



Biyoeşdeğerlik ve Jenerik İlaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com

Güncellenme tarihi: 19 Haziran 2006

Kaynaklar

- Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, 3. Baskı S. Oğuz Kayaalp, 2005
- Süzer Farmakoloji, 3. Baskı Öner Süzer, 2005
- RxMediaPharma 2006 İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı
- <http://www.fda.gov>
- <http://www.who.org>
- <http://www.tfd.org.tr>
- <http://www.saglik.gov.tr>
- <http://www.ieis.org.tr>
- <http://www.aifd.org.tr>

Mevzuat

- [İyi Klinik Uygulamalar \(Good Clinical Practice, GCP\) kılavuzu](#)
(29.12.1995/51748)
- [İyi Laboratuvar Uygulamaları \(Good Laboratory Practice, GLP\) kılavuzu](#)
(21.12.1995/8863)
- [İyi Üretim Uygulamaları \(Good Manufacturing Practice, GMP\) kılavuzu](#)
(03.03.1994/1505)
- [Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik](#)
(27.05.1994/21942)
- [Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği](#)
(19.01.2005/25705)
- [İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik](#)
(29.01.1993/21480)

3

Tanımlar

4

Beşeri tıbbi ürün

- Hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis yapmak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla, insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonu.

5

Orijinal tıbbi ürün

- Orijinal ilaç, uzun araştırmalar ve klinik çalışmalar sonucu belli bir hastalık üzerinde olumlu etki yaptığı kanıtlanmış, temeli patentli bir moleküle dayanan ve daha önceden benzeri olmayan yeni ilaçlar için kullanılan bir uluslararası terimdir.
- Orijinal ilaçlar, dünyanın bir çok ülkesinde güçlü yasalarla, patent ve veri koruma hakları şemsiyesi altında belli bir süre boyunca korunurlar. Bu süre içinde, başka bir ilaç şirketinin, bu ilacın benzerini üretmesine izin verilmez.

6

Jenerik tıbbi ürün

- Jenerik ilaçlar, orijinal ilaçların koruma süreleri bittikten sonra ilacın buluşunu gerçekleştiren firmadan izin alınmadan üretilip satışa sunulan ürünlerdir.
- Jenerik ilaç, orijinal ilaçla aynı etken maddeyi, aynı miktarda içermelidir. Aynı formülasyonda ve farmasötik şekilde olmalıdır. Orijinal ilaçla biyoeşdeğer olduğunun kanıtlanmış olması gerekmektedir.
- Jenerik ilaçlar, referansı ile aynı etkinlik, kalite ve güvenilirliktedir. Ancak eşdeğer ürünler, referansı için yapılan laboratuvar ve klinik araştırmaları tekrarlamak zorunda olmaları için fiyatları daha düşüktür.

7

Sahte ilaç (counterfeit medicine)

- Dünya Sağlık Örgütü'ne göre sahte ilaç etiketinde yazılandan farklı miktarlar, farklı maddeler içeren, aktif bileşenleri içermeyen veya sahte etiket yapıştırılmış ürünlerdir.
- Hem orijinal hem de jenerik ilaçların sahtesi yapılabilir.

8

Kopya ilaç

- Orijinal ürünün koruma süresi dolmadan piyasaya sunulan, referans ilaçlarla aynı etkilere sahip ürünlerdir.

9

Farmasötik eşdeğerlik

- Farmasötik eşdeğerlik, iki ilacın aynı farmasötik şekle sahip olmaları ve aynı miktarda hammaddeleri içermeleridir.
- Avrupa Birliği mevzuatına göre, aynı etken maddenin çeşitli hemen salan oral farmasötik şekilleri (tablet, kapsül, şurup gibi), hatta farklı tuzları, eterleri, izomerleri, izomer karışımları, kompleksleri ve türevleri, farmasötik eşdeğer olmasalar da “benzer farmasötik şekil” olarak kabul edilmektedir.

10

Biyoeşdeğerlik

- Biyoeşdeğerlik, aynı (veya benzer) farmasötik şekle sahip iki ilacın (örn. orijinal ilaç ile jenerik ilacın) eşdeğer etkilere sahip olmasıdır.
- Biyoeşdeğerliliğin gösterilmesi için ilaçların disintegrasyon ve dissolüsyon testleri ile genellikle 24 sağlıklı gönüllüde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanları (t_{maks}), maksimum plazma konsantrasyonları (C_{maks}) ve ilaçların plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanları ($AUC_{0-\infty}$) karşılaştırılır.
- Eğer ortalamaların popülasyon oranının %90 güven aralığı $AUC_{0-\infty}$ ve C_{maks} için %80-125 ise ürünler biyoeşdeğer kabul edilir.

