



**BİYO FARMASÖTİK SINIFLANDIRMA SİSTEMİNE GÖRE (BCS)
BİYOMUA FİYET KAVRAMI: YASAL DÜZENLEMELERİN VE
KILAVUZLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KÜRESEL
HARMONİZASYON İÇİN ALTERNATİF ÖNERİLER**

Halil Tunç KÖKSAL

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
ENDÜSTRİYEL ECZACILIK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ŞUBAT 2019

Halil Tunç KÖKSAL tarafından hazırlanan “Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemine (BCS) Göre Biyomuafiyet Kavramı: Yasal Düzenlemelerin ve Kılavuzların Değerlendirilmesi ve Küresel Harmonizasyon İçin Alternatif Öneriler” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Endüstriyel Eczacılık Yüksek Lisans Programı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

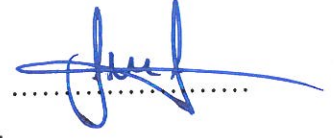
Danışman: Doç. Dr. Zeynep Şafak TEKSİN

Farmasötik Teknoloji, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~.



Başkan: Prof. Dr. Sevgi TAKKA

Farmasötik Teknoloji, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~.



Üye: Prof. Dr. Erem BİLENSOY

Farmasötik Teknoloji, Hacettepe Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~.



Tez Savunma Tarihi: 04/02/2019

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görölmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

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

- 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 çalışmada 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.



Halil Tunç KÖKSAL

04.02.2019

**BİYO FARMASÖTİK SINIFLANDIRMA SİSTEMİNE GÖRE (BCS) BİYOMUAFİYET
KAVRAMI: YASAL DÜZENLEMELERİN VE KILAVUZLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KÜRESEL HARMONİZASYON İÇİN
ALTERNATİF ÖNERİLER**

(Yüksek Lisans Tezi)

Halil Tunç KÖKSAL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2019

ÖZET

İlaçlarla ilgili güncel yasal düzenlemeler ilaçların çözünürlük ve permeabilite özellikleri ile dozaj şekli ve çözünme hızı gibi biyofarmasötik karakteristiklerini dikkate almaktadır. Hemen salınan oral katı dozaj formları için etkin maddeler bu farmasötik değerlendirmeler göz önüne alınarak Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi (FDA), Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi sağlık otoritelerinin de kabul ettiği Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi'ne (BCS) göre sınıflandırılmaktadır. BCS ile ilaçların in vivo biyoeşdeğerlik ve biyoyararlanım çalışmalarından muaf olmaları belirli koşullar sağlandığında mümkün olabilmektedir. BCS'ye dayanan biyomuafiyet başvuruları eşdeğer ilaçları kapsamaktadır. Hem insanlar üzerinde yapılan biyoeşdeğerlik çalışmalarının maliyetini azaltmak, hem de etkin maddenin/ilacın performansını değerlendirmek için çözünürlük, permeabilite ve in vitro çözünme çalışmalarının kullanımı desteklenmekte ve önerilmektedir. Ülkemizin sağlık politikalarına göre eşdeğer ürünlerin üretimi ve ruhsatlandırmaları teşvik edilmektedir. Bu çalışmada, FDA, EMA, WHO, Uluslararası İlaç Federasyonu (FIP) ve Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) gibi sağlık otoritelerinin ve organizasyonlarının biyomuafiyet değerlendirmeleri, yasal düzenlemeler, gündemdeki kılavuzlar, ülkemizdeki biyomuafiyet uygulamaları ve ülkeler bazındaki biyomuafiyet kararlarındaki farklılıkların değerlendirilmesi, BCS'ye dayalı ortak yeni biyomuafiyet kılavuzlarının oluşturulması ve küresel anlamda harmonizasyona rehber olabilecek temel değerlendirmelerin yapılması hedeflenmektedir. Bu kapsamda, biyomuafiyet alan ilaçlar belirlenerek, kutu ve fiyat anlamında Beşeri ve Veri Bilimi Şirketi (IQVIA) verileri değerlendirilerek yorumlanmıştır. Ülkemizde bu alanda yapılmış bir çalışma ve değerlendirme henüz bulunmadığından tez çalışmamızın, ülkemizdeki biyomuafiyet değerlendirmeleri açısından ve biyomuafiyet kapsamındaki yeni eşdeğer ilaçların geliştirilmesi açısından önemli olacağı düşünülmektedir. Bu tez çalışması ile biyomuafiyet potansiyeli olan eşdeğer ürünlerin üretiminde izlenmesi gereken yollar ve sunulması gereken belgeler, yönetmelik, kılavuz ve IQVIA Türkiye verilerinin değerlendirilmesiyle özetlenerek sunulmuştur.

Bilim Kodu : 1020
Anahtar Kelimeler : Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi, biyomuafiyet, eşdeğer ilaç, yasal düzenleme, harmonizasyon
Sayfa Adedi : 119
Danışman : Doç. Dr. Zeynep Şafak TEKSİN

BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM (BCS) BASED BIOWAIVER
APPROACH: EVALUATION OF REGULATIONS AND GUIDANCES AND
ALTERNATIVE RECOMMENDATIONS FOR GLOBAL HARMONIZATION

(M.Sc. Thesis)

Halil Tunç KÖKSAL

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

February 2019

ABSTRACT

Current legal regulations on pharmaceuticals take into account the drug properties like solubility and permeability along with biopharmaceutical characteristics such as dosage form and dissolution rate. Active ingredients for immediate release oral solid dosage forms are classified according to the Biopharmaceutics Classification System (BCS) which is accepted by health authorities like U.S. Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), and World Health Organization (WHO) taking into account these pharmaceutical considerations. Under BCS, holding pharmaceuticals exempt from in vivo bioequivalence and bioavailability studies may only be possible when certain requirements are met. Biowaiver applications based on BCS comprises generic drugs. In order to reduce the cost of bioequivalence studies in human, and at the same time to evaluate the performance of the active ingredient/drug, use of solubility, permeability, and in vitro dissolution studies are supported and recommended. Pursuant to health policies of our country, manufacturing and registration of generic products are encouraged. In this study, it is aimed to evaluate the differences in biowaiver decisions based on biowaiver considerations of health authorities and organizations like FDA, EMA, WHO, International Pharmaceutical Federation (FIP), and The International Conference on Harmonisation (ICH), official regulations, current guidances, biowaiver applications in our country, and other countries; to create common, new pharmaceutical guides based on BCS, and to make basic assessments that could serve as a guide for global harmonization. In this context, pharmaceuticals with approved biowaivers were determined, and IQVIA (a Human Data Science Company) data in terms of box numbers and prices have been evaluated and interpreted. Since for the time being there is no study and evaluation made in our country on this field, we think that our thesis study will be fundamental for biowaiver considerations in our country and for development of new generic drugs within the scope of biowaivers. In this study, procedures needed to follow in manufacturing generic products which have biowaiver potential and documents required to submit are summarized through evaluations of the regulations, guides and IQVIA of Turkey's data.

Science Code : 1020
Key Words : Biopharmaceutics classification system, biowaiver, generic drug,
regulation, harmonization
Page Number : 119
Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Zeynep Şafak TEKSİN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve her türlü bilimsel, mesleki ve manevi desteği veren değerli tez danışmanım Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Zeynep Şafak Teksin'e,

Yüksek Lisans eğitimim süresince ders aldığım bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nevin Çelebi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Başkanı Prof. Dr. Füsun Acartürk olmak üzere tüm bölüm hocalarıma,

Çalışmamda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen Fatih Sarıöz, Toros Şahin, Burak Marmaralı, Mehmet Özkan ve Ümit Türkoğlu'na,

Bu süreçte bana destek olan değerli mesai arkadaşlarıma ve mesleki bilgi ve birikimini benimle paylaşan meslektaşlarıma,

Tüm önemli kararlarımda yanımda olup beni cesaretlendiren, eğitimim sürecinde de en büyük desteğim olan hayat arkadaşım Eda Köksal'a ve biricik oğlum Ümit Baran Köksal'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Biyoyararlanım	3
2.2. Biyoeşdeğerlik	4
2.3. Eşdeğer İlaç ve Referans İlaç	5
2.4. Referans ve Eşdeğer İlacı Ait Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik (BY/BE) Çalışmalarının Gerekliklikleri ve Değerlendirmeler	8
2.5. Biyoeşdeğerlik Başvurularının Değerlendirilmesi	10
2.6. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarının Maliyeti	11
2.7. Dünya İlaç Pazarı.....	15
2.8. Türkiye İlaç Pazarı.....	16
2.9. Türkiye İlaç Pazarının Yapısı	17
2.9.1. Referans-eşdeğer ilaçlar.....	17
2.9.2. İthal-imal ilaçlar.....	20
2.9.3. İlaç fiyat mevzuatı	23
2.9.4. Ortalama fiyat dağılımı	25
2.9.5. Perakende ve referans/eşdeğer ürünler için fiyat dağılımı.....	26
2.10. Ülkeler Bazında Eşdeğer İlaç Değerlendirmeleri	31

	Sayfa
2.11. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarından Vazgeçilebilir mi?	41
2.12. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS)	41
2.12.1. BCS Sınıf 1	42
2.12.2. BCS Sınıf 2	43
2.12.3. BCS Sınıf 3	43
2.12.4. BCS Sınıf 4	44
2.13. BCS Alt Sınıflandırma	44
2.13.1. BCS Sınıf 2a.....	45
2.14. BCS Temelli Biyomuafiyetin Gelişimi	45
2.14.1. FDA – Hızlı-salımlı oral katı dozaj formları için BY ve BE çalışmalarından BCS temelli muafiyet	46
2.14.2. EMA – BE’nin araştırılması hakkında kılavuz	50
2.14.3. WHO biyomuafiyet kriterleri	52
2.14.4. TİTCK Beşeri tıbbi ürünlerin BY/BE incelenmesi hakkındaki kılavuz.....	53
2.15. BCS-Temelli Biyomuafiyet Kavramında Ülkeler Bazında Değerlendirmeler.	58
2.16. BCS Temelli Biyomuafiyetin Kılavuzlara ve Sağlık Otoritelerine Göre Karşılaştırılması.....	63
2.17. Biyomuafiyet Monografları.....	70
2.18. BE Çalışmalarından Muafiyet Monograflarında Dikkate Alınacak Noktalar ..	77
3. GEREÇ VE YÖNTEM	81
4. BULGULAR	83
4.1. Sınıf 1 İlaçlara Göre Dağılım	83
4.2. Sınıf 3 İlaçlara Göre Dağılım	89
5. TARTIŞMA	95
6. SONUÇ	103

Sayfa

KAYNAKLAR	107
ÖZGEÇMİŞ	113



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Referans ve eşdeğer ilaca ait ruhsatlandırma gereklilikleri	8
Çizelge 2.2. Referans ve eşdeğer ilaca ait BY/BE çalışmalarının gereklilikleri	9
Çizelge 2.3. Biyoeşdeğerlik çalışma tasarımı maliyetleri.....	14
Çizelge 2.4. Biyoeşdeğerlik çalışma tasarımı fiyat aralıkları	14
Çizelge 2.5. Biyoeşdeğerlik çalışma fiyat kırımları ve yüzdesel dağılım	15
Çizelge 2.6. İlaç pazarı alt dağılımları	17
Çizelge 2.7. Referans-eşdeğer ilaçlar alt dağılımları	20
Çizelge 2.8. İthal-imal ilaçlar alt dağılımları	23
Çizelge 2.9. Kaynak fiyat oranları	24
Çizelge 2.10. İskonto oranları	25
Çizelge 2.11. İlaç ortalama fiyat dağılımı.....	26
Çizelge 2.12. İlaç ortalama fiyatlarında değişim	26
Çizelge 2.13. Avrupa’da geri ödemeli eşdeğer ilaçların fiyatlandırma sisteminde kullanımı.....	32
Çizelge 2.14. Avrupa’da ilaçların fiyatlarının düzenlenmesi ve belirlenmesi.....	33
Çizelge 2.15. Avrupa’da ilaçların fiyatların düzenlenmesi eşdeğer-referans ilaca göre nasıl uygulandığı	34
Çizelge 2.16. Avrupa’da geri ödemesi olan eşdeğer ilaçların fiyatlarının düzenlenmesi ve belirlenmesi.....	35
Çizelge 2.17. Avrupa’da eşdeğer ilaçlar için pozitif (geri ödemeli) ve/veya negatif (Geri ödemesiz) listeler ve uygulamalar.....	36
Çizelge 2.18. Eşdeğer ilaçlara yönelik dünya uygulamaları.....	37
Çizelge 2.19. BCS’ye göre değerlendirme	42
Çizelge 2.20. BCS alt sınıflandırması.....	45
Çizelge 2.21. WHO tarafından önerilen biyomuafiyet çizelgesi	53
Çizelge 2.22. Ülkeler bazında biyomuafiyet.....	63

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.23. BCS temelli biyomuafiyetin kılavuzlara göre karşılaştırılması.....	65
Çizelge 2.24. FIP'nin listesinde yer alan biyomuafiyeti önerilen ilaçlar.....	71
Çizelge 2.25. FIP'nin listesinde yer alan biyomuafiyet değerlendirme raporlarının özetleri.....	72
Çizelge 2.26. TİTCK tarafından biyomuafiyet kararı alınan ilaçlar	76
Çizelge 4.1. Sınıf 1 etkin maddelerin 2010-2017 yılları kutu ve yüzdesel dağılımı	83
Çizelge 4.2. Sınıf 1 etkin maddelerin 2010-2017 yılları tutar ve yüzdesel dağılımı	84
Çizelge 4.3. Sınıf 1'e ait 18 etkin maddenin 2010-2017 yılları kutu ve yüzdesel dağılımı.....	85
Çizelge 4.4. Sınıf 1'e ait 18 etkin maddenin 2010-2017 yılları tutar ve yüzdesel dağılımı.....	87
Çizelge 4.5. Sınıf 3 etkin maddelerin 2010-2017 yılları kutu ve yüzdesel dağılımı	89
Çizelge 4.6. Sınıf 3 etkin maddelerin 2010-2017 yılları tutar ve yüzdesel dağılımı	90
Çizelge 4.7. Sınıf 3'e ait 8 etkin maddenin 2010-2017 yılları kutu ve yüzdesel dağılımı.....	91
Çizelge 4.8. Sınıf 3'e ait 8 etkin maddenin 2010-2017 yılları tutar ve yüzdesel dağılımı.....	92

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. 2017 yılı ülkeler bazında dünya ilaç pazarı dağılımı.....	15
Şekil 2.2. 2010-2017 yılları Türkiye toplam satış değeri grafiği.....	16
Şekil 2.3. Referans-eşdeğer ilaçlar (Değer).....	18
Şekil 2.4. Referans-eşdeğer ilaçlar (Kutu).....	19
Şekil 2.5. Referans-eşdeğer ilaçlar pazar payı (% Değer).....	19
Şekil 2.6. Referans-eşdeğer ilaçlar pazar payı (% Kutu).....	20
Şekil 2.7. İthal-imal ilaçlar (Değer).....	21
Şekil 2.8. İthal-imal ilaçlar (Kutu).....	22
Şekil 2.9. İthal-imal ilaçlar pazar payı (% Değer).....	22
Şekil 2.10. İthal-imal ilaçlar pazar payı (% Kutu).....	23
Şekil 2.11. İlaçların 2010-2017 yılları yüzdesel perakende fiyat dağılımı.....	27
Şekil 2.12. Referans ürünlerin 2010-2017 yılları yüzdesel perakende fiyat dağılımı	27
Şekil 2.13. Eşdeğer ürünlerin 2010-2017 yılları yüzdesel perakende fiyat dağılımı.....	28
Şekil 2.14. İthal ürünlerin 2010-2017 yılları yüzdesel perakende fiyat dağılımı	28
Şekil 2.15. İmal ürünlerin 2010-2017 yılları yüzdesel perakende fiyat dağılımı	29
Şekil 2.16. İlaç sektöründe akredite Ar-Ge merkezi sayısı.....	30
Şekil 2.17. İlaç sektörü Ar-Ge harcaması	30
Şekil 4.1. Sınıf 1'e ait 18 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel kutu dağılımı	83
Şekil 4.2. Sınıf 1'e ait 18 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel değer dağılımı	84
Şekil 4.3. Sınıf 1'e ait 18 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel kutu dağılımı	86
Şekil 4.4. Sınıf 1'e ait 18 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel değer dağılımı	88
Şekil 4.5. Sınıf 3'e ait 8 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel kutu dağılımı	89

Şekil	Sayfa
Şekil 4.6. Sınıf 3'e ait 8 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel değer dağılımı	90
Şekil 4.7. Sınıf 3'e ait 8 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel kutu dağılımı	91
Şekil 4.8. Sınıf 3'e ait 8 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel değer dağılımı	93
Şekil 5.1. Sınıf 1- Sınıf 3 etkin madde toplam 2010-2017 yılları değer bazında değişimi	100
Şekil 5.2. Sınıf 1-Sınıf 3 etkin madde toplam 2010-2017 yılları tutar bazında toplam pazar yüzdesel değişimi	101
Şekil 5.3. Sınıf 1-Sınıf 3 etkin madde toplam 2010-2017 yılları kutu bazında değişimi	101
Şekil 5.4. Sınıf 1-Sınıf 3 etkin madde toplam 2010-2017 yılları kutu bazında toplam pazar yüzdesel değişimi	102

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
A_n	Emilme sayısı
C	Çözünme ortamındaki etkin madde derişimi
C_{max}	Doruk plazma konsantrasyonu
C_s	Çözünürlük
D	Difüzyon katsayısı
dk	Dakika
D_0	Doz sayısı
D_n	Çözünme sayısı
f_2	Benzerlik faktörü
f_p	Plazma proteinlerine bağlanma oranı
f_u	Plazma proteinlerine bağlanmamış ilaç oranı
k	Hız sabiti
K_p	Serbest haldeki ilacın dokulara dağılım oranı
$LogD$	Dağılma katsayısı
$LogP$	Partisyon katsayısı
M	Doz
P_{eff}	Efektif permeabilite
r	İnce bağırsağın yarıçapı
R	Partikül yarıçapı
R^2	Determinasyon katsayısı
R_b	Kan hücrelerine bağlanma oranı
$t_{1/2}$	Yarılanma ömrü
t_{Diss}	İlacın çözünme süresi
t_{max}	Doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi
t_{res}	İlacın vücutta kalış süresi
V_0	Hacim
V_d	Sanal dağılım hacmi

Kısaltmalar	Açıklamalar
X_{ort}	Ortalama değer
AB	Avrupa Birliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ANDA	Kısaltılmış Yeni Ürün Başvurusu (Abbreviated New Drug Application)
API	Etkin Madde (Active Pharmaceutical Ingredient)
Ar-Ge	Araştırma-Geliştirme
AUC	Eğri altında kalan alan (Area Under the Curve)
BBY	Bağıl biyoyararlanım
BCS	Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (Biopharmaceutics Classification System)
BDDCS	Biyofarmasötik İlaç Dağılım Sınıflandırma Sistemi (Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System)
BE	Biyoeşdeğerli
BY	Biyoyararlanım
CAGR	Bileşik Yıllık Büyüme Oranı, yatırımların yıllık bazda büyüme hızı (Compound Annual Growth Rate)
DSF	Depocuya Satış Fiyatı
EK-4-A	Bedeli Ödenecek İlaçlar Listesi
EMA	Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)
FAO	Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization of the United Nations)
FaSSCoF	Açlık durumunu taklit eden kalın bağırsak ortamı (Fasted State Simulated Colonic Fluid)
FaSSGF	Açlık durumunu taklit eden yapay mide ortamı (Fasted State Simulated Gastric Fluid)
FaSSIF	Açlık durumunu taklit eden ince bağırsak ortamı (Fasted State Simulated Intestinal Fluid)
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi (Food and Drug Administration)
FeSSCoF	Tokluk durumunu taklit eden kalın bağırsak ortamı (Fed State Simulated Colonic Fluid)

Kısaltmalar	Açıklamalar
FeSSGF	Tokluk durumunu taklit eden yapay mide ortamı (Fed State Simulated Gastric Fluid)
FeSSIF	Tokluk durumunu taklit eden ince bağırsak ortamı (Fed State Simulated Intestinal Fluid)
FIP	Uluslararası İlaç Federasyonu (International Pharmaceutical Federation)
GMP	İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practices)
GSS	Genel Sağlık Sigortası
GST	Gastrointestinal Simülasyon Teknolojisi
HPLC	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography)
HVD	Yüksek değişkenlik gösteren ilaçlar (Highly Variable Drugs)
ICH	Uluslararası Uyum Konferansı (The International Conference on Harmonisation)
IQVIA	Beşeri Veri Bilimi Şirketi (IMS Health and Quintiles)
IVIVC	İn vitro in vivo korelasyon (In Vitro In Vivo Correlation)
İEİS	İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası
İGÖK	İlaç Geri Ödeme Komisyonu
MBY	Mutlak biyoyararlanım
NTI	Dar Terapötik İndeks (Narrow Therapeutic Index)
SDK	Sabit Doz Kombinasyon
STB	Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı
SGF	Yapay mide ortamı (Simulated Gastric Fluid)
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SIF	Yapay bağırsak ortamı (Simulated Intestinal Fluid)
SLS	Sodyum lauril sülfat
SS	Standart sapma
SUPAC	Ölçek artırma ve başvuru sonrası değişiklikler (Scale-up and Post-Approval Changes)
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TEB	Türk Eczacıları Birliği
TEPAV	Türkiye Ekonomi Politikaları Araştırma Vakfı

Kısaltmalar**Açıklamalar****TİTCK**

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

TOBB

Türkiye Odalar Borsalar Birliği

VK

Varyasyon katsayısı

USP

Amerikan Farmakopesi (United States Pharmacopeia)

WHO

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)



1. GİRİŞ

Türkiye’deki ilaç araştırmaları kapsamında, yeni bir molekül bularak yeni bir ilaç geliştirmek yönünde çalışmalar artmakla birlikte, günümüzde katma değerli eşdeğer ürünler ve biyobenzer/biyoteknolojik ürünler üreten ve ihraç eden bir konuma ulaşma öncelikli hedef olarak belirlenmiştir. Türkiye, eşdeğer ilaç üretimi açısından önemli bir ülkedir. Bu bağlamda, eşdeğer ilaç üretiminin desteklenmesiyle ülkemizin öncü bir eşdeğer ilaç üreticisi pozisyonuna geleceği ve ihracat potansiyelini geliştireceği öngörülmektedir (TOBB, 2008).

Yeni molekül keşfini içeren ilaçların geliştirilmesine göre nispeten daha az Araştırma-Geliştirme (Ar-Ge) maliyetli olan eşdeğer ilaçlar, referans ürünlerin geliştirilmesine göre daha ekonomik sayılmaktadır. Aynı zamanda, eşdeğer ilaç kullanımıyla dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık harcamalarının azaltılarak belirgin bir tasarruf sağlanması söz konusudur.

İlaçlarla ilgili güncel yasal düzenlemeler ilaçların çözünürlük ve permeabilite özellikleri ile dozaj şeklinden çözünme hızı gibi biyofarmasötik karakteristikleri dikkate almaktadır. Hemen salan oral katı dozaj formları için etkin maddeler bu farmasötik değerlendirmeler göz önüne alınarak FDA, EMA ve WHO gibi sağlık otoritelerinin de kabul ettiği Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi’ne (BCS) göre sınıflandırılmaktadır (EMA, 2010; FDA, 2017; WHO, 2006; WHO, 2014). Klinik çalışmaları azaltmaya yönelik olarak BCS değerlendirmesi sonucu ilacın biyoeşdeğerlik çalışmalarından muaf olup olmayacağı değerlendirilebilmektedir (Sarısaltık-Yaşın ve Teksin, 2012). BCS-temelli biyomuafiyet durumunun değerlendirilmesi, yüksek çözünürlük, düşük/yüksek permeabilite, hızlı ve benzer çözünme hızı profili, geniş tedavi indeksi ve güvenilirliği kanıtlanmış yardımcı maddelerin seçimi gibi kriterlere bağlıdır. BCS’ye göre ilaçlar Sınıf 1 (yüksek çözünürlük ve yüksek permeabilite), Sınıf 2 (düşük çözünürlük ve yüksek permeabilite), Sınıf 3 (yüksek çözünürlük ve düşük permeabilite) ve Sınıf 4 (düşük çözünürlük ve düşük permeabilite) olarak 4 kategoriye ayrılmaktadır (Amidon ve diğerleri, 1995).

BCS ölçütlerine göre BCS Sınıf 1 ve Sınıf 3 ilaçlar FDA, EMA ve WHO tarafından olduğu kadar ülkeler bazında da biyomuafiyet alabilmektedir. WHO biyomuafiyet kapsamına zayıf asit özellikli Sınıf 2 ilaçların da dahil edilebileceğini belirtmiştir (WHO, 2006).

Ancak biyomuafiyetin değerlendirilmesinde farklı sağlık otoritelerinde farklı uygulamalar görülmekte ve kesin sınırlar bulunmamaktadır (Sarısaltık-Yaşın ve Teksin, 2018). Bunun yanında, BCS sınıflandırmasında taşıyıcı etkisi, yiyecek etkisi ve ilaçların metabolizma özelliklerinin de tartışılması söz konusudur (Benet, 2013).

Bu  alışmada, FDA, EMA, WHO, FIP ve ICH gibi sağlık otoritelerinin ve organizasyonlarının biyomuafiyet değerlendirmeleri, yasal düzenlemeler, gündemdeki kılavuzlar, ülkemizdeki biyomuafiyet uygulamaları ve ülkeler bazındaki biyomuafiyet kararlarındaki farklılıkların değerlendirilmesi, BCS'ye dayalı ortak yeni biyomuafiyet kılavuzlarının oluşturulması ve küresel anlamda harmonizasyona rehber olabilecek temel değerlendirmelerin yapılması hedeflenmektedir. Bu kapsamda, biyomuafiyet alan ilaçlar belirlenerek kutu ve fiyat anlamında biyomuafiyet alan bu ilaçların IQVIA Türkiye verileri değerlendirilerek yorumlanmıştır. Ülkemizde bu alanda yapılmış bir çalışma ve değerlendirme henüz bulunmadığından tez çalışmamızın, ülkemizdeki biyomuafiyet değerlendirmeleri açısından ve biyomuafiyet kapsamındaki yeni eşdeğer ilaçların geliştirilmesi açısından önemli olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Biyoyararlanım

Yeni ilaçların geliştirilmesi, ortalama yaşam süresinin uzatılması ve yaşam kalitesinin artırılması konusunda çok önemli bir rol oynamaktadır. İlaç sektörü, bilimsel gelişmelerin en hızlı olduğu dinamik alanlardan birisidir. Gelişmiş ülkeler ilaç Ar-Ge süreçlerinde birbirleri ile yarış içerisindedir (Yalçın-Balçık ve Karsavuran, 2012). Bu yarışta en önemli nokta, firmaların rekabet gücü ve finansal birikimidir (İlarslan ve Bıyıklı, 2018). Global anlamda yeni ilaç üretimi için yılda 135 milyar dolar civarında bir harcama yapılmaktadır (İlarslan ve Bıyıklı, 2018; Türkiye Ekonomi Politikaları Vakfı (TEPAV), 2015). Bu harcamayı yapabilen firmalar, harcadığı para ve zamanın karşılığını patent, lisans ve teknik bilgi (know-how) anlaşmalarıyla kısa sürede büyük kazançlara dönüştürmektedir.

Diğer yandan ortalama yaşam süresinin artması ve yaşlı nüfusun çoğalması ile sağlık problemleri ve bu sorunları tedavi edecek ilaçların tüketiminde de artış gözlenmektedir. Bu nedenle 1984’de Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) eşdeğer ilaçlar ile ilgili Hatch-Waxman adlı yasa ile patentli bazı ilaçların eşdeğerlerinin üretimine izin verilmiştir (Yıldırım, 2007). Bunu takiben klinik araştırmalar, BY/BE değerlendirme kılavuzları, iyi üretim uygulamaları (GMP), iyi klinik uygulamaları ve iyi laboratuvar uygulamaları gibi temel kılavuzlar hazırlanmış ve uygulamaya konulmuştur.

