48, 49].

Orijinal ilaçlar, dünyanın birçok ülkesinde ilaç üreticilerinin araştırma-geliştirme (AR-GE) yatırımlarını karşılayabilmeleri ve yeni araştırmalar için kaynak yaratabilmeleri için güçlü yasalarla, patent ve veri koruma hakları şemsiyesi altında belli bir süre boyunca korunurlar. Bu süre içinde, başka bir ilaç şirketi aynı etkin maddeyi içeren bir ilaç üretemez. Bu süre dolduğunda ilaç şirketleri, orijinal ilacın benzerlerini -ki "Jenerik İlaç" olarak adlandırılırlar- piyasaya sürebilirler. Genel olarak orijinal ilaç ve jenerik ilaç arasındaki farkın en fazla orijinal ilacın farklı iki serisi arasındaki fark kadar olması istenmektedir. Jenerik ilaçların ruhsat alabilmeleri için orijinal ilaca biyoeşdeğer olduğunun kanıtlanması ön koşuldur [3, 49].

Jenerik ilaçlar daha ucuz olmaları, yeni formülasyonlar ve yeni uygulama yolları ile hastaların gereksinimlerini karşılamaları, inovasyon ve yatırımı teşvik etmeleri sebebiyle giderek daha çok tercih edilmektedir. Avrupa Birliği ülkelerinin çoğunda doktorlar reçeteye etkin madde adı yazabilmektedir. Doktorların %80'inin reçeteye etkin madde yazmayı tercih ettiği İngiltere'de jenerik ilaçların payı 2000 yılından 2011 yılına dek kutu bazında %65,6'dan %75'e çıkmıştır. Almanya'da ise 2000 yılında %46,7 olan oran 2011 yılında %76,3'e çıkmıştır [1-3].

Ülkemizde ise jenerik ilaç kullanımının payı kutu bazında 2003 yılında %50,5 iken 2013 yılında %52'ye çıkmıştır. Tutar bazında ise 2003 yılında %32,2 olan oran, 2013 yılında %36,6'ye çıkmıştır [4].

2.3.2. Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik nedir?

Etkin maddenin veya onun terapötik molekül kısmının farmasötik şekilden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerine veya onu yansıtan biyolojik sıvılara (serum veya plazma) ulaşabilme hızı ve derecesi biyoyararlanım olarak adlandırılır. Biyoeşdeğerlik ise farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın, aynı molar dozda verilişinden sonra (hız ve derece açısından) biyoyararlanımlarının ve böylece etkilerinin hem etkinlik, hem de güvenlik bakımından esas olarak aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olması demektir [10, 35, 50].

2.3.3. Biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarının tarihsel gelişimi

Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik terimleri dünyada ilk olarak 1960'ların sonlarına doğru kullanılmış ve yaygınlaşmıştır. 70'li yılların başlarında FDA bazı ilaçların yeni ruhsat başvurusu için biyoyararlanım kanıtı istemeye başlamıştır. 1980'lerin başlarında ise, biyoeşdeğerliği değerlendirecek istatistiksel yöntemlerin geliştirilmesi yönünde çalışma ve çabalar yoğunlaşmıştır. 1984 yılında ABD Kongresi ruhsat başvuru sürecinde patent süresi kaybının önlenip patent koruma süresinin artırılması amacıyla 'Fiyat Rekabeti ve Patent Süresi Düzenlemesi Yasası'nı (Price Competition and Patent Term Restoration Act) çıkarmıştır. Bu yasaya göre FDA'nın yetkileri arasına; jenerik (eşdeğer, muadil) ilaçların onay sürecinde, sağlıklı gönüllülerde biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapılmış ve jenerik ürünün orijinal (innovatör, özgün) ürüne biyoeşdeğer olduğunun ispatlanmış olması şartını aramak da eklenmiştir. Bu yetki hem reçeteli hem de OTC (Over the Counter) ilaçlar için geçerliydi. 1986'da, **orijinal** ürün ile **jenerik** ürün arasında biyoeşdeğerliğin, "terapötik eşdeğerlik" olup olmadığına karar vermede kullanılacak parametre ve yöntemleri belirlemek üzere kurulan bir komisyon, biyoeşdeğerlik değerlendirmelerinde göz önüne alınacak istatistiksel ölçütleri belirleyip ve 1988'de yayımlamıştır [36, 51, 52]. O zamandan bu yana, özellikle deney tasarımı ve istatistiksel değerlendirmeler bağlamında önemli eklemeler yapılarak güncel bazı rehberler üzerinde uluslararası bir mutabakat sağlanmış olup, FDA'nın 2003 yılında yayınladığı 'Oral Uygulanan İlaçlar İçin Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Çalışmaları-Genel Değerlendirmeler' [53] adlı kılavuzu günümüzde ABD için biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları yürütecek olan kurum ve kuruluşlara yönelik temel kaynak niteliğindedir [52, 54].

Avrupa'da ise Avrupa Ekonomik Topluluğunun 65/65/EEC ve 75/318/EEC sayılı yönergelerine paralel olarak 1991 yılında 'Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğin Araştırılması' (Investigation of Bioavailability and Bioequivalence) adlı kılavuz hazırlanarak yürürlüğe sokulmuş olup yapılan katkılar ve güncellemeler ile geliştirilerek son revizyonu 2010 yılında EMA tarafından "Biyoeşdeğerliğin Araştırılması Hakkında Kılavuz" (Guideline on The Investigation of Bioequivalence) adıyla yayınlanmıştır [55].

2.3.4. Türkiye’de biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik

Ülkemizde Gümrük Birliği'ne girilmeden önce, ilaçtaki uluslararası patent yasalarının bağlayıcılığı olmadığı için, küresel ilaç firmalarının geliştirdiği yeni bir ilacın eşdeğeri yerli olarak üretilebilmekte, oral yoldan kullanılan bir ilacın piyasaya sunulabilmesi için, orijinal ilaç karşısında *in vitro çözünme testleri* ile denkliğinin gösterilmesi düzenleyici otorite tarafından yeterli bulunmaktaydı. Ancak, Avrupa Birliği ile Türkiye arasındaki Gümrük Birliği’ni oluşturan 6 Mart 1995 tarih ve 1/95 sayılı Ortaklık Konseyi Kararı’nın gerektirdiği Patent Yasası'nın yürürlüğe girmesi, fikri mülkiyet haklarıyla bağlantılı uluslararası nitelikteki anlaşmaların imzalanması ve ilgili mevzuatın yürürlüğe girmesi sonucu, jenerik ilacın in vitro eşdeğerliğinin gösterilmesinin yanısıra insanlarda da biyoeşdeğerliğinin belgelenmesi zorunlu kılınmıştır [56, 57].

Türkiye’de klinik araştırmalarla ilgili ilk olarak 1993 yılında bu çalışmaların safhalarının ve niteliğinin düzenlenmesini, bu araştırmaları yapacak kişi, kurum ve kuruluşların belirlenmesini ve etik kurul oluşumunun düzenlenmesini içeren İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik'le klinik ilaç araştırmaları ile ilgili düzenlemeler yapılmıştır [58].

27 Mayıs 1994 tarihinde, müstahzarların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik bakımından incelenmeleri ile ilgili esasları, bu araştırmaların gereklilik dereceleri ile ilgili şartları ve araştırmaların yürütülmesini, bu araştırmaların ilaç ruhsatı başvurularındaki konumunu, araştırmayı yürütecek personeli ve araştırmaların yapılacağı yerler ile ilgili maddeleri içeren Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik yayımlanmıştır[50]. Böylece; in vivo ve in vitro çalışmaların tasarım ve uygulamalarının nasıl yürütüleceği, bu çalışmaları yürütecek yerlerin genel özellikleri ve kabul kriterleri belirlenmiştir [5, 50].

1995’teFDA ve EMA kılavuzları temel alınarak İKU ve İLU (İyi Laboratuvar Uygulamaları) Kılavuzları yayımlanmıştır. Böylece klinik araştırmaların yürütüleceği yerlere ait kalite standartları belirlenmiştir. Aynı yıl Sağlık Bakanlığı pazardaki ilaçlar ve ruhsatlandırma aşamasındaki ilaçlar için ilaç firmalarından biyoeşdeğerlik ve biyoyararlanım verilerini hazırlamalarını istedi. 1999 yılında bu çalışmalar zorunlu hale getirildi ve 2000 yılında biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik gerekliliğini tamamlamayanlara ruhsat düzenlenmemeye başlamıştır. Böylece bu çalışmalar ilaç ruhsatlandırmasında bir ön

koşul haline gelmiştir [50].Ülkemizde ilaç firmaları biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmalarını çoğunlukla SAK'lar vasıtasıyla yürütmektedirler.

Türkiye'deki sözleşmeli araştırma kuruluşları

Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları Derneği (SAKDER) ve Klinik Araştırmalar Derneği resmi web sitelerinden alınan verilere göre ülkemizde faaliyet gösteren SAK'lar Çizelge 2.2'de listelenmiştir.

Çizelge 2.2. Sözleşmeli araştırma kuruluşları (www.klinikarastirmalar org.tr, www.sakder.org.tr)

SAK Adı	Bulunduğu yer/yerler
Alpha CRO	Ankara,
Altis Tıbbi Araştırma Organizasyon Eğitim ve Danışmanlık Ltd. Şti.	İstanbul
Atlas CRO	İstanbul, Ankara, İzmir
Covance CRO	İstanbul
CRM Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu	Ankara, İstanbul
Cromnia Clinical Research	İzmir
CRO Türk Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu	Ankara
EBM Clinical Research Services	İstanbul
Ethic Medikal Araştırma	İstanbul
Farmateam Farmasötik ve Tıbbi Ürünler Eğitim Araştırma Müşavirlik Ltd. Şti	Ankara
Klinar CRO	Ankara
Kuantum CRO	İzmir
Marekon Clinical Research	İstanbul,Ankara
Medismart CRO	Ankara
MEK Consulting CRO	İstanbul
Mene CRO	Kocaeli
Monitor CRO	İstanbul
Novagenix Biyoanalitik İlaç AR-GE A.Ş	Ankara
Omega Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu	Ankara, İstanbul
Optimum CRO	Ankara
PPD CRO	İstanbul
Quadro CRO	Ankara
Quintiles CRO	İstanbul
Sigma CRO	İstanbul
Trio Grup Klinik Araştırma Eğitim ve Danışmanlık	Ankara
VG-FAR Tıbbi Araştırmalar Eğitim Danışmanlık ve Organizasyon Ltd. Şti	Ankara
Zeincro CRO	İstanbul

Bu kuruluşlar Ankara, İstanbul, İzmir ve Kocaeli illerinde yerleşik olup, çoğunluğu tek bir ofis olarak çalışmaktadırlar. Küresel klinik araştırma ve danışmanlık şirketlerinin de

Türkiye'de SAK birimleri bulunmaktadır (Ör; Covance CRO, Mene CRO, Quintiles CRO gibi) [59, 60].

Türkiye'deki klinik araştırma merkezleri

Klinik araştırmalar; gönüllülerin güvenliğini sağlamaya, araştırmanın sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesine, takibine ve gereğinde acil müdahale yapılabilmesine elverişli ve araştırmanın vasfına uygun personel, teçhizat ve laboratuvar imkânlarına sahip üniversitelere bağlı onaylanmış Araştırma Geliştirme Merkezleri, Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastaneleri ve tercihen klinik araştırma yapmak üzere tasarlanmış yerlerde yürütülebilir. Bu merkezler ve hastanelerde yapılan klinik araştırmalara, gereğinde bu merkezlerin ve hastanelerin koordinatörlüğünde veya idarî sorumluluğunda olmak kaydıyla, belirtilen nitelikleri haiz diğer sağlık kurum ve kuruluşları da dâhil edilebilir. Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik çalışmaları, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun onayladığı, acil müdahale yapılabilmesine elverişli imkânlara ve her biri için ayrı belirlenmiş standartlara sahip, bakanlık veya üniversitelere bağlı olan sağlık kurum ve kuruluşları ve araştırma-geliştirme merkezlerinde yapılır [35].

Ülkemizde biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının yürütüldüğü ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından İKU Belgesi düzenlenmiş klinik araştırma merkezleri şunlardır; Kayseri'de bulunan Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM), Gaziantep'te bulunan Gaziantep Üniversitesi İyi Klinik Uygulamalar Merkezi (FARMAGEN), İzmir'de bulunan Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme&Farmakokinetik Araştırma-Uygulama Merkezi (ARGEFAR) [61-63].

Bu klinik araştırma merkezlerinden ARGEFAR'da biyoeşdeğerlik çalışmalarının klinik aşamasının yürütüldüğü gibi, toplanan kan numunelerinin analizinin yapıldığı bir biyoanaliz laboratuvarı da bulunmaktadır. Diğer merkezlerde ise sadece klinik aşama yapılmakta olup kan numuneleri biyoanaliz için yurtdışındaki veya Türkiye'deki bir anlaşmalı laboratuvara gönderilmektedir. Türkiye'de sadece ARGEFAR ve Novagenix Biyoanalitik İlaç AR-GE A.Ş (N-SAK) biyoanaliz laboratuvarına sahiptir [63, 64].

Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik çalışmaları iyi klinik uygulamaları konusunda yeterli eğitim ve deneyime sahip uygun bir ekip (eczacı, kimyager, biyolog, hemşire, acil tıp

teknisyeni) yardımıyla farmakoloji uzmanlığı olan bir tıp doktoru sorumluluğunda yürütülür. Gerekli durumlarda sorumlu araştırıcıyla birlikte yardımcı araştırıcı doktorlar da çalışmaya eşlik edebilir [35, 48].

Türkiye'de 2012 yılında 105, 01.01.2013-31.10.2013 tarihleri arasında da 104 biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışması yapılmış olup bu çalışmaların ne kadarının SAK'lar tarafından yürütüldüğüne ilişkin elimizde veri bulunmamaktadır [6].

Bununla birlikte son yıllarda ilaç firmalarının maliyeti düşürmek, daha hızlı ve profesyonel sonuç almak adına SAK'lara yönelimleri ciddi oranda arttığı, biyoeşdeğerlik çalışmalarının büyük çoğunluğunun da SAK'lar tarafından yürütüldüğü bilinmektedir.

Sözleşmeli araştırma kuruluşlarının sundukları hizmetler

İlaç firmaları, yazılı sözleşme yapmak ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bilgi vermek şartıyla, kendi görevlerinin tamamını veya bir kısmını bilimsel esaslara ve iyi klinik uygulamalarına uygun şekilde çalışan bir SAK'a devredebilmektedir. SAK'lar ilaç firmaları adına; klinik araştırma merkezi ve araştırıcı seçimi, literatür tarama ve klinik araştırma protokolü yazımı, Etik Kurul ve kurum başvuruları, hasta/sağlıklı gönüllü bulma, monitörizasyon, olgu rapor formu hazırlama, web tabanlı iletişim desteği, analitik metot validasyonu, veri yönetimi, örneklem büyüklüğü ve tüm biyoistatistik hesaplamaları, sonuç raporu hazırlanması, ruhsatlandırma ve kurum ilişkileri, iyi klinik uygulamalar ve güncel mevzuat eğitimi gibi klinik araştırmaların tüm sürecinde görev alabilmektedirler [65, 66].

Biyoeşdeğerlik çalışmalarının yasal düzenlenmesi

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında sürecin önemli ögelerinden birisi; çalışmayı yürütecek hastanenin/kliniğin Etik Kurul onayıdır. İlaç firmaları ve SAK'lar hazırladıkları birbirinin aynı iki başvuru dosyasından birisini önce etik kurula sunarlar. Bu kurulun üyelerini oluşturan ve farklı uzmanlık dallarından gelen hekimler ile diğer meslek temsilcileri (Ör; eczacılar, tıp doktorları, biyoistatistikçiler, hukukçular, sivil üye), kendilerine sunulan biyoeşdeğerlik çalışması dosyasındaki ayrıntılı bilgileri inceler ve çalışmanın yapılıp yapılamayacağına karar verirler [67].

Etik Kurul Onayı, çalışmanın yapılmasında etik ve bilimsel sakınca bulunmadığını bildiren bir belgedir. Etik Kurul Onayı'nın ardından ülkemizdeki ilaç ile ilgili tüm faaliyetlerin yanı sıra klinik ilaç araştırmaları ve biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları açısından da denetleyici ve düzenleyici otorite olan Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvuruda bulunulur. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları dahil tüm klinik araştırmalar ile ilgili başvurular bu kurumun İlaç, Biyolojik Ürünler ve Tıbbi Ürünler Başkan Yardımcılığı bünyesindeki Klinik İlaç Araştırmaları Daire Başkanlığı'na yapılır. Dosyalar daireye bağlı birimlerde görevli ve yetkili -çoğunluğu eczacı- personel tarafından değerlendirilir. Ülkemizde güncel olarak, Etik Kurul ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan onay alınmadan -biyoeşdeğerlik çalışmaları dahil- bir ilaç araştırmasının yürütülmesi yasal değildir [67, 68].

Klinik Araştırma Başvuru Dosyasında; test ve referans ürünlere ait bilgiler (referans ürün faturası, test ürüne ait birim formül ve etiket örneği vb.), klinik araştırma protokolü, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, olgu rapor formu, gönüllülerin sigortalandığına dair poliçe, klinik araştırma bütçe formu, klinik araştırmanın yapılacağı merkeze ait İKU ve toplanan biyolojik örneklerin biyoanalizinin yapılacağı laboratuvarın uygunluk belgeleri, baş Araştırıcı ve yardımcı araştırıcıya ait özgeçmişler, çalışma akış şeması, advers olay form örneği ve taraflar (sponsor/destekleyici, sözleşmeli araştırma kuruluşu ve klinik araştırma merkezi) arasında yetkilendirme belgeleri gibi çalışma hakkında ayrıntılı bilgi ve belgeler yer alır [69].

