



Bu ayki konumuz; "Biyoyararlanım ve Biyodeşdeğerlik". Sorularımızı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi Farmakoloji AD'dan Prof. Dr. Ersin Yarış yanıtladı.

1- Bir ilacın "biyoyararlanımı"nı belirleyen etmenler nelerdir?

Bu soruya tek bir tümceyle yanıt verilmesi gerekirse "farmakokinetik parametreler" demek gerekir. Yani ilacın emilimini (absorpsiyonunu), dağılımını (distribüsyonunu), yıkılmasını (metabolizmasını) ve atılmasını (ekskresyonunu, itrahını) değiştiren her etmen o ilacın biyoyararlanımını etkileyecektir. İlacın fizikokimyasal özellikleri en başta vurgulanması gereken önemde bir etmendir. Hastanın yaşı, bedensel özellikleri, farmakogenetik özellikleri, eliminasyon organlarının kapasitesi ve rezervi, bir hastalığın bulunup bulunmaması hastaya ilişkin önde gelen belirleyici etmenler arasında sayılmalıdır. Bu aşamaya kadar sözü edilen etmenler, üzerinde çok fazla değişiklik sağlanamayacak kadar "sabit"tirler. Ancak biyoyararlanımı belirleyen bazı etmenlerin değiştirilebileceği de unutulmamalıdır. Deęiřtirilebilecek etmenler arasında ilacın farmasötik biçimi ve uygulandığı yol; biyoyararlanımı değerlendirilen ilaçla birlikte başka bir ilacın birlikte alınıp alınmaması; ilaç oral yoldan kullanılıyorsa tok ya da aç karnına alınıp alınmaması, besinle birlikte alınmışsa besinlerin niteliği, ilaçla birlikte alınan sıvının niteliği ve miktarı öncelikle sayılabilir.

2- Bir ilacın "biyoyararlanımı" nedir ve neden önemlidir?

Biyoyararlanım (*bioavailability*) geniş anlamıyla, "kullanılan farmasötik biçim içinden etkin (aktif) maddenin emilme ve vücuttaki etki yerine erişebilme hızı ve derecesi" diye tanımlanabilir. Sistemik etki yapması için, verilen bir ilaçtan vücudun ne kadar yararlandığının somut bir ölçüsü olan biyoyararlanımın hesaplanmasında iki parametre kullanılır:

- Emilim derecesi: İlacın verilen dozunun emilen (sistemik dolaşıma geçen) yüzdesinin göstergesi olarak "emilim derecesi" (oranı).
- Emilim hızı: Emilim oranının zamanla ilişkisini gösteren parametre.

Vücutta ilaçtan (aktif maddeden) 'yararlanması' beklenen ve ilacın niteliğine göre değişen çeşitli organlar ve dokular bulunmaktadır ki bunlara "ilacın hedef organları" denmektedir. Hangi yoldan verilirse verilsin, sistemik dolaşıma geçen ilaç "emilmiş" olarak kabul edilir. Emildikten sonra hedef dokuya ulaşan ilaç, etki gösterebilmek için burada belli bir konsantrasyona ulaşmak zorundadır. Bu eşik konsantrasyona "minimum etkin konsantrasyon" denir. İlaç hedef organda (dokuda) bu eşik değeri aşamazsa etki oluşturamaz. Eğer emilim derecesi (oranı) ve hızı yeterli değilse, hedef dokuda istenen konsantrasyona ulaşamayan ilaç istenen/ beklenen terapötik etkiyi göstermeyecektir. Biyoyararlanım tedavinin başarısını doğrudan etkileyebilecek önemdedir.

3-Bir ilacın geliştirilme sürecinde "biyoyararlanım" çalışmaları yapılmakta mıdır?