Bir ilaç geliştirilirken tedavinin etkinliğini belirleyen tek ölçüt ilaç etkin maddesi değildir ve tüm standartlara uyulduğu halde terapötik olarak istenen etki ve etkinlik sağlanamayan formülasyonların geliştirme riski de bulunmaktadır. Bu noktada, seçilen dozaj formu ve üretim aşamaları da oldukça önemlidir. Geliştirilen yeni dozaj şekillerinin in vitro kalite denetimleri sonucunda uygun bulunmaları ve in vivo koşullarda denetlenerek etkinliklerinin kanıtlanması gereklidir. İlaç geliştirilmesinde, dozaj şekli, etkin madde ve yardımcı maddelerin özellikleri ve oranları ile hazırlama teknolojisi gibi faktörler ilacın in vivodaki etkinliğini belirlemede önemli rol oynar. İlacın kalitesinin ve performansının araştırılmasında en önemli nokta ise ilacın dozaj şeklinden çözünme/salın özellikleridir. Eşdeğer ilaçların referanslar ile çözünme/salın özelliklerinin in vivo ortamlarda karşılaştırılmasında biyoeşdeğerlik kavramı gündeme gelmektedir. Biyoeşdeğerliğin kanıtlanmasında da biyoyararlanım parametreleri kullanılmaktadır. Sistemik etki amacıyla

kullanılan bir ilaçtan vücudun ne kadar yararlandığının somut ölçütü biyoyararlanımdır. Etkin maddenin hazırlanan farmasötik dozaj şeklinden absorpsiyon hız ve derecesi biyoyararlanımını ifade etmektedir. İlacın tamamen kana geçen bir yolla yani intravenöz verildiğindeki biyoyararlanımı %100 kabul edilir. Herhangi bir test ürünü için, iv yol referans kabul edilerek yapılan değerlendirmeler mutlak biyoyararlanımı, iyi veya emiliminin tam olduğu kabul edilen ürün referans alınarak yapılan değerlendirmeler bağıl biyoyararlanımı vermektedir (TEB, 2009). Mutlak ve bağıl biyoyararlanım plazmadaki ilaç konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (AUC) veya doruk ilaç konsantrasyonu (C_{max}) ve uygulanan ilaç dozundan hareketle aşağıdaki Eşitlik 2.1-2.4'te verildiği şekilde hesaplanmaktadır.

Mutlak biyoyararlanım (MBY):

$$MBY(\%) = \frac{AUC_{test} Doz_{IV}}{AUC_{IV} Doz_{test}} * 100 \quad (2.1)$$

$$MBY(\%) = \frac{C_{max\ test} Doz_{IV}}{C_{max\ IV} Doz_{test}} * 100 \quad (2.2)$$

Bağıl biyoyararlanım (BBY):

$$BBY(\%) = \frac{AUC_{test} Doz_{ref}}{AUC_{ref} Doz_{test}} * 100 \quad (2.3)$$

$$BBY(\%) = \frac{C_{max\ test} Doz_{ref}}{C_{max\ ref} Doz_{test}} * 100 \quad (2.4)$$

2.2. Biyoeşdeğerlik

Biyoeşdeğerlik aynı etkin maddenin, aynı ya da benzer farmasötik şekillerde, aynı veriliş yolundan, aynı molar dozda uygulandığında kana geçiş oranı ve hızının yani biyoyararlanımlarının önceden saptanmış sınırlar içinde benzer olmasıdır. Yani benzer biyoyararlanım gösteren farmasötik eşdeğer ya da farmasötik alternatifler biyoeşdeğer kabul edilir. Biyoeşdeğerlik, ilaçların in vivo performansını kıyaslamalı olarak tanımlar ve eşdeğer ürün ile referans ürünün aynı tedaviyi sağladığının yani terapötik eşdeğerliğin

garantisi olarak kabul edilmektedir. Referans ürünün yerine eşdeğer bir ürünün kullanılabilmesi için biyoeşdeğerlik çalışmalarının yapılması gereklidir (TEB, 2009).

Biyoeşdeğerlik aynı etkin maddeyi içeren ilaç ürünleri arasındaki karşılaştırmadır. Etkin maddenin kendisi için sadece biyoyararlanım sözkonusudur. Biyoeşdeğerlik çalışması da aslında bir karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmasıdır. BY/BE çalışmalarında birincil parametreler olarak AUC ve C_{max} , ikincil parametre olarak da maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (t_{max}) temel farmakokinetik ölçütler olarak değerlendirilir. Biyoeşdeğerlik karşılaştırmalarında, AUC ve C_{max} için test ve referansın ortalama oranlarının %90 güven aralığındaki istatistiksel değerlendirmesinde %80-125 kabul aralığında olması beklenir. C_{max} için bireyiçi varyasyon durumuna göre kabul aralığının %75-143'e kadar genişletilmesi de sözkonusu olabilmektedir (EMA, 2010).

Biyoeşdeğerlik çalışmaları aşağıdaki durumlarda yapılmaktadır (EMA, 2010):

- İnnovator ürünle benzerliğin (biyoeşdeğerliğin) gösterilmesinde,
- Kan ilaç düzeylerinin tespitinin çok önemli olduğu durumlarda (örn. Li^+ , digoksin, fenitoin, teofilin gibi terapötik aralıkları dar olan ilaçlar),
- Etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerinde farklılıklar bulunuyorsa,
- İlaç gastrointestinal kanaldan %70'in altında bir oranda absorbe ediliyorsa,
- Nonlinear farmakokinetik gösteriyorsa,
- Presistemik eliminasyonu %70'den fazla olduğu durumlarda,
- Biyoyararlanım sorunları olduğu kanıtlarla gösteriliyorsa biyoeşdeğerlik çalışmasının yapılması gereklidir.

2.3. Eşdeğer İlaç ve Referans İlaç

Yeni bir kimyasal molekülün sentezlenip daha sonra ilaç şekli halinde piyasaya sunulması yoğun Ar-Ge çalışmalarını da beraberinde getiren uzun ve zorlu bir süreçtir. Bu süreçte in vitro ve in vivo çalışmaların başarıyla tamamlanması gerekir. İnnovator firma tarafından geliştirilerek ruhsatlandırılan ve patent koruması altında pazara verilen ilk ürüne referans ilaç denir (TİTCK, 1994). Referans ilaçlar, birçok ülkede patent ve veri koruma hakları ile belirli bir süre boyunca patent mevzuatı çerçevesinde korunurlar. Bu süreçte, bir başka firmanın, bu ilacın benzerini üretmesi yasalarla engellenmiştir. Bu süre ülkemizde de geçerli olmak üzere 20 yıl olarak belirlenmiştir (Acar ve Yeğenoğlu, 2004). Böylece

referans ilaç üreticileri Ar-Ge'ye yaptıkları harcamaları karşılayabilmekte ve yeni Ar-Ge projelerine kaynak oluşturabilmektedir.

Eşdeğer ilaçlar, referans ilaçlarla aynı özelliklere sahip olduğu, hastaya aynı tedaviyi sunduğu kanıtlanan ve referans ilaçların patent sürelerinin sonlanmasını takiben ya da yasal koruma süresi bitmeden etkin madde ve ilaç patentlerini ihlal etmeden hazırlanarak satışa sunulan ürünlerdir. Eşdeğer ilaçlar biyoeşdeğerlik çalışmalarını yaparak kısaltılmış yeni ürün ruhsat başvurusu (ANDA) sonucunda pazara çıkabilir. Kısaltılmış başvuru olarak adlandırılmasının sebebi başvuru sırasında genellikle ilacın etkinlik ve güvenilirliğini kanıtlamak amacıyla prelinik ve/veya klinik çalışmalara gerek duyulmamasıdır. Bunun yerine, başvuru ilacın referans ilaca biyoeşdeğer olduğunun kanıtlanması gerekmektedir. Referans ürünle biyoeşdeğerliği kanıtlanmış eşdeğer ilaçlar, ilave prelinik ve klinik çalışmalar yapmaksızın referans ilaçların kanıtlanmış etkinlik ve emniyetine dayanarak ilaç pazarına sunulurlar. Dünyada birçok ülke eşdeğer ilaç üretimiyle sağlık harcamalarını önemli ölçüde düşürmektedir zira geliştirme maliyeti referans ilaçlardan çok daha düşük olan eşdeğer ilaçlar, referans ürünün fiyatından yaklaşık %20-80 daha ucuzdur (Çetin ve Arıcıoğlu, 2009).

Eşdeğer ilaçların avantajları şu şekilde sıralanabilir:

- Veri koruma sürecinin sonlanmasıyla oluşan rekabet ortamında, rekabetin neden olduğu referans ilaç fiyat düşüşüne bağlı olarak yeni ilaç araştırmalarını teşvik etmektedir.
- Sağlık harcamalarına ayrılan bütçe kalemlerinde tasarruf sağlayarak maliyeti yüksek olan yeni tedaviler için kaynak oluşturulmasına ve mali olarak güçlü ve sürdürülebilir bir sağlık sistemi oluşturulmasına yardımcı olur.
- Düşük maliyeti nedeniyle daha fazla hastanın tedaviye ulaşmasını sağlar.

Eşdeğer ve referans ilaç arasındaki farklılıklar değerlendirildiğinde, bir eşdeğer ilacın hazırlanmasından piyasaya çıkışına kadar geçen tüm evreler referans ürünlerle aynı olmakla beraber referans ilaçların ilk aşamada gerçekleştirdiği faz çalışmaları eşdeğer üründe yapılmamaktadır. Etkin maddelerin etkinlik ve güvenliğini kanıtlayan bu çalışmaların tekrar aynı etkin madde ile eşdeğer ilaç üreticilerince tekrarlanması, etik açıdan ve halk sağlığı bakımından uygun bulunmamaktadır. Bunun yerine geliştirilen ürün ile referansın eşdeğer olduğunun gösterildiği biyoeşdeğerlik çalışmaları gerçekleştirilmektedir. Eşdeğer ilaçlarda, sağlık otoritelerinin gerekli gördüğü tüm

inceleme ve araştırmalar yapılmakta, hasta üzerinde referans ürünle aynı tedaviyi sağladığı sağlıklı gönüllülerde yapılan biyoeşdeğerlik çalışmalarıyla kanıtlanmaktadır. Eşdeğer ürünün referans ürünle aynı tedaviyi sağladığı yani terapötik eşdeğer olduğunun kanıtı da biyoeşdeğerlik çalışmalarıdır. Eşdeğer ilaç, referans ilaç ile dozaj şekli, dozu, uygulama yolu, kullanım amacı, kalitesi, etkinliği açısından karşılaştırılabilen ilaçtır ve her iki ürün aynı etkinlik, kalite ve güvenilirliği sağlamaktadır.

Eşdeğer ilaç ruhsat başvuruları kısaltılmış yeni ilaç başvurusu şeklinde gerçekleştirilir. Eşdeğer ve referans ilaca ait ruhsatlandırma gerekliliklerinin değerlendirilmesi izelge 2.1’de sunulmuştur. Eşdeğer ilaçların kısaltılmış başvuru olarak adlandırılmasının sebebi başvuru sırasında genellikle ilacın etkinlik ve güvenilirliğini kanıtlamak amacıyla prelinik ve/veya klinik çalışmalara gerek duyulmamasıdır. Bunun yerine, sadece başvurulan ilacın referans ilaca biyoeşdeğer olduğunun kanıtlanması gerekmektedir. Eşdeğer ilaç referans ilaca göre normal koşullarda %80-125 arasında biyoyararlanım göstermelidir. Referans ürünle biyoeşdeğerliği kanıtlanmış eşdeğer ilaçlar, yüksek tutar içeren araştırmalara bütçe ayırmak zorunda kalmadan, referans ilaçların kanıtlanmış etkinlik ve güvenilirliği ile pazara sunulmaktadır.

Çizelge 2.1. Referans ve eşdeğer ilaca ait ruhsatlandırma gereklilikleri (İEİS, 2018c)

Ruhsatlandırma Gereklilikleri	Referans	Eşdeğer
Genel firma bilgisi	√	√
Ürüne ait özellikler (prospektüs, etiket, ambalaj)	√	√
Uzman raporu	√	√
İlacın bileşimi	√	√
İyi Üretim Uygulamaları	√	√
Başlangıç maddelerinin kontrolü	√	√
Bitmiş ürün kontrolü	√	√
Stabilite testleri (etkin madde ve bitmiş ürün)	√	√
Eşdeğer ürünün referans ürünle karşılaştırılması		√
Pre-klinik çalışmalar	√	
Klinik çalışmalar	√	
Biyoeşdeğerlik		√

2.4. Referans ve Eşdeğer İlacı Ait Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik (BY/BE) Çalışmalarının Gereklilikleri ve Değerlendirmeler

Referans ve eşdeğer ilaca ait BY/BE çalışmalarının gereklilikleri Çizelge 2.2’de özetlenmiştir:

Çizelge 2.2. Referans ve eşdeğer ilaca ait BY/BE çalışmalarının gereklilikleri (Teksin, 2018)

BY/BE çalışmalarının gereklilikleri		
Farmasötik Form	Eşdeğer	Referans
Parenteral Ürünler (IM, SC)	Formülasyon ve içeriği incelenerek BE açısından değerlendirilmelidir. Dispersiyonlar için BE çalışma gereklidir. Yağ bazlı formülasyonlar için BE çalışması gereklidir (Formülasyonların benzerliği durumunda muafiyet söz konusu olabilir).	BY çalışması gereklidir.
Parenteral Ürünler (IV)	Formülasyon ve içeriği incelenerek BE açısından değerlendirilmelidir. Dispersiyonlar için BE çalışma gereklidir.	BY çalışması gereklidir.
Oral Çözeltiler	Formülasyon, endikasyon ve içeriği incelenerek BE açısından değerlendirilmelidir.	BY çalışması gereklidir.
Oral Süspansiyonlar	BE çalışma gereklidir.	BY çalışması gereklidir.
Saşeler	Çözelti oluşturması durumunda BE'den muaftır. Aksi taktirde in vivo BE çalışması sunulması gerekir.	BY çalışması gereklidir.
Efervesan Tabletler	Çözelti oluşturması durumunda BE'den muaftır. Aksi taktirde in vivo BE çalışması sunulması gereklidir.	BY çalışması gereklidir.
Oral Katı Dozaj Formları (Lokal Etkili)	İn vitro veriler ve değerlendirmeler gereklidir.	BY çalışması gereklidir.
Prebiyotikler	BE'den muaftır.	Sadece farmasötik gelişim sunulması gereklidir.
Oral Katı Dozaj Formları (Sistemik Etkili)	BE verileri gereklidir. Gerekiyorsa biyomuafiyet değerlendirilmelidir.	BY çalışması gereklidir.
Göz, Kulak ve Burun Damlaları	Formülasyon ve içeriği incelenerek BE açısından değerlendirilmelidir.	BY çalışması gereklidir.
Aerosol Tipi Preparatlar, İnhalasyon Kapsülleri, İnhalasyon Çözeltileri	Formülasyon, endikasyon, terapötik sınıf ve cihaz incelenerek in vitro analizler yapılmalı, klinik ve BE açısından değerlendirilmelidir.	BY çalışması gereklidir.
Vajinal/Rektal Tablet, Suppozituar ve Ovüller	Formülasyon, endikasyon ve içeriği incelenerek BE açısından değerlendirilmelidir.	BY çalışması gereklidir.
Krem, Pomad ve Jeller	Formülasyon, endikasyon ve içeriği incelenerek BE açısından değerlendirilmelidir.	BY çalışması gereklidir.
Transdermal Ürünler	BE çalışması sunulması gereklidir.	BY çalışması gereklidir.
Enjeksiyonluk Lipid Kompleksleri	BE veriler gereklidir.	BY çalışması gereklidir.
Radyofarmasötikler	Muaftır.	Muaftır.

2.5. Biyoeşdeğerlik Başvurularının Değerlendirilmesi

Biyoeşdeğerlik başvurularında sunulan dokümanlar, erken ve geç dönem klinik çalışma formülasyonlarının karşılaştırılmasında, klinik ve kararlılık çalışmalarında kullanılan formülasyonların karşılaştırılmasında (eğer farklı ise), klinik çalışma formülasyonu ve piyasaya sunulan formülasyonun karşılaştırılmasında fayda sağlayabilmektedir (FDA, 2017).

Biyoeşdeğerlik çalışmalarının zorunlu olduğu başvurular ise kısaltılmış başvurulardır. Test ve referans ürünün biyoeşdeğerliği karşılaştırılırken en sık kullanılan in vivo gösterge ilaç-plazma profilleridir. BE karşılaştırması için başvuru in vivo çalışmalar genellikle 'altın standart' olarak görülmektedir; ancak bu genel varsayım değerlendirildiğinde, in vitro çalışmaların bazen in vivo çalışmaların yerine geçebileceği gösterilmiştir (FDA, 2017). Bu durum birkaç yönden ele alınabilmektedir:

- İnsan çalışmaları yerine in vitro çalışmalar maliyeti önemli ölçüde azaltmaktadır.
- İn vivo çalışmalar ile ürünün performansının vücuttan bağımsız olarak değerlendirilemeyeceği açıktır. Özellikle birey-içi ve bireyler-arası varyasyonlar nedeniyle ürünün kalitesi ve performansı açısından çok net sonuç alınamayabilir. Özellikle birey-içi varyasyon katsayısı %30'dan yüksek olan ilaçlar (yüksek değişkenlik gösteren ilaçlar, HVD) için, gerçekte biyoeşdeğer olan iki ürünün in vivo biyoeşdeğerlik testi sonucunda biyoeşdeğer çıkmama riski bulunmaktadır. Bu durum, in vivo biyoeşdeğerlik testlerinde yeralan sağlıklı gönüllü sayısını artırarak aşılabilmektedir. Davit ve diğerleri (2016) 2003-2005 yılları arasında FDA'da kayıtlı 180 farklı ilaç üzerinde yapılan 1000'in üzerindeki in vivo BE çalışmasını incelemiştir. Bu ilaçların %31'i olan HVD'lerin %51'i, %10'u ve %39'u, sırasıyla, sürekli, belirsiz olarak ve tutarsız şekilde yüksek değişkenlik göstermiştir. Yüksek değişkenlik nedeni olarak etkin maddenin farmakokinetik özellikleri ve bitmiş ürünün çözünme özellikleri incelenmiştir. Bu ilaçların %60'ının etkin maddenin farmakokinetik özelliğine bağlı olarak yüksek değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Formülasyona bağlı değişkenliğin yalnızca %20 olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle HVD ilaçlar için formülasyon performansının daha net incelenebilmesi açısından in vitro BE çalışmaları önerilmiştir. (Davit ve diğerleri 2016)

- Hayvan Sağlığı ve Kullanımı Komitesi Enstitüsü hayvan çalışmaları yerine canlıların kullanılmadığı çalışmaların yapılmasını desteklemektedir. Etik açıdan canlılarla çalışmanın minimize edilmesi savunulmaktadır. Bu nedenle in vivo koşullara alternatif yöntemler önem kazanmıştır.
- İn vitro çalışmalar gerçekleştirildiğinde daha hızlı sonuç alınmaktadır.

İN vitro çalışmaların geliştirilmesinde, ilaçların biyofarmasötik özelliklerine göre sınıflandırılması bu açıardan yol gösterici olmaktadır (Amidon ve diğerleri, 1995).

2.6. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarının Maliyeti

Biyoeşdeğerlik çalışmalarının sayısı (pilot/pivotal, açlık/tokluk gibi) ve çalışma tasarımı, etkin maddenin fizikokimyasal karakteristiklerine, farmakokinetik özelliklerine ve formülasyondaki yardımcı maddelerin tipi ve oranlarına ve ikili, üçlü kombinasyon olmasına bağlı olarak gerekçelendirilir. Özellikle, doğrusal farmakokinetiğin belirlenmesi hem açlık hem de tokluk durumunda yapılmış çalışmaların bulunması gerekliliği, enantiyoselektif analizin yapılması gerekliliği ve ilave yitiliklerin muaf olma ihtimali çalışmaların tasarımında önemlidir (EMA, 2010).

Başvurusu yapılan ürünle gerçekleştirilmiş ilgili tüm çalışmalar, yani Avrupa Birliği'nde pazarlanan bir referans tıbbi ürün ile başvurusu yapılan formülasyonun karşılaştırıldığı (örneğin bileşim ve üretim prosesi açısından) biyoeşdeğerlik çalışmalarının raporu otoriteye sunularak değerlendirilir. Pilot çalışmalara ilişkin tam çalışma raporları, talep üzerine sunulur.

Çalışmanın tasarımı, formülasyon etkisinin diğer etkilerden ayırt edilebileceği bir yolla yapılmalıdır. Referans ürün seçimi, o ülke pazarında yer alan ve inovatör firmanın ürünü olmalıdır. Ancak uzun yıllardır kullanılagelen etkin maddeler için veya inovatör firması olmayan ilaçlar söz konusu ise ilgili Sağlık Otoritelerinin belirteceği ürün, referans olarak kabul edilebilir. İnovatör firma, formülasyonu geliştirirken, ayrıntılı prelinik ve klinik çalışmalar gerçekleştirmektedir. Ardından başvuru yapan eşdeğer ürün üreticileri, referans ürün ile biyoeşdeğerlik çalışması yapmakla yükümlüdür. Çalışmalarda kullanılacak ürünler aynı seriden olmalıdırlar. Hem test hem de referans üründe in vitro kalite kontrolü yapılmalıdır.

Bir biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılan referans ürünün seçimi, miktar tayini içeriği ve çözünme hızı verilerine dayanmalıdır ve başvuru sahibinin sorumluluğundadır. Aksi belirtilmediği sürece, test ürünü olarak kullanılan serinin miktar tayinine tabi tutulmuş içeriği, referans ürün olarak kullanılan seriye ilişkin içerikten %5'ten daha fazla bir farklılık göstermemelidir. Başvuru sahibi, referans üründen seçilen temsili bir serinin neden seçilmiş olduğunu çözünme ve miktar tayinine ilişkin veriler açısından belgelemelidir. Biyoeşdeğerlik çalışması için referans ürün serisi seçilirken, referans ürüne ait tek bir seriden daha fazla sayıda serinin incelenmesi tavsiye edilir.

Çalışmada kullanılan test ürünü ise pazarlanacak olan ürünü temsil etmeli ve başvuru sahibi tarafından gerekçelendirilmelidir. Örneğin, sistemik etkiye yönelik olarak oral katı dozaj formları için:

- Test ürünü, genellikle ve aksi belirtilmediği sürece, üretim ölçeğinin en azından 1/10'una tekabül eden veya 100 000 ünitelerden oluşan (hangisi daha büyük ise) bir seriden alınmalıdır.
- Kullanılan serilerin üretimi, ürün ve prosesin endüstriyel ölçekte de uygun ve kullanışlı olacağına dair yüksek düzeyde bir güvence sunmalıdır. 100 000 ünitelerden daha küçük kapsamlı bir üretim serisi söz konusu olduğunda, bir tam üretim serisi gerekecektir.
- Bitmiş ürünün çözünme gibi kritik kalite öz niteliklerine ilişkin karakterizasyon ve spesifikasyonu, test serisine, yani referans seriyle biyoeşdeğerliğin kanıtlanmış olduğu klinik seriye göre belirlenmelidir.
- İlave pilot ve/veya tam ölçekli üretim serilerinden alınan ve başvuruyu desteklemesi için gönderilen ürün numuneleri, biyoeşdeğerlik çalışması test serisinin numuneleriyle karşılaştırılmalı ve uygun çözünme hızı testi koşulları uygulandığı zaman benzer in vitro çözünme hızı profilleri göstermelidirler.
- Karşılaştırmalı çözünme hızı profili testleri, ilk üç üretim serisinde gerçekleştirilmelidir. Sunum zamanında tam ölçekli üretim serileri mevcut değil ise, başvuru sahibi, karşılaştırmalı çözünme hızı profili testleri tamamlanana kadar herhangi bir seriyi pazara sürmemelidir. Sonuçlar, Sağlık Otoritesinin talebi üzerine veya çözünme hızı profilleri benzer olmadığı takdirde, alınması önerilen tedbirlerle birlikte sunulmalıdır.

Sistemik etki gösteren diğerk çabuk-salımlı farmasötik formlar için, test serisinin temsili yapısını gerekçelendirme işlemi benzer yollarla belirlenmeli ve yapılmalıdır (TİTCK, 1994).

Biyoeşdeğerlik çalışmalarını tamamlayıcı in vitro çözünme hızı testlerinin sunulması gereklidir. Üç farklı çözünme ortamında (normalde pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8) ve bitmiş ürün salımı için istenen ortamlarda, biyoeşdeğerlik çalışmasında kullanılmış test ve referans ürünlerinin serileri kullanılarak elde edilen in vitro çözünme hızı testlerinin sonuçları rapor edilmelidir. Bir ilaç şayet etikette yazılı olan dozun en az %85'i 30 dakika içinde belirtilen ortamlarda çözünüyorsa, hızlı çözünüyor demektir. Bu amaçla genellikle sepet veya palet yöntemleri kullanılır.

Ağızda dağılan tabletler benzeri belirli dozaj formları için incelemelerin farklı deneysel koşullar kullanılarak yapılması gerekebilir. Sonuçlar, ortalama değerleri ve özet istatistiklerini gösteren, zamana kıyasla çözünen etiket miktarı yüzdesinin profilleri olarak rapor edilmelidir.

İlaç endüstrisinin artan maliyetlerin yanında otoritenin sınırlı kaynakların etkin kullanımı esası çerçevesinde bütçe maliyetlerini azaltıcı tedbirleri alması sonucunda kaliteli, etkin ve güvenli ilaç üretimine devam etmesi kaçınılmaz bir zorunluktur. Bu çerçevede biyoeşdeğerlik maliyetlerinin değerlendirilmesi açısından BE çalışma tasarımı maliyetleri Çizelge 2.3'de sıralanmıştır.

Çizelge 2.3. Biyoeşdeğerlik çalışma tasarımı maliyetleri

Sıra No	Biyoeşdeğerlik Çalışma Tasarımı	Fiyat Aralığı (Avro)
1	Tek doz, randomize, açık etiketli, 2 periyod çapraz tasarım açlık şartlarında	50.000- 150.000
2	Tek doz, randomize, açık etiketli, 2 periyod çapraz tasarım tokluk şartlarında	50.000- 150.000
3	Çoklu doz randomize, açık etiketli, 2 periyod, çapraz tasarımlı tokluk şartlarında	150.000-200.000
4	Tek doz, randomize, açık etiketli, 4 periyod, replike (tekrarlamalı) çapraz tasarım açlık şartlarında	130.000-270.000
5	Pilot biyoeşdeğerlik çalışması, tek doz, randomize, açık etiketli, 3 periyod çapraz tasarım açlık şartlarında	45.000-70.000

Ülkemiz ilaç sanayinin artan maliyetlerini azaltma yöntemleri içerisinde tasarladıkları biyoeşdeğerlik çalışmalarında maliyeti etkileyen faktörler de Çizelge 2.4’de verilmiştir.

Çizelge 2.4. Biyoeşdeğerlik çalışma tasarımı fiyat aralıkları

Sıra No	Fiyatı Etkileyen Faktörler
1	Gönüllü Sayısı (18, 24, 36, 48, 60, 72, 128) ilacın farmakokinetik özelliklerine ve birey içi değişkenliğe bağlı olarak yeterli istatistiki güce erişmek için gönüllü sayısının artırılması gereklidir.
2	Periyod Sayısı (2, 3 veya 4) Pilot BE çalışması (2 test ürün ve 1 referans için 3 periyod Replike (tekrarlamalı) tasarımda 4 periyod çalışma yüksek birey içi değişkenlik gösteren ilaçlar için önerilmektedir.
3	Klinik merkezde kalış süresi çoklu doz çalışmalarında uzun süre (5 ile 7 gün) klinikte kalış fiyatını yükseltmektedir. Endojen maddenin (vücutta üretilen bir madde) replasman tedavisi ile ilaç olarak verilmesi durumunda gönüllü önceden kliniğe davet edilerek diyetle alınır ve endojen madde düzeyinin kan düzeyi seyri tespit edilir (1 ile 5 gün).
4	Analiz sayısı: Birden fazla analit ölçümü biyoanalitik masrafı yükseltmektedir. İkili, üçlü kombinasyonlar, metabolit ölçümü gibi durumlarda analitik masraf yükselmektedir.
5	Kullanılan analitik metod: Hassas ölçümler gerektiren durumlarda LC-MS/MS gibi pahalı analitik yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Kiral analiz gerektiren enantiomer ilaç maddelerinin plazma örneğinden analizi için spesifik referans madde ve özel kiral analitik kolon gerekmektedir. Metabolit ölçümünde analitik süreçte referans madde olarak kullanılacak saf metabolitin sentezi dünyada belli merkezlerde yapılmaktadır ve bu referans maddeler pahalıdır.

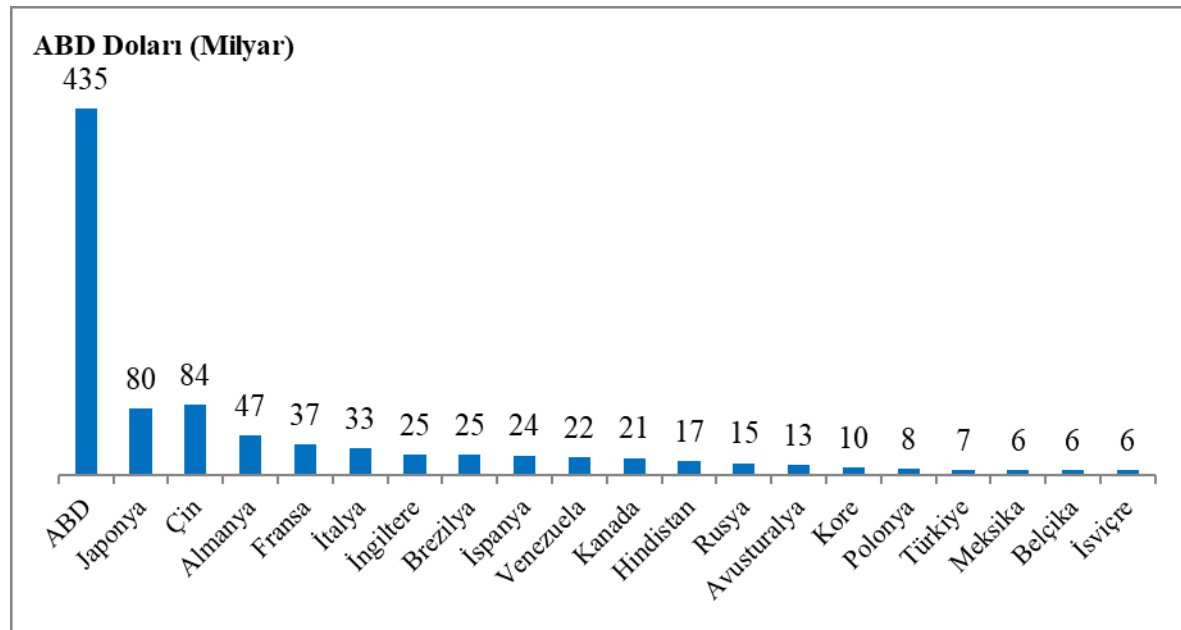
Fiyatı etkileyen faktörler incelendiğinde biyoeşdeğerlik çalışma maliyetlerinin fiyat kırımları içerisinde yüzdesel olarak klinik faz ve biyoanalitik faz ana toplamın içerisinde yüksek pay almaktadır. Bununla beraber Çizelge 2.5’de yüzdesel diğer kırımlar gösterilmiştir.

