



Orijinal İlaç, Eşdeğer İlaç Tartışmaları Üzerine

Mesut Çetin¹, Feyza Arıcıoğlu²

ÖZET:

Orijinal ilaç, eşdeğer ilaç tartışmaları üzerine

Orijinal ilaçlar, dünyanın birçok yerinde güçlü patent koruma yasalarıyla belirli bir süre korunmakta ve bu süre doluktan sonra eşdeğer (jenerik) ilaçların üretilmesine izin verilmektedir. Eşdeğer ilaçlar orijinal ilaçların sadece farmasötik eşdeğeri değil, aynı zamanda biyoeşdeğeri de olması gerekir. Dünyada sağlık harcamalarını düşürmek isteyen ülkeler, eşdeğer ilaç kullanımıyla önemli oranlarda tasarruf sağlamaktadır. Çünkü Araştırma-Geliştirme (Ar-Ge) maliyeti olmayan eşdeğer ilaçlar, orijinal ürünün fiyatından ortalama %20-80 daha ucuzdurlar. Türkiye’de eşdeğer ilaç kullanımı sayesinde 2004-2008 yılları arasında sağlık harcamalarında toplamda 3 milyar 879 milyon TL’yi bulan tasarruf sağlandığı açıklanmıştır. Önümüzdeki dönemlerde genel sağlık sigortasının yürürlüğe girmesi ve dolayısıyla sağlık sisteminin nüfusun tümünü kapsaması planlandığından, orijinal ilaçlara göre daha ucuz olan eşdeğer ilaçların kullanılması, kamu sağlık harcamalarında tasarruf açısından avantaj sağlayacaktır.

Klinik gözlemler ve araştırmalardan edindiğimiz izlenimlerimize göre, kanaatimiz odur ki, yasa, yönetmelik ve kuralara uygun, titiz ve denetimli üretilen eşdeğer ilaçlar, orijinal ilaçlar kadar etkilidirler. Ancak eşdeğer ilaç üreten çok az sayıda firmanın ürünleri ile ilgili -verilen teminatlara rağmen- zaman zaman klinisyenlerin kuşku duymalarını haklı çıkarabilecek klinik gözlemlerimiz de olmaktadır. Az sayıda da olsa bunun gibi güven sarsıcı durumların eşdeğer ilaç üreten firmanın ve yetkili kuruluşların sıkı denetimleri ve meslektaşlarımızın geribildirimleri sayesinde engellenebileceğine inanıyoruz.

Anahtar sözcükler: Orijinal ilaç, eşdeğer ilaç, biyoyararlanım, biyoeşdeğerlilik

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:211-213

ABSTRACT:

On the debate of original drug versus generic drug

The original drugs are protected by the world's most powerful patent protection laws for a certain period of time and sonar equivalent (generic) drugs may be manufactured at the end of the patent protection period. Generic drugs are not only pharmaceutical drugs equivalent to the original generic drugs, but they should also be bioequivalent. Countries who want to reduce health costs, may provide significant savings by using generics. Generic drugs are usually 20-80% cheaper than the originals. It has been announced that TL 3 billion 879 million was saved from the total health expenditures between the years 2004-2008 with the use of generics. Since it is planned that the general health insurance system will eventuate and therefore the health system will cover almost all the population, the use of generic drugs-which are much cheaper than the originals- will provide benefit in terms saving from the public health expenditures will provide advantages in terms of savings. According to the impression we have obtained from clinical practice and research data, we believe that the generics which are manufactured under control and cover the necessary rules, are as effective as the originals. On the other hand, limited clinical observations with some generics may justify the doubts of the clinicians. We believe that these doubts can be eliminated by the strict control conducted by the regulators in the light of feedback obtained from the clinicians.

Key words: Original drug, generic drug, bioavailability, bioequivalence

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:211-213

¹Psikiyatri Profesörü, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni Editörü, ²Farmakoloji Profesörü, Marmara Üniversitesi Eczacılık fakültesi, Farmakoloji AD Öğretim Üyesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Mesut Çetin, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Öğretim Üyesi, Üsküdar 34668, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-349-3517

Faks / Fax: +90-216-349-3517

Elektronik posta adresi / E-mail address: editor@psikofarmakoloji.org

Bağınıtı beyanı:

M.Ç.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.

F.A.: yok.

Declaration of interest:

M.Ç.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.

F.A.: none.