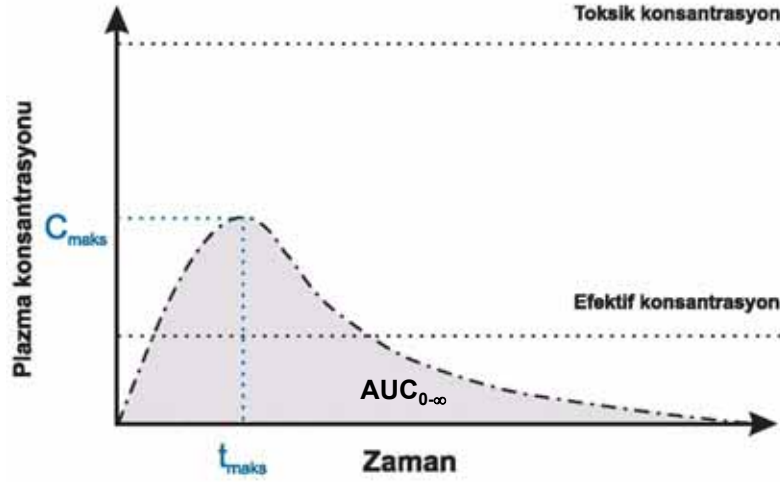
11

Biyoyararlanım

- Biyoyararlanım, ilacın herhangi bir yolla uygulanmasından sonra sistemik dolaşıma değişmeden ulaşan kısımdır. F sembolü ile ifade edilir (*fractional bioavailability of the dose*); birimi %'dir.
- Bu tanıma göre intravenöz uygulama yolunun biyoyararlanımı %100'dür. Başka uygulama yollarının biyoyararlanımı, aynı ilacın intravenöz yolla verilmesi ile karşılaştırılır.
- Bunun için genellikle her ilaç için 12 sağlıklı gönüllüde tek doz uygulama yapılır ve uygulama anından, ilacın eliminasyonu tamamlanana kadar geçen süre içinde ilacın plazma konsantrasyonu zaman eğrisi çıkartılır. Özellikle taşıyan ilaçlar için daha fazla sayıda gönüllü kullanılır.

12

Biyoeşdeğerlik için karşılaştırılan parametreler



13

Biyoeşdeğerlik çalışmaları

- Biyoeşdeğerlik çalışmaları, uluslararası alanda akredite olmuş kuruluşlar tarafından GCP ve GLP kuralları uygulanarak gerçekleştirilir.
- Sağlık Bakanlığı, 2000 yılından bu yana jenerik ilaçlara ruhsat vermek için, biyoeşdeğerliğin kanıtlanmasını zorunlu tutmaktadır.
- 2000 yılından önce üretilen ve biyoeşdeğerlik sertifikasına sahip olmayan ilaçların da belli bir süre içinde biyoeşdeğerliklerini kanıtlanması istenmiştir.
- Üretici firmalar tarafından bakanlığa sunulan biyoeşdeğerlik raporlarının incelenmesi ve onay çalışmaları halen devam etmektedir.

14

Türkiye'deki iyi klinik uygulama merkezleri

- Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Uygulama Merkezi (ARGEFAR)
- Erciyes Üniversitesi, Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama Merkezi
- Yeditepe Üniversitesi İyi Klinik Uygulamalar Merkezi

15

Erciyes Üniversitesi İyi Klinik Uygulama Merkezi 2000-2005 sonuçları

- Biyoeşdeğer bulunmayan ilaç oranı: (genel) %15
- Biyoeşdeğer bulunmayan ilaç oranı: (kontrollü salınımlı) %35

16

Orijinal ve jenerik ilaçların karşılaştırması

Ruhsatlandırma gereklilikleri	Orijinal	Jenerik
Firma genel bilgisi	√	√
Ürün özellikleri (prospektüs, etiket, ambalaj)	√	√
Uzman raporu	√	√
İlacın bileşimi	√	√
İyi üretim uygulamaları (GMP)	√	√
Başlangıç malzemelerinin kontrolü	√	√
Bitmiş ürün kontrolü	√	√
Stabilite testleri (etkin madde ve bitmiş ürün)	√	√
Pre-klinik çalışmalar	√	
Klinik çalışmalar	√	
Eşdeğer ürünün referans ürünle karşılaştırılması		√
Biyoeşdeğerlik		√

17

Jenerik ilaç kullanımıyla sağlanan faydalar

- Sağlık bütçesinde önemli tasarruf sağlarlar.
- Patent süresinin dolmasıyla ortaya çıkan rekabet ortamında, referans ilaç fiyatının düşmesine neden olarak yeni ilaç arayışlarının devamını sağlar.
- Ekonomik olmaları nedeniyle ilaca erişimi kolaylaştırır ve tedaviyi yaygınlaştırır.