Çizelge 2.5. Biyoeşdeğerlik çalışma fiyat kırımları ve yüzdesel dağılım

Biyoeşdeğerlik Çalışması Fiyat Kırılımı	Toplam Çalışma Maliyeti İçinde Yüzdesi
Protokol yazım, Etik Kurul ve diğer onaylar	2
Klinik Faz	10-40 arasında
Sigorta	3
Biyoanalitik Faz	50-80 arasında
Farmakokinetik ve istatistik değerlendirme	3-6 arasında
Raporlama	1-2 arasında

2.7. Dünya İlaç Pazarı

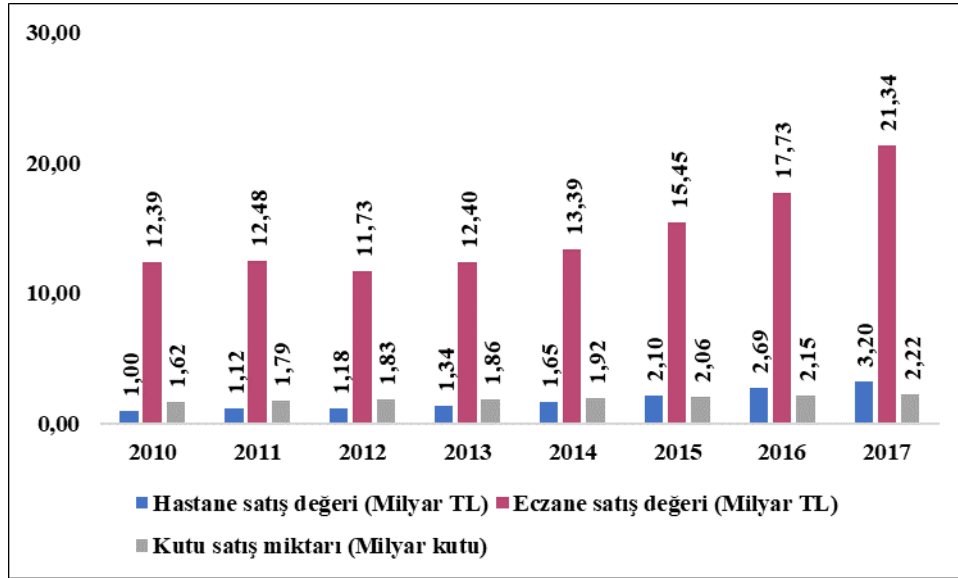
Dünya ilaç pazarı 2017 yılında 1,10 trilyon dolara ulaşmıştır. Bu pazarın büyük bölümünü Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya pazarları oluşturmaktadır. Türkiye 2017 yılında dünya ilaç pazarında 17. sıradadır. (Şekil 2.1) (İEİS, 2018a).



Şekil 2.1. 2017 yılı ülkeler bazında dünya ilaç pazarı dağılımı.

2.8. Türkiye İlaç Pazarı

Türkiye ilaç pazarı üretici fiyatlarıyla 2017 yılında hastane ve eczane pazarında değer ölçeğinde %20,2 büyümeye ile 24,54 milyar TL'ye ulaşmıştır. Kutu ölçeği incelendiğinde ise %3,4 büyümeye ile 2,22 milyar kutu satış gerçekleşmiştir. Hastane pazarı 2010 yılında değer ölçeğinde %7,5'lük bir paya sahipken 2017 yılında bu oran %13,1'e yükselmiştir. Kutu ölçeği incelendiğinde ise hastane pazarı 2010 yılında %8,3'lük bir paya sahipken, 2017 yılında %12,7'lik paya ulaşmıştır. (Şekil 2.2) (İEİS 2018b).



Şekil 2.2. 2010-2017 yılları Türkiye toplam satış değeri grafiği

2010-2017 yılları arasındaki 8 yıllık dönem araştırıldığında ilaç pazarının 2010 yılında 13,39 milyar TL'den %83,2 oranında gerçekleşen artışla 2017 yılında 24,54 milyar TL seviyesine eriştiği gözlenmektedir. Bu artış, bileşik bazda yıllık büyümeye oranı (CAGR) %9 seviyesinde bir artışı temsil ederken aynı dönemdeki %77,3 seviyesindeki üretici fiyatları enflasyonu dikkate alındığında yalnızca %3,4 oranında reel bir artışı temsil etmektedir.

Hacim ölçeğinde bakıldığında ilaç pazarı 2010 yılındaki 1,62 milyar kutudan %37,4 yükselişle 2017 yılında 2,22 milyar kutuya erişmiştir. Bu artış, CAGR'da %4,6 düzeyindedir. Bu genişlemede kamu sağlık hizmetlerine ve hekime erişim oranındaki artış, ortalama yaşam süresindeki yükselme, artan ve yaşlanan genç nüfus gibi faktörler etkilidir.

İlaç sektöründe faaliyet gösteren firmalar değerlendirildiğinde 2010 yılında toplam 441 olan firma sayısı 2017 yılında 492'ye ulaşmıştır. Yerli-çok uluslu sermaye ayırımına bakıldığında 2010 yılında sektörde 109 tane çok uluslu firma faaliyet gösteriyor iken 2017 yılında bu sayı 120'ye ulaşmıştır. Bununla beraber söz konusu dönemde 40 yerli firma pazara girmiş ve yerli firma sayısı 2017 yılında 372'ye ulaşmıştır.

Çok uluslu firmaların değer ölçeğinde pazar payı son 8 yıl içinde 1 puan azalarak %66'ya düşmüştür. Diğer yandan, 2010 yılında pazarın %90'ını 50 firma oluşturmaktaydı. 8 yıllık süre içerisinde pazarda başı çeken firmaların pazar payları giderek azalmış ve pazarın %90'ını oluşturan firma sayısı 2017 yılında 65'e yükselmiştir. Bu firmalar değerlendirildiğinde çok uluslu sermayeye sahip şirketlerin payı %69'dur (İEİS, 2018d).

İlaç pazarının alt kırılımları değerlendirildiğinde ilaç pazarında reçeteli ruhsatlı ürünlerin paylarını 0,1 puan azalttıkları görülmektedir (Çizelge 2.6).

Çizelge 2.6. İlaç pazarı alt dağılımları (İEİS, 2018d)

	2010		2017	
	Değer (Milyar TL)	Pay (%)	Değer (Milyar TL)	Pay (%)
İlaç	13,39	100	24,54	100
Reçeteli	13,35	99,7	24,45	99,6
Geri Ödemeli	13,02	97,2	23,37	95,2
Geri Ödemesiz	0,33	2,5	1,08	4,4
Reçetesiz	0,05	0,3	0,09	0,4
Geri Ödemeli	0,02	0,2	0,03	0,1
Geri Ödemesiz	0,02	0,2	0,06	0,2

2.9. Türkiye İlaç Pazarının Yapısı

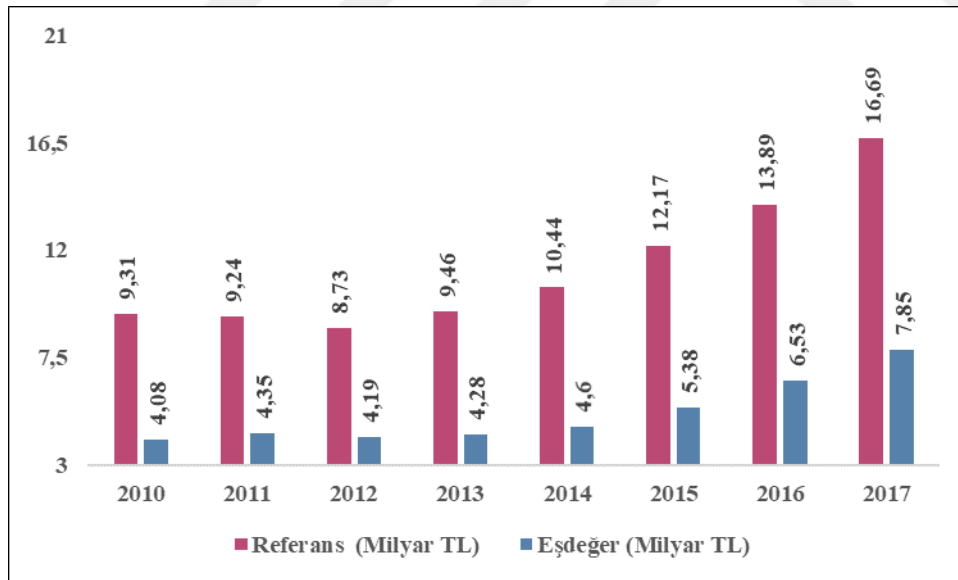
2.9.1. Referans-eşdeğer ilaçlar

2016 yılında değer bazında 13,89 milyar TL düzeyinde olan referans ilaç pazarı, 2017 yılında %20,1 artış göstererek 16,69 milyar TL'ye ulaşmıştır. Kutu ölçeği değerlendirildiğinde ise %1,6 büyümeye ile 0,92 milyar kutu satış gerçekleşmiştir. Eşdeğer ilaç pazarı değerlendirildiğinde 2017 yılında %20,3 artışla 7,85 milyar TL'ye ulaşmıştır.

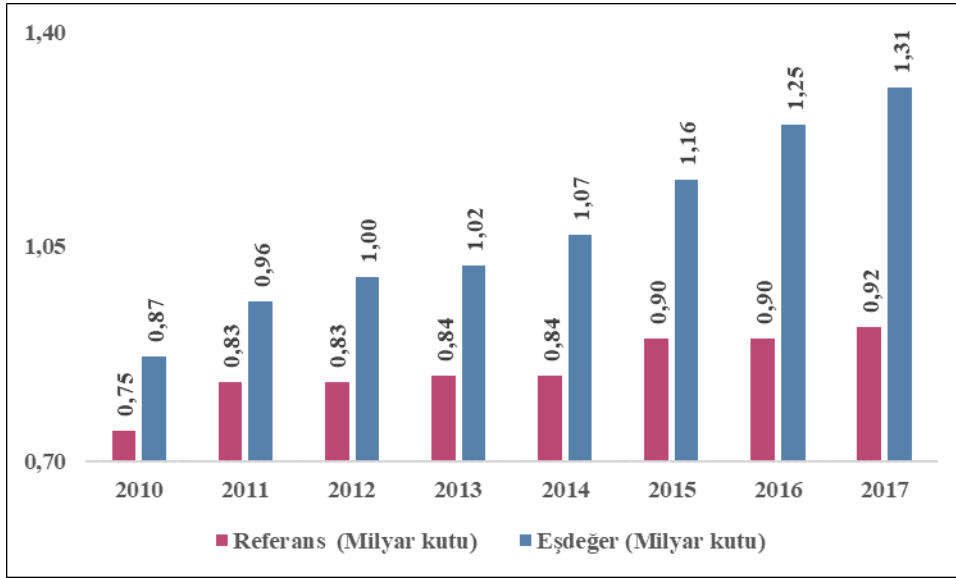
Kutu ölçeği değerlendirildiğinde ise eşdeğer ilaçlar %4,7 büyüyerek 1,31 milyar kutu hacme ulaşmıştır (İEİS, 2018b) (Şekil 2.3-2.4).

Referans ilaçlarda son 8 yıl içerisinde değer bazında toplam büyüme %79,1 olarak gerçekleşmiştir. Bu büyüme CAGR'da %8,7 artışı gösterirken enflasyondan arındırıldığında ise %1,1'lik bir büyümeyi ifade etmektedir. Kutu ölçeğinde son 8 yıl değerlendirildiğinde ise ilgili dönemde referans ilaçlarda %22,4 artış gerçekleşmiştir.

Eşdeğer ilaçlar değer ölçeğinde 2015 yılından bu yana pazarın üstünde büyüme kaydederek referans ilaçlara karşı pazar payı kazanmıştır. 2010-2017 yılları arası dönemde eşdeğer ilaçlar toplam %92,5 artış göstermiştir. CAGR incelendiğinde bu büyüme %9,8'lik bir artışı göstermektedir. Enflasyondan arındırıldığında ise reel olarak bu artış %8,6'dır. Kutu ölçeği değerlendirildiğinde ise 2015 yılında yakalanan %9'luk artışı takiben büyüme hız kesmiş ve 2010-2017 yılları arası dönemde kutu ölçeğinde toplamda %50,4 artış gerçekleşmiştir (İEİS, 2018b).

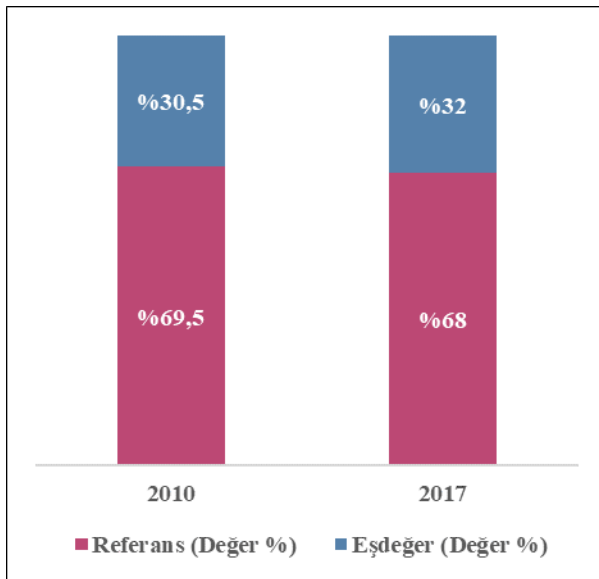


Şekil 2.3. Referans-eşdeğer ilaçlar (Değer)

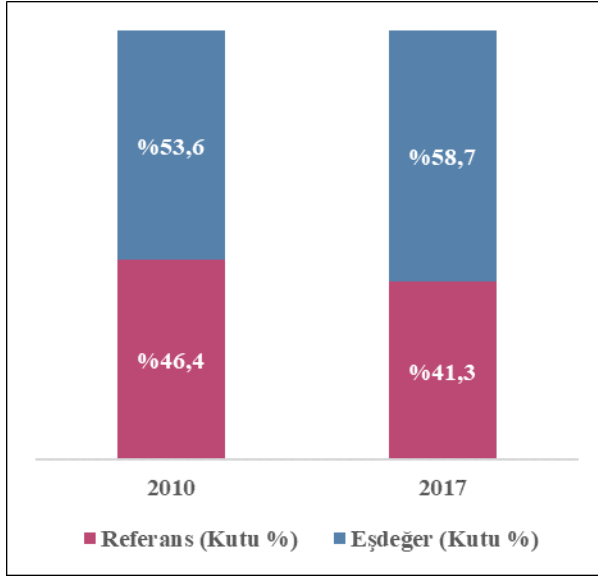


Şekil 2.4. Referans-eşdeğer ilaçlar (Kutu)

Eşdeğer ilaçlar değerlendirildiğinde değer bazında 2012 yılından bu yana referans ilaçlara karşı pazar payı azalmakla birlikte son iki yılda gelişme göstererek pazar paylarını yükselttiği görülmektedir. Kutu ölçeği değerlendirildiğinde eşdeğer ilaçlarda 2015 yılında ulaşılan %8,8'lik artış gözlenirken 2016 yılında büyümenin %7,6 düzeyinde kaldığı görülmektedir. Eşdeğer ilaçlar, 2017 yılında değerde %32, kutuda ise %58,7 paya sahiptir (İEİS, 2018b) (Şekil 2.5-2.6).



Şekil 2.5. Referans-eşdeğer ilaçlar pazar payı (% Değer)



Şekil 2.6. Referans-eşdeğer ilaçlar pazar payı (% Kutu)

Referans-eşdeğer ürünlerin ithal-imal ayrımı değerlendirildiğinde, 2017 yılında referans müstahzarların değer ölçeğinde %78'ini, kutuda ise %43'ünü ithal müstahzarların kapladığı gözlenmektedir. Eşdeğer ürünlerin ise tamamına yakını yurt içinde üretilen ürünler oluşturmaktadır. İthal eşdeğer ürünlerin pazar paylarının azalmasında Sağlık Bakanlığı politikalarında yer alan yurt dışı GMP denetimleri etkisi olduğu düşünülmektedir. Yerelleşme uygulamasının da bu sürece önümüzdeki dönemde olumlu etkisi olması beklenmektedir (İEİS, 2018d) (Çizelge 2.7).

Çizelge 2.7. Referans-eşdeğer ilaçlar alt dağılımları

	Referans ilaç				Eşdeğer ilaç			
	2010		2017		2010		2017	
	İthal	İmal	İthal	İmal	İthal	İmal	İthal	İmal
Kutu	%38	%62	%43	%57	%5	%95	%3	%97
Değer	%77	%23	%78	%22	%10	%90	%5	%95

2.9.2. İthal-imal ilaçlar

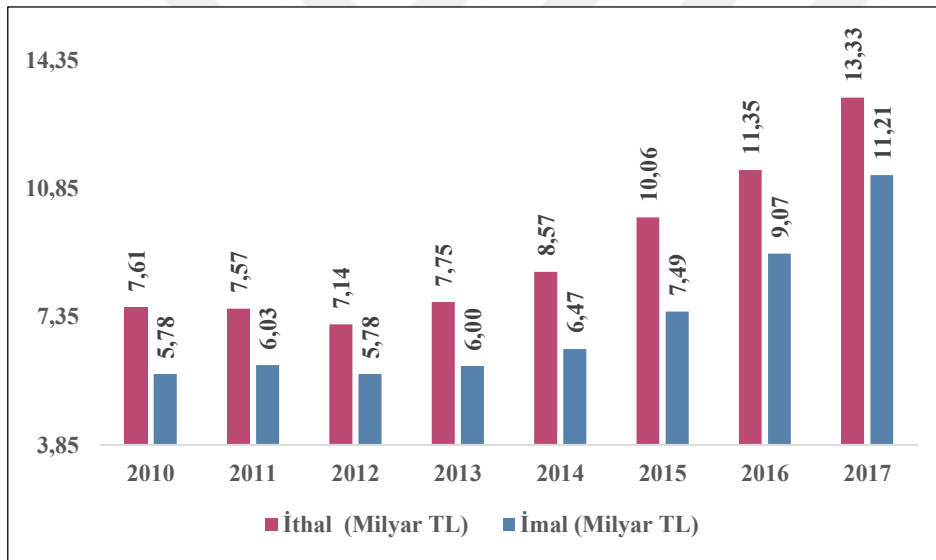
İthal ilaçlar incelendiğinde 2017 yılında %17,4 artış oranı ile 13,33 milyar TL'ye ulaştığı görülmektedir. Hacim ölçeği incelendiğinde ise %0,9 küçülme ile 0,43 milyar kutu satış gerçekleşmiştir (İEİS, 2018b) (Şekil 2.7-2.8).

2010-2017 yılları arası dönem incelendiğinde ithal ürünler değerde %75,1 artış gösterdiği görülmektedir. Bu artış CAGR %8,3 büyümeyi ifade ederken enflasyondan

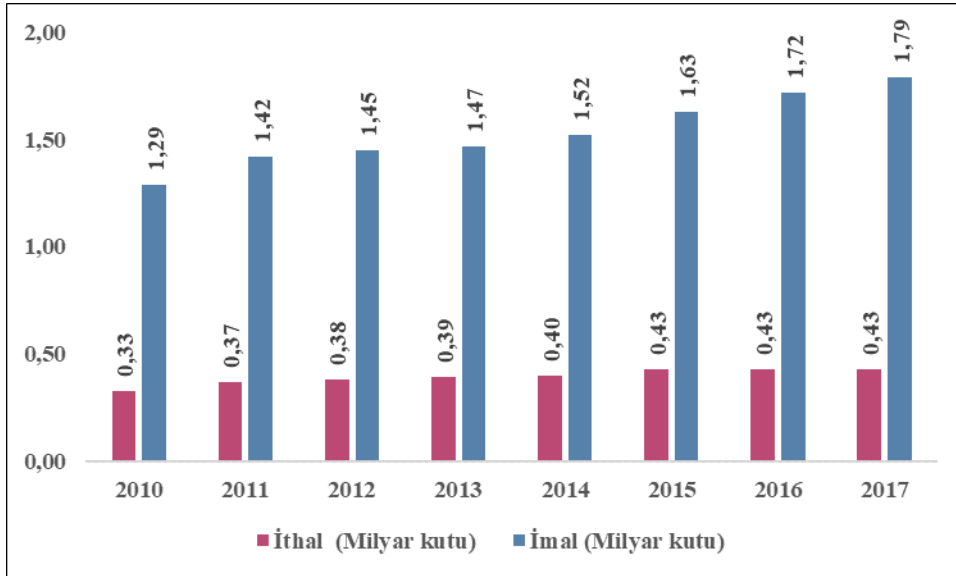
arındırıldığında %1,2'lik bir küçülmeyi göstermektedir. Kutu ölçeği incelendiğinde ise ilgili dönemde ithal ilaçlarda %30,2 artış gerçekleşmiştir.

İmal ilaçlar incelendiğinde son iki yıldır pazarın üstünde büyüme göstermiştir. 2017 yılında %23,6 büyüme oranı ile 11,21 milyar TL'ye ulaşılmıştır. Kutu ölçeği incelendiğinde ise %4,5 artışla 1,8 milyar kutu satış gerçekleşmiştir.

Son 8 yıllık dönem incelendiğinde ise imal ilaçlar değerinde %93,9 artmıştır. Bu büyüme CAGR %9,9 düzeyindedir. Yurt içi üretici fiyatları dikkate alındığında ise %9,4 oranında reel bir artışa işaret etmektedir. Kutu ölçeği incelendiğinde imal ilaçlar %39,3 büyüme göstermiştir.

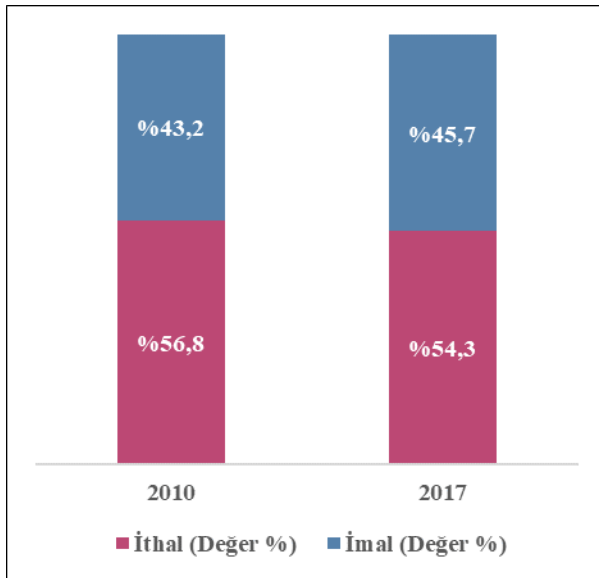


Şekil 2.7. İthal-imal ilaçlar (Değer)

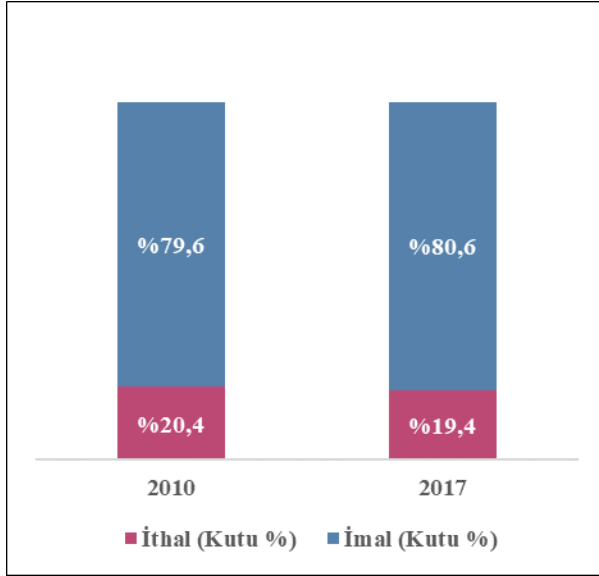


Şekil 2.8. İthal-imal ilaçlar (Kutu)

Bu gelişmeler değerlendirildiğinde imal ilaçlar 2010 yılında değer bazında %43,2 pazar payına sahipken 2017 yılında bu oran %45,7'ye yükselmiştir. Kutu ölçeği incelendiğinde ise 2010 yılındaki %79,6 seviyesinden 2017 yılında %80,6 seviyesine yükselmiştir (İEİS, 2018b) (Şekil 2.9-2.10).



Şekil 2.9. İthal-imal ilaçlar pazar payı (% Değer)



Şekil 2.10. İthal-imal ilaçlar pazar payı (% Kutu)

Eşdeğer ürünlerin ithal ürünler içerisindeki payı günümüzde giderek azalmaktadır. İthal ürünlerin neredeyse tamamını referans ürünler oluştururken imal ilaçlarda ise bu ürünler daha az yer almaya devam etmektedir. Eşdeğer ilaçlar incelendiğinde ise imal ilaçlar içerisindeki payı giderek artmaktadır. 2017 yılında ülkemizde üretimi yapılan ilaçların değer ölçeğinde %67'si, kutuda ise %71'i eşdeğer ürünlerden oluşmaktadır (İEİS, 2018d) (Çizelge 2.8).

Çizelge 2.8. İthal-imal ilaçlar alt dağılımları

	İthal ilaç				İmal ilaç			
	2010		2017		2010		2017	
	Referans	Eşdeğer	Referans	Eşdeğer	Referans	Eşdeğer	Referans	Eşdeğer
Kutu	%87	%13	%92	%8	%36	%64	%29	%71
Değer	%94	%6	%97	%3	%37	%63	%33	%67

2.9.3. İlaç fiyat mevzuatı

Referans ve eşdeğer ürünlerin fiyatlandırılmasında ülkeler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Eşdeğer ilaçların ruhsatlandırılarak ve hızlı ticarileşmesinde otorite tarafından kabul edilmiş biyofarmasötik değerlendirmeler etkin rol oynamaktadır.

Referans ürünlerin fiyatlandırılmasında Avrupa Birliği'nde ilaç fiyatlarının en ucuz olduğu 5 ülkedeki ilaç fiyatları arasından en ucuz olan ülkemizdeki ilaç fiyatları için kaynak

olarak kullanılmaya başlanmıştır. Fransa, İtalya, İspanya, Portekiz ve Yunanistan referans alınan Avrupa ülkeleridir. Eşdeğeri olmayan referans ilaç kaynak fiyatın %100'ünü almaktayken, eşdeğeri olan bir referans ürün ile bunun eşdeğerleri, fabrika satış fiyatı 4,24 TL ve üzerinde ise kaynak fiyatın %60'ını alma hakkına sahiptir. Yirmi yıllık ilaçlarda ise fabrika satış fiyatı 8,10 TL ve üzerinde olan ürünler kaynak fiyatın %80'i oranında fiyat alabilmektedir (İEİS, 2018e) (Çizelge 2.9).

Çizelge 2.9. Kaynak fiyat oranları

	Depocu Satış Fiyatı (DSF) (TL)	Kaynak Fiyat %
Referans	4,23 ve altı	100
	4,24-8,09	100
	8,10 ve üstü	100
Eşdeğeri olan Referans ve Eşdeğer	4,23 ve altı	100
	4,24-8,09	60
	8,10 ve üstü	60
Yirmi Yıllık	4,23 ve altı	100
	4,24-8,09	100
	8,10 ve üstü	80

2008 yılı son döneminde dünyada yaşanan global kriz ve ekonomik sıkıntılar sonrasında, kamu otoritesi tarafından ilaç harcamalarında tasarruf sağlamak amacıyla bir dizi tedbir hayata geçirilmiştir. Bununla beraber Sağlıkta Dönüşüm Programı sonucunda da ilaç harcamalarında bir artış gerçekleşmiştir. Sonuçta, kamu ilaç fiyatlarını düşürmek ve SGK iskonto oranlarını artırmaya yönelinmiş ve uygulanmıştır (İEİS, 2018f) (Çizelge 2.10).