Bir ilaç geliştirilirken ilacın farmakolojik profilini ortaya koymak ne denli önemliyse, o ilacın farmakokinetik profilini ortaya koymak da en az o denli önemlidir. Bu nedenle, ilaç geliştirme sürecinde, bir kimyasal madde ilaç olarak değer kazanmamış ve henüz bir "ilaç adayı" olarak kabul edilirken; sürecin "klinik öncesi değerlendirme dönemi"nde deney hayvanları üzerinde, "klinik inceleme dönemi"nde ise sağlıklı gönüllü insanlar üzerinde yürütülecek "klinik farmakolojik" çalışmalarla (Faz I inceleme dönemi) adayın farmakokinetik özellikleri ortaya konmaktadır. Bazen bir aday ilacın, farmakolojik yönleri ilaç olma yönünde olumlu ipuçları verse bile, biyoyararlanımı konusunda ortaya sorunlar çıkar ve bu sorunlar giderilemeyecek olursa "diskalifiye" olabilir. Özetlemek gerekirse, toksisite testlerini de başarıyla geçmiş olan bir kimyasal madde, ancak farmakolojik etki profili ve farmakokinetik özellikleri birlikte olumlu sonuçlar vermişse, ilaç değeri kazanma şansını sürdürebilir. Piyasaya verilmiş her orijinal molekülde (ilaçta) biyoyararlanım

özelliklerinin yeterince ortaya konmuş; terapötik anlamda bir sorun oluşturmayacak bir düzeye ulaşılmış olduğu kabul edilebilir.

4- Orijinal molekül, orijinal ilaç ne demektir? Biyoyararlanımlarının sorun oluşturmadığı kanıtlanmış mıdır?

Orijinal ilaç (molekül), o ilacı patent altına almış olarak ilk kez geliştiren, üreten firmanın piyasaya verdiği ilaç için kullanılan bir terimdir. Patent korumasının uygulanmadığı dönemde ve ülkelerde, orijinal ilaç piyasaya verildikten hemen sonra; patent yasalarının uygulandığı durumlarda ise patent koruma süresinin bitiminden sonra diğer firmalar bu molekülü inceler, özelliklerini saptar, üretip kendi verdikleri tecimsel adla piyasaya verebilirler. Bu "ikinci üretim"le piyasaya verilen ilaç (molekül) içinse "jenerik ilaç (molekül)" adı verilir. Her yönüyle orijinal ilacın aynı özelliklerini taşımak durumunda değildirler ama genelde önemli benzerlikleri vardır.

İlaçların geliştirilme süreci bütün dünyada çok sıkı "regülasyonlar" ile denetlenmektedir. Yasal ve etik kuralların son derece ciddi bir biçimde uygulandığı bu süreçte, doğal olarak üretici firma bu masraflı araştırma - geliştirme sürecinde, ileride tedaviye sunulduğu zaman başarısını düşürecek hiçbir olumsuzluğa izin vermeyecektir. Orijinal ilaç üretilirken buna çok dikkat edilir. Öte yandan, orijinal molekül dünyada ilk kez ruhsat alacağı için, ruhsat için teslim etmesi gereken zorunlu belgeler arasında biyoyararlanım sonuçlarına ilişkin raporlar da bulunmaktadır. Ruhsat başvurusunun yetkili ve uzman bir kurum tarafından sonuçlandırılması yıllar sürer ve bütün raporlar ayrıntılı olarak incelenir. Ne yazık ki, jenerik ilacın ruhsat alması sürecinde, uzun yıllar biyoyararlanım özellikleri orijinal ilaç kadar sıkı bir denetim mekanizmasına tabi tutulmamıştır. Jenerik ilacın bütün molekül özellikleri (kullanılan tuz şekli ve benzeri özellikleri) ve piyasaya verilmek üzere hazırlanmış farmasötik biçimi orijinal ilaçla tümüyle aynı kabul edilmiştir. Bu kabul ediliş doğal olarak jenerik ilacın biyoyararlanım sorunu oluşturmayacağı sonucunu getirmektedir. Ancak, zaman içinde bu uygulamanın ciddi ölçüde yanlış olduğu anlaşılmıştır. Bugün artık ülkemizde jenerik ilaç üreten firmalardan, tıpkı orijinal ilaç için ortaya konulan kanıtlara benzer biçimde,

biyoyararlanımlarının orijinal ilaçtan farklı olmadığını bilimsel olarak kanıtlamaları ruhsat sürecinde istenmektedir.

5-Tüm jenerik ilaçların biyoyararlanım sorunu var mıdır?

