

## Doç.Dr.Can PEKİNER



Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden 1985 yılında mezun oldu. Aynı fakültenin Farmakoloji Anabilim Dalı'nda 1988 yılında Bilim Uzmanlığını aldı. 1993 yılında The University of Liverpool Faculty of Medicine Department of Pharmacology and Therapeutics'de doktora (Ph.D.) derecesini aldı. 1995 yılında doçent oldu. 1992-1993 yıllarında State University of New York Health Science Center Department of Pharmacology Syracuse'da diyabetik nöropati konusunda ve 1995 yılında İngiltere'de kısa süreli araştırmalarda bulundu. 1995-1996 yılları arasında Japonya'da Meijo Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi'nde (Nagoya) davetli araştırmacı olarak moleküler diyabetik nöropati çalışmalarını sürdürdü.

Doç.Dr.Pekiner halen Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak çalışmalarına devam etmektedir.

## TERAPÖTİK EŞDEĞERLİLİK

### Farmakodinamik ve Klinik Çalışmalar

Dünya Sağlık Örgütü, FDA ve Avrupa Birliği'nin ilaçların eşdeğerliği ile ilgili uygulamalarında bir farmasötik ürünün terapötik eşdeğerliğini gösterebilmek için etkin madde ve/veya farmasötik dozaj şeklinin özelliklerine göre aşağıda belirtilen çalışmalardan birinin gerçekleştirilmesini önermektedir (1-3).

- \* Biyoeşdeğerlik çalışmaları
- \* In vitro çözünme testleri
- \* Farmakodinamik çalışmalar
- \* Klinik çalışmalar

Bu makalede Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1996 Teknik Raporu'nda yer alan farmakodinamik ve klinik çalışmalardan bahsedilmiştir (1).

#### Farmakodinamik Çalışmalar

İki farmasötik ürün arasındaki eşdeğerliğin belirlenmesi amacıyla kullanılabilir. İlaç ve/veya metabolit(lerinin) plazma ya da idrarda yeterli

doğruluk ya da duyarlılıkta nicelik olarak belirlenemediğinde bu tür çalışmalar gerekebilir.

Ayrıca insanlarda yapılan farmakodinamik çalışmalar, ilaç konsantrasyonlarının ölçümleri, etkinlik ve güvenilirlik yönünden kullanılamıyor ise farmakodinamik çalışmalar gerekebilir; örneğin, sistemik dolaşıma geçmesi istenmeyen topikal ürünler için bu durum geçerlidir.

Farmakodinamik çalışmalar biyoeşdeğerlik çalışmalarında olduğu gibi denetlenen ve iyi klinik uygulamalar (GCP) gereksinimlerine uyan koşullarda yapılmalıdır.

Bu tür çalışmalar planlandığında ve yapıldığında, verilerin eşdeğerlik yönünden değerlendirildiği durumlarda dikkate alınması gereken kurallar aşağıda belirtilmiştir:

\* Ölçülen yanıt, ilacın öne sürülen etkinliği ve/veya güvenilirliği ile ilgili farmakolojik ve terapötik bir etki olmalıdır.

\* Kullanılan yöntem kesin, doğru, tekrarlanabilir ve özgül olmalıdır (validasyon).

\* Belirli dozlarda kullanılan formülasyonlar arasındaki maksimum yanıtı birbirlerinden ayırmak olanaklı olamayabileceğinden, test ve referans ürünler çalışma süresince maksimum yanıt oluşturmamalıdır. Doz yanıt etkileşimlerinin incelenmesi çalışma planının gerekli bir kısmı olmalıdır.

\* Yanıt; nicelik olarak, çift-kör koşullarında tekrarlanabilir nitelikte ve farmakodinamik olayların uygun, duyarlı araç gereçlerle kaydedildiği plazma konsantrasyonlarının ölçümüdür. Bu tür ölçümler olanaklı değil ise, görsel analog değerler kullanılabilir ve veriler nitel ölçümlerle sınırlı ise uygun özel istatistik analizler gerekebilir. Şöyle ki;

◆ Yanıt vermeyen gönüllüler ön eleme ile çalışmadan çıkarılmalıdır ve yanıt veren ve verme-

yenleri belirleyen nitelikler belirlenerek protokolde belirtilmelidir.