Geri ödeme sisteminde sağlık otoritesi tarafından ruhsatlandırılmış ürünlerin başvuruları İlaç Geri Ödeme Komisyonu (İGÖK) marifeti ile yapılmaktadır. Komisyonda eşdeğer ürünlerin hemen geri ödemeye girmeleri için ya mevcut geri ödenen bedelin %5 altına fiyat verilerek ya da ekstra iskonto ile haftalık geri ödemeye girilmektedir. Haftalık geri ödemeye girmeyen ürünlerde ise komisyon takviminde belirtilen yılda 2 sefer yapılan başvurular ile değerlendirme yapılmaktadır. Eşdeğer ilaçların geri ödemeye girmek için yapılan başvurularında İGÖK kamu maliyetinin %10 fazlasına kadar yapılan başvuruları değerlendirerek kabul veya red vermektedir. Eğer eşdeğer ürün ilk imal ürün ise İGÖK'de %15 fazlası fiyat başvurusu ile değerlendirme yapmaktadır.

Çizelge 2.10. İskonto oranları

	DSF (TL)	Kamu Kurum İskontosu (%)
Referans	4,23 ve altı	0
	4,24-8,09	10
	8,10-12,19	31
	12,20 ve üstü	41
Eşdeğeri olan Referans ve Eşdeğer	4,23 ve altı	0
	4,24-8,09	10
	8,10-12,19	18
	12,20 ve üstü	28
Yirmi Yıllık	8,09 ve altı	0
	8,10-12,19	10
		10
		10
	12,20 ve üstü	28
		28
		40

Kaynak fiyatlar Avro cinsinden değerlendirildiği için fiyatların TL'ye dönüştürülmesi amacıyla Fiyat Değerlendirme Komisyonu marifeti ile Avro cinsinden sabit bir döviz kuru üzerinden fiyatlar dönüştürülmüştür. Buna bağlı olarak kamu kaynak ilaç fiyatlarının TL'ye dönüştürülmesi için kullanılan Avro değeri, Nisan 2009 tarihinden Mayıs 2015 tarihine kadar sabit 1,9595 seviyesinde tutularak ilaç harcamaları kontrol edilmeye çalışılmıştır. Sonrasında ilk olarak 2,00 TL olarak açıklanan dönüşüm kuru, sırası ile bir önceki yılın Avro ortalamasının %70'i oranında belirlenmesi uygulamasına geçilerek 2016 için 2,0787 TL, 2,1166 TL, 2017 yılı için 2,3421 TL olarak belirlenmiştir.

2.9.4. Ortalama fiyat dağılımı

2010-2017 yılları arası değerlendirildiğinde tüm pazardaki ilaçların ortalama fiyatı %33,4 artarak 8,27 TL'den, 11,03 TL'ye yükselmiştir. Bu değişim, ilgili yıllar arasında %77 oranında artış gösteren enflasyondan arındırıldığında reel olarak %25 oranında bir azalmaya işaret etmektedir (İEİS, 2018d) (Çizelge 2.11).

Çizelge 2.11. İlaç ortalama fiyat dağılımı

Yıl	İlaç (TL)	Referans (TL)	Eşdeğer (TL)	İthal (TL)	İmal (TL)
2010	8,27	12,41	4,70	23,00	4,49
2011	7,59	11,20	4,51	20,35	4,25
2012	7,05	10,49	4,19	18,78	3,98
2013	7,39	11,28	4,19	19,71	4,09
2014	7,84	12,24	4,32	21,27	4,27
2015	8,52	13,55	4,63	23,50	4,59
2016	9,49	15,36	5,23	26,10	5,28
2017	11,03	18,16	6,02	30,94	6,25

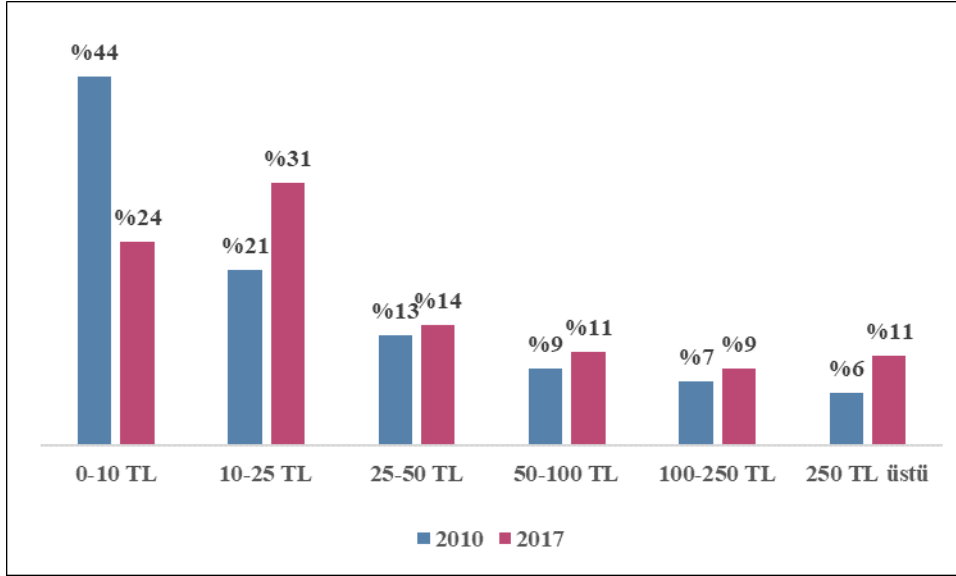
2016-2017 yılları arası değişim değerlendirildiğinde 2017 yılında gerçekleşen ilaç fiyatlandırılmasında kullanılan dönüşüm kurundaki %10,65'lik artışın etkisiyle ilaç pazarında %16,3, referans ilaçlarda %18,3, eşdeğer ilaçlarda %14,9, ithal ilaçlarda %18,5 seviyesinde büyüme gözlemlenmiştir. İmal ürünler değerlendirildiğinde bu büyümenin %18,3 olarak gerçekleştiği görülmektedir (İEİS, 2018d) (Çizelge 2.12).

Çizelge 2.12. İlaç ortalama fiyatlarında değişim

Değişim	İlaç (%)	Referans (%)	Eşdeğer (%)	İthal (%)	İmal (%)
2010-2017	33,4	46,4	28,0	34,5	39,2
2016-2017	16,3	18,3	14,9	18,5	18,3

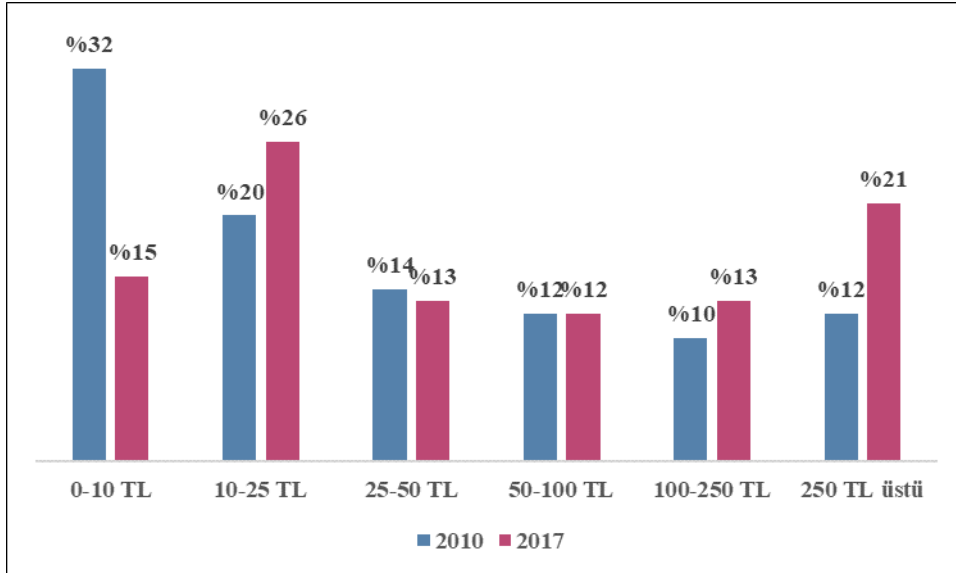
2.9.5. Perakende ve referans/eşdeğer ürünler için fiyat dağılımı

Pazar'da bulunan ilaçların perakende satış fiyatı dağılımına bakıldığında 2010-2017 yılları arası değerlendirildiğinde 0-10 TL fiyat aralığında 20 puan düşüş görülmektedir. 2017 yılında ilaç pazarının %55'ini 25 TL ve altındaki ürünler oluşturmaktadır. 2017 yılı değerlendirildiğinde %31 ile pazarda en çok paya sahip ilaçlar 10-25 TL aralığındaki ürünler olmuştur (İEİS, 2018d) (Şekil 2.11).



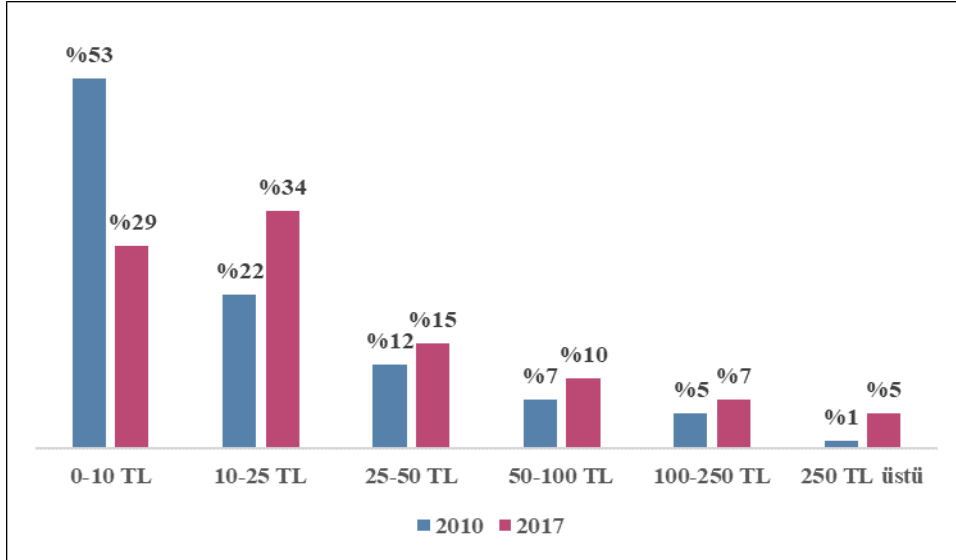
Şekil 2.11. İlaçların 2010-2017 yılları yüzdesel perakende fiyat dağılımı

Son 8 yıl değerlendirildiğinde 0-10 TL fiyat aralığındaki referans ilaçların pazar payında azalma görülürken 250 TL üstü referans ilaçlar en çok pazar payını artıran grup olmuştur. Referans ilaçlarda 2017 yılında en çok paya sahip grup ise %26 ile 10-25 TL fiyat aralığındaki ilaçlar oluşturmaktadır. Bu grubu %21'lik pay ile 250 TL üzerindeki ilaçlar takip etmektedir (İEİS, 2018d) (Şekil 2.12).



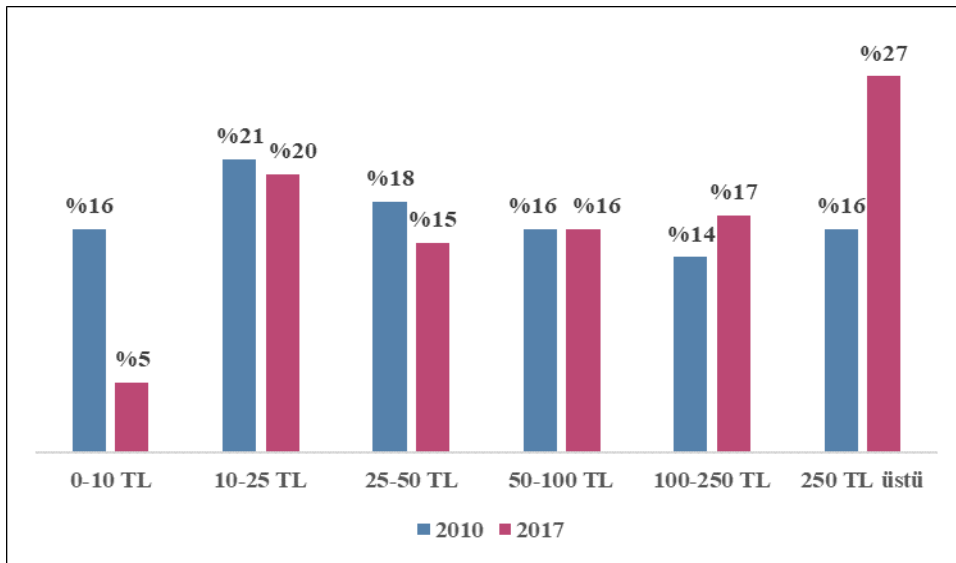
Şekil 2.12. Referans ürünlerin 2010-2017 yılları yüzdesel perakende fiyat dağılımı

Eşdeğer ürünlerin fiyat aralıkları değerlendirildiğinde 2017 yılında 10-25 TL fiyat aralığında yer alan ilaçlar %34 ile en çok pazar payına sahip ürün grubu olmuştur. 0-10 TL fiyat aralığında ise 24 puan daralma gerçekleşmiştir (İEİS, 2018d) (Şekil 2.13).



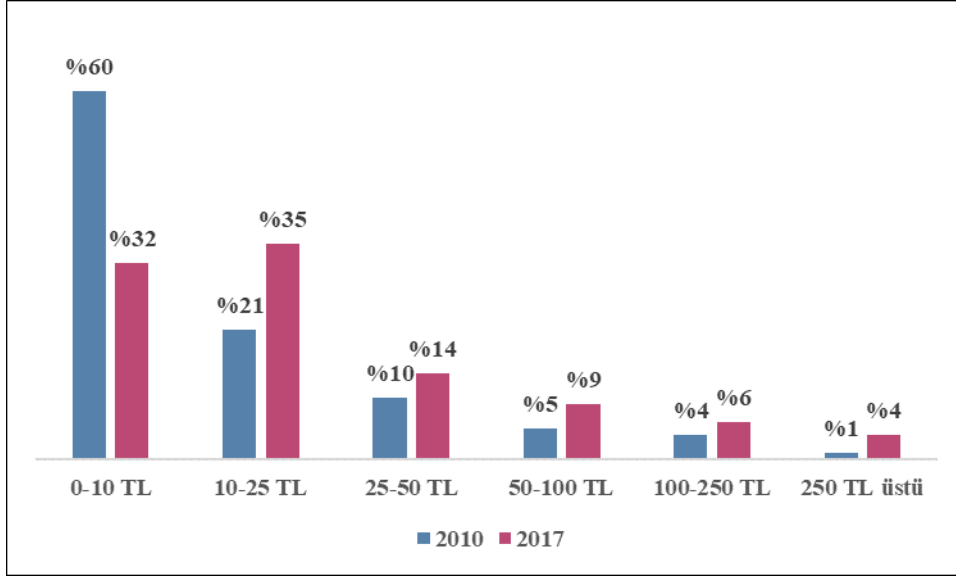
Şekil 2.13. Eşdeğer ürünlerin 2010-2017 yılları yüzdesel perakende fiyat dağılımı

İthal ürünler değerlendirildiğinde 2017 yılında fiyatı 100 TL'nin üzerinde olan ilaçlar adet bazında pazar payını artırırken 50 TL'nin altındaki ürün gruplarının pazar payını azalttığı görülmektedir (İEİS, 2018d) (Şekil 2.14).



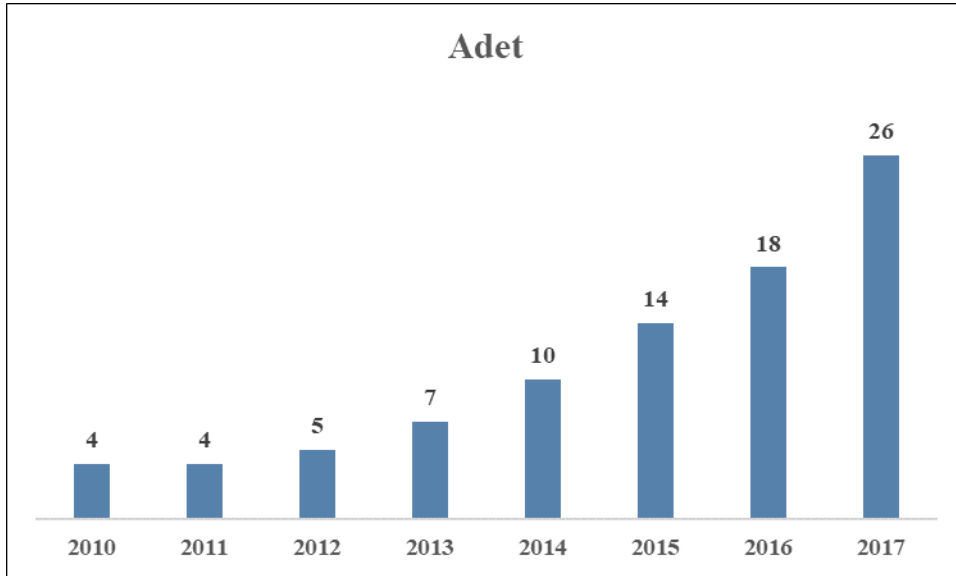
Şekil 2.14. İthal ürünlerin 2010-2017 yılları yüzdesel perakende fiyat dağılımı

İmal ürünler içerisinde 2010 yılı ve 2017 yılı karşılaştırılırken %21'den en çok artış yapan ürün grubu %35'lik pay ile 10-25 TL fiyat aralığındaki ürün grubu olduğu görülmektedir. 2017 yılında ise 25 TL ve altında fiyata sahip ürünler imal ilaç pazarının %67'sini oluşturmaktadır (İEİS, 2018d) (Şekil 2.15).



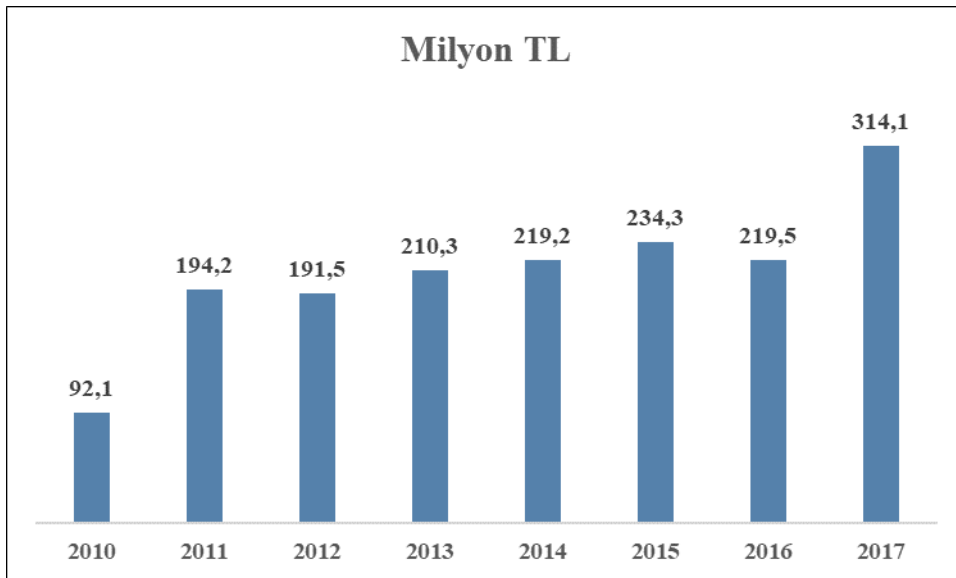
Şekil 2.15. İmal ürünlerin 2010-2017 yılları yüzdesel perakende fiyat dağılımı

Türkiye’de faaliyet gösteren firmaların Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı Mevzuatı kapsamında yapılan başvuruları değerlendirilerek uygunluk alan firmaların Ar-Ge merkezleri akredite olmakta ve vergisel teşviklerden faydalanmaktalar. 2010 ve 2017 yılları yapılan değerlendirme sonrasında şekil 2.24’de görüldüğü gibi 4 olan akredite olmuş ilaç firması Ar-Ge merkezi sayısı 2017 sonu itibarıyla 26 olmuştur. Bunun yanı sıra Teknoloji Geliştirme Bölgeleri ve Teknoparklar içerisinde de birçok ilaç firması farklı teşviklerden yararlanarak bu alanda Ar-Ge faaliyetlerini artırmıştır (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. İlaç sektöründe akredite Ar-Ge merkezi sayısı

Şekil 2.25'te görüldüğü gibi 2010 ve 2017 yılları ilaç sektörü Ar-Ge harcamaları 92,1 milyon TL'den 314,1 milyon TL'ye yükselmiştir. Bu artış ilaç sektörünün ülke içi ilaç politikalarındaki sıkı bütçe yönetimi sonrasında yaşadığı karlılık erozyonu etkisini yenilikçi ürünlere yöneltmesi ve dünya pazarlarına açılmasına vesile olmuştur. Ayrıca buna bağlı olarak personel eğitim ve yeteneklerini de buna bağlı olarak farklılaştırmıştır (TÜİK 2018) (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. İlaç sektörü Ar-Ge harcaması

2.10. Ülkeler Bazında Eşdeğer İlaç Değerlendirmeleri

Eşdeğer ilaç değerlendirmelerine yönelik uygulamalar ülkeler bazında farklılık göstermektedir. Bu uygulamalara yönelik değerlendirmeler aşağıdaki çizelgelerde sunulmaktadır (Çizelge 2.13-2.18).



Çizelge 2.13. Avrupa’da geri ödemeli eşdeğer ilaçların fiyatlandırma sisteminde kullanımı (Medicines for Europe, 2017)

Ülkeler	Avusturya	Belçika	Bulgaristan	Hırvatistan	Çekya	Danimarka	Finlandiya	Fransa	Almanya	Yunanistan	Macaristan	İrlanda	İtalya	Hollanda	Polonya	Portekiz	Romanya	Slovakya	Slovenya	İspanya	İsveç	İsviçre	Türkiye	Birleşik Krallık
Serbest fiyat						✓ ¹			✓					✓ ²							✓ ³			✓ ⁴
Düzenlenmiş fiyat	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	

(1) Serbest fiyat sistemi olmasına karşın, ihale benzeri bir sistem yürürlükte (2 haftada bir ihale).

(2) Serbest fiyatlandırma olmasına karşın, mevzuat gereği bir maksimum fiyat vardır.

(3) Teoride fiyat serbesttir ancak fiyatın geri ödeme amacıyla TLV (fiyatlandırma otoritesi) tarafından onaylanması gerekir. Başlangıçta, eşdeğer ilaç fiyatı referans ürünün fiyatını aşamaz. 6 ay sonra, geri ödeme statüsünü koruyabilmek için referans ürünün fiyatını yaklaşık %65 düşürmesi gerekir. Bu yeni fiyat (-%65) eşdeğer ilaçların yeni maksimum fiyatı olur.

(4) Markasız eşdeğer ilaçlar için serbest fiyatlandırma

Çizelge 2.14. Avrupa’da ilaçların fiyatlarının düzenlenmesi ve belirlenmesi (Medicines for Europe, 2017)

Ülkeler	Avusturya	Belçika	Bulgaristan	Hrvatistan	Çekya	Danimarka	Finlandiya	Fransa	Almanya	Yunanistan	Macaristan	İrlanda	İtalya	Hollanda	Polonya	Portekiz	Romanya	Slovakya	Slovenya	İspanya	İsveç	İsviçre	Türkiye	Birleşik Krallık
Harici referans fiyat			√ ¹	√	√ ²					√					√	√ ³	√ ⁴	√ ⁵	√ ⁶				√ ⁷	
Referans ürün fiyatının belirli bir % düşüğü	48 ⁸	54-60 ⁹	30	30	32		50	60 ¹⁰		33	40	60	20		25	50	35	35		40		10-60 ¹¹		
Maksimum fiyat		√			√		√																	
Pazarlıkla belirlenir			√ ¹²					√																
Fiyatları belirlerken hangi temel parametreler dikkate alınır?	13	13	14	15			13			13					16	17	18		19			20		

- Referans ülkeler sepetindeki en düşük fiyat referans alınır.
- AB’deki en düşük fiyatlı üç ürünün ortalaması temel alınır.
- 3 ülke (Fransa, Slovakya, İspanya) referans alınarak maksimum fiyat belirlenir.
- 12 AB ülkesindeki en düşük fiyat referans alınır.
- AB referans fiyatı = 26 AB ülkesinde (Malta ve Slovakya hariç) en düşük 3 fabrika çıkışı fiyatının ortalaması.
- Eşdeğer ilacın fiyatı 3 referans ülkedeki (Avusturya, Fransa, Almanya) ortalama eşdeğer fiyatın en az %30 altında olmalıdır.
- Eşdeğer ilaç fiyatları referans ürün fiyatının en fazla %60 altında olabilir. Eşdeğer ilaç fiyatı 5 ülke arasından (Fransa, Yunanistan, İtalya, Portekiz, İspanya) en düşük fiyat (Avro cinsinden) referans alınarak belirlenir.
- İlk eşdeğer ilaçlar fiyatını %48 düşürmelidir. İkinci eşdeğer ilaç fiyatını %15 daha düşürmelidir (toplamda-%56), referans ürün de aynı anda fiyatını %30 düşürmelidir. Üçüncü eşdeğer ilaç fiyatını %10 daha (toplamda-%60) düşürmelidir ve 3 ay sonra tüm eşdeğer ilaçlar ve referans ürün fiyatlarını bu düzeye (-%60) düşürmek zorundadır.
- Geri ödeme kategorisine bağlı fiyat düşüşü: -%60 (A kategorisi) veya -%54 (B kategorisi)
- Eşdeğer ilaç için zorunlu %60’lık fiyat indirimi ve aynı zamanda referans ilaç fiyatını %20 düşürmek zorundadır.
- Referans ürünün patent süresi sona ermeden önceki pazar hacmine bağlı zorunlu fiyat indirimleri.
- Bazı eşdeğer ilaçlar, geri ödeme başvurusu sırasında ek indirimler için pazarlığa tabi tutulur (zorunlu değildir).
- Referans ürünün fiyatı.
- Referans alınan ülkelerdeki en düşük fiyat. Sağlık sigortası fonlarının daha fazla fiyat indirimleri için pazarlık etmesi.
- Geri ödemesi yapılmıyorsa referans ürünün fiyatı, yapılmıyorsa referans ülkelerin ortalama fiyatı (Çekya, İtalya, Slovenya; yedek ülke olarak da Fransa ve İspanya).
- Referans ülkelerdeki fiyatlar, alternatiflerin fiyatları ve hasta kesintisi.
- Maksimum fiyat, harici referans fiyat üzerinden belirlenir. Geri ödeme amacıyla, bu fiyatın referans ürün fiyatından en az %50 düşük olması gerekir ancak bu %80’e kadar da çıkabilir.
- En düşük fiyatı oluşturan kriter temel alınarak fiyat belirlenir. Ya harici referans fiyat ya da referans ürün fiyatının %35 düşüğü kullanılır.
- Harici referans fiyat üzerinden ortalama fiyatın %30 altı.
- Harici referans fiyata (9 ülke) tabi tutulan referans ürün fiyatı.
- İnovasyon maliyeti dahil malların maliyeti, hastalar için yaratılan artı değer ve muhtemel hastalıkların önlenmesi gibi yollarla sağlık hizmeti maliyetlerindeki düşüş.

Çizelge 2.15. Avrupa’da ilaçların fiyatların düzenlenmesi eşdeğer-referans ilaca göre nasıl uygulandığı (Medicines for Europe, 2017)

Ülkeler	Avusturya	Belçika	Bulgaristan	Hrvatistan	Çekya	Danimarka	Finlandiya	Fransa	Almanya	Yunanistan	Macaristan	İrlanda	İtalya	Hollanda	Polonya	Portekiz	Romanya	Slovakya	Slovenya	İspanya	İsveç	İsviçre	Türkiye	Birleşik Krallık
Eşdeğer ilaçların geri ödemesine başvurmak için pazarlama ruhsatı gerekli midir?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır
Eşdeğer ilaçlar için referans fiyat geri ödeme sisteminiz var mı?	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır ¹	Evet	Evet	Hayır ²	Evet	Evet	Hayır
Evet ise referans grubu nasıl oluşturuluyor?																								
Etkin maddeye göre (ATC-5)		✓	✓	✓			✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓			✓	
Farmakolojik sınıfa göre (ATC-4)									✓					✓										
Terapötik sınıfa göre (ATC-3)				✓	✓						✓								✓					
Diğer															✓ ³									

(1) Eşdeğer ilaçlar için ekstra, ancak tüm referans veya geri ödeme grubu için.

(2) “Referans fiyat” ile ne kastedildiğine bağlıdır. Bazı kişiler perakende pazarına “ihale benzeri pazar” derken bazıları da en düşük fiyatın “referans fiyat” olduğunu söylemektedir. Tüm eczaneler en düşük fiyatlı ürünü dağıtmak zorundadır.