İlaç insan sağlığı için çok önemli bir üründür. Sonuçta tecimsel değeri olan bir metadır. Birçok tecimsel üründe "kalite farkını" kabul etmek ticaretin doğasında vardır. Ama ilaç "ikinci kalitesi" olamayacak ve kabul edilemeyecek derecede önemli bir tıbbi gereksinimdir. Jenerik ilaçların tümünü töhmet altında bırakacak türden genellemeler çok yanlış yargılardır. Önemli olan "bilimsel kanıt"tır. Her firma kendi ürettiği ilacın biyoyararlanımının orijinal ilaçtan daha iyi olduğunu değil, ama onunkinden daha kötü olmadığını kanıtlamak zorundadır. Bu kanıtın ulaşmanın yöntemi ise bu konuda uzmanlaşmış birimlere, sağlıklı gönüllüler üzerinde biyoyararlanım - biyoeşdeğerlilik çalışması yaptırmaktır. Bu çalışmanın sonucunda ulaşılabilecek bilgi eğer olumluysa ilaç firması en azından "prestij" kazanacak; eğer olumsuzsa ürününü gözden geçirmek için bir fırsat yaratmış olacaktır. Çünkü yeterli biyoyararlanım, o ilacın etkinliğini doğrudan belirleyecek bir "kalite ölçütü"dür.

Jenerik ilaçlara güvensizlik, tedavi maliyetlerini olumsuz etkileyebilecek bir değerlendirmedir. Orijinal ilaçların jeneriklere göre daha fazla tedavi maliyetine yol açacağını söylemek olanaklıdır. Ancak biyoyararlanım sorunu olan ucuz bir ilaç aslında en yüksek maliyete yol açarak hastanın tedavisini de başarısız kılabilir. Bu nedenle, ön yargısız biçimde, daha önce biyoyararlanım sorunu olmadığı kanıtlanmış orijinal ilacın piyasadaki yaygın deyişle "muadilleri" (denkleri) olan jenerik ilaçları üretenlere düşen, yasal zorunluluktan da öte hekimlerin ve hastaların güvenini kazanmak; bunun için de biyoyararlanımlarının orijinal molekülden farklı olmadığını kanıtlamaktır. Karşılaştırma için orijinal molekülün seçilme nedeni ise yalnızca var olan bir kanıtla karşılaştırmak niyetidir.

6- Biyoyararlanım çalışmaları nasıl yapılır? Sağlık açısından ve üretici firma açısından getirisi nedir?

Biyoyararlanım çalışmaları Sağlık

Bakanlığı'nın çıkarttığı yönetmelikler çerçevesinde, yine Sağlık Bakanlığı'nın çalışmasına izin verdiği (akredite ettiği) merkezlerde belirli sayıda sağlıklı gönüllü üzerinde yapılır. Bu özellikleri taşıyan yurtdışındaki merkezlerde yapılmış çalışmaların sonuçları da kabul edilmektedir. Çalışmanın yapılabilmesi için temel koşul "Etik Kurul" onayının alınmasıdır. Çalışmanın mali sorumluluğu ilacı üreten firmaya aittir. Karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışması firmaya, çalışma ilacının gerektirdiği dizayna göre (denek sayısı, toplanan örnek sayısı, analiz yönteminin seçiciliği [spesifisitesi] vb.) bedeli değişmekle birlikte 50-100 bin dolar arasında bir mali yük getirmektedir.

Sağlıklı oldukları laboratuvar ve fiziksel incelemelerle kanıtlanmış olan gönüllüler bu merkezlere kabul edilip diyetleri ve fiziksel etkinlikleri standardize edildikten sonra aç karnına belli bir dozdaki ilacı alırlar. İlaç alındıktan sonra, ilacın emilim ve atılma özelliklerine göre belli aralıklarla plazma ya da serum (kan) örnekleri alınır. En az 12 saat, gerekiyorsa daha uzun süre kan örneği toplanması sürdürülür. Eğer kanda ölçülemeyen bir ilaç ise ilacın ölçülebildiği başka sıvının örnekleri de alınabilir. Jenerik ilaç için yapılan işlem bir süre sonra orijinal ilaç için de yinelenir. Toplanan örneklerin toplanması ve analizi sırasında, çalışmacıların "taraf tutma"larının (bias) önlenmesi için gereken "körleme" önlemleri alınır.