Biyoeşdeğerlik çalışmalarının denetimi

Ülkemizde biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik çalışmaları dahil tüm klinik araştırmaların denetimi Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Denetim Hizmetleri Başkan Yardımcılığı bünyesindeki, İyi Klinik Uygulamaları Denetim Birimi tarafından yapılır. Bu birim klinik araştırma merkezlerinin belirli aralıklarla denetimini yaparak İKU ilkesine uyup uymadığını denetlemekte ve İKU Uyum Belgesi düzenlemektedir. Ayrıca gerekli durumlarda çalışma bazlı veya habersiz denetimler de yapılabilmektedir. Ülkemizde ruhsat almak isteyen tüm jenerik ilaçların biyoeşdeğerlik çalışmalarının İKU'ya uygun faaliyet gösterdiği belgelenen bir klinikte yapılması zorunludur [35, 70].

2.3.5. Biyoeşdeğerlik çalışmalarının yürütülmesi

Öncü bir ilaç geliştirildiğinde, hem hedef hasta popülasyonu hem de sağlıklı gönüllülerdeki güvenilirliğinin, etkinliğinin ve farmakokinetik parametrelerin kanıtlanması gerekir. Fakat biyoeşdeğerlik çalışmalarında kalitesi, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış ve ruhsat almış bir öncü (referans) ile jenerik bir ürün karşılatırıldığından ürünler arasındaki farklılıklarla ilgili olmayan değişkenliği azaltmak için bu çalışmalar sınırlı sayıda sağlıklı/gönüllü insanda ve özel deney koşullarında yapılmakta olup, orijinal ilacın biyoyararlanımı ile eşdeğeri olarak üretilenin biyoyararlanımı karşılaştırılır ve birbirine denk olması istenir [71, 72].

Bu amaçla biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılacağı klinik yetkilileri tarafından gönüllü adayı bulmak için çalışmalar başlatılır. Seçilecek gönüllü adaylarının nitelikleri ve inceleme süresince yapılacaklar Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik'inde ayrıntılı olarak anlatılmıştır[50].

Gönüllü adayları tespit edildikten sonra biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılacağı kliniğe kabul edilerek tarama muayeneleri yapılır. Çalışmanın özel bir popülasyonda yapılması istenen durumlar haricinde; 18-55 yaşlar arasında, akut veya kronik herhangi bir hastalığı bulunmayıp normal fiziki muayeneye sahip ve laboratuvar sonuçları normal olan, vücut kitle indeksi normal sınırlar içerisinde olan ve özel bir diyet uygulamayan gönüllüler çalışmaya kabul edilir [55, 73, 74].

Çalışmaya kabul edilen gönüllüye veya gerekli durumlarda yasal temsilcisine; araştırmaya ait uygulama ve riskler ile ilgili her türlü bilgi bilgi verildikten sonra, gönüllünün tamamen serbest iradesi ile araştırmaya iştirak etmeye karar verdiğini gösteren ve sorumlu araştırıcı tarafından da imzalanmış, tarih düşülmüş Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalatılır [45, 75, 76]. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu okuyup, anlayıp usulünce imzalayan ve tarama muayeneleri olumlu sonuçlananlar ilaç uygulamasının yapılacağı günden bir gün önce kliniğe gelir, yeniden muayene olur (0. Gün muayenesi), standardize öğünlerini alır ve ertesi sabah ilaç uygulaması yapılmak üzere yatış yaparlar [73-75]. Klinik çalışma günü (genellikle sabah), gönüllülere aç karna önce ilaçlardan biri (test ya da referans ilaç), bir arındırma (washout) döneminden sonra da diğeri (birinci periyotta test ilaç uygulanan

gönüllüye referans, referans ilaç uygulanan gönüllüye test ilaç) -genellikle- yalnızca tek bir doz halinde oral yoldan verilir. Bu ilaç uygulama ve belirli aralıklarla kan alma dönemlerinin her birine periyot adı verilir ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının büyük bir kısmı 2 periyotludur. Her bir periyotta çoğunlukla 24-48 saat süresince ve belirli aralıklarla kan alınarak ilaçların plazma düzeyleri ölçülür. (Etkin maddenin ve/veya farmasötik formun özelliğinden dolayı bazı biyoeşdeğerlik çalışmaları özel tasarımlarda yapılabilir: Açlık koşullarına ek olarak tokluk koşullarında, çoklu-doz verilerek, idrar örneklerinde vb.). Bu veriler kullanılarak her iki ilacın Cmaks ve EAA parametreleri karşılaştırılır. Genel bir kural olarak test ilacının referans ilacın, güven aralığı bağlamında (%90 güven aralığında) % 80-125'i kadar yararlı olması istenir. Özel durumlarda (terapötik indeksi dar bileşikler) aralık daraltılabilir veya klinik, etkinlik ve güvenlik açısından desteklenmekte ise genişletilebilir (%75-%133 vb.). Kişiler arası yüksek değişkenlik gösteren ilaçlar için de durum benzerdir; 3 periyotlu ya da tekrarlı tasarım çalışmalar yapılarak bireysel farklılıkların çalışmanın sonucuna olan etkisi azaltılabilir. Doruk plazma konsantrasyonuna erişme süresi'nin (Tmaks) istatistiksel değerlendirilmesi; istenmeyen etkiler veya hızlı salım söz konusu olduğunda son derece önemlidir. Bahsedilen koşulların karşılanması halinde, sonradan üretilen ilacın (jenerik ilaç) orijinal ilaca biyoeşdeğerliği kanıtlanmış olur ve piyasaya çıkmasına izin verilir [72, 77-79].

2.4. Advers Olay Nedir?

İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu'nda advers olay; uygulanan tedavi ile nedensellik ilişkisi olsun veya olmasın gönüllüde ortaya çıkan istenmeyen tüm tıbbi olaylar ve araştırma ürünüyle ilgili kabul edilsin veya edilmesin, geçici olarak araştırma ürününün kullanımı ile ilgili her türlü sakıncalı ve istenmeyen bulgu (anormal bir laboratuvar bulgusu dahil), semptom veya hastalık olarak tanımlanmıştır [48]. Eğer advers olay araştırılan ilaç ile ilişkili ise ve araştırmacı veya destekleyici tarafından "araştırma ürünüyle makul nedensel bir ilişki şüphesi taşıyor" şeklinde değerlendiriliyorsa advers reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. Ciddi advers olay ise ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya önemli bir sakatlığa veya maluliyete, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan advers olay olarak tanımlanmıştır [48, 80, 81].

2.4.1. Farmakovijilans ve Türkiye'de farmakovijilans çalışmaları

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından hazırlanan ve Resmi Gazete 'de 2014 yılında yayınlanan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik'te farmakovijilans, advers reaksiyonların ve ilaçlara bağlı diğer muhtemel sorunların saptanması, değerlendirilmesi, tanımlanması ve önlenmesi ile ilgili bilimsel çalışmalar olarak tanımlanmıştır [82].

Farmakovijilans, ilaç uygulamasında karşılaşılan ilaçların advers etkileri ve güvenliği ile ilgili klinik verilerin toplanması, sebeplerinin saptanması, tanınması, araştırılması, kaydedilmesi, duyurulması ve bununla ilgili gerekli önlemlerin alınması şeklinde de tanımlanabilmektedir [34, 83, 84].

Ülkemizde ruhsat sonrası advers etkilerin toplanıp, incelenip ve değerlendirilerek ilaç güvenliğinin sağlanması amacıyla 1985 yılında Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) kurulmuş olup 1987 yılında Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi'ne 27. üye olarak kabul edilmiştir. 2005 yılında çıkan Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik ile birlikte merkezin adı TÜFAM olarak değiştirilmiştir. Bu yönetmelik 2014 yılında çıkan İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik ile yürürlükten kalkmıştır. Farmakovijilans çalışmaları güncel olarak kurumun İlaç ve Eczacılık Başkan Yardımcılığı bünyesindeki Risk Yönetim Dairesi'ne bağlı Farmakovijilans Risk Yönetim Birimi ve Türkiye Farmakovijilans Merkezi Birimi tarafından yürütülmektedir. Yönetmelik uyarınca TÜFAM'a bilgi akışını sağlamak üzere tüm ilaç firmaları ilaç güvenliliğini garanti etmekten ve bünyelerinde farmakovijilanstan sorumlu bir yetkili istihdam etmekten ve bu yetkilinin Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından düzenlenen eğitimlere katılmasını sağlamaktan sorumludur. İllerde farmakovijilans il sorumlusu olarak bir il sağlık müdür yardımcısı bulunmaktadır. Sağlık kuruluşlarında (devlet hastaneleri, üniversite hastaneleri, eğitim ve araştırma hastaneleri, özel hastaneler) ise farmakovijilanstan sorumlu irtibat personelleri bulundurulması zorunludur. Ayrıca tüm sağlık personeli de advers olay bildiriminden bireysel olarak sorumludur. Aralık 2012 tarihinden itibaren tüketiciler, hasta ve hasta yakınları da advers olay bildirimi yapabilmektedir. Bildirimler kurumca yayınlanan TÜFAM Bildirim Formu doldurularak yapılmaktadır. Yönetmelik, ilaç firmalarına advers olay bildiriminde, advers olayların sınıflandırılmasında, ICH tarafından çıkarılan ve sürekli güncellenen terminoloji sözlüğüne

(MedDRA) bağlı kalmayı şart koşmuştur [82, 85, 86]. TÜFAM birimi ise ilaçların güvenli şekilde kullanımlarının sağlanması için advers olayları sistematik bir şekilde izlemekte ve bu amaçla verileri toplayarak bilgileri Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İzleme Merkezi veritabanıyla paylaşmaktadır. Ayrıca ruhsat sahipleri ve dünyadaki sağlık otoritelerinin resmi internet sitelerindeki ilaç güvenliliği ile ilgili uyarıları takip ederek 'doktor bilgilendirme mektupları' düzenlemekte, böylece uluslararası ortamda ilaç güvenliği ile ilgili risklerin erken fark edilip gerekli önlemlerin çok daha hızlı hayata geçirilmesi amaçlanmaktadır [85, 87].

2.4.2. Biyoeşdeğerlik çalışmalarında gözlenen advers olaylar

Biyoeşdeğerlik çalışmasına katılacak olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmeden önce Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ile advers olaylar ve advers olayların gözlenebilme olasılığı hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilirler. Eğer gönüllüler klinikte bulundukları esnada herhangi bir advers olay ya da ciddi advers olay meydana gelirse bunlar Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından 2013'te çıkarılmış, Klinik İlaç Araştırmalarında Meydana Gelen Advers Olay/Reaksiyon Raporlarının Toplanması, Doğrulanması ve Sunulmasına İlişkin Kılavuz[80] rehberliğinde kayda alınarak, Olgu Rapor Formu'nun ekine ayrıntılı olarak işlenir. Destekleyici; sorumlu araştırmacı veya araştırmacı tarafından kendisine rapor edilen tüm advers olaylara ait kayıtları ayrıntılı olarak tutar. Kayıtlar talep edildiği takdirde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na ve etik kurula sunulur. Kılavuza göre ciddi olarak sınıflandırılmayan advers olayların gözlenmesi gönüllünün çalışmaya devam etmesine engel teşkil etmez. Ciddi advers olay gözlenirse gönüllünün katılımına doğrudan son verilir. Sorumlu araştırmacı veya görevlendireceği bir araştırmacı, protokolde veya araştırma broşüründe belirtilen ve hemen rapor edilmesi gerekli görülmeyenler hariç, ciddi advers olayların tamamını derhal destekleyiciye bildirir. Bu acil raporu, ayrıntılı yazılı bir rapor izler [80, 35].

Ülkemizde 2000'li yılların başlarından beri ruhsat başvurusu yapılan tüm jenerik ilaçlar için biyoeşdeğerlik kanıtı aranmaktadır. Paralel olarak biyoeşdeğerlik çalışmalarının ülkemizde sıklığı da artış göstermektedir. Fakat bu çalışmalara katılan gönüllülerde gözlenen advers olayların türü, sıklığı, test ve referans ilaç arasında advers olaylar açısından fark olup olmadığı gibi konularda araştırmaya rastlanmamıştır. Araştırmamızdaki amacımız; ülkemizdeki bir SAK'a ait, 2000-2013 yılları arasında

yapılmış bütün biyoeşdeğerlik çalışmalarına ait veriyi belli bir sistematikle bir araya getirerek; gönüllülere ait demografik özellikleri irdelemek, gözlenen advers olayların sıklığı ve türü ile ilgili bilgi edinmek, ilaç etkin maddelerine göre ve ilaç gruplarına göre advers olayları irdelemek, sınırlı sayıdaki çalışmada Cmaks ve EAA ile ilgili test ve referans ilaçlar arasındaki olası farklılıkları ortaya koymaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Tez Çalışmasında Kullanılan Biyoeşdeğerlik Verileri

3.1.1. Verilerin kaynağı olan sözleşmeli araştırma kuruluşu

Türkiye'de, Ankara'daki SAK'lardan biri olan Novagenix Biyoanalitik İlaç AR-GE A.Ş. (N-SAK) 1999 yılında kurulmuştur. N-SAK Biyoanaliz Laboratuvarları 2000 yılında Sağlık Bakanlığı'nca sertifikalandırılmış ve firma faaliyete geçmiştir. N-SAK, 2000 yılından bu yana ilaç firmaları adına biyoeşdeğerlik çalışmaları için literatür taraması ve klinik araştırma protokolü yazımı, etik kurul ve kurum başvuruları, monitörizasyon, olgu rapor formu hazırlama, analitik metot validasyonu, veri yönetimi, biyoanaliz, biyoistatistik analizi, sonuç raporu hazırlama faaliyetlerini yürütmektedir. Kuruluşta ayrıca ilaç firmaları adına 2005 yılından beri in vitro dissolüsyon çalışmaları, 2006 yılından beri de safsızlık analizleri yapılmaktadır [64].

Tez çalışmamız N-SAK'ın SAK olarak faaliyete geçtiği 2000 yılından 2013 yılına kadar yürüttüğü biyoeşdeğerlik çalışmalarınıa ait verilerinin kullanılmasına dayanmaktadır. Bu verilerin incelenmesi ve kullanılmasına yönelik izin yazısı Ek.1'de yer almaktadır.

3.1.2. Klinik araştırma merkezinde çalışmaların yürütülme protokolü

2000-2013 yılları arasındaki N-SAK ve klinik araştırma merkezleri birlikteliğiyle yürütülen her bir biyoeşdeğerlik çalışması; çalışmanın amacını, tasarımını, metodolojisini, uygulanacak istatistiksel yöntemleri ve araştırmaya ait düzenlemeleri detaylı olarak tanımlayan ve Ek.2'de bir örneğinin kapak sayfası sunulan Klinik Çalışma Protokolü'ne (Clinical Study Protocol) göre yürütülmüştür. Tüm çalışmalar için Klinik Çalışma Protokolleri N-SAK Klinik Departmanı tarafından hazırlanarak çalışma öncesi çalışmanın yürütüleceği klinik araştırma merkezlerine (DEKAM, FARMAGEN veya ARGEFAR'dan biri) gönderilmiş ve araştırma ekibinin çalışmayı bu protokole göre yürütmesi sağlanmıştır.

2.3.5 Biyoeşdeğerlik Çalışmalarının Yürütülmesi bölümünde ayrıntılı olarak belirtildiği gibi yasal süreç tamamlanıp gönüllü adayları belirlendikten sonra biyoeşdeğerlik çalışmalarına katılacak adaylar çalışma başlamadan belirli bir süre (genelde iki hafta)

öncesinden itibaren tarama muayenesine tabi tutulmuştur ki bu standart klinik [yaş, cinsiyet, boy, kilo, medikal geçmiş, alkol/sigara kullanımı, metilksantin içeren yiyecek/içecek kullanımı, vücut sıcaklığı, dakikadaki kalp atım sayısı, sistolik/diyastolik kan basıncı, fizik muayene, ekg (elektrokardiyografi) ve uyuşturucu tayini] ve laboratuvar araştırmalarını [tam kan sayımı, glikoz, üre, ürikasit, kreatinin, total bilirubin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klorür, AST (aspartat transaminaz), ALT (alanine aminotransferaz), GGT (gamaglutamiltransferaz), alkalinfosfataz, total protein ve tam idrar tetkiki, kotinin testi, nefeste alkol testi, idrarda uyuşturucu tayini (amfetamin, barbitürat, benzodiazepin, kannabinoid, kokain, opiyat), hepatit ve HIV (human immunedeficiency virus) testleri] içermektedir [50, 55, 73, 74, 88, 89].