(3) Büyük gruplar

Çizelge 2.16. Avrupa’da geri ödemesi olan eşdeğer ilaçların fiyatlarının düzenlenmesi ve belirlenmesi (Medicines for Europe, 2017)

Ülkeler	Avusturya	Belçika	Bulgaristan	Hrvatistan	Çekya	Danimarka	Finlandiya	Fransa	Almanya	Yunanistan	Macaristan	İrlanda	İtalya	Hollanda	Polonya	Portekiz	Romanya	Slovakya	Slovenya	İspanya	İsveç	İsviçre	Türkiye	Birleşik Krallık
İlaçların ortalama fiyatı												✓		✓										
Eşdeğer ilaçların ortalama fiyatı								✓ ¹											✓					
En düşük fiyatlı ilaç			✓		✓ ²		✓				✓		✓ ³				✓ ⁴		✓				✓	
En düşük fiyatlı eşdeğer ilaç																								
Diğer		✓ ⁵		✓ ⁶			✓ ⁷		✓ ⁸		✓ ⁹				✓ ¹⁰	✓ ¹¹				✓ ¹²			✓	

- (1) En düşük fiyatlı eşdeğer ilaç temel alınır (= ortalama fiyat, çünkü eşdeğer ilaçlar için ortak tek bir fiyat vardır.
- (2) AB ülkelerindeki en düşük fiyat.
- (3) Aynı etkin madde, yitilik, doz formu ve ambalaj boyutu için pazardaki en düşük satış fiyatı
- (4) Çoğu gruplar için en düşük fiyatlı ilaç ancak bazı ulusal sağlık programlarında referans fiyat en düşük fiyatlı ilacın %120’sidir.
- (5) Eşdeğer ilaçların maksimum fiyatını temel alır (= referans ürüne göre fiyat indirimi: Kat. B ilaçlar için -%54 ve Kat. A için de -%60).
- (6) Son üç ayda pazar payı hacmi %5 olan en düşük fiyatlı ilacı temel alır.
- (7) Referans fiyatlar üç ayda bir belirlenir. Referans fiyat, üç aylık dönemin tamamı boyunca bulunabilen belirli bir alternatif ürün ve ambalaj boyutuna ait en düşük fiyattır. En düşük fiyatlı ilaç +1.50 Avro (40 Avro’nun üzerinde tutan ilaçlarda 2 Avro) fiyat koridorundaki tüm ilaçların geri ödemesi tam yapılır. Bu koridorun üzerindeki fark hasta tarafından ödenmek zorundadır. Şirketler fiyatlarını 2 haftada bir değiştirebilirler.
- (8) En düşük üçüncü fiyatlı eşdeğer ilaç temel alınır.
- (9) Pazar payı şartları.
- (10) Harici referans fiyat yoluyla diğer ülkelerdeki benzer stok kaleminin (doz, ambalaj, etkin madde) fiyatı.
- (11) Aynı etkin madde grubundan (homojen grup) en düşük fiyatlı beş ilacın ortalaması temel alınarak fiyata karar verilir. Fiyat 3 ayda bir gözden geçirilir.
- (12) Referans fiyat, referans grubundaki en düşük fiyatlı eşdeğer ilaçların düzeyinde belirlenir. Hastaların referans fiyat ile gerçek fiyat arasındaki farkı ödemelerine izin verilmez, bu da patent dışı kalmış referans ilaçlar dahil tüm ilaçlar için aynı düzeyde fiyatlandırma teşviki yaratır.
- (13) Etkin maddeye göre 15 grupta her grubun içindeki en düşük fiyattan geri ödeme yapılır. Diğer gruplardaki ürünlerde ise grup içindeki en düşük birim fiyatın %10’una kadar geri ödeme yapılır.

Çizelge 2.17. Avrupa’da eşdeğer ilaçlar için pozitif (geri ödemeli) ve/veya negatif (Geri ödemesiz) listeler ve uygulamalar (Medicines for Europe, 2017)

Ülkeler	Avusturya	Belçika	Bulgaristan	Hırvatistan	Çekya	Danimarka	Finlandiya	Fransa	Almanya	Yunanistan	Macaristan	İrlanda	İtalya	Hollanda	Polonya	Portekiz	Romanya	Slovakya	Slovenya	İspanya	İsveç	İsviçre	Türkiye	Birleşik Krallık
Pozitif liste	✓	✓	✓	✓				✓ ¹		✓	✓		✓		✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓ ²	
Negatif liste	✓ ³								✓	✓									✓		✓			✓ ⁴
Eşdeğer ilaçlar için hasta kesintisi var mı?	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet ⁵	Evet	Hayır ⁶	Evet	Evet	Evet	Hayır
Eşdeğer ilaçlarda hasta kesintisi var ise kesinti nedeni																								
Hastanın yıllık/aylık tüketimi																					✓			
Reçete/ambalaj başına sabit tutar	✓	✓										✓	✓											
İlaç maliyetinin yüzdesi (kısmi geri ödeme)		✓	✓ ⁷				✓	✓		✓	✓						✓	✓				✓ ⁷		
Referans fiyatın üzerindeki fark		✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓			✓	✓	✓		✓		✓			
Diğer						✓ ⁹			✓ ¹⁰												✓ ¹¹		✓ ¹²	

(1) Eşdeğer ilaçların “Répertoire” (Repertuvar) denilir.

(2) Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) eki Bedeli Ödenecek İlaçlar Listesi (Ek-4A) denilir.

(3) Özel olarak eşdeğer ilaçlar için değildir ancak geri ödemesi yapılmayan bir ürün kategorisi listesi vardır.

(4) Reçete edilemeyen ilaçların listelendiği bölgesel kodeksler.

(5) Referans gruplar kısmı ve tam geri ödenenler olarak bölünür.

(6) Hastaların referans fiyat ile gerçek fiyat arasındaki farkı ödemelerine izin verilmez. Bu durumda, yalnızca referans fiyat düzeyinde fiyatlandırılan ilaçların geri ödemesi yapılır. Sonuç olarak bunlar, patent dışı kalanlar dahil hemen hemen tüm ilaçlar olur.

(7) Genellikle eşdeğer ilaçlar yalnızca kısmen geri ödenir (%25-75) ancak son zamanlarda eşdeğer kardiyovasküler ilaçlar %100 ödenmektedir.

(8) Kesinti, söz konusu ilaç fiyatının %10-20’sidir.

(9) Hasta en düşük fiyatlı ilaç ile gerçek fiyat arasındaki farkı, eğer bu fiyat en düşük fiyatın %5’ini aşmışsa ödemek zorundadır.

(10) Perakende fiyatın %10’u (minimum 5 Avro, maksimum 10 Avro)

(11) Hasta, belirli bir düzeye kadar maliyeti %100’ünü, sonrasında %50, %25 ve %10’unu öder ve son olarak ürün geri ödeme sistemine girdiğinde ilacı ücretsiz alır. 12 aylık dönemden sonra bu sistem yeniden başlatılır. Ekim 2012’den bu yana eşdeğer alternatif vardır. Eczane en düşük fiyatlı ürünü alternatif olarak vermek zorundadır ve yalnızca en düşük fiyatlı ilacın geri ödemesi yapılmaktadır. Hasta daha yüksek fiyatlı bir ilacı isteyebilir ancak fiyat farkını ödemesi gerekmektedir (hasta ilaçları ücretsiz aldığı bir düzeye zaten ulaşmış olsa bile).

(12) Emekliler ilaç giderlerinin %10’unu çalışanlar ise %20’sini öderler. Bunun yanında, her reçete için tüm hastalar reçete edilen kutu sayısına bağlı olarak bir ücret öderler.

Çizelge 2.18. Eşdeğer ilaçlara yönelik dünya uygulamaları (OECD, 2018)

Ülke	Değer	Hacim	Veriler geri ödemesi yapılmayan ilaçları içermektedir	Veriler hastanelerde ve/veya eczanelerde hazırlanan ilaçları içermektedir
Avustralya	Eşdeğer markalara yönelik toplam maliyetin (yani devlet ve hasta harcaması) bir oranı.	Eşdeğer markalara ait toplam hazırlanmış reçetelerin bir oranı.	Hayır	Hayır
Avusturya	Veriler geri ödeme harcamalarını temel alır.	Veriler, hastalık fonları tarafından geri ödenen reçete edilmiş ambalaj sayısını yansıtmaktadır.	Veriler yalnızca yasal sağlık sigortası dahilindeki hastalık fonları tarafından geri ödenen ilaçları kapsar.	Hayır
Belçika	Geri ödeme yapılan pazar: Değerdeki pay, ilacın toplam değerine karşılık gelir. Eczane ve hastane pazarına yönelik veriler perakende sektörüne yönelik toptan fiyatlardır. KDV dahildir.	Hacimdeki pay, Tanımlanmış Günlük Doz üzerinden hesaplanır.	Evet (Eczane ve hastane pazarları için).	Evet (Eczane ve hastane pazarları toplamı için). <u>Geri ödeme yapılan pazar:</u> Veriler hem genel eczaneler hem de hastane eczanelerinden geri ödemeler temel alınarak hesaplanmıştır (hem yatarak hem de ayakta tedavi gören hastaları kapsar).
Kanada	<u>Toplam ilaç pazarı:</u> Üretici fiyatlarından satış değeri temelinde eşdeğer ürünlerin payı. <u>Genel eczane pazarı:</u> Kanada perakende eczanelerinden hazırlanan toplam reçetelerin tahmini dolar değeri (fiyat artışları ve hazırlama ücretleri dahil).	<u>Toplam ilaç pazarı:</u> Fiziksel adet hacmine dayalı olarak eşdeğerlerin payı. <u>Genel eczane pazarı:</u> Kanada perakende eczanelerinden hazırlanan tahmini adetlere dayalı olarak eşdeğerlerin payı.	-	Veriler perakende pazarı (hastane satışı hariç) ve reçeteye bağımlı ürünlerle sınırlıdır.
Şili	Değerdeki pay ayrıntılı fiyatlara karşılık gelir.	Satılan kutu sayısı.		Yalnızca genel eczaneler (toplam ilaç pazarı ile ilgili veri bulunmamaktadır).
Çekya	Veriler, KDV ve perakende kar haddi dahil olmak üzere maksimum perakende fiyatlar üzerinden dağıtılmış eşdeğer ilaçların değerini ifade eder.	Tanımlanmış günlük dozlar	-	
Danimarka	İlaç şirketlerinin cirosu.	Tanımlanmış günlük dozlar	-	İlaç satışları hem birincil sektörü hem de hastaneleri kapsar.

Çizelge 2.18. (devam) Eşdeğer ilaçlara yönelik dünya uygulamaları (OECD, 2018)

Ülke	Değer	Hacim	Veriler geri ödemesi yapılmayan ilaçları içermektedir	Veriler hastanelerde ve/veya eczanelerde hazırlanan ilaçları içermektedir
Estonya	Toptan fiyatlar. KDV dahil değildir.	Paket sayısı	Geri ödemeli ilaç pazarı payını eşdeğer ilaç pazarının geri kalanından ayırt etmek olanaksızdır.	Veriler, toptancılardan genel eczanelere ve hastane eczanelerine ve diğer kurumlara toptan fiyatlardan satışları kapsar, buna üreticinin fiyatı ve toptancının kar oranı dahildir. KDV dahil değildir. Hastane eczaneleri hastanelere ilaç tedarik ederler, bu nedenle hastanelere doğrudan satış yoktur ve veriler pazarın %100'ünü kapsar.
Finlandiya	Toptan fiyatlar. KDV dahil değildir.	-	Evet	-
Fransa	Üretici fiyatları. Perakende fiyatlar dahil değildir. KDV dahil değildir.	Paket sayısı	-	Evet (Eşdeğer ilaçların genel eczanelere satışları hastanelere satışlara dahil edilir).
Almanya	Veriler, tüm ilaç satışlarının bir yüzdesi olarak yasal sağlık sigortası gideri şeklinde reçete edilen eşdeğer ilaçların satışlarıdır.	Tanımlanmış günlük doz/Alman Yasal Sağlık Sigortasından sigortalı 1000 kişi/gün.	Hayır	Hayır
Yunanistan	-	-	Hayır	Veriler yalnızca kamu hastanelerine aittir (özel klinikler dahil değildir).
Macaristan	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır
İzlanda	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır
İrlanda	Veriler, Sağlık Hizmetleri Yönetimi ile Genel Tıbbi Hizmet Sözleşmesi yapmış Birinci Basamak Tedavi Yüklenicilerine, Halk Sağlığı Birinci Basamak Tedavi Geri Ödeme Planları altında geri ödemesi yapılan tüm ürünlerin değerini temsil eder.	-	Hayır	Hayır, ancak hastanede başlatılan ilaçların önemli bir bölümü İrlanda verilerinde Yüksek Teknoloji İlaç Planları altında bulunmaktadır.
İtalya	Perakende segmentindeki değer, tüm ödeyenler tarafından (Üçüncü taraflar ve tüketiciler) KDV dahil olarak ilaçlar için ödenen tutarı temsil eder. Hastane ilaç pazarının değeri fabrika çıkış fiyatlarını temel alır ve indirimleri ya da ihale sonuçlarını içermez.	Tanımlanmış günlük dozlar	-	2011'den bugüne, veriler geri ödemesi yapılmayan ilaçları ve reçetesiz ürünleri içermez. Veriler geri ödemesi yapılmayan ilaçları ve 2010 yılına kadar reçetesiz ürünleri içermektedir.

Çizelge 2.18. (devam) Eşdeğer ilaçlara yönelik dünya uygulamaları (OECD, 2018)

Ülke	Değer	Hacim	Veriler geri ödemesi yapılmayan ilaçları içermektedir	Veriler hastanelerde ve/veya eczanelerde hazırlanan ilaçları içermektedir
İsrail	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır
Japonya	İlaç fiyatı, perakende fiyat temel alınır.	Veriler, Ulusal Sağlık Sigortası ilaç fiyatlarında tanımlanan standart birimleri temel alır.	-	-
Kore	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır
Letonya	Veriler, ilaçların toptancılar tarafından Avro cinsinden satış tutarını (Eczanelere veya Tıbbi Sağlık Kurumlarına) temsil eder (KDV dahildir).	Veriler toptancılar tarafından satılan paket sayısı ile ifade edilir.		“Hastane ilaç pazarı” her tür Tıbbi Sağlık Kurumuna satışları içerir.
Lüksemburg			Veriler şunları içermez: -Hastanelerdeki farmasötik ilaçlar; - Ulusal bölge dışında hastalık sigortası tarafından kapsama alınan farmasötik ilaçlar; -Genel hastalık sigortası rejimi kapsamına girmeyen kişiler tarafından tüketilen farmasötik ilaçlar; -Reçetesiz satın alınan farmasötik ilaçlar.	
Meksika	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır
Hollanda	-	-	-	-
Yeni Zelanda	Gizli indirimler uygulanmazdan önce Mal ve Hizmet Vergisi hariç finansöre (yani, Yeni Zelanda'nın mevcut 20 Bölge Sağlık Kurulu) maliyet.	Reçetelenen kalem sayısı.	Hayır	Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), Hastane veya Toplam Pazar paylarını vermeye yeterli mevcut veriye sahip değil.
Polonya	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır
Norveç	Eczane satış fiyatları.	Tanımlanmış günlük dozlar	-	-

Çizelge 2.18. (devam) Eşdeğer ilaçlara yönelik dünya uygulamaları (OECD, 2018)

Ülke	Değer	Hacim	Veriler geri ödemesi yapılmayan ilaçları içermektedir	Veriler hastanelerde ve/veya eczanelerde hazırlanan ilaçları içermektedir
Portekiz	Eczane çıkış fiyatı.	Tanımlanmış günlük dozlar	-	-
Slovak Cumhuriyeti	İlaç şirketlerinin geri ödemeli ilaçlar hariç fabrika çıkış fiyatlarından cirosu. 2016'dan bu yana bu değer vatandaşlar tarafından yapılan gerçek, adil ödemelerin yanı sıra hastalardan kesintiler dahil kamusal sağlık sigortası kapsamını temsil eder.	Paket/kutu sayısı. 2016'dan günümüze tanımlanmış günlük dozlar.	Evet	Evet
Slovenya	Perakende değeri, KDV dahildir.	-	Evet	Hayır
İspanya	Brüt perakende fiyat	Paket sayısı	Hayır	Hayır
İsveç	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır	Veri bulunmamaktadır
İsviçre	İsviçre Federal Halk Sağlığı Dairesi tarafından tespit edilen maksimum perakende fiyat ile tahmin edilen geri ödemeli ilaçların satışları (KDV dahildir). Önerilen perakende fiyatlar ile tahmin edilen geri ödemesi yapılmayan ilaçların satışları. Bu değer, tüketiciler ve üçüncü taraf ödeyenler tarafından yaklaşık olarak ödenen tutar olarak kabul edilebilir.	-	Evet	Yalnızca genel eczaneler. Hastanelerdeki satışlar hariç tutulmuştur. (Hastane ilaç pazarına yönelik hiç veri bulunmamaktadır (ayakta tedavi gören hasta ve yatan hasta). Bu nedenle, ilaç pazarı eczanelerden ve eşdeğer ürün hazırlayan hekimlerden oluşan genel eczane pazarına eşittir).
Türkiye	Eşdeğer ilaçların payı, toptancılardan genel eczanelere ve hastanelere satışlarda üretici fiyatlarından satış değerini temel alır.	Paket sayısı.	Evet	Genel eczaneler ve hastaneler.
Birleşik Krallık	Net İçerik Maliyeti bir ilacın temel maliyetidir. İndirimler, dağıtım maliyetleri, harçlar veya reçete ücretlerinden gelirler dikkate alınmaz.	Tanımlanmış Günlük Dozlar	-	Yalnızca genel eczaneler.
Amerika Birleşik Devletleri			-	Bağımsız ve zincir eczaneler, market eczaneleri ve posta ile siparişin yanı sıra uzun dönemli sağlık bakım hizmetleri dahil perakende eczaneler aracılığıyla dağıtılan reçeteler.

2.11. Biyoeşdeğerlik Çalışmalarından Vazgeçilebilir mi?

Biyoeşdeğerlik, farmasötik olarak eşdeğerlik gösteren veya birbirinin farmasötik alternatifi olan aynı etkin maddeyi içeren iki beşeri tıbbi ürünün aynı molar dozda uygulanmasından sonra biyoyararlanımlarının (hız ve miktar) önceden belirlenmiş kabul edilebilir sınırlar içinde olması durumunu ifade etmektedir. Eşdeğer ürün ve referans ürün AUC ve C_{max} açısından benzer olmalıdır.

Ülkemizde BY/BE çalışmaları yürürlükte olan 27 Mayıs 1994 tarih ve 21942 sayılı “Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” ilkelerine uygun olarak değerlendirilmektedir. Şu an için hazırlanan “Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Kılavuzu” ise otorite onayındadır. Günümüzdeki BY/BE değerlendirmeleri 2010 yılında çıkan EMA kılavuzu başta olmak üzere FDA ve WHO gibi sağlık otoritelerinin kılavuz, düzenleme ve tavsiye kararları açısından değerlendirilmektedir (EMA, 2010; TİTCK, 1994; FDA, 2017).

Etik kurallar ve insan sağlığı yönü, yüksek maliyet, uzun süreli çalışmalar ve yeni eşdeğer ilaçların biyofarmasötik değerlendirmelerle daha hızlı piyasaya çıkmasına bağlı olarak sağlık harcamalarının azaltılması gibi nedenlerle biyoeşdeğerlik çalışmalarının azaltılması sözkonusudur. Bu nedenle biyoeşdeğerlik çalışmaları yerine biyomuafiyet kavramı önem kazanmıştır. Burada, in vivo biyoeşdeğerlik çalışmalarının in vitro biyofarmasötik değerlendirmelerle yer değiştirmesi sözkonusudur.

2.12. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS)

BCS, Amidon ve diğerleri (1995) tarafından ilaçların spesifik özellikleri temel alınarak geliştirilen bir sistemdir. Bu sistem FDA ile ortak gerçekleştirilen 20 yıllık bir çalışmanın sonucu ortaya çıkmıştır (Shah ve Amidon, 2014). Biyoeşdeğerliğin araştırılmasında çözünme hızı yöntemleri, kalite kontrol analizlerinde yaygın olarak kullanılmakta olduğundan sınıflandırma sisteminin faktörlerinden birinin çözünürlük ve çözünme hızı yanında permeabilite değerlendirmeleridir. Absorpsiyonun hesaplanmasında bağırsak membran permeabilitesinin önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu doğrultuda oral katı dozaj şeklindeki ilaçların çözünürlük, permeabilite ve çözünme kriterleri temel alınarak BCS oluşturulmuştur (Amidon ve diğerleri, 1995). Bu sistem

ilaçların çözünme özellikleri ile etkin maddenin çözünürlük ve permeabilite özelliklerine dayanan bilimsel bir yaklaşımdır. Hızlı salımlı (immediate release, IR) katı oral dozaj şekillerini kapsar. Salım özelliği değiştirilmiş ilaçlar için uygun bir sınıflandırma sistemi değildir. Bu sistem ile çözünürlük ve permeabilite ölçümlerinden yola çıkılarak ilaçların in vivo davranışları öngörülebilmektedir. Bu sayede bazı koşullarda eşdeğer ilaçlar için in vivo biyoeşdeğerlik çalışmaları yerine in vitro çalışmalar gerçekleştirilmesi yeterli olabilmektedir (Sarısaltık-Yaşın ve Teksin, 2018). Bu sisteme göre ilaçlar dört sınıfa ayrılmaktadır (Çizelge 2.19).

Çizelge 2.19. BCS'ye göre değerlendirme (Amidon ve diğerleri, 1995)

	Yüksek Çözünürlük	Düşük Çözünürlük
Yüksek Permeabilite	Sınıf 1 (Hızlı çözünme)	Sınıf 2
Düşük Permeabilite	Sınıf 3	Sınıf 4

2.12.1. BCS Sınıf 1

Sınıf 1 ilaçlar, çözünürlüğü yüksek, hızlı çözünen ve permeabilitesi yüksek ilaçlardır. Bu sınıftaki ilaçların emiliminde hız sınırlayıcı basamak çözünmedir veya ilaç çok hızlı çözünme gösteriyorsa hız sınırlayıcı basamak mide boşalmasıdır. Bu durumda çözünme profilleri iyi tanımlanmalı ve tekrarlanabilir olmalıdır. Yüksek çözünürlük ve yüksek permeabiliteye sahip bu ilaçlar, gastrointestinal kanal'da yüksek oranda ve eliminasyon hızından daha yüksek bir hızla emilirler. Emilim hızlarını sınırlayan basamak ilacın çözünmesidir ve çözünmenin çok hızlı olması durumunda da gastrik boşalma hızı, hız belirleyici adım olur. Bu gruptaki ilaçlar birtakım gereklilikleri sağladığı takdirde in vivo biyoeşdeğerlik çalışmalarından muaf tutulabilmektedir. Buna göre:

- İlaç gastrointestinal kanalda dayanıklı olmalı,
- Formülasyonda kullanılan diğer yardımcı maddeler ilacın emilim hızı ve miktarını etkilememeli,
- İlacın terapötik indeksi dar olmamalı,
- İlacın emilimi ağızda gerçekleşmemeli,
- Lineer farmakokinetik göstermeli,

- Biyomuafiyet sadece hızlı salımlı katı oral dozaj şekilleri için geçerlidir.

Bu koşullar sağlandığında ilaç adeta bir oral çözelti gibi düşünülür. İki ilacın biyoeşdeğerliğinin saptanması için in vivo çalışmaya gerek duyulmadan in vitro çözünme hızı profilleri karşılaştırılır. Elde edilen çözünme hızı profilleri, kandaki derişim-zaman profillerinin yerini tutar ve test ve referans ilacın biyoeşdeğerlik durumu in vitro testlerle belirlenir (Sarısaltık ve Teksin, 2012).

2.12.2. BCS Sınıf 2

Sınıf 2 ilaçlar, Düşük çözünürlük ve yüksek permeabiliteye sahip ilaçlardır. Bu ilaçların biyoyararlanımı in vitrodaki çözünme olayı tarafından sınırlandırılmaktadır. Yani, ilaçların emiliminde hız sınırlayıcı adım ilacın çözünmesidir. Sınıf 2 ilaçlar ile ilgili emilim, Sınıf 1'den genellikle daha yavaştır. Çözünme profilleri, farklı pH'larda ve en az 4-6 nokta ile tanımlanmalıdır. İyi tasarlanmış in vitro koşullar sağlanarak in vitro in vivo korelasyon kurulabilir (Sarısaltık ve Teksin, 2012).

2.12.3. BCS Sınıf 3

Sınıf 3 ilaçlar, yüksek çözünürlük ve düşük permeabilite gösterir. Bu ilaçların absorpsiyonları genellikle formülasyondan bağımsızdır. Eğer Sınıf 3 ilaçlar için çözünme tüm fizyolojik pH'larda çok hızlıysa (15 dakika içinde %85 veya daha fazla çözünme) in vivo ortamda oral çözelti gibi davranırlar. Oral çözeltiler ise genellikle in vivo biyoeşdeğerlik çalışmalarından muafırlar. Ancak gastrointestinal geçiş (şeker alkoller gibi) veya ilaç emilimini (yüzey etkin maddeler gibi) etkileyen bir takım yardımcı maddeler bulunmaktadır. Sınıf 3 ilaçlar, formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler ile etkileşme özelliklerine göre iki gruba ayrılabilirler (Blume ve Schug, 1999). Sınıf 3a ilaçlar yüksek çözünürlük, düşük permeabilite gösterir. Bu ilaçların çözünmeleri hızlı olup emilimleri yardımcı maddelerden etkilenmez. Sınıf 3b ilaçlar ise yüksek çözünürlük, düşük permeabiliteye sahiptir ancak emilimleri yardımcı maddelerden etkilenmektedir. Sınıf 3a ilaçların çok hızlı çözünmesi halinde in vivo biyoeşdeğerlik çalışmalarından muaf tutulabilmektedir (EMA, 2010).

Birçok yardımcı maddenin permeabilite üzerinde etkili olmadığı belirlenmiş olmasına rağmen az sayıda da olsa permeabiliteyi etkileyebilecek yardımcı madde bulunmaktadır. Örneğin sodyum lauril sülfat ilaçların permeabilitesini etkilemezken; Tween 80, furosemid, simetidin ve hidroklorotiyazid gibi maddelerin permeabilitesini artırdığı bilinmektedir. Bu durumda, biyoeşdeğerlik çalışmalarında referans ürün ile aynı veya permeabilite üzerine etkisi bulunmadığı bilinen yardımcı maddelerin kullanılması ile Sınıf 3 ilaçlar için biyomuafiyet uygulanabilir. (Sarısaltık ve Teksin, 2012).

2.12.4. BCS Sınıf 4

Sınıf 4 ilaçlar, düşük çözünürlük ve düşük permeabiliteye sahip ilaçlardır. Bu ilaçların hem çözünmesi hem de emilmesi sorunludur. Bu bileşikler, yetersiz biyoyararlanımları nedeniyle intestinal mukozadan emilemezler. Düşük çözünürlük ve permeabilite özelliklerinden dolayı en sorunlu ilaç grubudur.

Yapılan değerlendirmelere göre; Kasım ve diğerleri (2004) WHO'nun 123 oral hızlı salımlı ilaç şeklini BCS'ye göre sınıflandırdıklarında, %23,6 sınıf 1, %17,1 sınıf 2, %31,7 sınıf 3 ve %10,6'sının sınıf 4'te yer aldığını belirtmiştir. Lindenberg ve diğerleri (2004) ise 130 hızlı salımlı katı ilaç formunu incelemiş ve 61 tanesini kesin olarak sınıflandırabilmiştir. Geri kalan ilaçların BCS sınıfı yaklaşık olarak belirlenmiş veya veri eksikliğinden kaynaklı olarak belirlenememiştir. Kesin olarak sınıflandırılan 61 ilacın 21'i (%84) sınıf 1, 10'u (%17) sınıf 2, 24'ü (%39) sınıf 3 ve 6'sı (%10) sınıf 4'te yer almaktadır.

2.13. BCS Alt Sınıflandırma

BCS Sınıf 2 ve Sınıf 4 ilaçların in vitro çözünürlükleri ve in vivo lümenal çözünme davranışları; asidik ve bazik yapı, formülasyon faktörleri ve in vivo lümenal çevreden dolayı oldukça değişkendir. Bu faktörler nedeni ile BCS Sınıf 1 ve Sınıf 3 için geçerli biyomuafiyet durumları, Sınıf 2 ve BCS Sınıf 4 ilaçların BCS değerlendirilmesinde geçerli değildir. BCS Sınıf 2 ve Sınıf 4 etkin madde/ilâç özellikleri ile Sınıf 2 ve Sınıf 4 ilaçlar için alt sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Burada fizyolojik pH aralığındaki ($pH < 7.5$) ilacın asidik (a), bazik (b) veya nötral (c) özelliklerine bağlı olarak a (ibuprofen,

ketoprofen), b (karvedilol, ketakonazol) ve c (fenofibrat ve danazol) olmak üzere alt sınıflara ayrılması önerilir (Çizelge 2.20) (Tsume ve diğerleri, 2014).