GİRİŞ

İlaç sektörü şüphesiz dünyada Araştırma-Geliştirmeye (Ar-Ge) en fazla kaynak ayıran sektörlerden biridir. Ar-Ge temel olarak en hızlı, en etkili ve en ekonomik seçeneklerin oluşmasını hedeflerken bir yandan da tedavi seçenekleri çok olan hastalıklarda hastanın yaşam kalitesini arttıran daha güvenilir seçenekler oluşturmayı hedefler. İlaç endüstrisine ait pazar araştırmaları yapan Kıtalararası Pazarlama Hizmetleri (Intercontinental Marketing Services-IMS) şirketinin verilerine göre ilaç satışlarından elde edilen gelirin ülkelere göre dağılımında Kuzey Amerika en büyük paya sahiptir ve onu sırasıyla Avrupa ve Japonya izlemektedir.

Yaklaşık olarak 800 milyar dolar civarında olan bu payın neredeyse dörtte biri psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Yeni bir ilacın keşfedilmesi son derece pahalı olduğu ve ruhsatlandırılarak piyasaya çıkma süreci 10 yıldan daha uzun sürebildiği için Ar-Ge maliyeti bir hayli yüksektir. Dolayısıyla orijinal ilaç uzun çalışmalar ve ciddi bir maddi yatırım sonucu etkisi kanıtlanmış, temeli patente dayalı olan ilaçtır. Orijinal ilaç dünyanın birçok yerinde güçlü yasalarla ve patent koruma haklarıyla belirli bir süre korunur ve bu süreç içinde başka bir firmanın bu ilacın benzerini üretmesine izin verilmez. Eşdeğer (jenerik) ilaç ise orijinal ilacın korunma süresi bittikten sonra üretilir ve orijinal ilacın sadece farmasötik eşdeğeri değil, aynı za-

manda biyoeşdeğeri olması gerekir. Dünyada sağlık harcamalarını düşürmek isteyen ülkeler, eşdeğer ilaç kullanımıyla önemli oranlarda tasarruf sağlamaktadır. Eşdeğer ilaçlar, orijinal ilaçların yaptıkları klinik araştırmaları tekrarlamak zorunda olmadıkları için maliyet avantajına sahiptirler ve dolayısıyla da fiyatları daha düşüktür. Eşdeğer ilaçlar, eşdeğeri olduğu orijinal ürünün fiyatından, ülkeden ülkeye değişen oranlarda (%20-80) daha ucuzdur. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası'nın (İEİS) verilerine göre, dünyanın 13'üncü büyük ilaç pazarı olan Türkiye'nin 2004-2008 yılları arasında eşdeğer ilaç kullanımı sayesinde 3 milyar 879 milyon TL tasarruf ettiği açıklandı. Önümüzdeki dönemlerde genel sağlık sigortasının yürürlüğe girmesi ve dolayısıyla sağlık sisteminin nüfusun tümünü kapsaması planlandığından, orijinal ilaçlara göre daha ucuz olan eşdeğer ilaçların kullanılması, kamu sağlık harcamalarında tasarruf açısından büyük avantaj sağlayacaktır (1,2).

Biyoeşdeğerlilik temel olarak aynı aktif maddeyi içeren ürünler arasında sözkonusudur. Biyoeşdeğerliliğin ön koşulu farmasötik eşdeğerliliktir. Yani, iki ilaç aynı aktif maddeyi aynı veya karşılaştırılabilir farmasötik şekillerde (tablet, kapsül vb) içeriyorlarsa bu iki ilaç farmasötik eşdeğerdir. Aktif madde için ise en önemli kavram biyoyararlanımdır. Biyoyararlanım (emilim hız ve derecesi) ilaçların temel farmakokinetik özelliklerinden birisidir ve uygulanan ilaç miktarının sistemik dolaşıma geçen oranını belirtmek üzere kullanılır. Emilim hızı olduğu oranda farmakolojik etkinin başlaması için geçen süre kısalmır. Bir ilacın tek dozunun etkinliği emilimin hızı dışında emilim oranıyla da ilişkilidir. Hızlı emilim ilacın gastrointestinal kanalla temas süresini kısaltır. Farmasötik eşdeğer olan iki ilacın biyoyararlanımı dolayısıyla da terapötik etkinliği aynı olmayabilir yani biyolojik yönden eşdeğer değildir. İntravenöz olarak verilen bir ilacın biyoyararlanımı %100 kabul edilir. Bu nedenle ilaç farklı yollardan uygulandığında (örneğin oral olarak) hem absorpsiyonunun azalması hem de ilk geçiş etkisine uğraması nedeniyle biyoyararlanımı azalır. İlacın gastrointestinal kanaldan emilim derecesi ve hızı, o ilacın vücut içindeki etki yerine ulaşma derecesini ve hızını belirler. Bu iki parametre ilacın oral biyoyararlanımı diye adlandırılır. Oral uygulanan ilaçların biyoyararlanımını belirleyen önemli bir faktör, mide-barsak mukozasından portal kan dolaşımına geçtikten sonra karaciğeri aşır vena cava inferior'a oradan da arteriyel kan dolaşımına ulaşan ilaç miktarıdır. Sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarının ağızdan alınan doza oranına sistemik biyoyararlanım denmektedir. Bazı ilaçlar gastrointestinal