Biyoeşdeğerlik araştırmalarına katılacak olan gönüllülerin seçiminde çalışmaya alınma kriteri olarak aşağıdaki şartlar aranmıştır [50, 55, 73, 74, 88, 89]:

>18-55 yaşları arasında ve sağlıklı olmak,

>Sigara içmemek ya da günde 5 adetten az sigara içmek ve çalışma süresince sigara ve kahve içmeyecek olmak,

>Alkol almamak yada günde 20 gramdan az almak,
>Tarama görüşmesinde normal fiziksel muayeneye sahip olmak,
>VKİ (Vücut Kitle İndeksi) si 18,5-30 kg/m^2 arasında olmak,

>Tüm laboratuvar sonuçları (tam kansayımı, glikoz, üre, ürikasit, kreatinin, total bilirubin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klorür, AST, ALT, GGT, alkalinfosfataz, total protein ve tam idrartetkiki) normal; idrarda uyuşturucu tayini (amfetamin, barbitürat, benzodiazepin, kannabinoid, kokain, opiyat), hepatit ve HIV testleri, kotinin ve nefeste alkol testleri negatif olmak,

>5 dakika dinlenme sonrası çekilen 12-sinyalli EKG de patolojik bulgu saptanmamak,

>Standart ölçüm koşullarında, 5 dakikalık dinlenmenin ardından kan basıncı 100 - 140 mmHg (sistolik) ve 60 - 90 mmHg (diyastolik); kalp atım hızı 50 - 90 /dk aralığında olmak,

>Hepatit testleri ve HIV testi negatif olmak.

>Tüm çalışma koşullarına uyumsağlama için söz verme yeteneğinde olup, araştırıcı ve/veya yetki verdiği temsilcileriyle iletişim kurabilecek olmak ve çalışma ve sözleşmeyi anlayıp kabul ettiğine ilişkin yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak.

Çalışmaya alınmama kriterleri ise şunlardır [50, 55, 73, 74, 88, 89];

>Yukarıda belirtilen şartlardan bir veya birkaçını sağlamamak,

> Son iki ayda 400 mL'den fazla kan bağışı yapmış veya herhangi bir ilaç araştırmasına katılmış olmak,

> Son dört hafta içerisinde klinik olarak anlamlı bir hastalık geçirmiş olmak,

> Herhangi bir nedenden dolayı özel diyet uyguluyor olmak, örneğin; vejetaryenler,

> Çalışma başlangıcından önceki 4 hafta içerisinde, enzim indükleyici, organotoksik veya uzun yarılanma ömürlü ilaç almış olmak,

> Çalışma ilacının emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımını etkileyen herhangi bir kronik hastalığı olmak,

> Araştırmacı ile herhangi bir yakınlığı bulunmak.

3.1.3. Gönüllülere ait kayıtların tutulması

Araştırmaya katılan her bir gönüllü; çalışmanın amacı ve biçimi, kullanılacak ilaçlar ve olası advers olayları içeren ayrıntılı bir form olan 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu (Informed Consent Form) imzalamıştır. Araştırmalardaki her bir gönüllüye ait demografik veriler ve diğer bilgiler; kayıtların klinik çalışma protokolünde tanımlandığı şekilde yapıldığı Olgu Rapor Form (Case Report Form) larından alınmıştır. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formları ve Olgu Rapor Formları N-SAK Klinik Araştırma Departmanı tarafından hazırlanıp çalışma öncesi ilgili klinik araştırma merkezine gönderilmiştir.

Her bir çalışmadaki her bir gönüllüye ait Olgu Rapor Formunun demografik veriler ve tarama muayenesi/laboratuvar testleri ile ilgili kısımları tarama sürecinde, ilaç uygulaması (çalışmalarda advers olayın hangi periyotta gözlendiği, içlerinden sadece 63 çalışma için ise test veya referans ilaçlardan hangisinde gözlendiği) ve ilgili diğer kısımlar da çalışma sırasında araştırma ekibinden bir hekim tarafından doldurulmuş ve sorumlu araştırmacı tarafından da onaylanmıştır. Çalışma bittikten sonra, o çalışmaya ait tüm Olgu Rapor Formları N-SAK'a geri gönderilmiştir. Gönüllüler tarafından imzalanmış Bilgilendirilmiş Olur Formları ise gizlilik prensibi gereği sadece klinik merkezde saklanmıştır.

Çalışma sırasında gözlenen advers olay bilgileri, araştırmacı hekim tarafından, Ek.3'te örneği sunulan Advers Olay Formu (Advers Event Form) ve Ciddi Advers Olay Formu'na (Serious Adverse Event Form) kaydedilmiştir. Olgu Rapor Formu'nun eki niteliğinde olan bu formlar çalışma bittikten sonra Olgu Rapor Formları ile birlikte N-SAK'a geri gönderilmiştir.

Olgu Rapor Formları ve eki niteliğindeki Advers Olay Formu/Ciddi Advers Olay Formu N-SAK Veri Yönetimi ve Bilgi Teknolojileri Departmanı tarafından taranarak elektronik ortama alınmış ve basılı kağıtlardan oluşan dosyalar şeklinde de arşive kaldırılmıştır.

Ek olarak; Advers Olay Formu formatındaki ve sunucuda kayıt tutma uygulamalarındaki bazı güncellemeler sayesinde 2005 yılı sonrasında gerçekleştirilen 63 biyoeşdeğerlik çalışması için, advers olayın hangi ilaç uygulamasında (test veya referans) gözlendiği ve gönüllülerde tespit edilen Cmaks ile EAA bilgileri de kaydedilmiştir.

Klinik araştırma merkezi tarafından çalışma boyunca toplanan kan numuneleri de kuru buz vasıtasıyla sağlanan -80 ^{o}C'lik soğuk zincirle N-SAK'a gönderilmiş, burada biyoanalizleri yapılmıştır. Bu analiz sonuçları elektronik ortamda sunucuya aktarılmış ve 63 çalışmada hem test hem de referans ilaçlar için Cmaks ve EAA parametreleri kaydedilmiştir.

3.2. N-SAK Biyoeşdeğerlik Çalışma Verilerinin Araştırmamızda Kullanımı

3.2.1. Veri Seti ve düzenlenmesi

N-SAK'ta 2000-2013 yılları arasında yürütülmüş olan 261 biyoeşdeğerlik çalışması ve 7828 gönüllüye ait kayıtlara erişim olanağımız dahilinde; N-SAK Veri Yönetimi ve Bilgi Teknolojileri Departmanının arşivlerinde elektronik ortamda ve dosya şeklinde tutulan kayıtlardan alınan toplamda 261 dosya verisi, tez çalışmamızda kullanılmak üzere belli bir sistematikle bir araya getirilmiştir. Bir araya getirilme yöntemi olarak istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmenin sağlanabilmesi için öncelikle N-SAK'ta iç kodu bulunan (ör:NOV2004/01234) çalışmalar tarafımızdan kronolojik olarak sıralanmış, 1'den 261'e kadar yeniden kodlanmış ve bu çalışmalarla ilgili kullanacağımız değişkenler belirlenmiştir.

Değişkenlere özgü oluşturulan tek bir Excel uygulama programına ait dosyaya, her bir çalışmaya ve bu çalışmalarda yer alan gönüllülere ait veriler eklenmiştir. Dolayısıyla; 2000-2013 yılları arasındaki 261 biyoeşdeğerlik çalışmasına ve 7828 sağlıklı gönüllüye ait veri dosyası tek bir Excel dosyasında toplanmıştır.

İstatistiksel analiz için oluşturulan ham verinin temizlenmesi ve analizlerin yapılabilmesi için ön çalışma süreci gerçekleştirilmiştir. Önişleme (preprocessing) olarak da bilinen bu aşamada ham veri içinde bulunan aynı özelliğe ait farklı birimlerde girilmiş veriler aynı birime çevrilerek düzenlenmiş, hatalı okuma ya da yanlış veri girişi nedeni ile ortaya çıkan eksik veriler, uç ve aykırı gözlemeler araştırılmış ve ayıklanmıştır.

Olgu Rapor Formlarından çıkarılmış olan bazı demografik özellikler (yaş, boy, kilo, Vücut Kitle İndeksi) ön işlemeden sonra 261 çalışmanın 186 tanesinde ve 5498 gönüllü için ulaşılabilir olmuş ve oluşturduğumuz sisteme girilmiştir. Biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan ilaçlar ve bu ilaçların etkin maddesi/maddeleri de aynı şekilde sınıflandırılmış ve veri setimize eklenmiştir. Tüm ilaç etkin maddeleri için sınıflandırma, Dünya Sağlık Örgütü İlaç İstatistikleri Metodolojisi için Ortak Çalışma Merkezi (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) tarafından oluşturulan bir sisteme dayanılarak yapılmıştır. Bu sistemde ilaç etkin maddeleri etkiledikleri organ veya sisteme göre ve terapötik, farmakolojik ve kimyasal özelliklerine göre 5 farklı derecede sınıflandırılmakta

ve bu derecelerin altında alt gruplar bulunmaktadır [90]. Çalışmamızdaki ilaç etkin maddeleri, incelenen biyoeşdeğerlik çalışmaları dikkate alındığında istatistiksel hesaplamaların anlamlı olacağı düşünülen 1. derecede (Anatomik Ana Grup) sınıflandırılarak ilaç grupları oluşturulmuştur.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarının her birinde elde edilen advers olaylara ilişkin kayıtlar (advers olay varlığı/yokluğu, türü ve gözlendiği periyot) da Olgu Rapor Formlarının eklerinden alınarak oluşturduğumuz sisteme eklenmiştir.

Ayrıca 2005 yılı sonrasındaki sadece 63 çalışma ve 1992 gönüllü için ulaşılabilir olan; biyoeşdeğerlik çalışması için advers olayın hangi ilaç uygulamasında görüldüğü (test veya referans)ve bu çalışmalarda yer almış gönüllülere ait Cmaks, EAA parametreleri de N-SAK Biyoanaliz Laboratuvarları Veri Tabanı'ndan alınarak sistematize edilmiş, veri setimize eklenmiştir.

3.2.2. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IMB SPSS Statistics 21, Microsoft Excel ve Matlab (R2012b) programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Etkin madde sınıflandırma analizleri ve advers olay analizleri 261 çalışma ve 7828 gönüllü üzerinden, demografik analizler 186 çalışma ve 5498 gönüllü üzerinden gerçekleştirilmiştir. Cmaks ve EAA bilgilerinin hem test hem de referans ilaçlar için yer aldığı analizler ve advers olayların hangi ilaç (test veya referans) uygulamasında gözlendiğine yönelik analizler ise 63 çalışma ve 1992 gönüllü üzerinden yürütülmüştür. İstatistiksel analizlerin gerçekleştirilebilmesi için değişkenlerin (bu çalışmada Cmaks ve EAA) normallik sınaması Kolmogorov Smirnov (KS) testi ile yapılmıştır. Çalışma kapsamında Cmaks ve EAA değişkenlerinin hem test hem referans ilaçları bakımından değerleri KS ile 0.05 anlamlılık düzeyinde (=%95 güven düzeyi) test edilmiş ve Cmaks (test ve referans) ve EAA (test ve referans) değişkenlerinin normal dağılıma uymadığı, genel olarak çarpık dağılma eğiliminde olduğu bulunmuştur.

Cmaks ve EAA değerlerinin genel olarak çarpık dağılma eğiliminde olması ve varyanslarının ortalamaya bağlı olarak artış göstermesi nedeni ile logaritmik dönüşüm yapılmıştır. Böylece varyans ortalamadan bağımsız hale gelmiş ve dağılımlar daha simetrik (normal dağılıma yakın) olmuştur [91]. Tüm istatistiksel analizler logaritmik dönüşüm

uygulanmış Cmaks ve EAA değerleri üzerinden ve kullandığımız veri setinin büyük bir veri seti olmasından dolayı parametrik yaklaşımlar ile gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler öncesi Levene testi ile Cmaks ve EAA için varyansların homojenliği (homogenity of variance) test edilmiştir

Her çalışma için test ve referans ilaçları farklı zamanlarda aynı bireylere verilmektedir. Bu durumda deneklere verilen test ve referans ilaçları sonucunda elde edilen ölçümler bağımlıdır. İki grup karşılaştırması yapılacak olması, değişkenlerin bağımlı olması, eşlenmiş test ve referans grupları söz konusu olması nedeniyle eşlenmiş test (Paired Samples T-test) analizi uygulanmıştır. Ortalamaların karşılaştırılmasına ilişkin yapılan her bir test için önem düzeyi 0,05'ten büyük olanlar için ortalamalar arası farkın anlamlı olmadığı (H_0 hipotezi kabul) 0,05'ten küçük değerler için ise ortalamalar arası farkın anlamlı olduğu (H_0 hipotezi kabul değil) %5 yanılma düzeyinde kabul edilmiştir.

Gini Indeks

İstatistiksel analizlerde Cmaks ve EAA değerleri ile advers olay var/yok bilgisi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir ayrım noktası (split point) bulunmak istenmiştir. Adı geçen analiz için Gini İndeks yöntemi kullanılmıştır. 63 çalışmada yer almış olan 1992 gönüllünün Cmaks ve EAA değerleri test veya referans ilaç ayrımı yapılmaksızın birleştirilerek kullanılmıştır.

Her bir çalışma için test ve referans ilaç Cmaks değerleri ortalaması alınmış, karşılık gelen advers olay var/yok (1/0) bilgisi eklenmiştir. Oluşan bu iki sütunlu veri seti kullanılarak advers olaylar açısından en homojen ayrım noktası araştırılmıştır. Bu çalışma EAA değerleri için de gerçekleştirilmiştir. Burada kullanılan homojenlik (purity), seçilen ayrım noktası ile veriyi advers olay gözlenme veya gözlenmeme bazında homojen olarak ayırabilir anlamındadır. Dolayısı ile her çalışma için EAA ve Cmaks değerleri için belirlenen ayırma noktalarından homojenlik ölçümü en yüksek olan seçilmiştir. Bu seçim için çoklukla karar ağaçlarında kullanılan ve "impurity" derecesini göstermek için hesaplanan Gini Indeks, alternatifi olan Entropy Analizine göre daha kolay olduğu için tercih edilmiştir. Gini Indeks sürekli (continuous) bir değişkene uygulanacağından, farklı ayrım noktaları için ayrı ayrı hesaplanıp en düşük olanı seçilmiştir.

Buna göre her bir çalışma için elde edilen veri Cmaks ve EAA değerlerinin test ve referans ortalamalarına göre küçükten büyüğe sıralanmıştır. Her bir çalışma için gönüllü sayısı kadar ortalama değer hem Cmaks hem de EAA için elde edildikten sonra işlemler Cmaks ve EAA için ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir. Bu noktadan itibaren anlatım Cmaks üzerinden yapılacaktır.

Küçükten büyüğe sıralanmış Cmaks değerlerinin baştan itibaren ikişerli olarak ortalamaları alınarak olası ayrım noktaları belirlenmiştir ki bu en yaygın yaklaşımdır. Böylece gönüllü sayısı kadar aday ayrım noktası belirlenmiş olur. Bu aşamadan itibaren her bir aday ayrım noktası için Gini Indeks aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$GINI(t) = 1 - \sum_{j} [p(j \mid t)]^2$$

t: aday ayrım noktası

j: sınıf bilgisi (yan etki var / yok)

$p(j \mid t)$: koşullu olasılık, t ayrım noktası seçilmesi durumunda yan etki dağılımı

Tüm olası ayrım noktaları için hesaplanan Gini Indekslerden en küçük olanına karşılık gelen değer ilgili değişkeni (Cmaks ya da EAA) advers olay var/yok bilgisine göre en iyi ayıran ayrım noktası olarak alınır. En iyi ayrım noktası bulma işlemi çalışmaları, çalışma bazında yürütülmüştür.

4. BULGULAR

4.1. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarına Katılan Bireylerin Demografik Özellikleri

Biyoeşdeğerlik çalışmalarına katılan gönüllülerin tümü *3.1.2 Klinik Araştırma Merkezinde Çalışmalarının Yürütülme Protokolü* bölümünde ayrıntılı olarak açıklanmış olan çalışmaya kabul kriterlerini karşılayan, 18-55 yaş aralığında sağlıklı erkek gönüllülerden oluşmuştur. 261 biyoeşdeğerlik çalışmasının 186'sında demografik verilere ulaşılmıştır. 186 çalışmada bu çalışmalara katılmış olan tüm gönüllülerin yaş, boy, kilo ve VKİ ortalamaları verilerine ulaşılmıştır. Toplam 5498 gönüllünün yaş ortalaması 26,55 (21,12 – 49,08), boy ortalaması 174,33 cm (167,83 – 179,08), kilo ortalaması 71,22 kg (66,87 – 77,71), VKİ ortalaması da 23,44 (21,81 – 25,62) olarak bulunmuştur (Çizelge 4.1). Her bir çalışmada en az 12, en fazla 90 gönüllü ile çalışılmıştır (Çizelge 4.2.)

Çizelge 4.1. Biyoeşdeğerlik çalışmalarından elde edilen demografik veriler.

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Minimum - Maksimum
Yaş	26,55 ± 2,96	21,12 – 49,08
Boy	174,33 ± 1,53	167,83 – 179,08
Kilo	71,22 ± 2,12	66,87 – 77,71
VKİ*	23,44 ± 0,68	21,81 – 25,62

VKİ:Vücut Kitle İndeksi

Çizelge 4.2. Her bir biyoeşdeğerlik çalışmasında yer alan gönüllü sayıları ile ilgili veriler.

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Minimum - Maksimum
Katılımcı Sayısı	29,99 ± 11,26	12 – 90

4.2. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarının Tasarımına İlişkin Bulgular

İncelenen 261 çalışmanın 240 tanesi iki periyotlu (birinci periyotta test ürünü, ikinci periyotta da referans ürünü ya da tersinin uygulanması), 1 tanesi üç periyotlu (örneğin sırasıyla test, referans, test uygulanması), 1 tanesi dört periyotludur (örneğin sırasıyla referans, test, referans, test uygulanması). 19 çalışma ise iki periyot açlık, iki periyot tokluk koşullarında olmak üzere dört periyotlu şekilde yapılmıştır. İki periyotlu standart tasarımdan farklı bir tasarımla gerçekleştirilmiş 21 çalışmada kullanılan ilaçlar ve çalışma tasarımları Çizelge 4.3.'de yer almaktadır (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. İki periyotlu standart tasarımdan farklı tasarımla yapılan çalışmalar.