18

İyi üretim uygulamaları (good manufacturing practice, GMP)

- Ülkemizde tüm ilaç üretim tesisleri **GMP** koşullarına uygun üretim yapmak zorundadır.
- Kalite güvencesi, GMP ve kalite kontrol kavramları birbiriyle sıkı ilişkidir.
- Ülkemizdeki ilaç üreticileri son derece modern, uluslararası standartlara uygun yetkin tesislere sahiptir ve her yıl yeni yatırımlar yaparak tesislerini geliştirmektedir. Fabrikaların denetimleri ulusal otoritelerin yanısıra uluslararası akreditasyon kuruluşları tarafından yapılmakta ve bu sayede ürünlerinin ABD ve Avrupa Birliği dahil dış pazarlarda satılması mümkün olmaktadır.
- Bugün dünyadaki hemen hemen tüm büyük referans ilaç üreticileri, iştirakleri aracılığıyla aynı zamanda eşdeğer ilaç üreticisi konumundadır.

19

İlaçta ikinci kaliteye yer yoktur...

20

Fikri ve sinai mülkiyet hakları

- AB ile Türkiye arasındaki Gümrük Birliği'ni tesis eden 6 Mart 1995 tarih ve 1/95 sayılı Ortaklık Konseyi Kararı'nın gereği olarak Türkiye, fikri mülkiyet haklarıyla bağlantılı uluslararası nitelikteki anlaşmaları imzalayarak, mevzuatını uyumlu hale getirmeye devam etmektedir.
- İlaç sektöründe de, gerçekleştirilen bir dizi düzenlemeyle, bu alanda AB standartları uygulamaya konmuştur.

21

Patent koruması I

- Patent, buluş sahibinin buluş konusu ürünü belirli bir süre rekabetten koruyarak üretme, kullanma veya satma hakkıdır.
- Yeni buluşların belirli bir süre fikri ve sinai mülkiyet hakları kapsamında korunması anlamını taşıyan patent süresi tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de 20 yıldır.

22

Patent koruması II

- Dünya Ticaret Örgütü Kuruluş Antlaşması 15 Nisan 1994 tarihinde imzalanmış ve bu antlaşma TBMM tarafından 26 Ocak 1995 tarihinde onaylanarak tüm ülkeler gibi Türkiye için de 1 Ocak 1995 tarihinde yürürlüğe girmiştir.
- Aynı anlaşmanın eki olan Ticaretle Bağlantılı Fikri Mülkiyet Hakları Anlaşması Sözleşmesi (TRIPS) gereği daha önceleri ilaçlara patent vermeyen tüm ülkelere, tıbbi ve zirai ilaçların patentle korunması için bu konulardaki patent başvurularını işleme alma zorunluluğu getirilmiştir.
- Bu hüküm uyarınca Türk Patent Enstitüsü'nce 1 Ocak 1995 tarihinden itibaren tüm ilaç patenti başvuruları işleme alınmaya ve Patentlerin Korunması Hakkındaki Kanun Hükmünde Kararname hükümlerine göre incelenmeye başlamış ve [566 Sayılı Kanun Hükmünde Kararname](#) ile 1 Ocak 1999 tarihinden itibaren de ilaçta patent koruması başlamıştır.

23

Patent koruması III

- Bu gelişme, 1876 yılından beri her zaman patent koruması dışında tutulan ve koruma kapsamına alınmasına toplumun hemen hemen her kesimince hep karşı çıkılan ilaç patentleri konusundaki tartışmaları sona erdirmiş, ancak patentli ilaçların dikkatle incelenmesi, piyasaya çıkacak yeni ilaçların jeneriklerinin, ruhsat aşamasına gelmeden önce patent araştırmasının yapılması, patent haklarına tecavüz edilip edilmediğinin değerlendirilmesi, patent koruması olmayan proseslerle üretim yollarının araştırılması, yeni üretim prosesleri üzerinde çalışmalar yapılması gibi, ilaç sektöründe yeni ve farklı faaliyetleri zorunlu hale getirmiştir.