Alınan örnekler, akredite analiz merkezlerinde incelendikten sonra ölçülen ilaç düzeyi (konsantrasyonu) ortalamaları "Y eksenine", zaman ise dakika olarak "X eksenine" aktararak "Plazma/Serum İlaç Konsantrasyonu- Zaman Eğrisi" çizilir. Bu eğrinin tepe noktası (maksimum ilaç konsantrasyonu; Cmaks), tepe noktasına ulaşmak için gereken süre (Tmaks), konsantrasyon - zaman eğrisinin altında kalan alan gibi biyoyararlanımın değerlendirmesinde önemli olan bazı noktalar, parametreler hem orijinal, hem de jenerik ilaç için hesaplanır ve istatistiksel olarak karşılaştırılır. Eğer bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmazsa bu iki ilacın biyoyararlanımları eşit olarak kabul edilir. Farmasötik eşdeğerliği olan iki ilacın biyoyararlanımları, karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışması sonucunda

istatistiksel olarak anlamlı fark taşıyorsa bu iki ilaç "biyoeşdeğer" olarak kabul edilir. Biyoeşdeğerlik, terapötik eşdeğerliğin temeli olarak görülür ve biyoeşdeğer ilaçlar aynı zamanda "terapötik eşdeğer" olarak da kabul edilir. Bu tür çalışmaların sonuçlarını değerlendiren ve alanın uzmanlarından oluşan bir kurul Sağlık Bakanlığı çatısı altında görev yapmaktadır.

Karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmasının sonuçları, jenerik bir ilacın biyoyararlanımının yeterli olmadığını ortaya koyarsa, bu ilacın terapötik anlamda güvenilmez olduğu kanıtlanmış olur. Bu durumda sağlık otoritesine düşen ruhsatın gözden geçirilmesi; üretici firmaya düşense ilacın geçici ya da kesin olarak piyasadan çekilmesi olmalıdır. Tedavide etkili olmayan ve başarısız kalacak bir ilaç toplum sağlığı açısından bir risktir. Karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmasının maliyeti, hiçbir zaman toplum sağlığı açısından taşınan riskin maliyetinden fazla olmayacaktır. Buna karşılık, olumlu bir sonuç jenerik ilacın orijinal ilaçla "terapötik eşdeğer" olduğunu kanıtlayacaktır. Bu kanıt firmanın ve ilacının prestijini artıracaktır. Ayrıca Sağlık Bakanlığı'nın fiyatlandırma politikasına göre jenerik ilaç biyoeşdeğer olduğunu kanıtladığı anda, yeni ve daha yüksek bir fiyat talep edebilmektedir. Ancak, bu fiyat politikasına göre jenerik ilaç orijinal ilaçtan her zaman daha ucuz olmak durumundadır. Biyoeşdeğerliliğini kanıtladığı takdirde jenerik ilaç, orijinal ilaca fiyat olarak yaklaşmasına izin verilen en üst sınıra tırmanabilmektedir.

Üretici firma için şu anda geçerli olmayan, ama ilerde geçerli olabilecek bir diğer getiri ise, biyoyararlanım çalışmaları yapılmamış ilaçların reçete bedellerinin sosyal güvenlik kurumları tarafından ödenmemesi, tersinden söylenişle bir ilacın bedelinin sosyal güvenlik kurumları tarafından ödenebilmesi için biyoeşdeğerliğinin kanıtlanmış olması gereğidir. Bu konuda Maliye ve Sağlık Bakanlıkları'nın bazı yazışmalarının olduğu, ama bu yöndeki girişimlerinin yaşama geçirilemediği bilinmektedir. Türkiye'de satılan ilacın %90'ının kamu tarafından alındığı düşünülürse, böylesi bir uygulama kararının yaptırım gücünü tartışmaya bile gerek olmayacaktır.

7- Biyoyararlanım çalışmaları özellikle

hangi ilaç grupları için önemlidir?