Çizelge 2.20. BCS alt sınıflandırması (Tsume ve diğerleri, 2014)

BCS alt sınıflandırması	pH 2,0'deki çözünürlük	pH 6,5'daki çözünürlük	Permeabilite
1	Yüksek	Yüksek	Yüksek
2a^a	Düşük	Yüksek	Yüksek
2b ^b	Yüksek	Düşük	Yüksek
2c ^c	Düşük	Düşük	Yüksek
3	Yüksek	Yüksek	Düşük
4a ^a	Düşük	Yüksek	Düşük
4b ^b	Yüksek	Düşük	Düşük
4c ^c	Düşük	Düşük	Düşük

^a asidik, ^b bazik ve ^c nötral

2.13.1. BCS Sınıf 2a

Sınıf 2a ilaçlar, açlık ve gastrik pH'da çözünmeyen ancak intestinal pH'da çözünen tipik olarak pKa'sı 4 ile 5 arasında olan ($pK_a \leq 5.0$) karboksilik asitlerdir. Flurbiprofen, ketoprofen, naproksen, rifampisin ve karbamazepin gibi pek çok BCS Sınıf 2a ilacın pH koşullarında düşük çözünürlüklü olmasına rağmen iyi oral absorpsiyon gösterdiği bilinmektedir. pH 2,0'da düşük çözünürlük, pH 6,5'da yüksek çözünürlük gösteren ve permeabilitesi yüksektir (Tsume ve diğerleri, 2014). Bu yaklaşım WHO'nun kılavuzlarında ve FIP'in biyomuafiyet değerlendirilmelerinde öneri olarak yer almakla birlikte henüz FDA ve EMA yasal düzenlemelerine girememiştir. WHO tarafından Sınıf 2a ilaçların biyomuafiyeti kabul edilmiştir (Çizelge 2.20).

2.14. BCS Temelli Biyomuafiyetin Gelişimi

BCS-temelli biyomuafiyet başta ABD ve AB olmak üzere dünyadaki çoğu sağlık otoritesi tarafından kabul edilmiştir. Aşağıda çeşitli sağlık otoritelerinin biyomuafiyet kriterlerine değinilmiştir.

2.14.1. FDA – Hızlı-salımlı oral katı dozaj formları için BY ve BE çalışmalarından BCS temelli muafiyet

FDA'ya biyomuafiyet kriterleri aşağıdaki şekilde belirtilmiştir (FDA 2017):

Etkin maddenin çözünürlüğü

BCS kapsamında çözünürlük kriteri oluşturulurken mide bağırsak kanalının fizyolojik pH değerleri (pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8) dikkate alınmıştır.

BCS kapsamında FDA'da kabul gören çözünürlük kriterine göre, IR ilacın piyasadaki en yüksek dozu 37°C'de, pH 1,0-6,8 aralığında, 250 mL veya daha az miktardaki ortamda çözünebiliyorsa ilaç yüksek çözünürlük gösterir.

İlacın çözünürlük ve çözünme özellikleri incelenirken sıklıkla yararlanılan parametre doz numarasıdır. Bu parametrenin eşitliği aşağıda verilmiştir. Doz numarası (D_0) değerinin 1'den küçük olduğu bileşikler yüksek çözünürlük göstermektedir.

$$D_0 = \frac{Doz/V_0}{C_s} \quad (2.5)$$

D_0 : Doz numarası

Doz: En yüksek doz (mg)

C_s : Çözünürlük (mg.mL^{-1})

V_0 : 250 mL (ABD, İngiltere ve İspanya kılavuzlarına göre)

V_0 : 150 mL (Japonya kılavuzlarına göre)

Bitmiş ürünün içerdiği maksimum etkin madde miktarı, en fazla 250 mL ortamda pH 1,0-6,8 aralığında tamamen çözünüyorsa ilacın çözünürlüğü yüksektir. Çözünürlüğün belirlenmesi amacıyla en çok şişe çalkalama (shake flask) yöntemi tercih edilmektedir. Fakat ilacın dengedeki çözünürlüğünün hesaplanmasında kullanılan asit-baz titrasyonu gibi metodlar da uygulanabilmektedir. İlacın pH-çözünürlük profilini tanımlayacak sayıda farklı pH koşullarında çözünürlük çalışması yapılması gerekmektedir. Bu amaçla ilacın iyonizasyon sabiti (pK_a) temel alınır. Örneğin, pK_a değeri 3-5 arasında olan bir ilaç için çözünürlük çalışmaları $\text{pH} = pK_a$, $\text{pH} = pK_a + 1$, $\text{pH} = pK_a - 1$ ve $\text{pH} = 1$ ve 7,5'ta yapılmalıdır.

Etkin maddenin intestinal permeabilitesi

Etkin maddenin permeabilitesi dolaylı olarak emilme oranına bağlıdır. FDA ilacın yüksek permeabilite göstermesini %85'ten fazla permeabilite ile tanımlar. Permeabilitenin EMA'da istenildiği gibi sistemik biyoyararlanım çalışması ile değil, dolaylı absorpsiyon oranının ölçülmesi ile hesaplanmasını tavsiye etmektedir. Dolaylı absorpsiyon kesrinin ölçümü, kütle transfer oranı hesaplanması, in situ hayvan ve in vitro epitelyal hücre kültürü yöntemleri ile sağlanabilmektedir.

Permeabilite ve ilacın emilen oranı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sonucu bir etkin maddenin permeabilite değerinin 2'nin üzerinde olması durumunda tam bir emilimin beklenebileceği belirtmektedir.

Dozaj şeklinin çözünmesi

Fizyolojik değerler göz önüne alınarak in vitro çözünme hızı ortamı için pH 1,2 – 6,8 aralığı tercih edilmiştir. Sepet metodu (USP cihaz I) ile 100 rpm veya palet yöntemi (USP cihaz II) ile 50 rpm veya 75 rpm dönüş hızında, maksimum 500 mL hacimde, 0,1 N HCl veya Amerika Farmakopesi'nde (USP) belirtilen enzimsiz yapay mide sıvısı, pH 4,5 asetat tamponu ve pH 6,8 fosfat tamponu veya USP'de belirtilen enzimsiz yapay bağırsak sıvısı ortamlarında 30 dk'da %85 veya daha fazla oranda çözünüyorsa ilaç hızlı çözünme özelliğine sahiptir. Eğer %85'i 15 dakika içerisinde çözünüyorsa ilacın çok hızlı çözünme gösterdiği belirtilir. Örnek alma aralıkları için 10, 15, 20, 30 ve 45. dakikalar önerilmektedir.

Çözünme testlerinde enzim içermeyen çözünme ortamları tercih edilmektedir. Fakat kapsül veya jelatinle kaplanmış tabletlerde enzim içeren farmakope ortamları da tercih edilebilir.

Kapsüllerin çözünmesi saptanırken çoğunlukla sepet; tabletler için ise palet yöntemi kullanılır. Fakat tabletler çözünme beherinin altına yapışmak suretiyle testin uygulanmasını zorlaştırıyorsa tabletlerde de sepet kullanılabilir.

Biyomuafiyet için en az 12 adet dozaj şekli ile belirli aralıklarda (10, 15, 20 ve 30 dk gibi) alınan numuneler ile çözünme testi gerçekleştirilmelidir. Profillerin karşılaştırılmasında f_2 benzerlik faktöründen yararlanılmaktadır (Eşitlik 2.6).

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=r} [\bar{R}_{(t)} + \bar{T}_{(t)}]^2}{n}}} \right] \quad (2.6)$$

n: Numune alınan noktaların sayısı

$R_{(t)}$: Referans için ortalama çözünen ilaç yüzdesi

$T_{(t)}$: Test için ortalama çözünen ilaç yüzdesi

Varyasyon katsayısı ilk noktalarda %20'den diğer numune alma zamanlarında ise %10'dan fazla olmamalıdır. İki çözünme profilinin benzer olduğu kararına varılması için f_2 'nin 50 veya daha fazla olması gerekmektedir. Fakat 15 dk içinde ilacın %85'inin çözündüğü durumlarda profiller f_2 değeri hesaplanmaksızın benzer kabul edilir.

FDA'ya göre Sınıf 1 ilaçların yanısıra Sınıf 3 ilaçlar da çok hızlı çözünüyor (15 dakikada minimum %85) ve aşağıda verilen yardımcı madde şartlarını karşılıyorsa in vivo biyoeşdeğerlikten muafiyet alabilmektedir.

Yardımcı maddeler

Yüzey aktif bazı maddelerin (tween 80 gibi) ve bazı şeker alkollerinin (mannitol, sorbitol gibi) biyoyararlanımı etkilediği kanıtlandığı için formülasyonlarda bu eksipiyenlerin kullanılması biyomuafiyette sorun teşkil edebilmektedir. Bu nedenle formülasyonlar ilacın biyoyararlanımını etkileyecek yardımcı maddeler içermemelidir. Formülasyonu oluşturan eksipiyenler FDA güvenli olarak tanımlanan yardımcı maddeler listesinde bulunmalıdır. Sınıf 1 ilaçlar için formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin miktarları kullanım amacına uygun limitlerde seçilmelidir. Sınıf 3 ilaçlarda ise test ve referansta kullanılan yardımcı maddeler kalitatif açıdan aynı kantitatif açıdan ise çok benzer (ölçek büyütme veya başvuru sonrası seviye 1 ve 2 benzeri değişiklik) olmalıdır. Şayet formülasyonda

FDA'nın onayladığı yardımcı maddeler dışında bir eksojen kullanılıyorsa sağlık otoritesi bu maddenin ilacın absorpsiyonunu etkilemediğine dair ek çalışma talep edebilmektedir.

Sınıf 1 ilaçların biyoyararlanımı için formülasyonda emilimi etkileyebilecek bir yardımcı madde kullanılmamalıdır. Sınıf 3 ilaçlarda ise test ve referansta kullanılan yardımcı maddeler kalitatif olarak aynı kantitatif olarak ise çok benzer olmalıdır. Kantitatif olarak çok benzer olması aşağıdaki farklılıklara izin vermektedir:

- Yardımcı maddenin teknik kalitesindeki değişiklikler
- Toplam formülasyonun aşağıda belirtilen yüzdesine (a/a) eşit veya daha az orandaki değişiklikler
 - Dolgu maddesi ($\pm$ %10)
 - Dağıtıcı, nişasta ($\pm$ %6)
 - Dağıtıcı, diğer ($\pm$ %2)
 - Bağlayıcı ($\pm$ %1)
 - Lubrikan, kalsiyum veya magnezyum stearat ($\pm$ %0,5)
 - Lubrikan, diğer ($\pm$ %2)
 - Glidan, talk ($\pm$ %2)
 - Glidan, diğer ($\pm$ %0,2)
 - Film kaplama ($\pm$ %2)

Tüm yardımcı maddelerdeki toplam değişiklik %10'u aşmamalıdır.

Ön ilaç

Ön ilaçlar, bazı durumlarda ana bileşiğe dönüşmelerini takiben bağırsaktan permeasyona uğrayabilmektedir. Bu durumda ön ilacın permeabilitesi ölçülmelidir. Ancak ön ilacın aktif ilaca dönüşmesi permeabilite aşamasından önce gerçekleşiyorsa aktif metabolitin permeabilitesi hesaplanmalıdır. Her iki bileşiğin de çözünmesi ve pH-çözünürlük değerlendirilmeleri istenebilmektedir.

Biyoyararlanımın geçerli olmadığı durumlar

Dar terapötik indekse sahip ilaçlar ve emilimi ağız boşluğunda gerçekleşen ilaçlar için diğer tüm şartlar sağlansa bile biyoyararlanım geçerli değildir.

Biyomuafiyet koşulları, etkinlik-güvenlik çalışmaları gerçekleştirilen yeni ilaç başvurularının biyoyararlanım çalışmalarından muafiyetini, eşdeğer ilaçların biyoeşdeğerlik çalışmalarından muaf olmasını ve onay sonrası bazı varyasyon başvurularını kapsamaktadır. Biyomuafiyet başvuru dosyasında ilacın yüksek çözünürlük gösterdiğine dair çalışmalar, yüksek permeabilite gösterdiğine ilişkin veriler, referansla benzerliği gösterilen çözünme hızı profilleri ve imalatla kullanılan yardımcı maddelerin miktarı ve fonksiyonları bulunmalıdır.

2.14.2. EMA – BE'nin araştırılması hakkında kılavuz

BCS'ye dayanan muafiyet EMA kılavuzunun Ek 3'ünde tanımlanmıştır (EMA, 2010). İn vivo biyoeşdeğerlik çalışmalarından muaf tutulması için bir ilacın risk analizi iyice yapılmış olmalıdır. Buna göre etkin madde terapötik hata veya advers reaksiyon riski ve biyoeşdeğer çıkmama riski değerlendirilmektedir. Terapötik hata veya advers reaksiyon riskinde kritik plazma konsantrasyonu riski gibi özel uyarılar ve önlemlerden söz edilmektedir. Biyoeşdeğer çıkmama riskinde ise etkin maddenin biyoyararlanım problemi veya biyoeşdeğer çıkmadığına dair kanıt bulunması değerlendirilmektedir.

Çözünürlük

İlacın tedavide kullanılan en yüksek tek dozu (yani en yüksek tedavini dozu) 250 mL veya daha az hacimdeki ortamda pH 1,0-6,8 aralığında tamamen çözünüyorsa, ilacın çözünürlüğü yüksek kabul edilmektedir.

Emilim (Permeabilite)

EMA'ya göre ilacın in vivo biyoeşdeğerlikten muaf kabul edilmesi için insanda tamamen emildiği kanıtlanmalıdır. Emilim hemen her zaman yüksek permeabiliteyle gösterilebilir. Ancak EMA ilacın permeabilitesinin yüksek kabul edilmesi için en az %85 oranda emildiğinin kanıtlanmasını istemektedir. Bu amaçla mutlak biyoyararlanım veya kütle-denge çalışmalarını referans almaktadır. İn vitro hücre kültürü veya in situ hayvan çalışmaları kabul edilmemektedir.

Çözünme hızı

Biyomuafiyet için dozaj formunun çözünme çalışmaları 50 rpm hızda palet yöntemiyle veya 100 rpm’de sepet yöntemiyle gerçekleştirilir. Çözünme çalışmasında pH 1 veya pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8 kullanılması önerilmektedir. Eğer dozaj formu jelatin içeriyorsa enzim içeren ortamlar tercih edilebilir. Hızlı çözünme (en az %85/30 dk) ve çok hızlı çözünme (en az %85/15 dk) kriterleri FDA ile aynıdır.

EMA da FDA gibi Sınıf 3 ilaçlar için 15 dakikada en az %85 çözünmesi halinde biyomuafiyeti desteklemektedir. Uygunsuz biyomuafiyet kararının önüne geçilmesi amacıyla daha katı bir risk değerlendirmesi (bölgeye özgü emilim, potansiyel taşıyıcı etkisi, taşıyıcı proteinlerle emilim bölgesinde etkileşim riski, yardımcı madde bileşimi, ekspiyan seçimi ve tedavi riskleri gibi) istenmektedir.

Yardımcı maddeler

Formülasyonu oluşturan yardımcı maddeler iyi bilinen ve sıklıkla kullanılan ekspiyanlar olmalıdır. Emilimi etkileme potansiyeli olan yardımcı maddelerin mide bağırsak motilitesi üzerine etkisi, etkin madde ile kompleks oluşturma potansiyeli, permeabilite ve membran taşıyıcıları ile etkileşim özellikleri çok iyi tanımlanmalıdır. İlacın emilimini etkileme riski olan yüzey aktif bileşikler, mannitol, sorbitol gibi ekspiyanların test ve referans üründe kalitatif ve kantitatif olarak aynı olması gerektiği belirtilmiştir.

Üretim

İlacın imalat yöntemi detaylı şekilde raporlanmalı ve etkin maddeye ait polimorfizm, kristal yapı ve partikül boyutu gibi kritik özellikleri iyi tanımlanmalıdır.

Biyomuafiyetin, ilacı oluşturan her maddenin ayrı ayrı biyomuafiyet koşullarını sağlaması durumunda sabit dozlu kombinasyonlar için de uygulanabileceği belirtilmiştir.

2.14.3. WHO biyomuafiyet kriterleri

WHO'nun biyomuafiyet kriterleri ve önerileri yönetmeliğin Ek 8'inde Farmasötik preparatların spesifikasyonları için uzman komite raporu / IR katı dozaj formları için in vivo biyoeşdeğerlikten muafiyet kriterleri için önerileri şeklinde tanımlanmıştır.

Çözünürlük

WHO yüksek çözünürlük ölçütünü ilacın en yüksek tedavi dozu en fazla 250 mL hacimdeki pH 1,2-6,8 tamponlarında çözünebilmesi olarak tanımlamıştır. FDA çözünürlüğün değerlendirilmesinde ilacın en yüksek piyasa preparatındaki miktarını (highest strength) dikkate alırken; WHO ve EMA en yüksek tedavi dozu (highest dose) dikkate alınmaktadır.

Çözünme

Hızlı çözünme hızı kriteri benzer olup cihazın önerilen dönüş hızı sepet yöntemi için 100 rpm, palet yönteminde ise 75 rpm'dir.

Permeabilite

Yüksek permeabilite kriteri olarak en az %85 önerilmiştir. Permeabilite ölçüm yöntemleri FDA ile aynıdır.

Sınıf 1 ve Sınıf 3 ilaçlar

Sınıf 1 ve Sınıf 3 ilaçlar için biyomuafiyet koşulları FDA ile benzerdir. Buna göre çözünme hızı kriteri 15 dakikada en az %85 çözünmenin sağlanmasıdır. Çözünme testi için yine pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8 ortamları geçerlidir.

Sınıf 2 ilaçlar

WHO Sınıf 1 ve 3'ün yanında Sınıf 2'de yer alan zayıf asit özellikli ilaçlar için de biyomuafiyetin söz konusu olabileceğini belirtilmiştir. Bu ilaçlar için pH 6,8 tamponunda

doz/çözünürlük oranının en fazla 250 mL olması ve pH 1,2 ve pH 4,5 tamponlarında referans ilaçla benzerliğin sağlanması durumunda biyomuafiyetin uygulanabileceğini önermiştir. WHO'nun tavsiyesine göre hazırlanan biyomuafiyet tablosu Çizelge 2.21'de verilmiştir.

Çizelge 2.21. WHO tarafından önerilen biyomuafiyet çizelgesi

D:S 250 mL ↓	
%85 absorpsiyon ⇒	SINIF 1 Yüksek permeabilite Yüksek çözünürlük <i>Muafiyete uygun</i>
	SINIF 2 Yüksek permeabilite Düşük çözünürlük <i>Eğer pH 6.8'de D:S 250 mL ve altında ise muafiyete uygun</i>
	SINIF 3 Düşük permeabilite Yüksek çözünürlük <i>Eğer çok hızlı çözünme varsa muafiyete uygun</i>
	SINIF 4 Düşük permeabilite Düşük çözünürlük <i>Muafiyete uygun değil</i>

D:S, doz : çözünürlük oranı

Yardımcı maddeler

Formülasyonda bileşiminde yer alan ekşiyanlar iyi bilinen ve yaygın kullanılan yardımcı maddeler olmalıdır. Aksi durumunda otorite biyomuafiyet kararını vermeyebilir.

2.14.4. TİTCK Beşeri tıbbi ürünlerin BY/BE incelenmesi hakkındaki kılavuz

Biyomuafiyet bu kılavuzun Ek 5'inde BCS'yi esas alan biyomuafiyet şeklinde tanımlanmıştır.

BCS'yi esas alan biyomuafiyet başvurusu, insanda absorpsiyonu bilinen, dar terapötik indeksli olmadığı düşünülen, yüksek çözünürlüğü olan etkin maddelerle sınırlıdır. Bu yaklaşım, aynı farmasötik şekilde olan, sistemik etkili, ağızdan alınan hemen salım sağlayan katı farmasötik ürünlere uygulanabilir. Ancak dilaltı, bukkal ve değiştirilmiş salım sağlayan formülasyonlar için uygulanamaz. Ağızda dağılan formülasyonlarda ise BCS'yi esas alan biyomuafiyet yaklaşımı, ağız boşluğunda absorpsiyonun olmadığı durumlarda uygulanabilir.

Hemen salım sağlayan ürünler için aşağıdaki koşullar sağlandığında BCS'yi esas alan biyomuafiyet yaklaşımı uygulanabilir:

- Etkin maddenin yüksek çözünürlük ve tam absorpsiyon gösterdiği (Sınıf 1) kanıtlanmış ise,
- Spesifik gereklilikler dikkate alınarak, test ve referans ürünün ya çok hızlı (15 dk içerisinde en az %85) ya da benzer düzeyde hızlı (30 dk içerisinde en az %85) in vitro çözünme özellikleri bulunduğu kanıtlanması
- Biyoyararlanımı etkileyen yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif açıdan aynı olması (genelde, aynı yardımcı maddelerin benzer miktarlarının kullanılması tercih edilir)
- Etkin maddenin yüksek çözünürlük ve sınırlı absorpsiyon gösterdiği (Sınıf 3) kanıtlanmış ise ve
- Spesifik gereklilikler dikkate alınarak, test ve referans ürünün çok hızlı (15 dk içerisinde en az %85) in vitro çözünme özelliğinin bulunduğu kanıtlanması
- Biyoyararlanımı etkileyen yardımcı maddelerin, kalitatif ve kantitatif açıdan aynı ve diğer yardımcı maddelerin, kalitatif açıdan aynı ve kantitatif açıdan çok benzer olması

Uygun olmayan biyomuafiyet kararı alma riskinden dolayı, Sınıf 3 etkin madde içeren ürünler, Sınıf 1 etkin madde içeren ürünlerden daha dikkatli değerlendirilmelidir (örneğin, bölgeye özel absorpsiyon, absorpsiyon yerinde taşıyıcı protein etkileşim riski, yardımcı maddelerin bileşimi ve terapötik riskler).

Etkin madde

Bilinen bileşiklerin biyomuafiyet açısından önemli olan etkin madde özelliklerini tanımlamak için genellikle tanınmış, hakemli bilimsel dergilerde yayımlanmış literatürler kabul edilebilir.

Test ve referans ürünlerdeki etkin maddeler özdeş ise, biyomuafiyet uygulanabilir. Ayrıca, her ikisinin de Sınıf 1 (yüksek çözünürlük ve tam absorpsiyon; bakınız bölümler III.1 ve III.2) olması şartıyla, ürünlerin farklı tuzları içermesi durumunda da biyomuafiyet uygulanabilir. Test ürünün, referans ürüne ait etkin maddenin farklı bir ester, eter, izomer, izomer karışımı, kompleks veya türevini içermesi durumunda biyomuafiyet uygulanmaz. Çünkü bu farklılık, BCS esaslı biyomuafiyet yaklaşımında kullanılan deneylerden çıkarsama yoluyla anlaşılamayan biyoyararlanım farklılıklarına neden olabilir.

Etkin madde, dar terapötik indeksli ilaçlar grubunda olmamalıdır.

Çözünürlük

Etkin maddenin pH-çözünürlük profili belirlenmeli ve tartışılmalıdır. Hemen salım sağlayan formülasyon şeklinde verilen en yüksek tek doz pH 1-6,8 aralığında, 250 mL tamponlarda $37\pm1^{\circ}\text{C}$ 'de tamamen çözünüyor ise etkin madde yüksek derecede çözünür olarak değerlendirilir. Çözünürlüğün gösterilmesi için bu aralıktaki en az üç tamponda (tercihen pH 1,2, pH 4,5 ve pH 6,8'de ve ek olarak belirtilen pH aralığı dahilinde ise bu pK_a 'da) inceleme yapılması gerekir. Kesin bir çözünürlük sınıflandırmasına erişmek için, pH koşullarının her birinde tekrarlı tayinlerin gerçekleştirilmesi gerekebilir (örneğin, dinamik çalkalama yöntemi veya doğrulanmış diğer yöntemler). Etkin maddenin tampon çözeltisine ilave edilmesinden önce ve sonra çözeltinin pH'sı doğrulanmalıdır.

Absorpsiyon

BCS'yi esas alan biyomuafiyet başvurularında tam absorpsiyonun insanlarda gösterilmesi tercih edilir. Bu kapsamda tam absorpsiyon; ölçülen absorpsiyon derecesinin %85 veya daha büyük olduğu durum olarak değerlendirilir ve genellikle yüksek permeabilite ile ilişkilidir.

Tam ilaç absorpsiyonunun tespiti için,

- Mutlak biyoyararlanım veya
- Kütle dengesi

çalışmalarından elde edilen veriler kullanılabilir.

Kütle dengesi çalışmalarından elde edilen veriler kullanıldığında, absorbe olmuş kısmın tayininde dikkate alınan metabolitlerin, absorpsiyondan sonra oluştuklarından emin olunmalıdır. Dolayısıyla, idrardan atılan toplam radyoaktiviteye atıfta bulunulurken, gastrik veya intestinal sıvıda bulunan değişmemiş etkin maddenin bozunmadığı veya metabolize olmadığından emin olunmalıdır. Faz 1 oksidatif ve Faz 2 konjugatif metabolizma, sadece absorpsiyondan sonra gerçekleşebilir (gastrik veya intestinal sıvıda gerçekleşmez). Dolayısıyla, ana bileşiğin idrardan geri kazanımı ile Faz 1 oksidatif ve Faz 2 konjugatif ilaç metabolitlerinin idrar ve feçesten geri kazanımlarının toplamı, dozun

%85'i veya daha fazlasına karşılık geliyorsa, kütle dengesi çalışmalarından elde edilen veriler tam absorpsiyonu destekler.

İlave olarak, Sınıf 3 bileşikler gibi absorpsiyonu tam olmayan yüksek derecede çözünür etkin maddeler, ürün bileşimi ve in vitro çözünmeyle ilgili ön koşullar yerine getirilirse biyomuafiyet açısından değerlendirilebilir. Sınıf 1 oldukları öngörülen ancak tam absorpsiyon gösterdikleri ikna edici bir düzeyde kanıtlanamamış olan bileşikler için de daha kısıtlayıcı gereklilikler uygulanacaktır.

Oral yolla uygulanan belirli bir bileşiğin sulu ve katı formülasyonları arasında bulunan raporlanmış biyoeşdeğerlik, hemen salım sağlayan formülasyon özelliklerinden kaynaklanan absorpsiyon kısıtlamalarının göz ardı edilebilir olduğunu düşündürebileceği için, destekleyici olabilir. Referans standartlarını da kapsayan iyi hazırlanmış ve gerçekleştirilmiş in vitro permeabilite araştırmaları da in vivo verileri destekleyici olarak kullanılabilir.

Bitmiş üründe in vitro çözünme

Ürünlere ilişkin incelemeler, hemen salım özelliklerini doğrulamalı, test ve referans ürünün fizyolojik açıdan geçerli deneysel pH koşulları altında benzer in vitro çözünme özellikleri gösterdiklerini kanıtlamalıdır. Ancak bu durum, bir in vitro/in vivo korelasyon bulunduğunu kanıtlamaz. İn vitro çözünme, pH 1–6,8 aralığında incelenmelidir. Etkin maddenin minimum çözünürlüğe sahip olduğu pH değerlerinde ilave incelemelerin yapılması gerekebilir. Yüzey aktif madde kullanımı kabul edilmez.

Karşılaştırmalı in vitro çözünme deneylerinde, güncel farmakope standartları takip edilmelidir. Bu nedenle, validasyon verileri de dâhil olmak üzere, deney koşulları ve analitik yöntemlere ait açıklamalar eksiksiz sunulmalıdır. İstatistiksel değerlendirme yapabilmek için her deneyde 12 birim ürün kullanılması önerilir. Genel deneysel koşullar aşağıda örneklenmiştir:

- Aparat: Palet veya sepet
- Çözünme ortamının hacmi: 900 mL veya daha az
- Çözünme ortamının sıcaklığı: 37°C ± 1°C

- Karıştırma: Palet–genellikle 50 rpm, Sepet–genellikle 100 rpm
- Örnek alma aralıkları: 10, 15, 20, 30 ve 45 dk
- Tampon: pH 1,0–1,2 (genellikle, enzimler olmadan yapay mide sıvısı veya 0,1 N HCl), pH 4,5 ve pH 6,8 (veya enzimler olmadan yapay bağırsak sıvısı);
- Diğer koşullar: Yüzey aktif madde kullanılmamalıdır; jelatin kapsülleri veya jelatin kaplamaları bulunan tabletler söz konusu olduğunda, enzimlerin kullanılması kabul edilebilir.

İn vitro çözünme deneylerine ilişkin tam bir dokümantasyon (çalışma protokolü, test ve referans seriler hakkındaki bilgi, ayrıntılı deney koşulları, yöntem validasyonu, bireysel ve ortalama sonuçlar ve ilgili özet istatistikleri de dahil olmak üzere) sunulmalıdır.

İn vitro çözünme sonuçlarının değerlendirilmesi

Etiketinde bildirilen miktarın %85’inden fazlası 15 dk içinde çözünen bitmiş ürünler “çok hızlı” çözünen olarak kabul edilir. Bu durum test ve referans ürün için sağlanıyorsa, herhangi bir matematiksel işlem yapmadan çözünme profilleri benzer kabul edilir.

Etiketinde bildirilen miktarın %85’inden fazlasının 15 dk’dan daha uzun, ancak 30 dk’dan daha kısa sürede çözünmesi durumunda, çözünme yönünden anlamlı farkların bulunmadığı, yani benzerlik gösterdiği değerlendirilmesi yapılabilir. Test ve referans ürünün çözünme profillerinin benzerliği için f_2 testi veya uygun diğer testler uygulanmalıdır.