◆ Önemli bir plasebo etki oluşur ise, bu durum çalışma planına üçüncü aşama olarak eklenerek gözardı edilebilir.

◆ Gönüllülerin doğal öyküsü ve patolojisi çalışma planında dikkate alınmalıdır ve başlangıç koşulları ile tekrarlanabilirliği kayıtlı olmalıdır.

◆ Çapraz karşılaştırma çalışması uygun değil ise, paralel grup çalışması planlanmalıdır.

Çok sayıda değişkenin kaydedildiği çalışmalarda, veriler gene plazma konsantrasyonlarının ölçümlendiği gibi tanımlanabilir. Parametreler, zaman-konsantrasyon eğrisinin altındaki alan ve maksimum yanıt üzerinden değerlendirilir.

Çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla istatistiksel yöntemler biyoöşdeğerlik ça-



İşmalarında açıklandığı gibidir. Ancak, olası doğrusal olmayan değerler elde edildiğinde bir düzeltme yapılmalıdır. Bununla birlikte geleneksel kabul aralıkları biyoeşdeğerlik çalışmalarında çok geniş olduğundan uygun değildir; bu nedenle, her çalışma için ayrı ayrı belirlenmeli ve protokolle tanımlanmalıdır.

### Klinik Çalışmalar

Bazı ilaç ve dozaj şekilleri için plazma konsantrasyonu-zaman eğrileri iki formülasyon arasındaki eşdeğerliğin saptanmasında uygun olmayabilir.

*Farmakodinamik çalışmalar eşdeğerliğin belirlenmesinde bazen uygun bir araç olmakla beraber, bazı durumlarda bu tür çalışmalar anlamlı ve ölçülebilir verilerin eksikliği nedeniyle yapılamayabilir. Böyle durumlarda iki formülasyon arasındaki eşdeğerliği gösterebilmek için karşılaştırmalı klinik deneme yapılmalıdır. Bu tür bir deneme eşdeğerlik çalışmalarındaki istatistiksel kurallar geçerlidir. Hedef parametrelerin değişkenliğine ve kabul aralıklarına göre hastalar çalışmaya dahil edilmelidir, hasta sayıları genellikle biyoeşdeğerlik çalışmaları için gerekenden daha fazladır.*

Bu tür çalışmalarda kullanılacak yöntemler biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan yöntemler kadar ayrıntılı olarak tartışılmamıştır. Bununla beraber, aşağıda belirtilen noktalar önemli olup çalışma protokolünde açıklanmalıdır:

a) Hedef parametreler; bunlar genellikle uygun klinik hedefler olup yanıtın başlangıcı ve şiddetinden kullanılabilir ve uygun ise elde edilebilir.

b) Kabul aralığının büyüklüğü (genişliği); her bir olguya özgü olarak, özgül klinik koşulları değerlendirerek belirlenmelidir. Örneğin, hastalığın doğal seyri, eldeki tedavilerin etkinlikleri ve hedef parametreler belirleyici olabilir. Geleneksel kabul aralıklarının kullanıldığı biyoeşdeğerlik çalışmalarının aksine, klinik çalışmadaki kabul aralığı büyüklükleri, terapötik sınıf ve indikasyonlara göre genellenemeyebilir.

c) Kullanılan istatistiksel yöntem; günümüzdeki güven aralığı yaklaşımıdır. Tek yönlü güven aralığı (etkinlik ve/veya güvenilirlik) yeterli olabilir. Güven aralıkları parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerle belirlenebilir. Eğer mümkünse çalışma yönteminin plasebo ayağı da bulunmalı ve bazı durumlarda güvenilirlik kriterleri de sonuç değerlendirmesinde yer almalıdır.

### KAYNAKLAR

1. WHO, Technical Report Series, 863, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, WHO, Geneva, 1996.
2. EC-Note for Guidance, 'The investigation of bioavailability and bioequivalence', CPMP/EWP/QWP/1401/98, 2001.
3. FDA- Guidance for Industry, 'Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general consideration' (2000).