Biyoyararlanım çalışmaları her ilaç için yapılabilir. Ama kimi özellikleri taşıyan ilaçlar için bu tür çalışmaların yapılması çok daha önemli ve gereklidir. İlaç kan düzeyindeki küçük dalgalanmaların bile terapötik ve toksik anlamda sorun yaratabileceği ilaçlar bu kapsamda ele alınabilir. Farmakolojik deyişle, terapötik penceresi dar olan, toksik etkilerin ortaya çıktığı en düşük ilaç düzeyi ile ilacın etki gösterebildiği minimum düzey arasındaki farkın küçük olduğu ilaçlar özellikle incelenmelidir. Çünkü bu tür ilaçlarda dozun iyi ayarlanamaması, ilacın her an etkisiz kalabilme ve yine her an toksik sonuçlar doğurabilme riskine yol açar.

Biyoyararlanımdaki farklılık da, tıpkı dozun iyi ayarlanamamasına benzeyen terapötik ve toksik sonuçlar doğuracaktır.

Türkiye'de 400 civarında etkin madde farklı adlarla ruhsatlandırılmış durumdadır. Bir kısmı piyasaya hiç verilmemiş bile olsa, Türkiye'de ruhsat almış ilaç sayısı 7500 civarındadır ve bunların çok büyük bir kısmı aynı etkin maddenin farklı firmalar tarafından farklı adlarla piyasaya verilmiş "muadil"leridir. Burada sözü edilen "muadillik" (eşdeğerlik) etkin maddenin hem "orijinal ilaçta", hem de "jenerik (kopya) ilaçta" aynı olması üzerinden "kağıt üzerinde" yapılmış bir tanımdır ve çoğu kez laboratuvar bulgularına dayanmamaktadır. Sözü edilen etkin maddelerin onda biri için bu soru başlığı altında tartışılan bir duyarlılık geçerlidir. Etkin madde sayısı ilk anda düşükmüş gibi gelse de, bunların piyasada yer alan muadillerinin tümü için bu duyarlılığın bulunduğu düşünülürse biyoyararlanımı incelenmesi gereken ruhsatlı ilaç sayısı birkaç kat artacaktır.

8- Biyoyararlanım çalışmalarında yer alan insanlar birer kobay mıdır?

"Kobay" tartışması medyada sık sık dile getirilen bir tartışmadır. Tartışmanın temelinde, çalışmaya katılacak insanlar için akademik anlamda "denek" teriminin kullanılmasıdır. Bu sözcük, "üzerinde denemeler yapılan insan" çağrışımı yapmakta ve bu açıdan "kobay" izlenimi vermektedir. Yakın tarihte dünyada kobay olarak kullanılmış insanlar bulunması ve bu tür olayların gizlilik ve koruma perdesi kalktıkça, gelişmiş ülkelerde kamuoyuyla giderek artan sayıda paylaşılabiliyor olması bu tezi desteklemektedir. Günümüzde bu tür olayların

yaşanmaması için uluslararası duyarlılık giderek artmakta ve evrensel etik değerler, "Helsinki Belgesi" gibi uluslararası deklarasyonlarla korunmaya çalışılmakta, aykırı davranışlar her alanda ciddi yaptırımlarla karşılaşmaktadır.

Bir biyoyararlanım çalışmasının nasıl planlanacağı, kimler tarafından yürütülebileceği yayımlanmış uluslararası belgelerle, ulusal düzeyde çıkarılmış yönetmeliklerle ve evrensel etik kodlarla düzenlenmiştir. Burada amaç, üretici firmanın haklarının, çalışmacıların haklarının ve bazı güvencelerinin, hepsinden önemlisi, bu çalışmaya "gönüllü" olarak katılan insanların sağlıklarının ve diğer haklarının korunmasıdır. Bu amaca yönelik alınmış önlemler, koyulmuş kimi kısıtlamalar, yerleştirilmiş kurallar vardır. Bunlardan önemli biri biyoyararlanım yapılabilecek yerlerin üniversite hastaneleriyle bağlantılı olma, dahası bu tür merkezlerin bizzat Sağlık Bakanlığı'nca akredite edilmiş olma zorunluluğudur. Böylelikle biyoyararlanım-biyoeşdeğerlik incelemesinin aslında akademik ve bilimsel bir iş olduğu kabul edilmekte, uygulayıcıların akademik kimlikleri bir güvence olarak öne çıkarılmış olmaktadır. Merkezin resmi sorumluları dışında çalışmanın yürütücülerinin de asgari nitelikleri tanımlanmış durumdadır. Deneyimsiz kişilerin unvanları yetse bile, yürütücü olmaları olanaksızdır. Çalışma dosyası "Etik Kurul" a geldiğinde bu noktalar değerlendirilmekte, olumsuzluklar varsa çalışma izni verilmemektedir.