24

Veri koruma (data protection)

- Veri koruma, yeni bir kimyasal madde içeren bir ilacın pazarlanabilmesi için ülke otoritesine sunulması zorunlu olan, açıklanmamış testlerin (farmakolojik, toksikolojik ve klinik etkilere yönelik testler) veya diğer verilerin haksız ticari kullanıma karşı korunması ve başka şirketler tarafından referans alınmaması için bu bilgilerin belli bir süre açıklanmaması yükümlülüğüdür.
- Ülkemizde yürürlükte bulunan 551 sayılı Kanun Hükmünde Kararname ve Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin hükümleri çerçevesinde ruhsat almak amacıyla sunulan bilgilerin gizliliği güvence altına alınmıştır. Bilgilerin gizliliğinin korunması Sağlık Bakanlığı'nın sorumluluğundadır.

25

Patent süre uzatımları

26

Ek koruma sertifikası

(supplementary protection certificate for medicinal products, SPC)

- Yeni bir ilaç için, patent başvurusu ile ürünün ruhsatlanarak pazarlanabilmesi arasında geçen sürenin, patentin sağladığı korumanın süresini ve etkisini azalttığı ve araştırmaların yeterince desteklenmediği gerekçesiyle, SPC, 1768/92 sayılı AB Konseyi Yönetmeliği çerçevesinde 2 Ocak 1993 tarihinde yürürlüğe girmiştir.
- Temel bir patent ile korunan, ilk defa ruhsatlandırılmış ilaçlar, pazara sunulmadan önce SPC için başvuruda bulunabilmektedir. Bu çerçevede, ilaçta patent koruma süresine, pazarda münhasıran bulunma süresinin 15 yılı aşmaması koşulu ile 5 yıl eklenmesi mümkündür.
- Ülkemizde halen uygulanmamakla birlikte, AB mevzuatına uyum çalışmaları kapsamında, yakın dönemde uygulamaya başlanmasına yönelik olarak tartışmaya açılacağı düşünülmektedir.

27

Veri imtiyazı (data exclusivity)

- Veri imtiyazı, 2/97 sayılı Ortaklık Konseyi Kararı'nda ifade edildiği şekliyle, belli bir süre için sağlık otoritelerinin eşdeğer ruhsat başvurularını kabul etmelerini engelleyen ve patentten ayrı bir pazar koruması olup, süresi ülkeden ülkeye değişmektedir.
- 19 Ocak 2005'te yayımlanan **Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği** ile, 31 Aralık 2004 sonrası AB'de ruhsatlandırılan ve 31 Aralık 2000 tarihinden sonra AB'de ruhsat alan ancak Türkiye'de eşdeğer ruhsat başvurusu bulunmayan referans ürünler için 6 yıllık veri imtiyazı süresi öngörülmüştür.

28

Kısaltılmış başvuru

- “Madde 9-3: Tıbbi ürünün, yürürlükteki mevzuat hükümleri uyarınca ruhsatlandırılmış ve veri imtiyazı süresini doldurmuş bir tıbbi ürüne temelde benzer olması. Bu alt bent ile hükme bağlanan veri imtiyazı süresi, Gümrük Birliği Alanında yer alan ülkelerden birinde 1/1/2001 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılmış orijinal ürünlerden 1/1/2005 tarihine kadar Türkiye’de herhangi bir jenerik ruhsat başvurusu yapılmamış olanlar ile Gümrük Birliği Alanında yer alan ülkelerden birinde 1/1/2005 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılacak orijinal ürünler açısından geçerli olup, Gümrük Birliği Alanında ilk defa ruhsatlandırıldığı tarihten başlayarak molekülün Türkiye’deki patent süresi ile sınırlı olmak üzere 6 (altı) yıldır.”...

29

Sonuç

- Jenerik ilaçlar, orijinalleri ile aynı etkinlik, kalite ve güvenilirliktedir, ancak daha ucuza mal edilmekte ve satılmaktadır.
- Türkiye’de piyasada bulunan ilaçların tümü ülke mevzuatına uygun oldukları için ruhsat almışlardır.
- Ülkemizde Avrupa Birliği uyum süreçleri yeni jenerik ilaçların piyasaya çıkmasını güçleştirmiştir ve bundan sonra daha da güçleştirecektir. Bu durumdan ulusal ilaç sanayi olumsuz etkilenecektir.
- Ulusal ilaç sanayimizin varlığı belki de tüm ulusal sanayi sektörlerinden daha da önemlidir.

30

Teşekkürler

Sunuyu
www.onersuzer.com
adresinden kopyalayabilirsiniz.