Çözünme profili incelemeleri in vitro/in vivo korelasyonu yansıtmadığı için, burada bulunan farkların klinik/terapötik anlam açısından tartışılması uygun değildir.

Yardımcı maddeler

Genel olarak hemen salım sağlayan dozaj şekillerindeki yardımcı maddelerin; Sınıf 1’e giren etkin maddelerin biyoyararlanımı üzerine etkisinin olmadığı düşünülürse de bu durum tamamen göz ardı edilemez. Dolayısıyla, Sınıf 1’e giren etkin maddeleri içeren ilaçlar içinde, referans üründe kullanılan yardımcı maddelerin aynısının benzer miktarlarının test ürününde de kullanılması tavsiye edilir.

Sınıf 3'e giren etkin maddeler için biyomuafiyet uygulanacak ise, yardımcı maddelerin membran taşıyıcıları üzerindeki farklı etkilerinin yok sayılması için, yardımcı maddeler kalitatif açıdan aynı ve kantitatif açıdan çok benzer olmalıdır.

Genel bir kural olarak, hem Sınıf 1 hem de Sınıf 3'e giren etkin maddeleri içeren ürünlerde, iyi bilinen yardımcı maddeler, bilinen miktarlarda kullanılmalı ve ilaç biyoyararlanımını ve/veya çözünürlük özelliklerini etkileyebilecek etkileşimler dikkate alınmalıdır. Yardımcı maddelerin her birinin miktarının normal aralıkta bulunduğu ilişkin bir gerekçelendirmeye birlikte, yardımcı maddelerin fonksiyonlarına ilişkin bir açıklama yapılması gereklidir. Sorbitol, mannitol, sodyum lauril sülfat ve başka yüzey aktif maddeler gibi biyoyararlanımı etkileyebilecek yardımcı maddeler tanımlanmalı ve mide-bağırsak motilitesi, etkin maddeyle etkileşime girme yatkınlığı (örneğin kompleks oluşturma), ilaç permeabilitesi ve membran taşıyıcılarıyla etkileşime girme özellikleriyle birlikte değerlendirilmelidir. Biyoyararlanımı etkileyebilecek yardımcı maddeler, test ve referans üründe kalitatif ve kantitatif açıdan aynı olmalıdır.

Sabit doz kombinasyonlar (SDK)

BCS'yi esas alan biyomuafiyet yaklaşımı, sabit doz kombinasyonlarda bulunan etkin maddelerin tümü Sınıf 1 veya Sınıf 3'e dahil ise ve yardımcı maddeler, Çizelge 2.23'de özetlenen şartları yerine getiriyor ise, hemen salım sağlayan SDK'lar için de uygulanabilir. Bu şartların karşılanmadığı durumlarda in vivo biyoeşdeğerlik testlerinin yapılması gerekir.

2.15. BCS-Temelli Biyomuafiyet Kavramında Ülkeler Bazında Değerlendirmeler

Birçok ülke FDA, EMA ve WHO'nun BCS ile ilgili kılavuzlarını kendi ülkelerinde olduğu gibi uygulamaktadır. Bazı ülkeler de bu kılavuzlar üzerinde değişiklikler yaparak kendi kılavuzlarını hazırlamakta ve bazı ülkeler ise BCS'yi reddetmektedir. Aşağıda bazı ülkelerin BCS-temelli biyomuafiyet kavramı hakkındaki yaklaşımları açıklanmış ve Çizelge 2.22'de özet olarak verilmiştir.

Türkiye

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nda, uygulamada temel olarak EMA referans alınmakla birlikte, gerekli görüldüğünde öncelikle FDA ve WHO olmak üzere FIP ve ICH değerlendirmeleri de incelenip BY/BE Komisyonlarınca ek kararlar alınabilmektedir (Teksin, TİTCK Eğitimi, 2016; Tort ve diğerleri, 2013).

Rusya

Rusya, kendi kılavuzunu WHO'nun önerilerini dikkate alarak hazırlamıştır. Çözünürlük, permeabilite, çözünme hızı kriterleri ve bunların ölçümlerinde kullanılacak yöntemler WHO kılavuzunda belirtildiği şekildedir. Buna göre Rusya'da BCS Sınıf 1, Sınıf 2 (zayıf asitler için) ve Sınıf 3 ilaçlar için WHO tarafından belirlenen kararlar dahilinde biyomuafiyet söz konusu olabilmektedir (Roszdravnadzor, 2010, Russian Federal Service 2010).

Kanada

Kanada kendi BCS kılavuzunu uygulamaktadır. Bu kılavuz FDA, EMA ve WHO'dan yararlanılarak hazırlanmıştır. Buna göre çözünürlük testinin pH 1,2-6,8 aralığında, gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu aralıkta ilacın en yüksek dozunun 250 mL veya daha az ortamda çözünmesi gerekmektedir. Permeabilite ölçümü için EMA'nın önerdiği kütle denge veya mutlak biyoyararlanım çalışmaları önerilmiştir. Ancak yeterli gerekçelendirme ile desteklenen durumlarda in vitro emilim ölçme yöntemlerinin de kabul edilebileceği belirtilmiştir. Kanada'nın BCS temelli muafiyet kriterleri arasında farklı olarak test ve referansın aynı dozaj formunda olması (tablete karşı tablet gibi) gerekliliğinden bahsedilmiştir. İn vitro çözünme hızı deneyinde pH 1-1,2, pH 4,5 ve pH 6,8 ortamları önerilmektedir. Çözünme hızı cihazı olarak sepet (50 rpm) veya palet (100 rpm), ortam hacmi olarak da 900 mL veya daha az ortam önerilmektedir. Çözünme hızında biyomuafiyet kriteri diğer yönetmeliklerde belirtildiği gibi BCS sınıf 1 için 30 dk'da en az %85 çözünme iken BCS Sınıf 3 ilaçlar için 15 dk'da en az %85 çözünme olarak belirtilmiştir (Health Canada Guidance Document, 2014).

Japonya

Dünyadaki önemli sağlık otoritelerinden biri olan Japonya Sağlık Otoritesi tarafından BCS-temelli biyomuafiyet kabul edilmemektedir. Eşdeğer ilaçlar için bile mutlaka BE çalışması istenmektedir. Çözünme hızına dayalı biyomuafiyet Japonya’da sadece formülasyon değişikliği, ek doz ve başvuru sonrası değişikliklerde dikkate alınmaktadır (Japanese Ministry of Health, 2012).

Avustralya

BCS’ye dayalı biyomuafiyet yaklaşımında hem Sınıf 1 hem de Sınıf 3 için biyomuafiyeti kabul etmektedir (Oudtshoorn ve diğerleri, 2018).

İsviçre

İsviçre BCS’ye dayalı biyomuafiyet yaklaşımında hem Sınıf 1 hem de Sınıf 3 için biyomuafiyeti kabul etmektedir (Oudtshoorn ve diğerleri, 2018).

Kolombiya

BCS’ye dayalı biyomuafiyet yaklaşımında hem Sınıf 1 hem de Sınıf 3 için biyomuafiyeti kabul etmektedir (Oudtshoorn ve diğerleri, 2018).

Yeni Zelanda

BCS’ye dayalı biyomuafiyet yaklaşımında hem Sınıf 1 hem de Sınıf 3 için biyomuafiyeti kabul etmektedir (Oudtshoorn ve diğerleri, 2018).

Güney Afrika

BCS’ye dayalı biyomuafiyet yaklaşımında hem Sınıf 1 hem de Sınıf 3 için biyomuafiyeti kabul etmektedir (Oudtshoorn ve diğerleri, 2018).

Tayvan

BCS'ye dayalı biyomuafiyet yaklaşımında hem Sınıf 1 hem de Sınıf 3 için biyomuafiyeti kabul etmektedir (Oudtshoorn ve diğerleri, 2018).

Malezya

BCS'ye dayalı biyomuafiyet yaklaşımında hem Sınıf 1 hem de Sınıf 3 için biyomuafiyeti kabul etmektedir (Oudtshoorn ve diğerleri, 2018).

Brezilya

BCS'ye dayalı biyomuafiyet yaklaşımında sadece Sınıf 1 için biyomuafiyeti kabul etmektedir (Oudtshoorn ve diğerleri, 2018).

Singapur

BCS'ye dayalı biyomuafiyet yaklaşımında sadece Sınıf 1 için biyomuafiyeti kabul etmektedir (Oudtshoorn ve diğerleri, 2018).

Güney Kore

BCS'ye dayalı biyomuafiyet yaklaşımında sadece Sınıf 1 için biyomuafiyeti kabul etmektedir (Oudtshoorn ve diğerleri, 2018).

Çin

BE üzerine bir kılavuz yayımlanmış olmasına rağmen Çin'de henüz in vivo BCS-temelli biyomuafiyet kavramı uygulanmış değildir (Oudtshoorn ve diğerleri, 2018).

Hindistan

2005 yılında FDA kılavuzunu referans alarak BCS'ye dayalı biyoeşdeğerlik çalışması muafiyeti belgesi olan “Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları için kılavuz”

yayımlanmıştır. BCS’ye dayalı biyomuafiyet yaklaşımında hem Sınıf 1 hem de Sınıf 3 için biyomuafiyeti kabul etmektedir. (Teksin, TİTCK Eğitimi, 2018)

Pan Amerikan Sağlık Örgütü

“In vivo ve in vitro BE için bilimsel ölçütler, BE çalışma muafiyetleri ve stratejik uygulama çerçevesi” FDA tavsiyeleri ve BCS’ye dayalı BE çalışması muafiyetini Sınıf 1 ve 3 için kabul etmektedir (Teksin, TİTCK Eğitimi, 2018).

Suudi Arabistan

2010 yılından beri yürürlükte olan BCS’ye dayalı biyoeşdeğerlik çalışması muafiyeti belgesi olarak bir kılavuz taslağı WHO’yu referans alarak hazırlanmıştır (Teksin, TİTCK Eğitimi, 2018).

Arjantin

2009 yılında WHO kılavuzunu referans alan, Sınıf 1 ve Sınıf 3 için BCS’ye dayalı biyoeşdeğerlik çalışma muafiyeti uygulamasına izin veren bir kılavuz yayımlanmıştır (Teksin, TİTCK Eğitimi, 2018).

Sri Lanka

Sınıf 1 ve Sınıf 3 için BCS’ye dayalı BE çalışma muafiyeti uygulamasına yönelik öneri kapsamında çalışmalar bulunmaktadır (Thambavita ve diğerleri, 2018)

Çizelge 2.22. Ülkeler bazında biyomuafiyet (Teksin, TİCTK Eğitimi, 2018)

Ülke Adı	BCS 'ye Dayalı Biyomuafiyet Kavramı	Uygulanan BCS Sınıfı
Arjantin	var	1 ve 3
Avusturalya	var	1 ve 3
Brezilya	var	1
Çin	var	Yok
Güney Afrika	var	1 ve 3
Güney Kore	var	1
Hindistan	var	1 ve 3
İsviçre	var	1 ve 3
Japonya	yok	Yok
Kanada	var	1 ve 3
Kolombiya	var	1 ve 3
Malezya	var	1 ve 3
Pan Amerika Sağlık Örgütü	var	1 ve 3
Rusya	var	1, 2a ve 3
Singapur	var	1
Sri Lanka	var (öneri)	1 ve 3
Suudi Arabistan	var	1
Tayvan	var	1 ve 3
Türkiye	var	1 ve 3
Yeni Zelanda	var	1 ve 3

2.16. BCS Temelli Biyomuafiyetin Kılavuzlara ve Sağlık Otoritelerine Göre Karşılaştırılması

- EMA ve FDA belirli koşullar altında Sınıf 1 ve 3 için biyomuafiyeti kabul ederken, WHO Sınıf 1, Sınıf 2a (zayıf asit özellikli bileşikler) ve Sınıf 3 için biyomuafiyele sıcak bakmaktadır. Sınıf 2a ilaçlar için çözünme hızı değerlendirmesi pH 6,8’de hızlı çözünme kriterini sağlaması ve pH 1,2-6,8’de test ve referans ürünün benzer olması koşuluna bağlıdır.
- FDA Sınıf 1 ilaçların formülasyonunda yer alan yardımcı maddelerin emilimin hız ve oranını etkilememesini önerirken, EMA’da emilimi etkileme olasılığı bulunan maddelerin referans ve test için kalitatif ve kantitatif olarak aynı olmasını önermektedir.
- EMA ve FDA çözünürlük değerlendirmesinin pH 1-6,8 aralığında yapılmasını önerirken WHO’da bu aralık 1,2-6,8’dir.
- FDA ilacın çözünürlük değerlendirilmesinde piyasada var olan en yüksek miktarda etkin madde içeren ilaçtaki birim etkin madde miktarı temel alınırken, EMA ve

WHO'da etkin maddenin en yüksek tedavi dozu dikkate alınır.

- EMA permeabilite ölçümü için insan biyoyararlanım çalışması veya kütle denge çalışması yapılmasını uygun görürken, FDA insanda emilen doz kesri ve kütle transfer hızı ölçümünün yanında, doğrudan insanlarda yapılmayan in vitro epitelyal hücre kültürü çalışmaları ve in situ hayvan çalışmalarını da yeterince gerekçelendirildiği durumda kabul etmektedir. Permeabilitenin in vitro ölçümü kolay değildir, zira motilite, gastrik boşalma, göç eden motor kompleksleri gibi birçok etken permeabilite ölçümünü etkilese de bunu in vitro ortamda göstermek kolay değildir. Bu nedenle bu etkilerin göz önüne alındığı modellemeleri içeren permeabilite çalışmaları birçok araştırmacının ilgisini çekmektedir.
- Çözünme hızı testi için tüm otoritelerde genellikle tabletler için palet yöntemi, kapsüller için sepet yöntemi kullanılmaktadır. Ancak bu aletlerin çalıştırılma hızı farklılık gösterebilmektedir. EMA'da palet için 50 rpm, sepet için 100 rpm; FDA'da palet için 50 veya 75 rpm, sepet için 100 rpm, WHO'da ise palet için 75 rpm, sepet için 100 rpm dönüş hızı önerilmektedir (Sarısaltık ve Teksin, 2018).

BCS temelli biyomuafiyetin kılavuzlara göre karşılaştırılması detaylı olarak Çizelge 2.23'de sunulmaktadır:

Çizelge 2.23. BCS temelli biyomuafiyetin kılavuzlara göre karşılaştırılması (Sarısaltık ve Teksin, 2018)

Özellik / Kriter		FDA	EMA	WHO	TİTCK
Biyomuafiyetin uygulanabileceği BCS sınıfları		1 ve 3	1 ve 3	1, 2a (zayıf asitler) ve 3	1 ve 3
Formülasyon karşılaştırması	Tip	IR katı dozaj formları Farmasötik eşdeğerlere uygulanabilir ve gerekçelendirme ile farmasötik alternatiflere uygulanabilir.	IR katı dozaj formları Farmasötik eşdeğerlere ve alternatiflere uygulanabilir	IR katı dozaj formları Farmasötik eşdeğerlere ve alternatiflere uygulanabilir.	IR katı dozaj formları Farmasötik eşdeğerlere ve alternatiflere uygulanabilir.
	Hariç tutulan	Ağız boşluğunda emilmek üzere tasarlanmış ilaçlar (örn. bukkal ve sublingual tabletler)	Ağız boşluğunda emilen bukkal, sublingual ve ODT'ler	Sublingual veya bukkal emilimi olmayan ODT'ler için uygundur.	Ağız boşluğunda emilen bukkal, sublingual ve ODT'ler
	Kabul edilen yardımcı maddeler	Sınıf 1: Yaygın kullanılan yardımcı maddeleri amaca uygun miktarlarda içermeli (örn. lubrikanlar), emilim hız ve oranını etkileyebilecek yardımcı madde (örn. sürfaktanlar ve şeker alkoller) içermemeli. Sınıf 3: Kalitatif olarak aynı, kantitatif olarak çok benzer olmalı	Sınıf 1: İyi tanımlanmış yardımcı maddeleri yaygın kullanılan miktarlarda içermeli, biyoyararlanımı etkileyebilecek kritik yardımcı maddeler (örn. sürfaktanlar, sorbitol, mannitol) kalitatif ve kantitatif olarak aynı olmalı. Sınıf 3: Kalitatif olarak aynı, kantitatif olarak çok benzer olmalı	Sınıf 1: İyi bilinen yardımcı maddeleri yaygın kullanılan miktarlarda içermeli, kritik yardımcı maddeler (örn. sürfaktanlar, mannitol, sorbitol) kalitatif ve kantitatif olarak farklı olmamalı. Sınıf 2a: Yardımcı maddelerin tipi ve miktarı kritik şekilde değerlendirilmeli (örn. sürfaktanlar). Sınıf 3: Kalitatif olarak aynı, kantitatif olarak çok benzer olmalı	Sınıf 1: İyi tanımlanmış yardımcı maddeleri yaygın kullanılan miktarlarda içermeli, biyoyararlanımı etkileyebilecek kritik yardımcı maddeler (örn. sürfaktanlar, sorbitol, mannitol) kalitatif ve kantitatif olarak aynı olmalı. Sınıf 3: Kalitatif olarak aynı, kantitatif olarak çok benzer olmalı

Çizelge 2.23. (devam) BCS temelli biyomuafiyetin kılavuzlara göre karşılaştırılması (Sarısaltık ve Teksin, 2018)

Özellik / Kriter		FDA	EMA	WHO	TİTCK
Biyomuafiyetin uygulanabileceği BCS sınıfları		1 ve 3	1 ve 3	1, 2a (zayıf asitler) ve 3	1 ve 3
Çözünürlük / Yüksek çözünürlük şartları	pH	1-6,8 İlacın iyonizasyon özelliği dikkate alınarak: $pH=pK_a$, $pH=pK_a+1$, $pH=pK_a-1$, $pH=1$ ve $pH=6.8$ dahil edilmeli.	1-6,8 pH 1,2, 4,5 ve 6,8 tercih edilir. Ayrıca pK_a 1-6,8 arasında ise pK_a değeri de tercih edilir.	1,2-6,8	1-6,8 pH 1,2, 4,5 ve 6,8 tercih edilir. Ayrıca pK_a 1-6,8 arasında ise pK_a değeri de tercih edilir.
	Yöntem	Çalkalama yöntemi veya gerekçelendirilmiş diğer yöntemler	Çalkalama yöntemi veya gerekçelendirilmiş diğer yöntemler	Çalkalama yöntemi veya gerekçelendirilmiş diğer yöntemler	Çalkalama yöntemi veya gerekçelendirilmiş diğer yöntemler
	Hacim	≤ 250 mL	≤ 250 mL	≤ 250 mL	≤ 250 mL
	Sıcaklık	$37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$	$37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$	$37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$	$37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$
	Doz*	Piyasada bulunan en yüksek miktarda etkin madde içeren IR ilacın içerdiği birim etkin madde miktarı	En yüksek tek tedavi dozu	En yüksek tek tedavi dozu	En yüksek tek tedavi dozu
	pH ölçüm zamanı	İlaç eklenmeden önce	İlaç eklenmeden önce ve eklendikten sonra	Belirtilmemiş	İlaç eklenmeden önce ve eklendikten sonra
İntestinal permeabilite/ yüksek permeabilite veya Emilim/ tamamen emilim kriteri	Birinci seçenek	- İnsan $F_a \geq 85\%$ ise yüksek permeabilite - İnsan F_a verisi için mutlak BY veya kütle denge çalışmaları - İnsanlarda in vivo intestinal perfüzyon çalışmaları	- İnsan $F_a \geq 85\%$ ise tamamen emilim - İnsan F_a verisi için mutlak BY veya kütle denge çalışmaları - Şayet BY verileri radyoışaretili kütle-denge çalışmaları ile gösterilmiş ise GIK'de metabolizma ve degradasyon olmadığı gösterilmelidir.	- İnsan $F_a \geq 85\%$ ise yüksek permeabilite - İnsan F_a verisi için mutlak BY veya kütle denge çalışmaları - İnsanlarda in vivo intestinal perfüzyon çalışmaları da kabul edilebilir.	- İnsan $F_a \geq 85\%$ ise tamamen emilim - İnsan F_a verisi için mutlak BY veya kütle denge çalışmaları - Şayet BY verileri radyoışaretili kütle-denge çalışmaları ile gösterilmiş ise GIK'de metabolizma ve degradasyon olmadığı gösterilmelidir.

Çizelge 2.23. (devam) BCS temelli biyomuafiyetin kılavuzlara göre karşılaştırılması (Sarısaltık ve Teksin, 2018)

Özellik / Kriter		FDA	EMA	WHO	TİTCK
Biyomuafiyetin uygulanabileceği BCS sınıfları		1 ve 3	1 ve 3	1, 2a (zayıf asitler) ve 3	1 ve 3
İntestinal permeabilite/ yüksek permeabilite veya Emilim/ tamamen emilim kriteri	Birinci seçenek	- Hayvanlarda in vivo veya in situ intestinal perfüzyon çalışmaları - Sadece pasif emilen ilaçlar için Caco-2 gibi tek tabakalı epitel in vitro hücre kültürü - Caco-2’de doz bağımlılığı olmadığı gösterilmeli - Pasif mekanizmalarla geçen etkin maddeler için hayvan veya in vitro permeabilite test yöntemleri sınırlanmalı - Permeabilite için total radyoaktivite kullanılarak gerçekleştirilen kütle denge çalışmalarında, GIK stabilitesi in vitro olarak gösterilmeli ve presistemik degradasyon ile ilişkisi tartışılmalı			
	Destekleyici	Bilimsel literatürde yayınlanan in vivo ve in vitro permeabilite çalışmaları	- İyi tasarlanmış in vitro permeabilite araştırmaları - Oral yoldan alınan çeşitli formülasyonlar (sulu ve katı formülasyonlar) arasındaki benzer F_a değerleri	- Hayvan modellerinde in vitro veya in situ perfüzyon çalışmaları - Tek tabakalı intestinal hücrelerden in vitro permeabilite çalışmaları	- İyi tasarlanmış in vitro permeabilite araştırmaları - Oral yoldan alınan çeşitli formülasyonlar (sulu ve katı formülasyonlar) arasındaki benzer F_a değerleri

Çizelge 2.23. (devam) BCS temelli biyomuafiyetin kılavuzlara göre karşılaştırılması (Sarısaltık ve Teksin, 2018)

Özellik / Kriter	FDA	EMA	WHO	TİTCK
Biyomuafiyetin uygulanabileceği BCS sınıfları	1 ve 3	1 ve 3	1, 2a (zayıf asitler) ve 3	1 ve 3
Çözünme / Hızlı çözünme kriteri	Çözünme hızı	Benzer hızlı / çok hızlı	Benzer hızlı / çok hızlı	Benzer hızlı / çok hızlı
	Çözünme oranı	Sınıf 1: $\geq \%85$ / 30 dk Sınıf 3: $\geq \%85$ / 15 dk	Sınıf 1: $\geq \%85$ / 30 dk Sınıf 3: $\geq \%85$ / 15 dk Sınıf 2: $\geq \%85$ / 30 dk Sınıf 3: $\geq \%85$ / 15 dk	Sınıf 1: $\geq \%85$ / 30 dk Sınıf 3: $\geq \%85$ / 15 dk
	Yöntem	Sepet, 100 rpm Palet, 50 rpm veya gerekçelendirme ile 75 rpm	Sepet, 100 rpm Palet, 50 rpm	Sepet, 100 rpm Palet, 75 rpm Palet, 50 rpm
	Hacim	≤ 500 mL	≤ 900 mL	≤ 900 mL
	Ortam	0.1 N HCl veya enzimsiz SGF, pH 4.5, pH 6.8 veya enzimsiz SIF Jelatin kapsül veya jelatin kaplı tabletler için enzim kullanılabilir.	0.1 N HCl veya enzimsiz SGF, pH 4.5, pH 6.8 veya enzimsiz SIF Jelatin kapsül veya jelatin kaplı tabletler için enzim kullanılabilir.	Sınıf 1 ve 3: pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 Sınıf 2a: pH 6.8'de hızlı çözünme; pH 1.2, 4.5 ve 6.8'de test ve referansın benzerliği Jelatin kapsül veya jelatin kaplı tabletler için enzim kullanılabilir.
	Benzerlik	f_2 benzerlik faktörü veya diğer istatistik testleri $\%85/15$ dk ise f_2 hesabı gerekmez	f_2 benzerlik faktörü veya diğer uygun testler $\%85/15$ dk ise f_2 hesabı gerekmez	f_2 benzerlik faktörü veya eşdeğer istatistik kriteri $\%85/15$ dk ise f_2 hesabı gerekmez
	Birim sayısı	12	12	12
	Önerilen numune alma zamanları	5, 10, 15, 20, 30. dk	10, 15, 20, 30, 45. dk	10, 15, 20, 30, 45. dk

Çizelge 2.23. (devam) BCS temelli biyomuafiyetin kılavuzlara göre karşılaştırılması (Sarısaltık ve Teksin, 2018)

Özellik / Kriter	FDA	EMA	WHO	TİTCK
Biyomuafiyetin uygulanabileceği BCS sınıfları	1 ve 3	1 ve 3	1, 2a (zayıf asitler) ve 3	1 ve 3
Seri sayısı	Belirtilmemiş	Test ve referans için birden fazla önerilir	Belirtilmemiş	Test ve referans için birden fazla önerilir
Sabit dozlu kombinasyonlar	İki etkin madde de uyumlu	İki etkin madde de uyumlu	Tek etkin madde uysa da kabul edilebilir	İki etkin madde de uyumlu
Biyomuafiyet bir doz için alındığında diğer dozların durumu	Belirtilmemiş	Biyomuafiyet tüm dozlar için istenmeli	Belirtilmemiş	Biyomuafiyet tüm dozlar için istenmeli
Yardımcı madde değerlendirmesi	Sınıf 1 ilaçların biyomuafiyeti için formülasyonda emilimi etkileyebilecek bir yardımcı madde kullanılmamalıdır. Sınıf 3 ilaçlarda ise test ve referansta kullanılan yardımcı maddeler kalitatif olarak aynı kantitatif olarak ise çok benzer olmalıdır. Kantitatif olarak çok benzer olması aşağıdaki farklılıklara izin vermektedir: - Yardımcı maddenin teknik kalitesindeki değişiklikler - Toplam formülasyonun aşağıda belirtilen yüzdesine (a/a) eşit veya daha az orandaki değişiklikler - Dolgu maddesi ($\pm$ %10) - Dağıtıcı, nişasta ($\pm$ %6) - Dağıtıcı, diğer ($\pm$ %2) - Bağlayıcı ($\pm$ %1)			

Çizelge 2.23. (devam) BCS temelli biyomuafiyetin kılavuzlara göre karşılaştırılması (Sarısaltık ve Teksin, 2018)

Özellik / Kriter	FDA	EMA	WHO	TİTCK
Biyomuafiyetin uygulanabileceği BCS sınıfları	1 ve 3	1 ve 3	1, 2a (zayıf asitler) ve 3	1 ve 3
Yardımcı madde değerlendirmesi	Lubrikan, kalsiyum veya magnezyum stearat ($\pm$ %0,5) Lubrikan, diğer ($\pm$ %2) Glidan, talk ($\pm$ %2) Glidan, diğer ($\pm$ %0,2) Film kaplama ($\pm$ %2) - Tüm yardımcı maddelerdeki toplam değişiklik %10'u aşmamalıdır.			

ODT: Ağızda dağılan tablet, BY: biyoyararlanım, GIK: Gastrointestinal kanal, SGF: Yapay bağırsak sıvısı, SIF: yapay mide sıvısı

* Örneğin, bir ilacın bir ülkede piyasada en fazla 40 mg/tablet olarak yer aldığını ancak bu ilacın en yüksek tedavi dozunun 120 mg olduğunu düşünürsek, FDA çözünürlük hesaplarını 40 mg üzerinden; EMA ve WHO ise 120 mg üzerinden yapmaktadır.

Uluslararası Uyum Konferansı'nın (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)), 2018 yılında yayınlanan BCS-temelli biyomuafiyet konusundaki ICH M9 kılavuzunda da BCS parametrelerinin yanısıra Sınıf 3 ilaçların biyomuafiyetinde yardımcı madde oranlarının etkisi ve Caco-2 permeabilite tayin yöntemine ait değerlendirmeler ve yöntem validasyonu kapsamlı olarak değerlendirilmektedir (ICH 2018).

2.17. Biyomuafiyet Monografları

Uluslararası İlaç Federasyonu (FIP)

Biyoeşdeğerlik çalışmalarından muafiyet yaklaşımı WHO tarafından desteklenmektedir. Yayımlanmış WHO, FDA ve EMA kılavuzlarını ve aynı zamanda bu alandaki bilimsel gelişmeleri dikkate alır. Şu ana kadarki BCS sınıflandırması ve BE çalışmalarından muafiyet monograflarına göre muafiyet önerisi 49 etkin madde FIP web sitesinde kullanıma sunulmuş ve bunlardan 39'u için biyomuafiyet önerilmiştir. FIP tarafından

biyomuafiyeti önerilen ilaçlar Çizelge 2.24’de bu ilaçların kapsamlı değerlendirmesi Çizelge 2.25’de verilmektedir.