Biyoyararlanım çalışmaları, Sağlık Bakanlığı tarafından çıkarılan ve Resmi Gazete'nin 27 Mayıs 1994 tarih ve 21942 numaralı sayısında yayımlanan "Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik"te belirtildiği gibi üniversite hastanelerinde oluşturulacak merkezlerde yapılmak zorundadır. Türkiye'de şu ana kadar kurulmuş üç merkez vardır: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulamalar Merkezi), Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ve İstanbul Üniversitesi (Deneysel Tıp Araştırma Merkezi). Kurulmuş bu merkezlerden yalnızca Erciyes Üniversitesi'ne ait olan merkez aktif durumdadır ve analiz için gönüllülerden kan örnekleri almaktadır. Ancak bu merkezlerin hiçbirisi alınan kan örneklerinin

analizi için gereken analitik birime sahip değildir.

Üzerinde en çok durulması gereken nokta, çalışmaya katılacak insanların "gönüllülük temeli"nde katılımlarıdır. Gönüllülük aslında özgür iradeyle verilmiş bir kararı yansıtmaktadır. Özgür iradesiyle karar veremeyecek durumda olduğu kabul edilen kişiler üzerinde (ciddi bir hiyerarşik ilişkinin geçerli olduğu yapılardaki insanlar, mahkumlar gibi) bu tür çalışmaların yapılmasına izin verilmemektedir. Ülkemizdeki yasal düzenlemeler, çocuklar üzerinde tıbbi incelemeler yapılmasını, bu arada biyoyararlanım çalışması yürütülmesini yasaklamaktadır.

Özgür iradeyi zedeleyecek bir başka konu ise "ekonomik boyut"tur. Gönüllüler çalışmaya katıldıkları için, çalışmanın süresine, risk ve zorluk derecesine göre değişen miktarlarda ücret almaktadırlar. Etik açıdan bu rakamın özgür iradeyi etkileyecek kadar yüksek olmaması istenmektedir. Ancak, ülkemiz için geçerliliği tartışılrsa da, yurtdışında "profesyonel denek"lerin olduğu bilinmektedir. Ülkemizde belirlenmiş ve herhangi bir resmi belgede yer almış bir "tarife" yoktur. En basit, en kısa, hatta neredeyse tümüyle risksiz kabul edilebilecek bir biyoyararlanım çalışmasında "24 saatlik bir mesai" karşılığı ödenen döviz bazındaki ücretin, ülkemizde bir aylık çalışmanın karşılığı olan asgari ücretten fazla olduğu söylenmektedir. İşsizliğin ciddi bir sorun olduğu ülkemizde, milyonlarca insanın da asgari ücretle çalıştığı hesaba katılırsa, söylenen rakamın iradeyi özgür bırakıp bırakmayacağı tartışılabilir.

Burada vurgulanması gereken bir başka önemli nokta, biyoyararlanım, daha doğrusu biyoeşdeğerlik çalışmalarının riskidir. Bir ilacın geliştirilmesi sürecinde, deney hayvanlarından elde edilmiş veriler olsa bile, belli bir aşamadan sonra, henüz "ilaç adayı" olarak tanımlanan bir "kimyasal madde"nin insanla temas etmesi gereklidir. "Faz I" çalışma diye tanımlanan bu aşamada, insandaki toksik ya da farmakolojik etkisi hiç bilinmeyen bir kimyasal madde verilen sağlıklı bir insan -tüm önlemler alınsa bile- elbette ki belli bir risk altındadır. Ruhsat almış, eczanelerde satılmakta olan ve hekim reçetelerine girmiş bir ilaçla yapılacak olan biyoyararlanım-