Üç Periyotlu Çalışma (n)	Dört Periyotlu Çalışma (n)	Açlık ve Tokluk Koşullarında Dört Periyotlu Çalışmalar (n)
Gliklazid MR(1)	Tiyokolşikozid+Flurbiprofen(1)	Sefaklor MR (1), Metformin XR (1), Metformin (1), Etodolak (2), Klaritromisin (2), Flurbiprofen (1), Flurbiprofen SR(1), Diklofenak Retard Tablet (1), Etodolak SR (2), Diklofenak Enterik Kaplı Tablet (1), Levetirasetam XR (2), Ranolizin MR (1), Gliklazid MR (2), Pantoprazol Enterik Kaplı Tablet (1)

Tüm çalışmalar için belirlenen periyotlar arası arınma sürelerinin ortalama 11,7 gün (7-35) olduğu belirlenmiştir. Çalışmaların her bir periyodunda ortalama 17,89 kez (11-24) kan alındığı görülmüştür (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.4. Biyoeşdeğerlik çalışmalarında belirlenen kan alım nokta sayıları ve arınma süreleri

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Minimum – Maksimum
Arınma Süresi	11,70 ± 7,157	7-35
Kan Alım Sayısı	17,98 ± 2,471	11-24

4.3. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Yer Alan İlaçların Sınıflandırılması

2000- 2013 tarihleri arasında N-SAK'ta biyoeşdeğerliği test edilen 261 adet ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçların tümü incelendiğinde toplam 109 farklı etkin madde uygulandığı, bunlardan 16 tanesinin ise kombinasyon (birden fazla etkin madde içeren) tipi ilaçlar olduğu görülmüştür. Birden fazla çalışmada kullanılan ilaç sayısı ise 59'dur. ATC'nin anatomik ana grup sınıflandırmasına göre 1. derecede sınıflandırdığımız etkin maddeler, etkilediği sistemlere göre 8 farklı ilaç grubu oluşturmuştur (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. Biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan ilaç etkin maddelerinin bulunduğu ATC ilaç grupları

Grup numarası	İlaç grupları (ATC Sınıfı)	Etkin madde (n)
1	Sistemik Antienfektif İlaçlar	Adefovir, Amoksisilin, Amoksisilin+Klavulonik asit* Azitromisin, Entekavir, Flukonazol, Fusidik asit, İtrakonazol, Klaritromisin, Lamivudin, Levofloksasin, Moksifloksasin, Nitrofurantoin, Ornidazol, Oseltamivir, Ribavirin, Sefaklor, Sefaleksin, Sefiksim, Sefpodoksim proksetil, Sefuroksim aksetil, Siprofloksasin, Spiramisin, Tenofovir, Terbinafin, Tetrasiklin (26)
2	Genitoüriner Sistem ve Cinsiyet Hormonları	Sildenafil, Tadalafil (2)
3	Kardiyovasküler Sistem İlaçları	Amlodipin, Atorvastatin, Enalapril, Enalapril+HCT*, Ezetimib, İndapamid, İrbesartan, İrbesartan+HCT*, Kalsiyum Dobesilat, Kandesartan, Kandesartan+HCT*, Kaptopril, Karvedilol, Kinapril+HCT*, Losartan, Losartan+HCT*, Olmesartan, Olmesartan+HCT*, Perindopril, Perindopril+İndapamid*, Ramipril, Ramipril+HCT*, Rosuvastatin, Silazapril, Silazapril+HCT*, Trimetazidin, Valsartan, Valsartan+HCT* (28)
4	Kas ve İskelet Sistemi İlaçları	Alendronat, Deksketoprofen, Diflunisal, Diklofenak sodyum, Etodolak, Flurbiprofen, İbuprofen+psödoefedrin HCI*, Meloksikam, Naproksen sodyum, Refekoksib, Selekoksib, Tenoksikam, Tiyokolşikozid, Tiyokolşikozid+Flurbiprofen* (14)
5	Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları	Famotidin, Gliklazid, Glimepirid, Granisetron, Lansoprazol, Metformin, Metformin+Glibenklamid*, Metformin+Vildagliptin*, Nateglinid, Pantoprazol, Pioglitazon, Ranitidin, Repaglinid, Metformin+Rosiglitazon*, Sibutramin (15)
6	Sinir Sistemi İlaçları	Aripiprazol,Donepezil, Duloksetin, Essitalopram, Fluoksetin, Ketiapin, Levetirasetam, Mirtazapin, Olanzapin, Opipramol, Paroksetin, Rasajilin, Risperidon, Sertralin, Sitalopram, Topiramat, Zolmitriptan (17)
7	Solunum Sistemi İlaçları	Desloratadin, Feksofenadin, Loratadin, Montelukast, Zafirlukast (5)
8	Antineoplastik ve İmmünomodülatör İlaçlar	Erlotinib, İmatinib (2)

*:Kombinasyon İlaçlar
ATC; Anatomik Terapötik Sınıflandırma

4.4. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Gözlenen Advers Olaylar Ve Özellikleri

7828 gönüllünün katıldığı 261 çalışmada 1642 advers olay [advers olay (n=1638) ve ciddi advers olay (n=4)]gözlenmiştir. Çalışma başına advers olay sıklığının 6,29 ve gönüllü başına advers olay gözlenme sıklığının 0,21 olduğu bulunmuştur. Bütün veriler gruplandırılmadan incelendiğinde; bir biyoeşdeğerlik çalışmasında %21 ihtimalle herhangi bir advers olay görülebileceği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Etkin maddelerin içinde yer aldığı 8 ayrı ilaç grubuna göre de advers olayların sıklıkları incelenmiştir. Buna göre, advers olay sıklığı %100 ile en yüksek *genitoüriner sistem ve cinsiyet hormonları* grubunda gözlenmişken, sıklık % 6,8 ile en düşük *kas ve iskelet sistemi ilaçları* grubunda gözlenmiştir (Çizelge 4.6)

Ortalama advers olay gözlenme sıklığı olan % 21'in üzerindeki sıklıkta advers olay gözlenen ilaç gruplarının "Genitoüriner Sistem ve Cinsiyet Hormonları, Sinir Sistemi İlaçları, Antineoplastik ve İmmünomodülatör İlaçlar, Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları"; bu değerin altındaki sıklıkta advers olay gösteren ilaç gruplarının ise "Kas ve İskelet Sistemi İlaçları, Solunum Sistemi İlaçları, Sistemik Antienfektif İlaçlar, Kardiyovasküler Sistem İlaçlar" olduğu gözlenmiştir (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Advers olayların etkin madde gruplarına göre sıklıkları

Etkin Madde Sınıflandırması	Çalışma Sayısı	Gönüllü Sayısı	Advers Olay Sayısı	Gönüllü Başına Advers Olay Sıklığı (%)
Sistemik Antienfektif İlaçlar	56	1409	126	8,9
Genitoüriner Sistem ve Cinsiyet Hormonları	2	48	48	100
Kardiyovasküler Sistem İlaçları	66	2095	355	16,9
Kas ve İskelet Sistemi İlaçları	46	1595	108	6,8
Sindirim Sistemi ve Metabolizma İlaçları	42	1280	276	21,6
Sinir Sistemi İlaçları	39	1121	681	60,8
Solunum Sistemi İlaçları	8	228	27	11,8
Antineoplastik ve İmmünomodülatör İlaçlar	2	52	21	40,4
TOPLAM	261	7828	1642	21

Advers olaylar gözlendikleri periyotlara göre irdelendiğinde, 1642 advers olayın %53'ü birinci periyotta, %46'sı ikinci periyotta, %1'lik kısmı da üçüncü, dördüncü ve dozlama öncesi veya arınma döneminde gözlenmiştir. N-SAK'a ait biyoeşdeğerlik çalışmalarında 104 farklı türde advers olay gözlenmiştir (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Çalışmalarda gözlenen tüm advers olaylar ve gözlendikleri periyotlar

Advers olay türü	Periyot 1 (n)	Periyot 2 (n)	Periyot 3 (n)	Periyot 4 (n)	Dozlama öncesi/ Arınma dönemi (n)
1. Mide ağrısı	13	11	0	0	0
2. Sersemlik hali	61	55	0	0	0
3. Baş ağrısı	262	260	5	0	0
4. Uyku hali/Somnolans	130	129	0	0	0
5. Letarji	4	0	0	0	0
6. Baş dönmesi	10	2	0	0	0
7. Mide bulantısı	100	93	1	1	0
8. Konvülsiyon	0	1	0	0	0
9. Kaşınma	0	1	0	0	0
10. Kusma	34	19	0	0	1
11. Baygınlık geçirme	10	9	0	0	1
12. İshal	31	19	0	0	0
13. Çene ağrısı	0	1	0	0	0
14. Boğaz kuruması	0	1	0	0	0
15. Hipotansiyon	10	5	0	0	1
16. Eklem ağrısı	1	0	0	0	0
17. Her iki dizde de şişlik	1	0	0	0	0
18. Ateş	0	2	0	0	1
19. Ayak tabanında yanma hissi	1	0	0	0	0
20. Soğuk algınlığı	2	0	0	0	0
21. Solunum güçlüğü	1	0	0	0	0
22. Öksürük	1	0	0	0	0
23. Bradikardi	2	0	0	0	0
24. Boğaz ağrısı	2	1	0	0	0
25. Çenede hissizlik	1	2	0	0	0
26. Sindirim güçlüğü	6	5	0	0	0
27. Abdominal ağrı	9	4	0	0	0
28. Ağız kuruması	21	4	0	0	0
29. Anjina pektoris	2	1	0	0	1
30. Sedasyon	0	23	0	0	0
31. Çarpıntı	4	0	0	0	0
32. İrritasyon	3	0	0	0	0
33. Taşikardi	1	0	0	0	0
34. Enterit	6	7	0	0	0
35. Enfeksiyöz hastalık	1	0	0	0	0
36. Pruritus	1	1	0	0	0
37. Deride pullanma	1	0	0	0	0
38. Bademcik iltihabı	3	3	0	0	0
39. Yorgunluk	10	3	0	0	0
40. Epileptik konvülsiyon	0	1	0	0	0
41. Hipotansif atak	2	0	0	0	0
42. Göğüs ağrısı	0	1	0	0	0
43. El ve ayaklarda hissizlik	1	0	0	0	0
44. Öfori	1	0	0	0	0

Çizelge 4.7. (devam). Çalışmalarda gözlenen tüm advers olaylar ve gözlendikleri periyotlar

Advers olay türü	Periyot 1 (n)	Periyot 2 (n)	Periyot 3 (n)	Periyot 4 (n)	Dozlama öncesi/ Arınma dönemi (n)
45. Çene spazmı	3	3	0	0	0
46. Güçsüzlük	9	6	0	0	0
47. Nefes almada güçlük ve nefessiz hissetme	2	0	0	0	0
48. Akut ishal	6	0	0	0	0
49. Bacaklarda deri döküntüsü	1	0	0	0	0
50. Renal kolik	0	1	0	0	0
51. Antekübital alan ve sırtta alerjik kızarıklık ve döküntü	0	1	0	0	0
52. Bulanık görme	1	2	0	0	0
53. Hipoglisemik semptomlar	9	34	0	0	0
54. Ellerde titreme	1	0	0	0	0
55. Titreme	4	5	0	0	0
56. Ağızda metalik/kötü tat	0	3	0	0	0
57. Terleme	6	4	0	0	0
58. Hipoglisemi	23	5	0	0	0
59. Gece terlemesi	2	0	0	0	0
60. Aşağı sırt bolgesinde ağrı	0	1	0	0	0
61. Mide ekşimesi	0	1	0	0	0
62. Ellerde kaşıntı	1	0	0	0	0
63. Karın ağrısı	4	2	0	0	0
64. Epigastrik ağrı	2	3	0	0	0
65. Ayakta enflamasyon	1	0	0	0	0
66. Gece sık sık idrara kalkma	1	0	0	0	0
67. Anksiyete	0	1	0	0	0
68. Diş ağrısı	7	4	0	0	0
69. Bel ağrısı	0	1	0	0	0
70. Karın şişliği	1	0	0	0	0
71. Kabızlık	2	0	0	0	0
72. Uyuşukluk	1	0	0	0	0
73. Sırtta kas ağrısı	1	0	0	0	0
74. Epigastrik yanma	1	0	0	0	0
75. Burun kanaması	1	1	0	0	0
76. Anoreksi	0	1	0	0	0
77. Dizlerde ağrı	3	0	0	0	0
78. Uzuvlarda ağrı	5	0	0	0	0
79. Feçeste yumuşama	2	2	0	0	0
80. Kabus görme	1	0	0	0	0
81. Grip benzeri semptomlar	1	0	0	0	0
82. Omuzda ağrı	1	0	0	0	0
83. Reflü	5	0	0	0	0
84. Tükürük salgısında artma	1	0	0	0	0
85. Kas ağrısı	2	0	0	0	0

Çizelge 4.7. (devam). Çalışmalarda gözlenen tüm advers olaylar ve gözlendikleri periyotlar

Advers olay türü	Periyot 1 (n)	Periyot 2 (n)	Periyot 3 (n)	Periyot 4 (n)	Dozlama öncesi/ Arınma dönemi (n)
86. Alt sol göğüste iğneleyici ağrı	0	1	0	0	0
87. Kateterin tıkacının kazayla açılmasından ötürü kan kaybı	0	1	0	0	0
88. Serum ALT düzeyinde artma	0	1	0	0	0
89. Yumuşak dışkılama	2	1	0	0	0
90. Bel bölgesinde ağrı	0	1	0	0	0
91. SGPT ve GGT düzeylerinde yükselme	0	1	0	0	0
92. Uykusuzluk	1	0	0	0	0
93. Sol ayak parmaklarında karıncalanma	0	1	0	0	0
94. Uyuklama	2	0	0	0	0
95. Üşüme	0	1	0	0	0
96. flatulans	1	1	0	0	0
97. Artmış cinsel istek	1	0	0	0	0
98. Tat alma bozukluğu	0	3	0	0	0
99.Kapıya sıkışmaya bağlı olarak Sağ el işaret parmağı insizyonu	1	0	0	0	0
100.Travma sebebiyle sağ bacak ağrısı	0	0	0	0	1
101. C.A.O., Sağ ayak kırılması	1	0	0	0	0
102. C.A.O., Futbol maçı oynama esnasında sol aşil tendor yırtılması	0	1	0	0	0
103. C.A.O., Hipotansiyon ve baş dönmesine bağlı düşme ve travmatik saçlı deri yaralanması	1	0	0	0	0
104. C.A.O., Arınma periyodu esnasında trafik kazasında ölüm	0	0	0	0	1
TOPLAM (n)	870	758	6	1	7

C.A.O: Ciddi Advers Olay

En sık gözlenen ilk beş advers olay türünden; başağrısı tüm advers olayların %32.1'i, somnolans %15.8'i, mide bulantısı %11.9'u, sersemlik hali %7.1'i ve kusma %3.3'üdür. Advers olayların periyotlara göre ayrıntılı sayısal dağılımı Çizelge 4.8'de görülebilir.

Çizelge 4.8. En sık gözlenen ilk 5 advers olay ve gözlendikleri periyotlar

		Periyot 1 (n)	Periyot 2 (n)	Periyot 3 (n)	Periyot 4 (n)	Dozlama Öncesi/ Arınma (n)	TOPLAM (n)
		870	758	6	1	7	1642
En sık gözlenen advers olaylar	Başağrısı	262	260	5	0	0	527
	Somnolans	130	129	0	0	0	259
	Mide Bulantısı	100	93	1	1	0	195
	Sersemlik	61	55	0	0	0	116
	Kusma	34	19	0	0	1	54
	Diğer advers olaylar	283	202	0	0	6	491

Gözlenen 4 adet ciddi advers olay; sağ ayak kırılması (birinci periyotta), futbol maçı oynama esnasında sol aşil tendon yırtılması (ikinci periyotta), hipotansiyon ve baş dönmesine bağlı düşme ve travmatik saçlı deri yaralanması (birinci periyotta) ve arınma periyodu esnasında trafik kazasında ölüm (arınma periyodunda) şeklindedir.

Sadece 63 çalışmada advers olayların test ve referans ilaçların hangisinin uygulamasında gözlendiği incelenebilmiştir. Buna göre; 352 advers olayın test ilaç uygulamasında, 352 advers olayın da referans ilaç uygulamasında gözlendiği belirlenmiştir.