kanaldan absorbe edildikten sonra karaciğere ilk geçişte fazla yıkılır. Bu nedenle, emilim her zaman sistemik dolaşıma (dolayısıyla etki yerine) ulaşmak demek değildir. Mide ve barsaktan absorbe edilen ilaçlar portal dolaşıma girer ve mutlaka karaciğere geçerler (barsakta lenf dolaşımına içine absorbe edilen çok az sayıda ilaç hariç). Bazı ilaçlar karaciğere ilk geçişleri sırasında fazla oranda yıkılırlar. Bu olaya ilk geçiş etkisi, ilk geçişte eliminasyon veya presistemik eliminasyon adı verilmektedir. İlk geçiş etkisine maruz kalan ilaçların iyi absorbe edilmelerine rağmen sistemik biyoyararlanımları düşüktür ve oral dozları, parenteral dozlarına göre oldukça yüksektir (3,4).

İlaçların oral sistemik biyoyararlanımını ölçmek için, gönüllü insanlara i.v. ve oral yoldan ilaç verildikten sonra kan örnekleri alınıp "plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi" çizilir. Bu eğrinin altındaki alan (EAA) sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarının göstergesidir. Bir ilacın emilim hızının değerlendirilmesi için ilacın tek doz alımından sonra plazmada maksimum konsantrasyona (C_{MAX}) ulaşması için geçen süre (t_{MAX}) hesaplanır. İlacın emilim oranını hesaplamak için konsantrasyon-zaman eğrisi çizilir ve EAA toplamının karşılaştırma yapılacak standart ilaca ait alana oranı hesaplanarak bulunur. Dolayısıyla EAA, C_{MAX} ve t_{MAX} biyoeşdeğerlilik kavramının temel farmakokinetik parametrelerdir. Mutlak biyoyararlanım (F)=(EAA) oral * doz (iv) / (EAA)iv * doz (oral) oranıdır. $F = 1$, ise o ilacın biyoyararlanımı %100 dür. İlaç i.v. verilemiyorsa i.v. dışı bir yoldan (i.m. veya s.k.) verilir ve ölçülen oral EAA, i.v.-dışı verilmiş elde edilen EAA'ya bölünür; bu değere de relatif biyoyararlanım denilir. [Relatif $F = (EAA)_A * doz_B / (EAA)_B * doz_A$]. Orijinal ilaçla eşdeğer ilaç karşılaştırıldığında plazma konsantrasyonları arasındaki farkın %5'den fazla olmaması istenir. Bu iki ilacın biyoeşdeğer kabul edilebilmesi için EAA ve C_{MAX} değerleri arasındaki farkın %20'den az olması beklenir (3,4).

Eşdeğer ilaç firma genel bilgisi, ürün özellikleri, uzman raporu, ilacın bileşimi, **İyi Üretim Uygulamaları** (Good Manufacturing Practice-GMP), başlangıç malzemelerinin kontrolü, stabilite testleri, biyoeşdeğerlilik açısından orijinal ilaçla karşılaştırılmalıdır. 2000 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı eşdeğer ilaca ruhsat verilebilmesi için biyoeşdeğerliliğinin kanıtlanmasını zorunlu tutmuştur. Eğer ilaç 2000 yılından önce üretilmiş ise belli bir süre içerisinde biyoeşdeğerlilik sertifikası alması istenir. Eşdeğer ilaçlar, üretimi için pre-klinik ve klinik araştırmalara gerek olmaması ve patent süresinin dolması ile oluşan

rekabet nedeniyle daha ucuz olduğu için sağlık bütçesinde önemli oranda tasarruf sağlar. Neticede ilaca erişimi kolaylaştırarak tedaviyi yaygınlaştırır. Türkiye’de ilk defa 1993 yılında “İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” yayınlanmış, 1994 yılında ise “Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” yürürlüğe girmiştir. Biyoeşdeğerlilik çalışmaları uluslararası alanda akredite olmuş kuruluşlar tarafından **İyi Klinik Uygulamaları-İKU** (Good Clinical Practice-GCP) ve **İyi Laboratuvar Uygulamaları** (Good laboratory Practice-GLP) kuralları uygulanarak yapılır. Ülkemizde üç iyi klinik uygulama merkezi vardır: Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme Farmakokinetik Uygulama Merkezi, Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama Merkezi ve Yeditepe Üniversitesi İyi Klinik Uygulamalar Merkezi (5).