biyoeşdeğerlik çalışmasının gönüllü-sağlıklı kişide oluşturacağı "beklenen" risk doğaldır ki normal popülasyondan yüksek olmayacaktır. Artık "Faz IV" olarak tanımlanabilecek bu yöndeki çalışmalar, bir yönden insan üzerinde yapılacak "deneme" bile olsalar, bu noktada "kobay"lıktan söz etmek herhalde haklı bir eleştiri olamaz. Bütün bunların ötesinde, biyoyararlanım çalışmalarına katılan tüm gönüllülerin sağlıklarında yaşanabilecek olumsuzluklar ve olası sakatlıklar yönünden sigortalandığı, bunun yasal ve etik bir zorunluluk olduğu unutulmamalıdır.

9-Biyoeşdeğerlik konusunda hekimlere düşen nedir?

Biyoyararlanım çalışmaları yapılması Sağlık Bakanlığı tarafından çıkartılan bir yönetmelikle ruhsat aşamasında zorunlu kılınmıştır. Yönetmelik yayımlanmadan önce ruhsat almış ilaçlar için ise, böylesi bir zorunluluk aynı yönetmelikte aşamalı olarak kabul edilmiştir. Şu anda piyasada bulunan 4000'den fazla müstahzarın biyoyararlanım çalışması yapılmış değildir ve 2004 yılından itibaren 3 yıl içinde tamamlanması gerekmektedir. Aksi durumda, bu ilaçların ruhsatları iptal edilebilecektir. Konunun ne denli önemli olduğu, yönetmeliklerle getirilen maddelere dikkat edildiğinde rahatça anlaşılacaktır. Ancak Sağlık Bakanlığının her zaman bu yönetmelikleri tam olarak uygulamadığı, belli noktalarda esneyebildiği, gerektiğinde (belli odaklardan istendiğinde) ertelemelere gidebildiği unutulmamalıdır. Bu nedenle, konunun izleminin yalnızca Bakanlığa bırakılması doğru bir yaklaşım değildir.

Hekimlere düşen sorumluluk -en azından- biyoeşdeğerliğini kanıtlamış ilaçları öğrenmektir. Bir hekim, akılcı ilaç seçimi ve kullanımı ilkeleri çerçevesinde, tedavide kullanmaya karar verdiği bir etkin maddeyi reçeteye yazarken tedavi maliyetinin yanı sıra, biyoeşdeğerliği de bir parametre olarak dikkate almalıdır. Unutmayalım ki biyoeşdeğerlik sorunu olan bir ilacı kullanmak, tedavideki başarıyı doğrudan olumsuz yönde etkileyecektir. Hekimlerin göstereceği bu duyarlık ve haklı tavrın biyoeşdeğerlik konusunda bir talep yaratabileceği unutulmamalıdır. Bu yaklaşım özünde, "iyi hekimlik" sürecine de katkıda bulunacak -geniş anlamda- bir sağlık hakkı istemidir.

10- İlaçta ikinci kalite ne demektir?

İlaç, farklı nitelikleri olan bir sanayi ürünüdür. Tecimsel değeri olduğu da bir gerçektir. Sanayi ürünleri arasında bir kalite farkı bulunduğu tartışılmaz bir gerçektir. Her otomobil aynı kalitede değildir ve buna koşut olarak da, aynı fiyatla satılmamaktadır. İlaç için benzer bir şeyi kabul etmek olanaksızdır. Gereksinim duyduğu sanayi ürününü, örneğin bir buzdolabını satın almayı planlayan bir "tüketici"nin, ekonomik gücünün yanı sıra, ürünün özelliklerini de dikkate alarak bir seçim yapması olanaklıdır. Ürünün özellikleri öğrenilebilmekte, piyasadaki benzerleriyle (muadilleriyle) bu özellikler karşılaştırılabilmektedir. Üstelik ortada yazılmış bir reçete de yoktur. Ortalama zeka ve entellektüel kapasiteye sahip herkes -yaygın deyişle- basit bir "piyasa araştırması"nı başarıyla tamamlayabilir. Sağlık ve tedavi konusunda, hele de ilaçlar arasında böyle bir "piyasa araştırması"nın başarılabilirliğini düşünmek olanaksızdır. İlaç hakkında hekimlerin bile her zaman sağlıklı karar veremedikleri görülmektedir. Konuya hangi açıdan bakarsak bakalım, ilaç konusunda hekimler ve hastaların "karar alma süreci"nde eşit ortaklar olduğunu söyleyemeyiz. Hastaların, tüm insanların bilgiye ulaşma olanakları artmıştır. Aynı şeyi, insanların bilgiyi değerlendirme güçleri için söyleyebilir miyiz?