4.5. Test ve Referans İlaçların C_{MAKS} ve EAA Değerleri Açısından Karşılaştırılması ve Gini Indeks ile Ayrım Noktası Tayini

261 Biyoeşdeğerlik çalışmasının 63 tanesinde Cmaks ve EAA değerlerinin test ve referans ilaçlara göre dağılımına veri olarak ulaşılabilmiştir. Dolayısıyla, Cmaks ve EAA verilerine yönelik istatistiksel analizler 63 çalışma için 1992 gönüllü üzerinden incelenmiştir. Cmaks ve EAA değerlerine yönelik elde edilen temel veriler Çizelge 4.9.'da verilmiştir. Test ve referans ilaçlar arasında EAA değerleri temel alındığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken ($p>0.05$;Çizelge 4.9), Cmaks değerleri açısından fark anlamlıdır ($p<0.05$; Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. Test ve referans ilaçlar için Cmaks ve EAA değerlerinin 63 çalışma için karşılaştırılması

Parametre	Gönüllü Sayısı (n)	Min – Maks	Ortalama ± Standart Sapma
logCmaks_T*	1992	-0,76 – 10,85	6,03 ± 2,72**
logCmaks_R	1992	-0,39 – 10,88	6,01 ± 2,70
logEAA_T	1992	1,55 – 13,12	8,17 ± 2,58
logEAA_R***	1992	2,27 – 13,30	8,1648 ± 2,57

*Cmaks_T:Doruk Plazma Konsantrasyonu, test ilacı için
**p<0.05 ;logCmaks T, log Cmaks R'ye göre.
***EAA_R: Eğrinin Altındaki Alan, referans ilacı için

Gini Indeks Çalışmasına Yönelik Bulgular

Cmaks değerleri için; bütün çalışmalar için (63 çalışma) ayrı ayrı belirlenen ayrım noktasının altında gözlenen advers olay sayısı toplam 141, bu noktanın üzerinde gözlenen advers olay sayısı toplam 210 olarak belirlenmiştir.

EAA değerleri için ise; bütün çalışmalar için ayrı ayrı belirlenen ayrım noktasının altında gözlenen advers olay sayısı toplam 116, bu noktanın üzerinde gözlenen advers olay sayısı toplam 235 olarak belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Dünyada jenerik ilaç üretimi ve kullanımı; daha ekonomik olmaları, farklı ilaç formları ve uygulama yolları ile daha geniş popülasyona hitap edebilmeleri, ilaç araştırmalarını ve yatırımı teşvik etmeleri sebebiyle giderek artmaktadır. Öyle ki Avrupa Birliği ülkelerinin çoğunda doktorlar reçeteye etkin madde adı yazmakta, eczacılar da orijinal veya jenerik ilacı vermekte serbest bırakılmaktadır [1-3]. Düzenleyici otoriteler 1990'lı yıllardan önce jenerik ilaçların ruhsatlandırma aşamasında in-vitro dissolüsyon çalışmaları ile çözünürlük profilinin uygun olmasını yeterli bulmaktaydı. Birçok düzenleyici otorite, 1990'lı yılların başlarından itibaren biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapılmasını zorunlu kılmıştır. Ülkemizde ise 27 Mayıs 1994 yılında Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik yayınlanmış ve 2000 yılı itibarıyla jenerik ilaçların ruhsat alabilmesi için biyoeşdeğerlik çalışmalarını tamamlamış olma koşulu getirilmiştir [5, 50]. Ülkemizde de dünyadaki gelişmelere paralel olarak jenerik ilaç kullanımının artışıylabiyoeşdeğerlik çalışmaları da son yıllarda artış göstermiştir. İlaç firmaları biyoeşdeğerlik çalışmalarını çoğunlukla SAK'lar aracılığıyla Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nca onaylanmış klinik araştırma merkezlerinde yürütmektedir. Geçen 15 yıllık süreç ile ilgili, biyoeşdeğerlik çalışmalarında elde edilen verilen biraraya getirilip incelendiği bir araştırma ile karşılaşılmamıştır. Ankara'da biyoeşdeğerlik çalışmalarını yürüten N-SAK'a ait 2000-2013 yılları arasındaki verilere ulaşım izni alınarak elde edilen veri seti ile araştırmamız gerçekleştirilmiştir. Onüç yıllık biyoeşdeğerlik verileri ile gönüllülerle ilgili demografik özellikler irdelenmiş, ayrı ayrı kullanılmış ilaç etkin maddeleri belli sistematikle gruplandırılmış, gözlenen advers olaylar derlenmiş ve ilaç gruplarına göre analiz edilmiş, Cmaks ve EAA değerlerinin ayrım noktasının bulunması ile advers olaylar ile arasındaki ilişki saptanmıştır. Araştırma, ulusal ve uluslararası bilimsel literatürde ilk olma özelliğindedir.

5.1. Gönüllülerin Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik, biyoeşdeğerlik çalışmalarında yer alacak gönüllülerin taşıması gereken koşulları belirlemiştir. Yönetmelik'e göre gönüllülerin 18-55 yaş aralığında ve ideal vücut ağırlığından % 10'dan fazla sapma göstermeyen sağlıklılardan (18.5 - 30 kg/m^2) oluşması gerektiği ifade edilmektedir [50]. EMA'nın Biyoeşdeğerlik

İncelemelerine Yönelik Kılavuz'unda da, biyoeşdeğerlik çalışmalarına katılan gönüllülerin 18 yaşından büyük ve VKİ'sinin 18.5-30 kg/m^2 arasında olması uygun görülmektedir [55]. Yönetmelik'imizde belirtilen yaş aralığı genç erişkin (18-44) ve orta yaşa (45-59) karşılık gelmektedir. Hem DSÖ hem de Birleşmiş Milletler'de, 60 yaş üstü yaşlı kabul edilmektedir [92, 93].

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre VKİ için normal değer 18.50 - 24.99 kg/m^2, hafif kilolu değer de 25.00 - 29.99 kg/m^2 olarak kabul edilmektedir [94].

Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik'te de, EMA'nın Biyoeşdeğerlik İncelemelerine Yönelik Kılavuz'unda da çalışmaya katılan gönüllülerin cinsiyetleriyle ilgili herhangi bir zorlayıcı ifade bulunmamakla birlikte gönüllülerin her iki cinsiyetten olmasına ve mümkün olduğunca standardize edilmesine yönelik tavsiyeler bulunmaktadır [50, 55].

N-SAK tarafından yürütülmüş olan tüm çalışmalar için Klinik Araştırma Protokollerinde kabul kriterleri arasında "18-55 yaş arasında ve sağlıklı olmak" ve "Vücut Kitle İndeks'i 18,5-30 kg/m^2 arasında olmak" ifadeleri yer almaktadır [50, 55]. Tüm çalışmalara katılan gönüllüler bu kriterleri karşılayanlar arasından seçilmiş olup N-SAK'ta demografik verilerine ulaştığımız 5498 gönüllünün yaş ortalaması olan 26,55 (21,12 – 49,08) ve VKİ ortalaması olan 23,44 kg/m^2 (21,81 – 25,62) de yönetmelik ve protokollerle uyumlu çalışmaların yürütüldüğünü ortaya koymaktadır. Yaş aralığının referans değerler arasında yer aldığı görülmüş olmakla beraber alt sınıra yakın olması, gönüllülerin çoğunluğunun genç nüfustan olduğuna dikkat çekmektedir. Buradan hareketle "18-55 yaş arasında olmak" kriteri göz önünde bulundurularak yapılan gönüllü seçiminin homojen bir dağılımla yapılmadığı söylenebilir.

Uluslararası ve Ulusal kılavuzlarda herhangi bir zorlayıcı ifade olmamasına rağmen N-SAK tarafından yürütülmüş tüm çalışmalar için Klinik Araştırma Protokolünde "sağlıklı erkek gönüllü olmak" ifadesi yer aldığı ve yapılan çalışmalara katılan tüm gönüllülerin erkekler arasından seçildiği görülmüştür. SAK'ların ve Klinik Araştırma Merkezlerinin bu yaklaşımında ülkemizin sosyokültürel yapısının etkili olabileceği düşünülmektedir. Dünyanın birçok ülkesinde kadın gönüllülerin katıldığı biyoeşdeğerlik çalışmaları da yapılmaktadır [95, 96]. Ülkemizde ise kadın gönüllülerle çalışma yapılmaması, başta

hormon içeren preparatlar (oral kontraseptifler gibi) ile yapılan çalışmalar olmak üzere, biyoeşdeğerlik çalışmalarının sayısı ve niteliği üzerinde önemli bir sınırlayıcıdır. Ayrıca, bazı ilaçlar için Cmaks ve EAA gibi farmakokinetik parametrelerin, dolayısıyla görülecek advers olayların kadın ve erkek bireylerde farklılık gösterebileceği de ortadadır [97]. Her ne kadar biyoeşdeğerlik çalışmalarında test ve referans ilaçlar aynı gönüllüde denense de, araştırılan ilaçların kadınlardaki farmakokinetik profili ve ilaç güvenliği ile ilgili bilginin eksik olacağı söylenebilir.

Gönüllülere ait demografik veriler ışığında, yapılan biyoeşdeğerlik çalışmaları birarada değerlendirildiğinde de ulusal ve uluslararası yönetmelik ve kılavuzların titiz biçimde izlenildiği genel yargısına ulaşmak mümkündür.

5.2. Çalışmaların Tasarımı ve Çalışmalarda Yer Alan İlaçlarla İlgili Değerlendirmeler

İki müstahzarın biyoeşdeğerliklerinin karşılaştırılmasında genel yaklaşım çalışmanın iki periyotlu yapılmasıdır; bu aynı zamanda standart tasarım olarak da adlandırılır [50, 55]. Biyoeşdeğerlik verilerine eriştiğimiz N-SAK'ın 2000-2013 arasında yürüttüğü çalışmaların yaklaşık %92'side standart iki periyotlu tasarımdadır. Fakat kullanılan ilaçların farklı formlarda olması (uzatılmış salım veya kontrollü salım gibi), açlık ve tokluk koşullarındaki biyoyararlanımlarının anlamlı olarak farklı olması, Cmaks, EAA ve eliminasyon hızı gibi farmakokinetik değerlerin bireyler arası yüksek değişkenlik gösterebilmesi gibi durumlarda kılavuzlarda farklı tasarımlar önerilebilmektedir [50, 55]. İncelenen N-SAK biyoeşdeğerlik çalışmalarının geri kalan %8'lik kısmında da; 3 ve 4 periyotlu tasarımlar ve açlık tokluk koşullarında yapılan tasarımlar, farmakokinetik özelliklerin ön planda olduğu ilaçlar söz konusu olması nedeniyledir.

İki periyotlu standart tasarımdan farklı tasarımla yapılan çalışmalar (21 adet) incelendiğinde bunlardan 15'inin değiştirilmiş salımlı (MR/Modified Release), sürekli salımlı (SR/Sustained Release), uzatılmış salımlı (XR/Sustained Release) gibi klasik tabletlerden farklı teknolojilerle üretilen ilaçlar olduğu görülmüştür. Bu tip ilaçların ve Çizelge 4.3. de yer alan diğer moleküllerin biyoyararlanımlarına yiyecek etkisinin yüksek olduğu ve/ya da farmakokinetik parametrelerinin birey içi değişkenliklerinin yüksek kabul edildiği bilinmektedir [98, 99]. Dolayısıyla, N-SAK'ın 13 yıllık süreçte gerçekleştirdiği

biyoeşdeğerlik çalışmalarında; uzatılmış salım veya kontrollü salım formunda ilaçların ve açlık tokluk durumlarının önemli olduğu ilaçların jeneriklerine yönelik çalışmaların sıklığının oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. İncelediğimiz çalışmalarda, kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu standart formlarda olduğu, biyoyararlanımlarına yiyecek etkisinin ve farmakokinetik parametrelerinin birey içi değişkenliklerinin düşük olduğu gözlenmiştir.

FDA ve EMA Kılavuzlarında iki periyot arası arınma süresinin, ilacın yarılanma ömrünün en az 5 katı kadar süre olması istenmektedir [53, 55]. N-SAK'ın yürüttüğü 261 çalışmada belirlenen arınma sürelerinde minimum süre olan 7 günün (168 saat) kullanıldığı 149 çalışma, maksimum süre olan 35 günün (840 saat) kullanıldığı 5 çalışma bulunmaktadır. Maksimum arınma süresinin kullanıldığı çalışmalar, yarılanma ömürleri uzun olan tenoksikam (67 saat), aripiprazol (75 saat, 3 adet çalışma) ve değiştirilmiş salımlı olan gliklazid MR'dir. FDA ve EMA kılavuzlarının önerdiği yönteme göre arınma süresi olarak tenoksikam için en az 335 saat, aripiprazol için ise en az 375 saat uygun görülmektedir [100, 101, 102]. N-SAK'ın Klinik Araştırma Protokolü'nde ise bu etkin maddeler için 840 saatlik arınma süresinin kullanılması, birey içi değişkenliklerin N-SAK'ta tutucu bir yaklaşımla dikkate alındığını göstermektedir.

FDA bir çok ilaç için biyoeşdeğerlik çalışmalarının her bir periyodunda dozlama öncesi kan alımı dahil 12-18 kan alım noktası belirlenmesini önermektedir [53]. N-SAK'ın yürüttüğü 261 çalışmanın her bir periyodunda dozlama öncesi dahil minimum 11 (4 çalışma), maksimum 24 (6 çalışma) olmak üzere ortalama 17,89 kan alım noktası belirlenmiştir. N-SAK'ın çalışmalarda belirlediği kan alım nokta sayısının FDA'nın önerdiği değerlere göre bazı çalışmalarda düşük bazı çalışmalarda yüksek olduğu, ortalama değerin ise üst sınıra yakın olduğu görülmektedir. Bütün çalışmalar birarada değerlendirildiğinde ise kan alım noktası açısından N-SAK'ın ulusal ve uluslararası kılavuzlar ile uyumluluğunu ortaya koymaktadır. N-SAK tarafından yürütülen çalışmaların büyük çoğunluğunda her bir kan alım noktasında 8 mL kan alınmaktadır. Bu da standart iki periyotlu bir çalışmaya katılan gönüllünün iki periyot sonrası yaklaşık 36 defa ve 286 mL kan vermesini gerektirmektedir. Üst sınıra yakın sayılarda kan alımının, çalışmaların biyoanaliz ve istatistiksel hesaplama aşamalarında daha güvenilir sonuçlara ulaştırsa da, gönüllü konforunu da düşürebileceği düşünülmektedir.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından 24.11.2014 tarihinde yayımlanan "Satış Hacmi ve Satış Değeri Açısından İlk 20 İlacın Pazardaki Durumu" adlı raporda ilaçlar 2012 ve 2013 yılları için kutu bazında toplam satış miktarı açısından değerlendirilmiş ve ilk üç sırayı alan ilaç grubu belirlenmiştir [103]. Kurum tarafından ATC'ye göre 2. Derecede (Terapötik Ana Grup) sınıflandırılmış olan ilaç gruplarının kutu bazında satış hacmi açısından sıralaması Çizelge 5.1. de görülmektedir.

Çizelge 5.1. ATC-2'ye göre 2012 ve 2013 yılları için kutu bazında toplam satış hacmi en yüksek olan ilaç grupları. ("Satış Hacmi ve Satış Değeri Açısından İlk 20 İlacın Pazardaki Durumu" Raporu)

2012			2013		
ATC Kodu	İlaç Grubu	Satış Yüzdesi(%)	ATC Kodu	İlaç Grubu	Satış Yüzdesi
M01	Antiinflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler	41,46	M01	Antiinflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler	40,77
A02	Asit ile İlişkili Bozuklukların Tedavi Ürünleri	15,79	A02	Asit ile İlişkili Bozuklukların Tedavi Ürünleri	12,34
N02	Analjezikler	10,62	N02	Analjezikler	10,58

İncelediğimiz biyoeşdeğerlik çalışmalarında en fazla kullanılmış olan ilaç gruplarından ilk üçü ve kaç çalışmada kullanıldığı ile ilgili bilgi ise Çizelge 5.2.'de yer almaktadır.

Çizelge 5.2. İncelediğimiz çalışmalarda en fazla kullanılan ilk üç ilaç grubu

Grup Numarası	İlaç Grubu	Kullanıldığı Çalışma Sayısı (%)
3	Kardiyovasküler Sistem İlaçları	66 (25,3)
1	Sistemik Antienfektif İlaçlar	56 (21,5)
4	Kas ve İskelet Sistemi İlaçları	46 (17,6)

Çizelge 5.1 incelendiğinde Türkiye'de 2012 ve 2013 yıllarında kutu bazında en yüksek satış hacmine sahip olan ilaç grubunun ATC'ye göre 2. Derecede sınıflandırıldığında "Antiinflamatuvarlar ve Antiromatik Ürünler" olduğu görülmektedir. Bu ilaç grubu sınıflandırma karşılaştırma yapabilmek adına tarafımızca yapılan ATC'ye göre 1. dereceye (Anatomik Ana Grup) yükseltildiğinde "Kas ve İskelet Sistemi İlaçları" grubuna dahil olmaktadır ki bu grup ilaçlar incelediğimiz biyoeşdeğerlik çalışmalarında en fazla kullanılan ilaç grupları arasında üçüncü sırada yer almaktadır (Çizelge 5.2). Bu da kutu bazında satışta ülkemize ait veriler ile biyoeşdeğerliği en sık yapılan ilaç gruplarının örtüştüğünü göstermektedir.

5.3. Klinik Araştırmalarda Gözlenen Advers Olaylarla İlgili Değerlendirmeler

Ülkemizde ilaçlarda ruhsatlandırma ve pazarlama sonrası gözlenen advers reaksiyonların toplanıp, incelenip değerlendirilerek sistematik bir şekilde izlenmesi ve ilaç güvenliğinin sağlanması Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde yer alan TÜFAM adlı merkez tarafından GPvP çerçevesinde yürütülmektedir [85]. TÜFAM ayrıca bu bilgileri Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İzleme Merkezi ile paylaşarak ilaç güvenliğinin sağlanmasına küresel çapta katkıda bulunmaktadır.