Unutulmamalıdır ki; eşdeğer ilaç endüstrisinin oluştuğu günümüzde biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlilik çalışmaları sadece ilacın etkinliği değil aynı zamanda ilacın güvenilirliği ve advers ilaç reaksiyonlarının izlenmesi (farmakovijilans) açısından da önemlidir. Advers ilaç reaksiyonlarının çoğu hastalığın doğal seyirindeki klinik tabloyu kısmen taklit edebildiğinden ilaç tedavisindeki hastada ortaya çıkan bir bulgu/semptomun ilaca mı hastalığa mı bağlı olarak geliştiği önem kazanır. Bilindiği gibi, ilaçların advers etkilerinin incelenmesi amacı ile 1985 yılında İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde “Türk ilaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi” (TADMER) ve 30 Haziran 2005’te de Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) kurulmuştur. Bu sayede spontan advers etki bildirimleri sağlık mesleği mensuplarının

doğrudan farmakovijilans irtibat noktası veya ruhsat sahibi aracılığıyla merkeze ulaştırılmaktadır. Bazen aktif maddeden bağımsız olarak eşdeğer ilaçta kullanılan bir dolgu maddesi, kaplama malzemesi veya boya nedeniyle advers ilaç reaksiyonları oluşabilir (5-7).

Çeşitli alanlarda kullanılan (psikoaktif, kardiyak ilaçlar v.b.) eşdeğer ve orijinal ilaçların etkililikleri üzerine yapılan araştırmalardan (8-10) elde edilen veriler farklı ve çelişkili olsa da, genel kanı orijinal ilaçların eşdeğer ilaçlardan daha etkili olduğuna ilişkin önyargının yıkılması yönündedir. Eşdeğer ilaç kullanımı ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde degiderek artmaktadır. Örneğin, Belçika, Fransa, İtalya ve İspanya’da 2001 yılında eşdeğer ilaçların pazar payı %4’den az iken, bu yıl artış oranı Fransa’da %53, İtalya’da %291 olmuştur. Bilindiği gibi, buna bir önlem olarak orijinal ilaç üreten çok uluslu şirketlerden oluşan ilaç devleri, pazar payı kayıplarına önlem olarak patent koruma süresi bitimine doğru yüksek teknoloji ile aynı ilaçların uzun etkili, ağızda çabuk eriyen v.b. formlarını piyasaya sürmektedirler.

Klinik gözlemler ve araştırmalardan edindiğimiz izlenimlerimize göre kanaatimiz odur ki; yasa, yönetmelik ve kurallara uygun ve denetimli üretilen eşdeğer ilaçlar, orijinal ilaçlar kadar etkilidirler. Bununla birlikte, eşdeğer ilaç üreten çok az sayıdaki firmanın ürünleri ile ilgili -verilen teminatlarla rağmen- zaman zaman klinisyenlerin kuşku duymalarını haklı çıkarabilecek klinik gözlemler de olmaktadır. Az sayıda olsa da bu tarz güven sarsıcı durumların, gerek eşdeğer ilaç üreten firmanın gerekse yetkili kuruluşların sıkı denetimleri ve meslektaşlarımızın geribildirimleri sayesinde engellenebileceğine inanıyoruz.

Kaynaklar:

1. Dünya’da eşdeğer ilaç, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası, online erişim http://www.icis.org.tr/asp_sayfalar/index.asp?sayfa=703&menuk=13,26 Mayıs 2009.
2. Türkiye’de eşdeğer ilaç, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası, online erişim http://www.icis.org.tr/asp_sayfalar/index.asp?sayfa=705&menuk=13,26 Mayıs 2009.
3. Kayaalp O (editor).In: Klinik farmakolojinin esasları ve temel düzenlemeler 3. Baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık, 2005; 305-356.
4. Kayaalp O (editor).In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 12. Baskı, Pelikan Yayıncılık, 2009; 16-31.
5. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, online erişim www.ieg.gov.tr/Default.aspx?sayfa=iegm_mevzuat&thelawtype=4&lang=tr-TR, 14 Ağustos 2009.
6. Sıdan R. Eşdeğer ilaç endüstrisi penceresinden farmakovijilans. İyi Klinik Uygulamalar 2007; 18: 21-23.
7. Dağistanlı S. TADMER’den TÜFAM’a. İyi Klinik Uygulamalar 2007; 18: 11-15.
8. Mofsen R, Balter J. Case reports of the reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation. Clin Ther. 2001; 23:1720-31.
9. Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. Clin Ther. 2003; 25:1578-1592.
10. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease A Systematic Review and Meta-analysis JAMA. 2008; 300:2514-2526.