Bu nedenlerle hastaların, moda deyişle "tüketici"lerin ilaç konusunda sağlıklı seçim yapmaları beklenmemelidir. Gerçek seçimi onlar adına hekim yapmaktadır. Hekimin, en etkin, en güvenli, en uygun ve en düşük maliyetli ilacı seçmesi beklenmektedir. Bu açıdan hekim seçtiği ilaçlar arasında kalite farkı olmadığını bilmek durumundadır. Kalitenin ölçütü yalnızca fiyat olamaz. Düşük fiyatla satılan ilaçların kalitesiz olduğunu iddia etmek ne kadar doğruysa, pahalı ilaçların kaliteli olduğunu iddia etmek de o kadar

doğrudur. Sonuçta her ikisi de birer iddiadan öteye gidemez. Gerçek kalite etkin tedaviyle ortaya konulabilir. Tedaviyi doğrudan etkileyen bir parametre olarak biyoeşdeğerlik de bu yönden bir kalite göstergesi olarak kabul edilmelidir. Biyoeşdeğerliğini kanıtlamamış herhangi bir ilacın ikinci kalite olduğunu öne sürmek de sonuç olarak "belgesiz" bir savdır. Kalitenin belgelenmesi için birkaç yol vardır ve bu işle ilgilenen profesyonel kuruluşlar da bulunmaktadır. Ama tüm bu belgelere ek olarak "biyoeşdeğerlik belgesi" de kalite açısından zorunlu bir "kanıt" olarak kabul edilmelidir. Aksi durumda, bu belgeyi taşımayan ilaçlar için hekimlerin "güven(sizlik)" sorunu bir kalitesizliğe, en azından ikinci kaliteye yönelik bir önyargı olarak varlığını sürdürecektir. Çözüm, bu "sertifikasyon"un elde edilmesi ve talep edilmesidir.

Biliyoruz ki "farmasötik eşdeğerlik", "klinik eşdeğerlik" ya da "klinik eşgüvenlilik" anlamına gelmez. Ancak farmasötik eşdeğerliği kanıtlanmamış bir ilaçta bu iki kavramın irdelenmesinin anlamsızlığı nedeniyle gündeme bile getirilemez. Unutmayalım:

"Farmasötik eşdeğerlik", "klinik eşdeğerlik" için bir önkoşuldur.

Kaynaklar

1- Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. S. Oğuz Kayaalp. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti; Genişletilmiş ikinci baskı, Ocak 2002. Ankara.

2- Biyomedikal Araştırmaları Değerlendiren Etik Komiteler İçin Uygulama Kuralları (Dünya Sağlık Örgütü Yayınları). Çeviri Editörü: Prof. Dr. Şefik Görkey. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deontoloji Anabilim Dalı Yayınları, İstanbul, 2000.

3- Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. S. Oğuz Kayaalp. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti.; Onuncu baskı, Ocak 2002. Ankara.

STED Okuyucu Danışma Kurulu'nda Yer Almak İster misiniz?

Lütfen bize Dergi ile ilgili değerlendirmelerinizi yazınız. Bundan sonraki sayılar sizin de katkınızla oluşsun. Sizden gelecek her türlü katkı, öneri ve eleştiri bizim için çok önemli... İletişim kolaylığı için açık adresinizi, telefon numaralarınızı ve varsa elektronik posta adresinizi eklemeyi unutmayınız.