Biyoeşdeğerlik çalışmaları da dahil olmak üzere Türkiye'de yürütülen klinik araştırmalarda gözlenen advers olayların sistematik olarak izlenmesi ile ilgili ise benzer bir sistem mevcut olmayıp advers olaylar "Klinik İlaç Araştırmalarında Meydana Gelen Advers Olay/Reaksiyon Raporlarının Toplanması, Doğrulanması ve Sunulmasına İlişkin Kılavuz" kapsamında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirilmektedir [80].

Hastane başvurularında ilaç advers reaksiyonlarının mortalite nedenleri arasında üst sıralarda yer almakta olduğu bilinmektedir. Literatürde ilaçlarda pazarlama sonrası gözlenen advers reaksiyonlarla ilgili çalışmalara rastlanabilmektedir. Bu çalışmalar çoğunlukla meta analiz çalışmaları olup özellikle hastane veri tabanlarından alınan verilere dayanmaktadır [104, 105].

Prospektif çalışmaların bir araya toplanarak yapıldığı bir meta analiz çalışmasında, ABD'de tıbbi kayıtlarının yer aldığı elektronik veri tabanları kullanılmıştır [104]. Bu çalışmada 1966-1996 yılları arasında hem ciddi advers olay nedeniyle hastaneye başvuran, hem de hastanede ciddi advers olay gözlenen hastaların, tüm başvuruların %6,7' sini (%95CI;%5,2-%8.2) oluşturduğu görülmüştür. Aynı çalışmada, sadece 1994 yılı içerisinde ilaca bağlı ciddi advers reaksiyon sebebiyle 106000 kişinin (%95 CI; 76000-137000) yaşamını yitirdiği belirtilmiş, ilaca bağlı advers reaksiyonların mortalite nedenlerinde kalp hastalıkları, kanser ve felçten sonra dördüncü sırada yer aldığı gösterilmiştir [104].

Kanada'da yapılmış olan benzer bir çalışmada ise yaklaşık 2,5 milyon hastane başvurusu izlenmiş, bu başvurulardan advers olay sebebiyle başvuranların oranı %7,5 olarak bulunmuş, advers olayların %36,9'u önlenebilir olarak nitelendirilmiş, %20,8'inin de ölümle sonuçlandığı gösterilmiştir. Advers olay sıklığı cinsiyetler arası anlamlı farklılık

göstermemiş olup advers olaylar nedeniyle hastaneye başvuran bireylerin yaş ortalaması hayli yüksek (64.9) bulunmuştur. Kanada'da hasta güvenliği konusuna giderek daha fazla önem verilmekte olup 2002 yılında Kanada Hükümeti, Kanada Hasta Güvenliği Enstitüsünü kurulması için 50 milyon ABD doları bütçe ayırmıştır ki, hasta güvenliğinin kuşkusuz en önemli belirteçlerinden birisi hastaneye başvuran hastalar arasındaki advers olay sıklığıdır [105].

Pazarlama sonrası gözlenen advers olaylarla ilgili çalışmaların aksine klinik araştırmaların faz çalışmalarında gözlenen advers olaylarla ilgili az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Faz I çalışmalarda gözlenen advers olaylarla ilgili bir çalışmada toplamda 1015 gönüllüde, 23 farklı ilaç veya plasebo kullanılarak 1538 dozlama yapılmış ve 10 yıllık bir süreci kapsayan 54 faz I çalışması üzerine değerlendirme yapılmıştır. Advers olayların gönüllülerin klinikte bulunduğu süreye oranlanmasıyla advers olay insidansı %12.8 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada aktif etkin madde içeren ilaçlarda gözlenen advers olay insidansı %13.7 iken plasebo uygulamalarında gözlenen advers olay insidansı %7,9 olarak bulunmuş olup advers olayların %97'si minör (mide bulantısı, baş ağrısı gibi) %3'ü de şiddetli (bilinç kaybı, atriyal fibrilasyon gibi) olarak sınıflandırılmıştır. Bu araştırmada ayrıca faz 1 çalışmalarda advers olayların çok sık görüldüğüne fakat bunların yayınlanması ve kayıt altına alınmasında eksiklikler olduğuna dikkat çekilmiş olup küresel çaptaki genel orana bakıldığında advers olayların dozlama başına bir, her bir gönüllüde çalışma başına ortalama bir buçuk olduğu belirtilmiştir [106].

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında gözlenen advers olaylarla ilgili ise uluslararası literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ülkemizde de biyoeşdeğerlik çalışmaları dahil klinik araştırmalarda gözlenen advers olaylarla ilgili herhangi bir çalışma bulunamamıştır.

İncelediğimiz biyoeşdeğerlik çalışmalarında 7828 gönüllünün katıldığı 261 çalışmada 1642 advers olayın gözlenmesi, biyoeşdeğerlik çalışmasına katılan herhangi bir gönüllüde %21 ihtimalle bir advers olay gözlenebileceği bulgusuna ulaştırmıştır. Gözlenen advers olaylar, ayrıntılı olarak kayda alınarak, araştırmacı tarafından destekleyiciye bildirilmiştir. Destekleyici tarafından da ilgili mevzuatta belirlenen süreler içerisinde etik kurul ve bakanlık bilgilendirilmiştir. Gözlenen advers olay ciddi olarak sınıflandırılmışsa gönüllü doğrudan çalışmadan çıkartılmıştır [80].

En fazla gözlenen ilk beş advers olaydan; başağrısı tüm advers olayların %32.1'i, somnolans %15.8'i, mide bulantısı %11.9'u, sersemlik hali %7.1'i ve kusma %3.3'üdür. Elde edilen verilerimizi karşılaştırabileceğimiz biyoeşdeğerlik çalışmalarından derlenmiş sonuçlar olmadığı için var olan az sayıdaki klinik çalışmalarla karşılaştırma yapılacak olursa; faz 1 çalışmalarında gözlenen advers olayları irdeleyen bir çalışmada, insidansı en yüksek ilk beş advers olay sırasıyla baş ağrısı, ishal, sindirim güçlüğü/bulantı/hıçkırık (üçü birlikte değerlendirilmiştir), grip benzeri semptomlar, yorgunluk halidir [106]. Klinik araştırmalarda gözlenen advers olaylarda baş ağrısının ilk sırada olduğu, ardından yorgunluk ve somnolans gibi santral sinir sistemi ile ilgili ve mide bulantısı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem ile ilgili rahatsızlıkların geldiği dikkat çekmektedir.

Farklı türlerde başağrısının en önemli tetikleyicilerinden birisinin psikolojik stres olduğu belirtilmektedir. Psikolojik stresin baş ağrısını tetiklemesinin mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte başağrısı hastalarında sağlıklılara göre ağrı eşiğinin daha düşük ve ağrıya duyarlılığın daha yüksek olduğu gösterilmiş olup, antidepresanların migren ve tansiyon tipi başağrılarını önlemede etkili olduğuna yönelik çalışmalar da bu bulguyu destekler niteliktedir [107-111].

Psikolojik stresin fonksiyonel gastrointestinal rahatsızlıklarda da rol oynadığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Beyinde bulunan endojen kortikotropin salıcı faktörün (CRF), CRF-1 ve CRF-2 reseptörlerini aktive ederek üst gastrointestinal sistemin uyarılması ve alt gastrointestinal sistemin inhibisyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir.[112, 113].

Baş ağrısı ve gastrointestinal sistem rahatsızlıklarının psikolojik stres tarafından en fazla indüklenen rahatsızlıklar olduğu bilinmekle beraber yorgunluk ve somnolans gibi rahatsızlıkların da psikosomatik kökenli olabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Bu tip rahatsızlıkların işsizler ve düşük sosyoekonomik statüdeki bireylerde diğer bireylere oranla daha yüksek olduğu da araştırmalarda gösterilmiştir [114-116].

İncelediğimiz çalışmalarda yüksek sıklıkta gözlenen advers olayların psikolojik stresle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Gönüllülerin rutin günlük hayatlarında yabancı oldukları bir konudaki bilimsel bir çalışmaya katılmış ve sosyal aktiviteleri olmadan gün boyu belirli aralıklarla kan vermek zorunda olmalarının psikolojik stres nedeni olarak bazı advers olayları tetikleme olasılığı göz önünde bulundurulabilir. Her ne kadar gönüllülerin

sosyoekonomik durumları ile ilgili bilgilere ulaşılamamış olsa da, bu tür çalışmalara sürekli iş sahibi olanların katılma olasılıklarının düşük olduğu göz önünde bulundurulduğunda, gönüllülerin çoğunluğunun işsiz genç nüfustan oluşabileceği ve çalışmaya maddi zorunluluklardan dolayı katılmış olabileceği düşünülmektedir. Psikosomatik kökenli bazı advers olayların işsizler ve düşük sosyoekonomik statüdeki bireylerde daha sık görüldüğü [114-116] bilindiği için, incelenen çalışmalarda da psikosomatik kökenli advers olayların çok sık görülmesi, görüşümüzü desteklemektedir.

İncelediğimiz çalışmalar arasında advers olay sıklığı en yüksek olan ilaç grubunun "Genitoüriner Sistem ve Cinsiyet Hormonları" sınıfına dahil ilaçlar olduğu görülmüştür. Bu grup ilaçlarla iki biyoeşdeğerlik çalışması yapılmış olup bu çalışmalara katılan toplam gönüllü sayısı 48 dir. Erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan tadalafil ve sildenafil etkin maddelerinin kullanıldığı bu iki çalışmada 48 advers olay görülmüş ve advers olay sıklığının gönüllü başına %100 olduğu anlaşılmıştır. Gözlenen advers olaylar baş ağrısı (35), uzuvlarda ağrı (5), sersemlik hali (3), dizlerde ağrı (3), ishal (1), yorgunluk (1)'tur. Gözlenen advers olayların yaklaşık %73'ünün baş ağrısı olduğu görülmektedir. Tadalafil ve sildenafil etkin maddelerini içeren ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından 2014 yılı içerisinde ruhsat verilen ilaçların (T 20 mg Film Tablet, V 100 mg Film Tablet) kısa ürün bilgisi dosyaları incelendiğinde, her iki ilacın da MedDRA sistem-organ sınıfına göre baş ağrısı yan etkisi görülme sıklığının, en yüksek kategori olan 'çok yaygın (≥ %10)' ibaresine sahip olduğu gözlenmiştir [86, 117]. Dolayısıyla, adı geçen etkin maddeler için baş ağrısı, biyoeşdeğerlik çalışmalarında olduğu gibi ruhsatlandırma sonrası hastada uygulanmasında da benzer advers reaksiyon nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Advers olayların test ve referans ilaçların hangisinin uygulamasında görüldüğünün incelendiği 63 çalışmada; 352 advers olayın test ilaç uygulamasında, 352 advers olayın da referans ilaç uygulamasında görüldüğü belirlenmiştir. Bu verilere göre incelediğimiz çalışmalarda advers olay gözlenme sıklığı açısından test ve referans ilaçlar arasında herhangi bir fark olmadığı sonucuna ulaşılmaktadır. Bu bulgu orijinal ve jenerik ilaçlarda karşılaşılması olası advers olay sıklıklarının 1992 kişilik bir popülasyonda incelendiğinde farksız olduğunu göstermektedir ki bu durum orijinal ve jenerik ilaçların güvenliliği açısından oldukça değerli bir sonuçtur.

Advers olaylar gözlendikleri periyotlara göre irdelendiğinde, birinci periyot (%53) ve ikinci periyot (%46) birbirine yakın sıklığa sahiptir. Birinci periyottaki sıklığın biraz daha yüksek olması, gönüllünün uyuncunun ilk periyotta daha düşük olmasından, dolayısıyla advers olaylara daha yatkın olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bazı advers olaylarda stres etkeni önerimizin de bunu desteklediği düşünülebilir. İkinci periyottaki advers olay düzeyinin daha düşük olması, iki periyot arasındaki arınma süresinin yeterli uzunlukta tutularak ikinci periyota geçişte gönüllülerin plazmalarında artık ilaç kalmadığı, dolayısıyla terapötik dozun üzerine çıkılmadığı ve advers olay sıklığının artmadığı fikrini de kuvvetlendirmektedir.

İncelediğimiz çalışmalar arasında gözlenmiş olan 1642 advers olayın 4 tanesi (yaklaşık %0,24) araştırmacılar tarafından ciddi advers olay olarak sınıflandırılmıştır. Advers olayların türü incelendiğinde üçünün (sağ ayak kırılması, futbol maçı oynama esnasında sol aşil tendon yırtılması, trafik kazasında ölüm) araştırmada alınan ilaçla herhangi bir ilişkisinin olmadığı, birinin (hipotansiyon ve baş dönmesine bağlı düşme ve travmatik saçlı deri yaralanması) alınan ilaçla ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir. Faz I çalışmalarına yönelik advers olaylarla ilgili verisi olan çalışmada [106] ciddi olarak sınıflandırılan advers olay oranı %3 olarak bildirilmiştir. Çalışmamız bu çalışma ile kıyaslandığında biyoeşdeğerlik çalışmalarında gözlenen advers olayların ciddiyetinin faz I çalışmalarındakilere oranla oldukça düşük olduğu söylenebilir.

5.4. Test ve Referans İlaçların Cmaks ve EAA Değerleri Açısından Karşılaştırılmasına ve Gini İndekse Yönelik Değerlendirmeler

Biyoeşdeğerlik çalışmalarının amacı, test ilacın referans ilaca eşdeğerliğini klinik bakımdan anlamlı kabul edilme aralığı içinde (% 80-125) göstermektir. Diğer bir anlatımla, test ve referans ilaçların Cmaks ve EAA parametrelerinin karşılaştırılması biyoeşdeğerliğin ispatı için zorunludur [50, 53, 55].

Cmaks parametresinin birey içi değişkenliğinin EAA parametresine göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle düzenleyici otoriteler birey içi değişkenliği yüksek ilaçlarla yapılan çalışmalarda test ilacın EAA değerinin referans ilaca göre %80-%125 aralığında benzer olmasını şart koşarken Cmaks için %69,84-%143,19 limitini kabul edebilmektedir [55, 118-120].

Araştırmamızda 63 çalışma bir arada değerlendirildiğinde, test ve referans ilaçlar arasında EAA değerleri temel alındığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken Cmaks değerleri açısından fark anlamlı bulunmuştur. Bu da Cmaks parametresinin EAA parametresine göre bireyiçi değişkenliğinin daha yüksek olması önermesini desteklemektedir.

63 çalışmada yer almış olan 1992 gönüllünün Cmaks ve EAA değerleri için istatistiksel modelleme ile belirlenen ayrım noktalarının altında ve üstünde advers olay sıklıkları incelendiğinde, üstündeki değerlerde daha yüksek advers olay sıklığı bulunmuştur. Bu bulgunun ulaştırdığı sonuçlar, veriler için literatürde ilk defa kullanılan ayrım noktası istatistiksel analizinin doğru tasarlandığı ve geniş bir veri setinde advers olayların sıklığında bireyiçi ve bireylerarası değişkenliklerin önemli olduğunun gösterilebilmesidir. Diğer bir ifadeyle aynı dozda ilaç verilen bireylerden Cmaks ve EAA değerleri yüksek olanlarda advers olay görülme olasılığı artmaktadır. Buradan hareketle farmakokinetik parametrelerin bireylerarası farklılığının advers olay gözlenme sıklığında önemli rol oynadığı sonucu desteklenmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamız;

1.Biyoeşdeğerlik çalışmalarının bir arada değerlendirilmesi ile advers olaylara ilişkin özgün ve yol gösterici bilimsel somut sonuçların

2.Biyoeşdeğerlik çalışmalarının Türkiye'de yürütülmesine ilişkin yenilik ve iyileştirme önerilerinin ortaya konulması açısından ilk ve önemli bir çalışma niteliğindedir.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarının bir arada değerlendirilmesi ile advers olaylara ilişkin özgün ve yol gösterici bilimsel somut sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

Tüm biyoeşdeğerlik çalışmaları incelendiğinde bir çalışmaya katılan gönüllüde herhangi bir advers olay gözlenme ihtimali %21'dir. Advers olay sıklığı %100 ile en yüksek "genitoüriner sistem ve cinsiyet hormonları" grubu ilaçlarda gözlenmişken, % 6,8 ile en düşük "kas ve iskelet sistemi ilaçları" grubunda gözlenmiştir. En sık gözlenen advers olay baş ağrısı olup tüm advers olayların %32,1'ini oluşturmaktadır. Ciddi advers olaylar tüm advers olayların %0,24'ünü oluşturmaktadır ve sıklığı oldukça düşüktür. Test ve referans ilaçlar advers olay gözlenme sıklığı açısından eşittir.

Çok sayıda çalışma bir arada değerlendirildiğinde test ve referans ilaçlar arasında EAA değerleri açısından fark gözlenmezken Cmaks değerleri açısından fark anlamlıdır. Cmaks parametresinin birey içi değişkenliği EAA parametresine göre daha yüksektir. Aynı dozda ilaç verilen bireylerden Cmaks ve EAA parametreleri daha yüksek olan bireyler advers olay gözlenmesine daha yatkındır.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarının Türkiye'de yürütülmesine ilişkin yenilik ve iyileştirme önerilerimiz aşağıda sıralanmıştır:

İlaçlarda ruhsatlandırma sonrası gözlenen advers etkilerin saptanıp araştırılarak bunları önlemeye yönelik tedbirlerin alınması konularında TÜFAM, Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İzleme Merkezi veritabanı ile paylaşımda bulunmakta ve ruhsatlı ilaçlarda gözlenen advers etkileri sistematik bir şekilde izlemektedir. Klinik araştırmalarda gözlenen advers olayların izlenmesi ile ilgili olarak ise benzer bir oluşuma veya düzenlemeye

rastlanılmamıştır. Klinik araştırmalarda gözlenen advers olayların da ruhsat sonrası gözlenen advers etkiler gibi tek merkezli ve sistematik olarak izlenmesi ilaç güvenliliğine katkı sağlayacak ve ruhsatlandırma sonrası yapılan farmakovijilans çalışmalarına da temel oluşturacaktır.

Klinik araştırmalarda yer alacak gönüllü adaylarına ulaşmak konusunda izlenecek yöntemi belirleyen herhangi bir yasal düzenlemeye rastlanmamıştır. Düzenleyici otorite tarafından yasal düzenlemeler yapılarak gönüllüler ile ilgili sosyoekonomik durumun da irdelendiği ve kayıt altına alındığı bir sistemin oluşturulması bireylerin yaşam koşulları ile ilgili değişkenlikleri de incelemeye olanak sağlayacağı gibi klinik araştırmalara katılımların Helsinki Bildirgesinde kabul edilen gönüllülük esasıyla daha uyumlu olmasını sağlayacaktır.

Klinik araştırmalarda gözlenen advers olayların düzenleyici otoritenin çabalarıyla, halk da dahil olmak üzere bütün paydaşlar tarafından ulaşılabilir biçimde yayımlamasının hem etik açıdan hem de ilaç güvenliği açısından olumlu sonuç doğuracağı düşünülmektedir.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarına katılan gönüllülerin ilaç uygulaması yapılan günün büyük bir bölümünü merkezde geçirdiği ve belirli aralıklarla kan verdiği bilinmektedir. Bu süreçte gönüllünün olası stres etkenlerinden uzaklaşmasını sağlayabilecek ortamın profesyonel katkı ile oluşturulabilmesi, strese bağlı advers olaylarda azalma sağlanmasına ve gönüllüden elde edilecek verilerin uygulanan ilaç ile daha yüksek oranda ilişkilendirilebilmesine olanak sağlayacaktır.

SAK'lar ve/veya klinik merkezler ve/veya düzenleyici otorite tarafından biyoeşdeğerlik çalışmalarıyla ilgili tanıtım ve bilgilendirmeler yapılarak (bilgilendirme broşürleri hazırlamak vb.) toplumda bu araştırmalara karşı var olabilecek muhtemel önyargıların önüne geçilerek kadınların da biyoeşdeğerlik çalışmalarına katılımının sağlanması yerinde olaraktır. Bu sayede literatüre biyoeşdeğerlik çalışması yapılan jenerik ilaçların farmakokinetik profilleri hakkında kadınlar için de daha geniş bilgi sağlanabileceği ve başta hormon içeren preparatlar (oral kontraseptifler gibi) ile yapılan çalışmalar olmak üzere ülkemizde yürütülen biyoeşdeğerlik çalışmalarının sayısının artırılabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamıza benzer şekilde başka SAK ve/veya klinik merkezlerin kayıtlarından faydalanarak biyoeşdeğerlik çalışmaları da dahil klinik araştırmalarda gözlenen advers olaylarla ilgili retrospektif çalışmaların yapılmasının ilaç güvenliliği ve farmakovijilans çalışmalarına katkı sağlayacağı gibi bu sayede gönüllülerin klinik araştırmalara katılmadan önce advers olayların gözlenme sıklığı hakkında daha somut ve açıklayıcı şekilde bilgilendirilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2013). *Health at a Glance 2013: OECD Indicators*. Pharmaceutical generic market share. OECD Publishing, 104-105.

2. İnternet: OECD Health Statistics 2013. Web: http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT adresinden 12 Şubat 2015'de alınmıştır.

3. Kopp, C., and Badiane, C. (2014). Generics: keep a balanced view. *Prescrire International,* 23(146), 52-55.

4. İnternet. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası. Web: http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/esdeger_ilaclar adresinden 21 Ocak 2014'de alınmıştır.

5. Ucar, T. (2009). Biyoeşdeğerlik Çalışma Dosyası Hazırlanırken Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar. *İyi Klinik Uygulamaları Dergisi*, 23, 27-31.

6. İlbars H. (2014). Türkiye'de Klinik Araştırmalar. Akan H, İlbars H, Çetinkaya NÖ. (Editörler). *Klinik Araştırmalar Kitabı-2014*. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; s.11-14.

7. İnternet. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, *2014 Biopharmaceutical Research Industry Profile.* Web: http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/2014_PhRMA_PROFILE.pdf adresinden 15 Eylül 2014'de alınmıştır.

8. İnternet. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The Pharmacuetical Industry in Figures, Key Data 2013 Update. Web: http://www.efpia.eu/uploads/Figures_Key_Data_2013.pdf adresinden 15 Eylül 2014'de alınmıştır.

9. İnternet. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 2013 Biopharmaceutical Research Industry Profile. Web: http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA%20Profile%202013.pdf adresinden 15 Eylül 2014'de alınmıştır.

10. Kayaalp, S.O., (2013). *Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. Güncellenmiş 5. Baskı*. Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık, Ankara.

11. Steinmetz, K.L . and Spac, E.G. (2009). The basics of preclinical drug development for neurodegenerative disease indications. *BMC Neurology*, 9(Suppl 1), 1-13.

12. Kalkman, H.O., Subramanian, N. and Hoyer, D. (2001). Extended Radioligand Binding Profile of Iloperidone: A Broad Spectrum Dopamine/Serotonin/Norepinephrine Receptor Antagonist for the Management of Psychotic Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 25(6), 904-914.

13. Gribbon, Pand, Sewing, A. (2005). High-throughput drug discovery: what can we expect from HTS? *Drug Discovery Today*, 10(1), 17-22.

14. Hertzberg, R.P. and Pope, A.J. (2000). High-throughput screening: new technology for the 21st century. *Current Opinion in Chemical Biology*, 4(4), 445-451.

15. Santo, L., Hideshima, T., Kung, A.L, Tseng, J.C, Tamang, D., Yang, M., Jarpe, M., van, Duzer, J.H., Mazitschek, R., Ogier, W.C., Cirstea, D., Rodig, S., Eda, H., Scullen, T., Canavese, M., Bradner, J., Anderson, K.C., Jones, S.S. and Raje, N. (2012). Preclinical activity, pharmacodynamic, and pharmacokinetic properties of a selective HDAC6 inhibitor, ACY-1215, in combination with bortezomib in multiple myeloma. *Blood Journal*, 119(11), 2579-2589.

16. Richmond, A. and Su, Y. (2008). Mouse xenograft models vs GEM models for human cancer therapeutics. *Disease Models & Mechanisms*, 1(2-3), 78-82.

17. American Industrial Hygiene Association. (2008). *Toxicology Principles for the Industrial Hygienist*. Virginia:American Industrial Hygiene Association, 8.

18. İnternet. Society of Toxicology. Web: http://www.toxicology.org/AI/PUB/si05/Si05_Define.asp adresinden 12 Aralık 2014'de alınmıştır.

19. Setzer, R.W. and Kimmel , C.A. (2003). Use of NOAEL, benchmark dose, and other models for human risk assessment of hormonally active substances. *Pure and Applied Chemistry*, 75, 2151–2158.

20. İnternet. U.S Food and Drug Administration (FDA). Web:http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065014.htm adresinden 22 Ekim 2014'de alınmıştır.

21. İnternet. European Medicines Agency (EMA). Web:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000397.jsp&mid=WC0b01ac058002956f adresinden 21 Ekim 2014'de alınmıştır.

22. Parasuraman, S. (2011). Toxicological Screening. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2(2): 74–79.

23. İnternet. OEDC Guidelines fort he Testing of Chemicals, Section 4. Web:http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788 adresinden 12 Kasım 2014'de alınmıştır.

24. Stallard, N. and Whitehead, A. (1995). Reducing animal numbers in the fixed-dose procedure. *Human & experimental toxicology*, 14:315–323.

25. Andersen, M.E. and Krewski, D. (2009). Toxicity Testing in the 21st Century: Bringing the Vision to Life. *Toxicological Sciences*, 107(2), 324–330.

26. Note for Guidance on Repeated Dose Toxicity (2000). *EMEA, Evaluation of medicines for human use.*

27. Muralidhara, S, Ramanathan, R., Mehta, S.M., Lash, L.H., Acosta, D. and Bruckner, J.V. (2001). Acute, subacute, and subchronic oral toxicity studies of 1,1-dichloroethane in rats: Application to risk evaluation. *Toxicological Sciences*, 64(1), 135–145.

28. Jaijoy, K., Soonthornchareonnon, N., Lertprasertsuke, N., Panthong, A. and Sireeratawong, S. (2010). Acute and chronic oral toxicity of standardized water extract from the fruit of *Phyllanthus emblica* Linn. *International Journal of Applied Research in Natural Products*, 3(1), 48–58.

29. Note for guidance on carcinogenicity: testing for carcinogenicity of pharmaceuticals (CPMP/ICH/299/95). London, EMA, March 1998.

30. Rosmarin, D., Palles, C., Church, D., Domingo, E., Jones, A., Johnstone, E., Wang, H., Love, S., Julier, P., Scudder, C., Nicholson, G., Gonzalez-Neira, A., Martin, M., Sargent, D., Green, E., McLeod, H., Zanger, U.M., Schwab, M., Braun, M., Seymour, M., Thompson, L., Lacas, B., Boige, V., Ribelles, N., Afzal, S., Enghusen, H., Jensen, S.A., Etienne-Grimaldi, M.C., Milano, G., Wadelius, M., Glimelius, B., Garmo, H., Gusella, M., Lecomte, T., Laurent-Puig, P., Martinez-Balibrea, E, Sharma, R., Garcia-Foncillas, J., Kleibl, Z., Morel, A., Pignon, J.P., Midgley, R., Kerr, D. and Tomlinson, I. (2014). Genetic markers of toxicity from capecitabine and other fluorouracil-based regimens: investigation in the QUASAR2 study, systematic review, and meta-analysis. *Journal of Clinical Toxicology*, 32(10), 1031-9.

31. İnternet. Non-animal Methods for Toxicity Testing. Web: http://alttox.org/mapp/toxicity-endpoints-tests/genotoxicity/ adresinden 15 Kasım 2014' de alınmıştır.

32. Talbot, D and, P. J. (2001). Ethical issues. Giovanna ID ve Hayes G. (Editörler). *Principles of Clinical Research.* (1. Baskı). Birleşik Krallık: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, s.63-85.

33. İnternet. U.S. National Library of Medicine. Web: http://www.nlm.nih.gov/services/ctphases.html adresinden 17 Temmuz 2014' de alınmıştır.

34. Şardaş, S. (2014). Klinik Araştırmalarda Hasta Güvenliği ve Farmakovijilans.Akan H, İlbars H, Çetinkaya NÖ. (Editörler). *Klinik Araştırmalar Kitabı-2014*. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; s.123-149.

35. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, (2013). *Resmi Gazete*,.s:28617.

36. Chow , S.C. and Liu, J.P. (2014). *Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies*. (3. Baskı). ABD: John Wiley&Sons Inc., 4-10.

37. İnternet. U.S Food and Drug Administration (FDA). Web:http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Milestones/ucm081229.htm adresinden 15 Ağustos 2014' de alınmıştır.

38. Bhatt, A. (2010). Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind.*Perspectives in Clinical Research***,** 1(1), 6–10.

39. İnternet. U.S Food and Drug Administration (FDA). Web: http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/default.htm adresinden 29 Aralık 2014' de alınmıştır.

40. İnternet. European Medicines Agency (EMA). Web:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000235.jsp&mid adresinden 29 Aralık 2014' de alınmıştır.

41. Officially Directive 2001/20/EC of 4, 2001, of the European Parliament and of the Council. On the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, *Official Journal of the European Communities*.

42. Officially Directive 2005/28/EC of 8, 2005 of the European Parliament and of the Council. Laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products, *Official Journal of the European Union.*

43. Ministerial Ordinance on Good Clinical Practice for Drugs, (1997). *Ordinance of the Ministry of Health and Welfare* No. 28.

44. İnternet. International Conference on Harmonisation. Web: http://www.ich.org/about/history.html adresinden 02 Şubat 2015' de alınmıştır.

45. ICH Harmonised Tripartite Guideline, (1996). *Guideline for Good Clinical Practice E6(R1).* Current Step 4 version.

46. Hall, J. (2001). The drug development process. Giovanna ID ve Hayes G. (Editörler). *Principles of Clinical Research*. (1. Baskı). Birleşik Krallık: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, s.1-17.

47. Tıbbi Deontoloji Tüzüğü, (1960). *Resmi Gazete,* s:10436.

48. *İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu* (2014). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.

49. İnternet. Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği. Web: http://www.aifd.org.tr/Yeni-ilac-ve-ar-ge/Orijinal-ilac-nedir.aspx adresinden 25 Ocak 2015' de alınmıştır.

50. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik, (1994). *Resmi Gazete,* S:21942.

51. Chow, S.C. and Liu, J.P. (2009). *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. (3. Baskı). ABD: CRC Press, 1-14.

52. Midha, K.K. and McKey, G. (2009). Bioequivalence; Its History, Practice, and Future. *American Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 11(4): 664-670.

53. Guidance for Industry, (2003). *Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products* - General Considerations. FDA, CDER.

54. Hauschke, D., Steinijans, V. and Pigeot, I. (2007). *Bioequivalence Studies in Drug Development: Methods and Applications*.(1. Baskı). İngiltere : John Wiley & Sons Inc., 1-16.

55. Guideline on The Investigation of Bioequivalence, (2010). CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1, London, EMA.

56. İnternet. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası. Web: http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/issues/25/fikri-mulkiyet-haklari adresinden 12 Kasım 2014' de alınmıştır.

57. İnternet. Girişimci İlaç Firmaları Derneği. Web: http://www.gifd.org.tr/patent_koruma_ve_veri_munhasiriyeti.php adresinden 15 Ekim 2014' de alınmıştır.

58. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, (1993). *Resmi Gazete,* s:21480.

59. İnternet. Sözleşmeli Araştırma Kuruluşları Derneği. Web: www.sakder.org.tr adresinden 10 Ekim 2014' de alınmıştır.

60. İnternet. Klinik Araştırmalar Derneği. Web: http://www.klinikarastirmalar.org.tr/linkler.php?link_cat=9 adresinden 10 Ekim 2014' de alınmıştır.

61. İnternet. Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM). Web: http://dekam.erciyes.edu.tr/hakkimizda/hakkimizda/1/1 adresinden 12 Kasım 2014' de alınmıştır.

62. İnternet. Gaziantep Üniversitesi Farmagen İyi Klinik Uygulamaları Merkezi. Web: http://farmagenarge.com/ adresinden 12 Kasım 2014' de alınmıştır.

63. İnternet. Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme & Farmakokinetik Araştırma-Uygulama Merkezi (ARGEFAR). Web: http://argefar.ege.edu.tr/ adresinden 12 Kasım 2014' de alınmıştır.

64. İnternet. Novagenix Biyoanalitik İlaç AR&GE A.Ş. Web:http://www.novagenix.com.tr/page/hakkimizda adresinden 12 Kasım 2014' de alınmıştır.

65. İnternet. Altis Tıbbi Araştırma Organizasyon Eğitim ve Danışmanlık Ltd. Şti. Web: http://www.altis.org/tr/ adresinden 09 Ekim 2014' de alınmıştır.

66. İnternet. Cromnia Clinical Research. Web:http://www.cromnia.com/index.php/about-us/ adresinden 09 Ekim 2014' de alınmıştır.

67. Etik Kurul Standart Çalışma Yöntemi Esasları, (2013). *T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu*. Nisan.

68. Kayaalp, S.O. ve Melli, M. (2014). Araştırma Etik Kurullarının Tarihçesi.Akan H, İlbars H, Çetinkaya NÖ. (Editörler).*Klinik Araştırmalar Kitabı-2014*. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; s. 253-259.

69. İnternet. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Web:http://www.iegm.gov.tr/UnitsPageDescription.aspx?BirimId=mX5Zs5Q/3fo=&KonuId=JDsmV39HRqE adresinden 12 Şubat 2015' de alınmıştır.

70. İnternet. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Web:http://www.iegm.gov.tr/UnitDefaultPage.aspx?BirimId=M5BKsj1MgFo adresinden 12 Şubat 2015' de alınmıştır.

71. Meredith, P. (2003). Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clinical Therapeutics*, 25, 2875-2890.

72. Karalis, V. and Macheras, P. (2013). An insight into the properties of a two-stage design in bioequivalence studies. *Pharmaceutical Research*, 30(7), 1824-1835.

73. Friedrich, C, Brand, T, Ring, A. and Meinicke, T. (2014). Bioequivalence of Glucophage® (Metformin) Tablets from Europe and the United States Tested in Healthy Volunteers. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, 6(2), 61-66.

74. Lefèvre, G., Bhad, P., Jain, J.P., Kalluri, S., Cheng, Y., Dave, H. and Stein, D.S (2013). Evaluation of two novel tablet formulations of artemether-lumefantrine (Coartem®) for bioequivalence in a randomized, open-label, two-period study. *Malaria Journal*, 12(312), 1-10.

75. Arunkumar, R., Ruckmani , A., Manoranjani, A., Lakshmipathy, Prabhu, R. and Priya, A. (2013). Knowledge of Informed Consent among Healthy Volunteers Participating In Bioavailability / Bioequivalence (BA/BE) Studies. *Research & Reviews: Journal of Medical and Health Sciences*, 2(1), 21-26.

76. Horwitz, R.H., Roberts, L.W., Seal, D.W., Joseph, P., Maschke, K.J., Verdier, R.I., Nerette, S., Pape, J.W. and Fitzgerald, D.W. (2013). Assessment of the Voluntariness of Consent for an HIV Vaccine Trial in Haiti. *Annals of Internal Medicine*, 158(3), 222–224.

77. Haidar, S.H., Davit, B., Chen. M.L., Conner, D., Lee, L., Li, Q.H, Lionberger, R., Makhlouf, F., Patel, D., Schuirmann, D.J. and Yu, L.X. (2008). Bioequivalence Approaches for Highly Variable Drugs and Drug Products. *Pharmaceutical Research*, 25(1), 237-241.

78. Birkett, D. (2003). Generics - equal or not? *Australian Prescriber*, 26, 85-87.

79. Koytchev, R., Erenmemisoglu, A, van, der, Meer, M.J. and Alpan, S. (2003).Clinical relevance of bioequivalence acceptance criteria. The example of terbinafine. *Arzneimittel Forschung Drug Research*, 53(4), 289-93.

80. Klinik ilaç araştırmalarında meydana gelen advers olay/reaksiyon raporlarının toplanması, doğrulanması ve sunulmasına ilişkin kılavuz (2013). *T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu*.

81. Aronson, J.K. and Edwards, I.R. (2000). Adverse Drug Reactions: Definitions, Diagnosis, and Management. *Lancet*, 356(9237), 1255–1259.

82. İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik, (2014). Resmi Gazete, s:28970.

83. İnternet. Farmakovijilans Derneği. Web:http://www.farmakovijilansdernegi.org/ adresinden 15 Şubat 2015' de alınmıştır.

84. Borg, J.J., Aislaitner, G., Pirozynski, M. and Mifsud, S. (2011). Strengthening and Rationalizing Pharmacovigilance in the EU: Where is Europe Heading to? *Drug Safety*, 34(3), 187-197.

85. İnternet. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Web: http://www.iegm.gov.tr/UnitDefaultPage.aspx?BirimId=qNbDt1uv/1w adresinden 14 Aralık 2014' de alınmıştır.

86. İnternet. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Web: http://www.meddra.org/ adresinden 27 Aralık 2014' de alınmıştır.

87. İnternet. The Uppsala Monitoring Centre. Web: http://www.who-umc.org/ adresinden 27 Aralık 2014' de alınmıştır.

88. Rani, S. (2007). Bioequivalence: Issues and perspectives. *Indian Journal of Pharmacology*, 39(5), 218-225.

89. Setiawati, E, Purnomo, A., Deniati, S.H., Yunaidi, D.A., Handayani, L.R., Harinato, G. and Santoso, I.D. (2009). Bioequivalence study of two minocycline capsule formulations in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*, 59(10):532-536.

90. İnternet. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Web: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ adresinden 27 Ocak 2015' de alınmıştır.

91. Rani, S. and Pargal, A. (2004). Bioequivalence: An overview of statistical concepts. *Indian Journal of Pharmacology*, 36(4), 209-216.

92. İnternet. World Health Organisation (WHO). Health statistics and information systems**.** Web: http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/ adresinden 13 Şubat 2015' de alınmıştır.

93. *Ageing in the 21st century: A celebration and a challenge*. United Nations Populations Fund. New York.USA, 2012.

94. İnternet. World Health Organisation. Web: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html adresinden 11 Ocak 2015' de alınmıştır.

95. Trinchard-Lugan, I., Khan, A., Porchet, H.C. and Munafo, A. (2002). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human chorionic gonadotrophin in healthy male and female volunteers. *Reproductive Biomedicine Online*, 4(2), 106-115.

96. Huang, J, Chen, R., Li, R., Wei, C.M., Yuan, G.Y., Liu, X.Y., Wang, B.J. and Guo, R.C. (2012). Bioequivalence of two misoprostol tablets in healthy Chinese female volunteers: a single-dose, two-period, double crossover study. *Arzneimittelforschung*, 62(1), 35-39.

97. Gandhi, M., Aweeka, F., Greenblatt, R.M. and Blaschke, T.F. (2004). Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 499-523.

98. Dorado, P., Berecz, R., Norberto, M.J., Yasar, U., Dahl, M.L. and LLerena, A. (2003). CYP2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers.*European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(3), 221-225.

99. Zhang, Y., Si, D., Chen, X., Lin, N., Guo, Y., Zhou, H. and Zhong, D. (2007). Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of gliclazide MR in Chinese subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* , 64(1), 67-74.

100. İnternet. Electronic Medicines Compendium. Web: https://www.medicines.org.uk/emc/ adresinden 21 Aralık 2014' de alınmıştır.

101. Nilsen, O.G. (1994). Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clinical Pharmacokinetics*, 26(1), 16-43.

102. Soygur, H. (2008). Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of aripiprazole. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 18(1), 1-6.

103. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2014). *Satış Hacmi ve Satış Değeri Açısından İlk 20 İlacın Pazardaki Durumu.* Ankara: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 11.

104. Lazarou, J., Pomeranz, B.H. and Corey, P.N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *The Journalof theAmerican Medical Association***,** 279(15), 1200-1205.

105. Baker, G.R., Norton, P.G., Flintoft, V., Blais, R., Brown, A., Cox, J., Etchells, E., Ghali, W.A., Hébert, P., Majumdar, S.R., O'Beirne, M., Palacios-Derflingher, L., Reid, R.J., Sheps, S. and Tamblyn, R. (2004). The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada.*CMAJ*, 170(11), 1678-1686.

106. Sibille, M., Deigat, N., Janin, A., Kirkesseli, S. and Durand, D.V. (1998). Adverse events in phase-I studies: a report in 1015 healthy volunteers.*European Journal of Clinical Pharmacology*, 54(1), 13-20.

107. Janke, E.A., Holroyd, K.A. and Romanek, K. (2004). Depression increases onset of tension-type headache following laboratory stress. *Pain*, 111(3), 230–238.

108. Jackson, J.L, Shimeall, W., Sessums, L., Dezee, K.J., Becher, D., Diemer, M., Berbano, E. and O'Malley, P.G. (2010). Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 341, c5222.

109. Cathcart, S, Petkov, J, Winefield, A.H., Lushington, K. and Rolan, P. (2010). Central mechanisms of stress-induced headache. *Cephalalgia*, 30(3), 285-295.

110. Leistad, R.B, Sand, T, Westgaard, R.H, Nilsen, K.B. and Stovner, L.J. (2006). Stress-induced pain and muscle activity in patients with migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*, 26(1), 64-73.

111. Nash, J.M. and Thebarge, R.W. (2006). Understanding Psychological Stress, Its Biological Processes, and Impact on Primary Headache. *Headache*, 46(9), 1377-1386.

112. Mönnikes, H., Tebbe, J.J, Hildebrandt, M., Arck, P, Osmanoglou, E., Rose, M., Klapp, B., Wiedenmann, B. and Heymann-Mönnikes, I. (2001). Role of stress in functional gastrointestinal disorders. Evidence for stress-induced alterations in gastrointestinal motility and sensitivity. *Digestive Diseases*, 19(3), 201-11.

113. Mayer, E. (2000). The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*, 47(6), 861–869.

114. Shorter , E. (1993). *From Paralysis to Fatigue: A History of Psychosomatic Illness in the Modern Era*. 1. Baskı. ABD: The Free Press Yayınevi. 300-310.

115. Loge, J.H, Ekeberg, O. and Kaasa, S. (1998). Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *Journal of Psychosomatic Research*, 45(1):53-65.

116. Taylor , R.R., Jason, L.A. and Jahn, S.C. (2003). Chronic fatigue and sociodemographic characteristics as predictors of psychiatric disorders in a community-based sample. *Psychosomatic Medicine*, 65(5), 896-901.

117. İnternet. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Web: http://www.iegm.gov.tr/kubktlist.aspx adresinden 12 Aralık 2014' de alınmıştır.

118. Hauck, W.W, Parekh, A., Lesko, L.J., Chen, M.L. and Williams, R.L. (2001). Limits of 80%-125% for AUC and 70%-143% for Cmax. What is the impact on bioequivalence studies? *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 39(8), 350-5.

119. Endrenyi, L. and Yan, W. (1993). Variation of Cmax and Cmax/AUC in investigation of bioequivalence. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 31(4), 184-189.

120. Endrenyi, L., Fritsch, S. and Yan, W. (1991). Cmax/AUC is a clearer measure than Cmax for absorption rates in investigations of bioequivalence. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 29(10), 394-399.

EKLER

EK-1. N-SAK'dan Alınmış 26.06.2013 Tarih ve 165 Sayılı İzin Yazısı

NOVAGENIX
Bio Analitik İlaç AR-GE Merkezi San. Tic. A.Ş.
Bio Analytical R&D Centre

Tarih : 26.06.2013

Sayı : 165

Sayın Ecz. Çağrı Gürer,

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında yürütmekte olduğunuz Yüksek Lisans Tezinizde kullanılmak üzere Novagenix'in arşiv ve kayıtlarında bulunan;

- Biyoeşdeğerlik çalışmalarının klinik aşamasında kaç gönüllüde kaç adet yan etki görülmüş olduğu,
- Yan etkilerin türü, hangi periyotta hangi üründe görüldüğü,
- Görülen yan etkilerin moleküllere göre dağılımı ve sıklığı gibi bilgilerin,

Novagenix'in gizlilik politikasına uygun olarak *(firma ismi, sponsor adı vb. gizli bilgiler belirtilmeden)* kullanmanız durumunda onay verilmiştir.

Bilgilerinize.

Mevlüt Yıldırım

Genel Müdür

Esenboğa Yolu 25 Km. Akyurt,
06970 Ankara / TÜRKİYE (TURKEY)
Tel (Phone): (+90) 312 398 10 81
Faks (Fax) : (+90) 312 398 07 18
e-posta (e-mail) : info@novagenix.com
web (web page) : www.novagenix.com

EK-2. Klinik Çalışma Protokolü Örneğinin Kapak Sayfası

OPEN-LABEL, RANDOMISED, SINGLE ORAL DOSE, TWO-PERIOD, CROSS-OVER TRIAL TO ASSESS THE BIOEQUIVALENCE OF **… … MG FILM-COATED TABLETS** *(….. ILAC-TURKEY)* IN COMPARISON WITH **….. … MG FİLM KAPLI TABLET** *(…..-IRELAND)* IN HEALTHY MALE SUBJECTS UNDER FASTING CONDITIONS

CLINICAL STUDY PROTOCOL

Investigator: Prof. Dr. .....

Clinic: … Üniversitesi … İKU Merkezi, … -Turkey

Sponsor: ….. İlaç Sanayii Ltd.Şti.
…-Turkey

Contract Research Organisation: X-SAK- Turkey

EK-3.Advers Olay Formu ve Ciddi Advers Olay Formu Örneği

ADVERSE EVENT FORM

(Please fill different forms for each adverse event)

Adverse Event (AE): Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An adverse event (AE) can therefore be any unfavourable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal (investigational) product, whether or not related to the medicinal (investigational) product (see the ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

Serious Adverse Event (SAE): A serious adverse event is any untoward medical occurrence that at any dose:

- Results in death or,
- Is life-threatening or,
- Requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation or,
- Results in persistent or significant disability incapacity or,
- Is a congenital anomaly/ birth defect

A different form must be used in case of SAE!

Please fill the below readable and completely

Description of adverse event:……..
……

Starting				Ending				Date of the last dose before the adverse event			
|_|_|	|_|_|	|_|_|_|_|	|_|_|_|_|	|_|_|	|_|_|	|_|_|_|_|	|_|_|_|_|	|_|_|	|_|_|	|_|_|_|_|	|_|_|_|_|
DD	MM	YYYY	Hour	DD	MM	YYYY	Hour	DD	MM	YYYY	Hour

Seriousness	Severity	Duration/Type	Drug Relationship	Administration	Result
1= Not serious **2= Serious** ⇩ *If it is serious please inform to Project Responsible of the Novagenix in 24 hours!*	**1= Mild** (not effect daily activity) **2= Moderate** (effect daily activity) **3= Severe** (not possible to continue daily activity)	**1= Single** **2= Intermittent** **3= Continual** **4= Not known**	**1= Absolute** **2= Probably** **3= Possible** **4= None** **5= Not defined** **6= Not evaluated**	**1= Not necessary** **2= Original treatment** **3= Dosage Reducing** **4= Dropped-out** **5= Other** *Please comment to note part on the below for selection 2, 3 or 5*	**1= Fully recovery** **2= Recovery** **3= Not changed** **4= Aggravation** **5= Death** **6= Not known**
❍	❍	❍	❍	❍	❍
1.Telephone					
2. Note	Administration: …… ……				

……
Signature of investigator

EK-3. (devam). Advers Olay Formu ve Ciddi Advers Olay Formu Örneği

SERIOUS ADVERSE EVENT FORM

(Please fill different forms for each serious adverse event)

Initials	Volunteer No	Birth Date			Gender	Date of the event defined as "serious"			Report Type
		Date	Month	Year	❍ Male ❍ Female	Date	Month	Year	❍ Starting ❍ Following-up ❍ Ending

The event defined as "serious adverse event" *(Only mark just one box!)*		Date	Month	Year
❍ Life-threatening	❍ Volunteer is dead: →			
❍ Requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation				
❍ Results in persistent or significant disability incapacity				
❍ congenital anomaly/ birth defect				
❍ Requires interference to prevent above situations				
❍ Results in Neoplasia				

Definition of "serious adverse event" medically (if possible diagnosis or symptoms)	Related medical history and concomitant situations, allergy, etc.

Definition of case (Tests, results, diagnosis or methods that to validate the case, hospitalisation dates, suspected reason, etc.)	**Was any treatment administrated for Serious Adverse Event?**
	❍ No ❍ Yes *(Please comment drugs taken, precautions, surgeries, etc.)*

Was the study drug administrated?	1- Study Drug	2- Was the Randomisation Table envelope opened?
❍ No ❍ Yes → *Please fill the Part 1-9*		

3- Date of the administration of study drug						4- Daily dose	5- Administration Route
Starting			Ending				
Day	Month	Year	Day	Month	Year		
			❍ *Please mark if it continues*			6- Administration intended for the study drug	7- The relationship with the study drug
8- Was any regress occurred after the cutting-off the study drug?						❍ Dose not changed ❍ Drug cut-off	❍ Suspicious
❍ No ❍ Yes ❍ Unreturned						❍ Intermitted the drug usage	❍ Related
9- Was any relapse occurred after dosing of the study drug again?						❍ Dose increased	❍ Not evaluated

Concomitant drugs related with the Serious Adverse Event (except the drugs used for Serious Adverse Event)

Version: /Date.

EK-3. (devam). Advers Olay Formu ve Ciddi Advers Olay Formu Örneği

Drug Name	Daily Dose	Administration Route	Indication	Treatment Period	
				Starting	Ending

The result of the Serious Adverse Event	The result date of the Serious Adverse Event			Report date			Signature of investigator
❍ Totally recovered ❍ Not recovered ❍ Recovered with a defect ❍ Death ❍ Recovered but still present ❍ Not known	Day	Month	Year	Day	Month	Year	

Please comment details below if the parts in Page 1 is not enough:

This part will be filled by ..... İlaç Sanayii and X-SAK

..... İlaç Sanayii Ltd.Şti.	X-SAK
Date of the Report Received: _____	Date of the Report Received: _____
Name and Surname of the receiver: _____	Name and Surname of the receiver: _____
Signature: _____	Signature: _____

Version: /Date.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, adı : GÜRER, Çağrı
Uyruğu : T.C
Doğum tarihi ve yeri
Medeni hali
Telefon (GSM)
Telefon (İş)
e-posta

Eğitim Derecesi	**Okul/Program**	**Mezuniyet yılı**
Ortaöğrenim	İncesu Anadolu Lisesi	2005
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2010
Yüksek lisans	GaziÜniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji ABD	2011-2015

İş Deneyimi, Yıl	**Çalıştığı Yer**	**Görev**
2010-2011	3. Ordu K.lığı Maliye ve Bütçe Bşk.lığı	Sağlık Tahakkuk Gerç. Sb.
2012- 2013	Novagenix Biyoanalitik İlaç AR-GE A.Ş	Klinik Operasyonlar Sorumlusu
2013-Halen	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Denetim Hizmetleri Bşk. Yrd.lığı	Sağlık Denetçi Yrd.

Yabancı Dili
İngilizce

Eğitimler/Sertifikalar

-Validation of Computerized Systems Eğitimi Sertifikası, TİTCK-Conval Group,08-09 Ocak 2015/Ankara

-Control of Contamiantion, Regulations Eğitimi Sertifikası, TİTCK-Ecolab Group, 05-07 Ocak 2015/Ankara

-2014 EU GCP Inspectors Working Group Workshop Certificate of Attendance 17-19 November 2014/Paris

-Advanced GMP Training, GMP Update II Eğitimi Sertifikası, TİTCK-Academia Life Sciences, 23-27 Aralık 2013/Edirne

-Advanced GMP Training, GMP Update I Eğitimi Sertifikası, TİTCK-Academia Life Sciences, 25-29 Kasım 2013/Ankara

-Uygulamalı Girişimcilik Eğitimi Sertifikası, KOSGEB, 21 Ocak 2012- 12 Şubat 2012/ANKARA

-Klinik Araştırmacı Eğitim Sertifikası, Sağlık Bakanlığı-Boehringer Ingelheim, Aralık 2011/İzmir