Çizelge 2.24. FIP’nin listesinde yer alan biyomuafiyeti önerilen ilaçlar (Sarısaltık-Yaşın ve Teksin, 2018)

Etkin Madde	BCS Sınıfı
Asetamonifen	3
Asetilsalisilik asit	1
Asiklovir	3 ve 4 (800 mg)
Amitriptilin hidroklorür	1-2
Amodiakin hidroklorür	3 (WHO, EMA) ve 4 (FDA)
Amoksisilin trihidrat	1 (≤ 875 mg)
Atenolol	3
Bisoprolol fumarat	1
Klorokin fosfat	1
Klorokin sülfat	1
Klorokin hidroklorür	1
Simetidin	3
Kodein fosfat	1-3
Diklofenak potasyum	2
Diklofenak sodyum	2
Doksisiklin hıklat	1
Enalapril maleat	3
Etambutol dihidroklorür	3
Flukonazol	1
İbuprofen	2
İzoniyaizid	1-3
Ketoprofen	2
Lamivudin	3
Levetirasetam	1
Levofloksasin	1
Metoklopramid hidroklorür	3
Metronidazol	1
Piroksikam	2
Prednisolon	1
Prednizon	1
Primakin difosfat	1
Propranolol hidroklorür	1
Pirazinamid	3
Proguanil hidroklorür	3
Ranitidin hidroklorür	3
Ribavirin	1-3
Stavudin	1
Verapamil hidroklorür	1-2
Zidovudin (Azidotimidin)	1

Çizelge 2.25. FIP'nin listesinde yer alan biyomuafiyet değerlendirme raporlarının özeti (FIP, 2018)

Etkin Madde	BCS Sınıfı	Risk	Biyomuafiyet Önerisi	Araştırmacıların Yorumu
Amitriptilin hidroklorür	1 (WHO, EMA) ve 2 (FDA)	Düşük	Evet	Uygulanabilir olduğu yerlerde kılavuzda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve onaylı ürünlerin içerdiği yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Amodiakin hidroklorür	3 (WHO, EMA) ve 4 (FDA)	Düşük	Evet	Uygulanabilir olduğu yerlerde kılavuzda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde, aşırı yağlı yiyecekler ile birlikte tüketilmediği durumlarda
Amoksisilin trihidrat	1 (875 mg'a kadar) ve 2 (875-1000 mg) (875 mg'a kadar) ve 4 (> 1000 mg)	Düşük	Evet (875 mg'a kadar)	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve onaylı ürünlerin içerdiği yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Asetaminofen	3	Düşük	Evet	Ön koşul olarak "hızlı çözünme" ve üç pH'da test ve referans arasında benzerlik tavsiye edilir
Asetazolamid	Belirsiz	Belirsiz Olası Dar Terapötik İndeks (DTİ)	Hayır	Yetersiz çözünürlük ve permeabilite verisi, DTİ sınırında
Asetilsalisilik asit	1	Düşük	Evet	ICH ve ilgili ülkelerin onayladığı asetilsalisilik asit içeren IR oral katı dozaj şekillerinde yer alan yardımcı maddeler ile formüle edilmesi şartıyla kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Asiklovir	3 ve 4 (800 mg dozda)	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Atenolol	3	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Bisoprolol fumarat	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve çok iyi bilinen yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Diklofenak potasyum	2	Düşük	Evet	WHO kılavuzunda belirtilen BCS Sınıf 2 zayıf asit çözünme hızı gerekliliklerinde
Diklofenak sodyum	2	Düşük	Evet	WHO kılavuzunda belirtilen BCS Sınıf 2 zayıf asit çözünme hızı gerekliliklerinde
Doksisisiklin hiklat	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Efavirenz	2 ve 4	Hatalı BE'ye dair çok sayıda rapor	Hayır	Yetersiz permeabilite verisi, piyasadaki ürünlerin pH 6,8'de az çözünmesi
Enalapril maleat	3	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde

Çizelge 2.25. (devam) FIP'nin listesinde yer alan biyomuafiyet değerlendirme raporlarının özeti (FIP, 2018)

Etkin Madde	BCS Sınıfı	Risk	Biyomuafiyet Önerisi	Araştırmacıların Yorumu
Etambutol dihidroklorür	3	Oküler toksisitede DTİ	Evet	Etikette oküler toksiste uyarısı olması ön koşuluyla ve kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Flukonazol	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Folik asit	2 ve 4	Düşük	Hayır	Düşük çözünürlük ve doza bağımlı permeabilite
Furosemid	4	Düşük	Hayır	Çok sayıda biyoeşdeğersizlik raporu
İbuprofen	2	Düşük	Evet	WHO kılavuzunda belirtilen BCS Sınıf 2 zayıf asit çözünme hızı gerekliliklerinde
İzoniyazid	1 ve 3	Düşük	Evet	Laktoz izoniyazidin bozunmasını hızlandırdığından yardımcı madde olarak kullanımından kaçınılmalı Yetersiz permeabilite verisi kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Ketoprofen	2	Düşük	Evet	WHO kılavuzunda belirtilen BCS Sınıf 2 zayıf asit çözünme hızı gerekliliklerinde
Kinidin sülfat	1 ve 3	DTİ	Hayır	DTİ olması ve kritik endikasyonu nedeni ile
Kinin sülfat	1 ve 2	Terapötik seviyelerden çok yüksek olmayan konsantrasyonlarda doza bağlı toksisite	Hayır	En yüksek dozun (300 mg) çözünürlük değeri pH 6,8'de yüksek, ancak pH 7,5'te değil. Piyasadaki ürünlerin pH 6,8'deki çözünme hızı değerleri düşük.
Klorokin fosfat	1 (Gerekli tüm pH'lerde çözünürlük verisi yok)	Bazı toksisite endişeleri	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve onaylı ürünlerin içerdiği yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Klorokin hidroklorür	1 (Gerekli tüm pH'lerde çözünürlük verisi yok)	Bazı toksisite endişeleri	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve onaylı ürünlerin içerdiği yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Klorokin sülfat	1 (Gerekli tüm pH'lerde çözünürlük verisi yok)	Bazı toksisite endişeleri	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve onaylı ürünlerin içerdiği yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde

Çizelge 2.25. (devam) FIP'nin listesinde yer alan biyomuafiyet değerlendirme raporlarının özeti (FIP, 2018)

Etkin Madde	BCS Sınıfı	Risk	Biyomuafiyet Önerisi	Araştırmacıların Yorumu
Kodein fosfat	1 ve 3	BE'den bağımsız olarak hızlı metabolize edicilerde kodeinin morfine dönüşüme riski	Evet	Toksisite riskinin biyoeşdeğerliği etkilemediği düşünülüyor WHO kılavuzunda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Lamivudin	3	Düşük	Evet	Sınıf 1 permeabilite kriterinin sınırındadır. Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Levetirasetam	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve onaylı ürünlerin içerdiği yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Levofloksasin	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve formülasyonda polisorbitat bulunması durumunda referans ilaç ile kalitatif ve kantitatif olarak aynı olması koşuluyla
Meflokin hidroklorür	2 ve 4	Düşük	Hayır	Yetersiz permeabilite verisi ve literatürde biyoeşdeğer çıkmayan çalışmalar bulunması
Metoklopramid hidroklorür	3	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Metronidazol	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Nifedipin	2	Düşük	Hayır	pH'dan bağımsız çözünürlük sorunu nedeni ile
Pirazinamid	3	Bazı tanımlamalara göre DTİ	Evet	Etiketinde karaciğer toksisite uyarısı bulunması ön koşuluyla, kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Piroksikam	2	Düşük	Evet	ICH ve ilgili ülkelerin onayladığı piroksikam içeren IR oral katı dozaj şekillerinde yer alan yardımcı maddeler ile formüle edilmesi şartıyla ve WHO kılavuzunda belirtilen BCS Sınıf 2 zayıf asit çözünme hızı gerekliliklerinde

Çizelge 2.25. (devam) FIP'nin listesinde yer alan biyomuafiyet değerlendirme raporlarının özeti (FIP, 2018)

Etkin Madde	BCS Sınıfı	Risk	Biyomuafiyet Önerisi	Araştırmacıların Yorumu
Prednizolon	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde ve raporda belirtilen yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Prednizon	1	Düşük	Evet	En yüksek dozda (50 mg) çözünürlük kriteri bozuluyor, ancak biyomuafiyeti etkileme riski düşük görülmüştür. Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Primakin difosfat	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Proguanil hidroklorür	3	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Propranolol hidroklorür	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Ranitidin hidroklorür	3	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde
Ribavirin	1 ve 3	DTİ	Evet	DTİ olmasına rağmen, yayımlanan biyoeşdeğerlik çalışmaları ile biyomuafiyeti tekrar değerlendirilmelidir
Rifampisin	2	Hatalı BE'ye dair çok sayıda rapor	Hayır	Düşük çözünürlüklü etken madde, ürünlerde açıklanamayan biyoeşdeğersizlik
Simetidin	3	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 3 çözünme hızı gerekliliklerinde ve raporda belirtilen yardımcı maddeler ile formüle edildiğinde
Siprofloksasin hidroklorür	4	Uygulanabilir değil	Hayır	Çözünürlük ve permeabilite problemi
Stavudin	1	Düşük	Evet	Kılavuzlarda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Verapamil hidroklorür	1 ve 2	Düşük	Evet	Yüksek çözünürlük kriteri pH 6,8'de sağlanıyor, ancak pH 7,5'te sağlanmıyor Uygulanabilir olduğu yerlerde kılavuzda belirtilen BCS Sınıf 1 çözünme hızı gerekliliklerinde
Zidovudin (Azidotimidin)	1	Düşük ve bazı BE çalışmalarında hatalı sonuçlar	Evet	Güncel WHO gerekliliklerine göre dikkatli yardımcı madde seçimi

* DTİ: Dar terapötik indeks

Ülkemizdeki biyomuafiyet değerlendirmeleri

TİTCK, esas olarak EMA kılavuzlarının gerekliliklerini uygulamakla beraber biyomuafiyet kararları BY/BE Komisyonları tarafından verilmektedir. Sınıf 1 ve Sınıf 3 ilaçlar için biyomuafiyet söz konusu olabilmektedir. Ülkemizde 26 adet ilaç için biyomuafiyet kabul edilmiştir. Bu ilaçlardan 18 adedi Sınıf 1, 8 tanesi de Sınıf 3 kapsamındadır (Çizelge 2.26)

Çizelge 2.26. TİTCK tarafından biyomuafiyet kararı alınan ilaçlar (Teksin, TİTCK Eğitimi, 2018)

Etkin Madde	BCS Sınıfı
Memantin HCl	1
Lamivudin	1
Asetilsalisilik asit	1
Deksketoprofen trometamol	1
Levofloksazin	1
Diazepam	1
Prednisolon	1
Metilprednisolon	1
Levetirasetam	1
Moksifloksasin HCl	1
Pirasetam	1
Tolperison HCl	1
Letrozole	1
Metoprolol	1
Pramipeksol	1
Temozolamid	1
Amoksisilin trihidrat	1
Sitagliptin	1
Ranitidin	3
Metoklopramid HCl	3
Parasetamol	3
Tenofovir	3
Solifenasin süksinat	3
Metformin	3
Propiverin HCl	3
Silodosin	3

2.18. BE Çalışmalarından Muafiyet Monograflarında Dikkate Alınacak Noktalar

BCS parametreleri, BCS sınıflandırması ve biyoeşdeğerlik çalışmasından muafiyete uygunluk, yardımcı madde ve/veya üretim değişiklikleri bakımından riskler, in vivo biyoeşdeğerlik testinin yerine geçebilen yöntemler ve biyoeşdeğer olmayışla ilişkili bireysel değişkenlikten kaynaklanan riskleri muafiyet monograflarında dikkate alınan kriterlerdir. Bu hususlar dikkate alınarak in vivo biyoeşdeğerlik çalışmasından muafiyetin önerilip önerilmeyeceği ile ilgili bir görüş sunulabilir. BCS için gerekli olan ölçütler ve biyomuafiyet başvurusunda dikkate alınacak noktalar FIP monograflarının değerlendirilmesi suretiyle aşağıda özetlenmiştir:

Ölçütler

- Etkin maddenin çözünürlük özellikleri belirlenmeli (pH'ya bağımlı çözünürlük)
- Permeabilite özellikleri tanımlanmalı
- Dozaj formlarının in vitro çözünme hızı (dozaj şekli, doz, doz yitiliği)
- Riskler tanımlanmalı ve gerekçelendirilmeli
- Fizikokimyasal özellikler belirlenmeli (tuz, ester veya hidrat formları, stereokimyasal özellikler, polimorfizm, kristal yapı, partision katsayısı, pK_a, partikül boyutu)
- Farmakokinetik özellikler belirlenmeli (absorpsiyon, biyoyararlanım, permeabilite, dağılım, metabolizma ve atılım)
- Dozaj şeklinin performansı belirlenmeli (biyoyararlanım)
- Referans ve test fomülasyonlarında biyoeşdeğerlik, eksipiyen cinsi ve oranı, yiyecek etkisi, üretim prosesleri, üretimdeki varyasyonlar ve tip değişiklikleri, stabilite, çözünme, in vitro in vivo korelasyon
- Terapötik etki, yan etkiler, terapötik indeks, toksisite değerlendirmeleri
- Raporlanmış BE/BY sorunları sunulmalı (hastadan kaynaklanan risklerden dolayı biyoeşdeğersizlik)
- BCS parametreleri (çözünürlük, absorpsiyon, permeabilite, çözünürlük), BCS sınıflandırma ve biyomuafiyete uygunluk, eksipiyenlere bağlı risk ve üretim varyasyonları

Dosyalar hazırlanırken dikkat edilmesi gereken noktalar

Çözünürlük

- pH-çözünürlük profili
- Olası stabilite sorunlarının dikkate alınarak raporlanması
- “Ara çözünürlük” yani, pH-bağımlı (yüksek) çözünürlük tartışması
- Yüzey etkin madde kullanılmamalıdır.

Permeabilite

- Permeabilite/emilim hesaplanması
- Kütle denge ve biyoyararlanım verilerinden elde edilen veriler tercih edilir.
- Yeterince gerekçelendirilmiş ve geçerli ise in vitro veriler sunulabilir (Hücre kültürü çalışmalarından ve hayvan deneylerinden elde edilen permeabilite verileri gibi)

İn vitro çözünme hızı

- Ürün özelliklerinin değerlendirilmesi
- İn vitro çözünme testi ile referansların karşılaştırılması
- Yardımcı maddelerin değerlendirilmesi
- Üretim prosesinin değerlendirilmesi

İn vitro çözünme önkoşulları

- Makul, stabilite açısından uygun, onaylanmış yöntemler (farmakope yöntemleri vb) kullanılmalı
- Ayırt edici yöntemler kullanılmalı
- Tekrarlanabilen yöntemler olmalı
- Yüzey etkin madde kullanılmamalı
- İn vitro in vivo korelasyon (IVIVC) uygun değildir
- pH dışında, İn vivo ortamla ilişkili koşullar örn: biyoyumlu ortamların kullanılmamalı

Risk değerlendirilmesi

- WHO Teknik Rapor Serisi, No. 937, 2006; Ek 8
- “.... BE çalışmalarından muafiyet prosedürü yalnızca, BE alışma muafiyeti ile ilgili hatalı karar verme riski ve sonuçları halk sağlığı bakımından değerlendirildiğinde ve hastaların her biri için olan risklere değerlendirildiğinde, BE alışma muafiyeti yaklaşımından kazanılan faydalar ağır basıyorsa uygulanabilir...”
- BE (eşdeğer olmama) ile ilişkili olası terapötik risklerin değerlendirmesi
 - Kullanımı kritik ilaçlar
 - Terapötik indeksi dar (NTI) olan ilaçlar
 - BY veya BE sorunlarıyla ilgili belgelenmiş kanıtlar
 - API polimorflarının, yardımcı maddelerin veya üretim prosesinin BE’yi etkilediğine dair bilimsel kanıtlar

Farmakokinetik

- Doğrusal farmakokinetik
- Biyoyararlanım sorunları
- İlgili farmakokinetik özelliklerin tartişılması
- Terapötik aralık
- Emilim
- Dağılım
- Metabolizma
- Atılım

Yardımcı maddeler

Genel olarak; “tanınmış” (özellikleri iyi bilinen) olmalı, “alışılmış miktarlarda” kullanılmalıdır. Emilim prosesine anlamlı bir etkisi ve olası etkileşimler olmamalıdır (yardımcı maddeler kinetiği etkilemez, yardımcı maddeler etkileşmez).

Sınıf 1 ilaçlar için tercih edilen ve Sınıf 3 için referansla aynı yardımcı maddeler referansa benzer miktarlarda olmalıdır.

‘Kritik’ yardımcı maddeler (örn. yüzey etkin maddeler, mannitol, sorbitol...) nitelik ve nicelik olarak aynı olmalıdır.

Üretim prosesleri

Seçilen üretim yöntemi, üretim proseslerinin kritik fizikokimyasal özelliklerle bağlantılı olarak değerlendirilmesi (karıştırma hızı-süresi, sıcaklık/polimorf oluşumu vb.) gereklidir.

Literatür verilerinin değerlendirilmesi

Geniş terapötik indeks, “kritik olmayan” endikasyon, suistimal riski içermemesi, “hızlı” veya “çok hızlı” çözünme, yiyecek veya yardımcı maddelerle raporlanmış bir etkileşim olmaması ve BE çalışmaları değerlendirilmelidir.

BCS’ye göre BE çalışmalarında muafiyet sorunları

Hatalı karşılaştırmalar (referans ürün seçimi vb), yardımcı maddelerle ilgili karşılaştırılabilirliğin olmaması, kritik yardımcı maddelerin çıkarılmasının/eklenmesinin durumu ve başarısız in vitro çözünme hızı testleri muafiyet için sorunlar oluşmasına sebep olmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ülkemizde sağlık otoritesi tarafından ruhsatlandırılmış ve hasta erişimine sunulmuş oral, tablet ve kapsül formunda, hızlı salımlı ve en yüksek dozda biyomuafiyet alan BCS Sınıf 1 ve Sınıf 3 ürünlere ait pazardaki 2010-2017 yılları değer (TL) ve kutu miktarları IQVIA Türkiye verilerinden alınarak yüzdesel oranları aşağıdaki Eşitlik 3.1 ve 3.2’de verildiği şekilde hesaplanmıştır:

Değer Bazında Değerlendirme – Değer Bazında İlaç Satış Oranının (%) Hesaplanması

$$\text{Değer bazında ilaç satış oranı (\%)} = \frac{\text{2010/2017 yılı seçili ürünlerin TL satış miktarı}}{\text{2010/2017 yılı toplam TL miktarı}} \times 100 \quad (3.1)$$

Kutu Bazında Değerlendirme – Kutu Bazında İlaç Satış Oranının (%) Hesaplanması

$$\text{Kutu bazında ilaç satış oranı (\%)} = \frac{\text{2010/2017 yılı seçili ürünlerin kutu miktarı}}{\text{2010/2017 yılı toplam kutu miktarı}} \times 100 \quad (3.2)$$



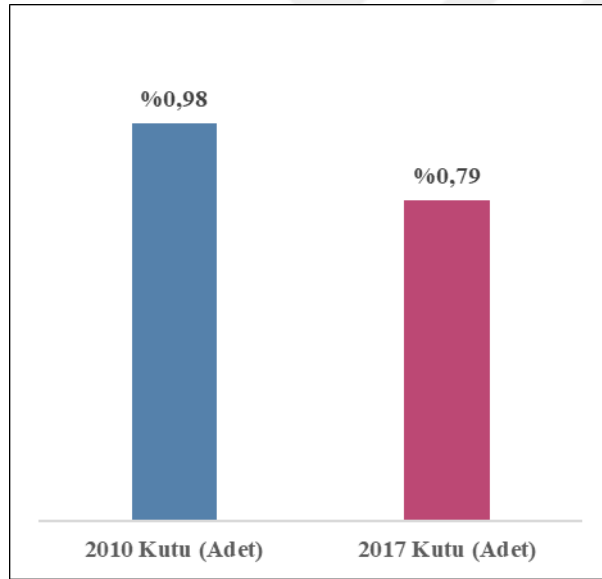
4. BULGULAR

4.1. Sınıf 1 İlaçlara Göre Dağılım

Sınıf 1, 18 etkin maddenin 2010-2017 yılları arasında toplam kutu pazarı içerisindeki yüzdesel dağılımı incelendiğinde %0,98'den %0,79'a gerilediği gözlenmektedir (Çizelge 4.1). Sınıf 1, 18 etkin maddenin kutu bazında 2017 toplam pazar içindeki yüzdesi Şekil 4.1'de verilmektedir.

Çizelge 4.1. Sınıf 1 etkin maddelerin 2010-2017 yılları kutu ve yüzdesel dağılımı

	2010 Kutu (Adet)	2017 Kutu (Adet)
Toplam Pazar	1.618.920.871	2.224.268.881
Sınıf 1 Etkin Madde Toplamı	15.915.319	17.477.647
%	0,98	0,79

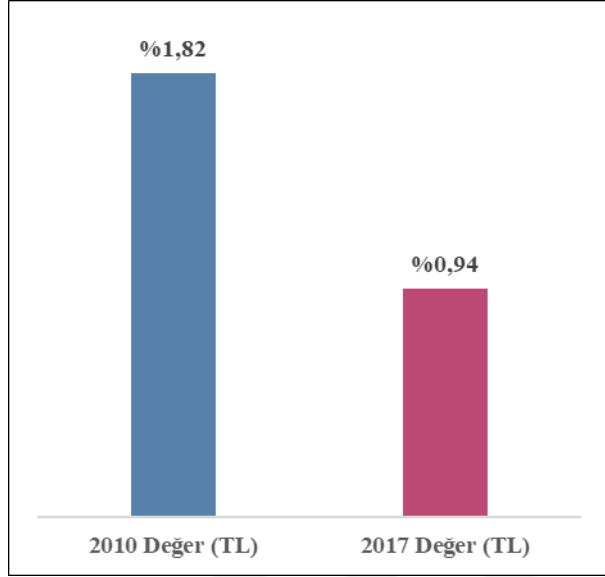


Şekil 4.1. Sınıf 1'e ait 18 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel kutu dağılımı

Aynı şekilde toplam değer bazında pazarı içerisindeki yüzdesel dağılımı incelendiğinde %1,82'den %0,94'e gerilediği gözlenmektedir. Sınıf 1, 18 etkin maddenin değer bazında 2017 toplam pazar içindeki yüzdesi Şekil 4.2'de verilmektedir.

Çizelge 4.2. Sınıf 1 etkin maddelerin 2010-2017 yılları tutar ve yüzdesel dağılımı

	2010 Tutar (TL)	2017 Tutar (TL)
Toplam Pazar	13.393.726.129,08	24.540.266.288,86
Sınıf 1 Etkin Madde Toplamı	243.099.897,00	229.479.755,64
%	1,82	0,94



Şekil 4.2. Sınıf 1'e ait 18 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel değer dağılımı

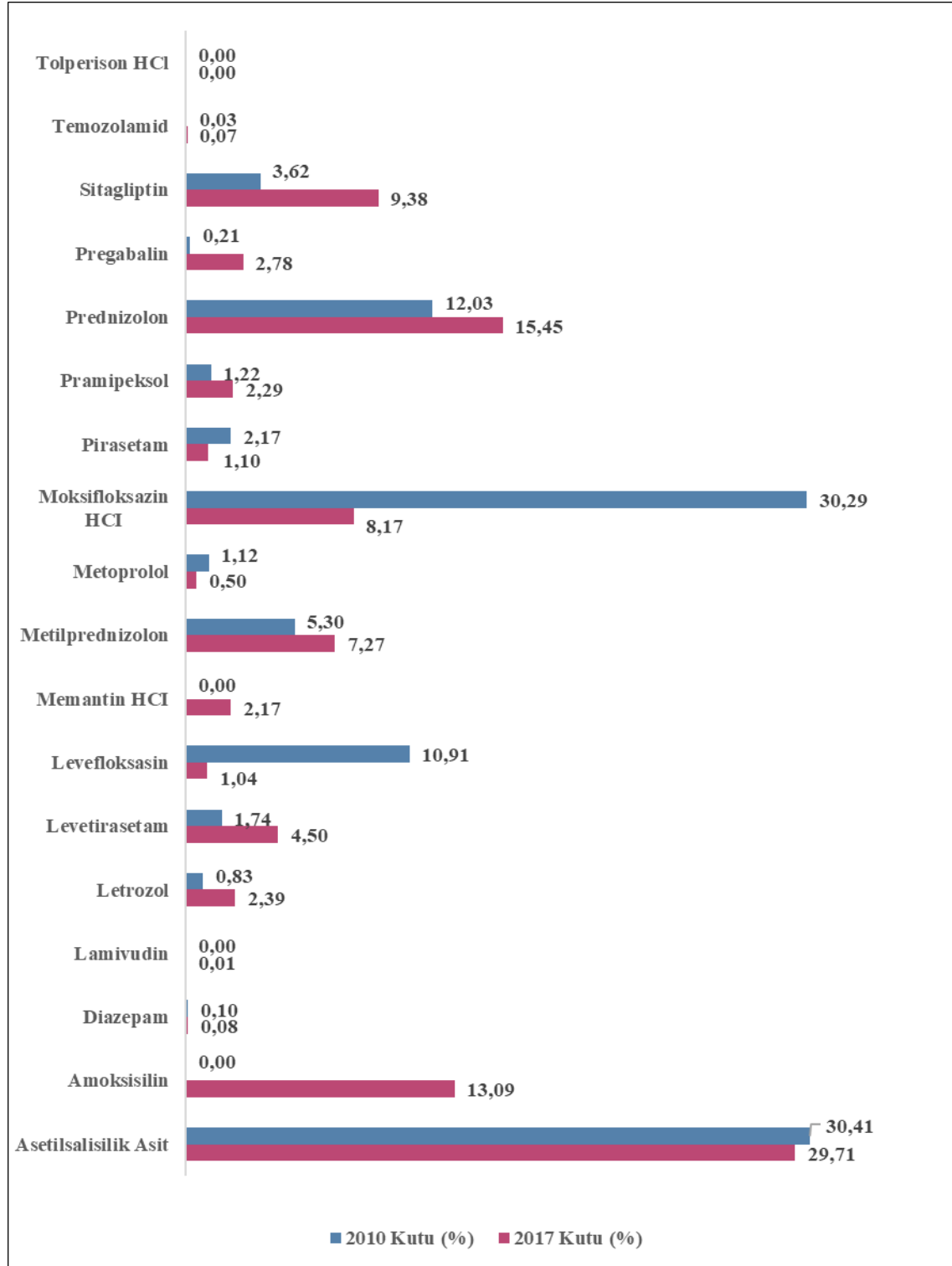
Çizelge 4.3'de verilen Sınıf 1, 18 etkin madde ayrı ayrı incelendiğinde mavi renkli 12 etkin maddenin kutu bazında pazar payında artış gösterdiği, kırmızı renkli 5 etkin maddenin kutu bazında pazar payında düşüş gösterdiği gözlenmektedir. Bu durum pazar dengelerinde fiyatlandırma, geri ödeme içerisinde ürün sayısındaki artışa bağlı olarak karlılıktaki değişimlere göre şekillenmektedir. Tolperison HCl adlı etkin maddenin ruhsatlı olmasına rağmen pazara verilmediği Çizelge 4.3'de görülmektedir.

Çizelge 4.3. Sınıf 1'e ait 18 etkin maddenin 2010-2017 yılları kutu ve yüzdesel dağılımı

Etkin Madde Adı	2010 Kutu (Adet)	2010 Kutu (%)	2017 Kutu (Adet)	2010 Kutu (%)
Asetilsalisilik asit	4.839.927	30,41	5.191.773	29,71
Amoksisilin*	0	0,00	2.288.280	13,09
Diazepam	16.505	0,10	13.158	0,08
Lamivudin	669	0,00	1.603	0,01
Letrozol	132.749	0,83	417.666	2,39
Levetirasetam	277.216	1,74	786.345	4,50
Levofloksasin	1.736.197	10,91	181.681	1,04
Memantin HCl*	0	0,00	378.818	2,17
Metilprednizolon	842.769	5,30	1.271.363	7,27
Metoprolol	177.796	1,12	87.241	0,50
Moksifloksazin HCl	4.821.002	30,29	1.428.223	8,17
Pirasetam	345.730	2,17	192.310	1,10
Pramipeksol	194.123	1,22	399.426	2,29
Prednizolon	1.915.361	12,03	2.700.742	15,45
Pregabalın	33.818	0,21	486.644	2,78
Sitagliptin	576.261	3,62	1.639.458	9,38
Temozolamid	5.196	0,03	12.916	0,07
Tolperison HCl*	0	0,00	0	0,00

*Pazarda bulunmadığından veri bulunmamaktadır.

Sınıf 1'e ait etkin maddelerin yıllara göre kutu yüzdesel dağılımı Şekil 4.3'de verilmektedir.



Şekil 4.3. Sınıf 1'e ait 18 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel kutu dağılımı

Sınıf 1, 18 etkin madde ayrı ayrı değer bazında incelendiğinde mavi renkli 11 etkin maddenin değer bazında artış gösterdiği gözlenmektedir. Kırmızı renkli 6 etkin maddenin de değer bazında düşüş gösterdiği gözlenmektedir. Değer bazında da kutu bazında olduğu

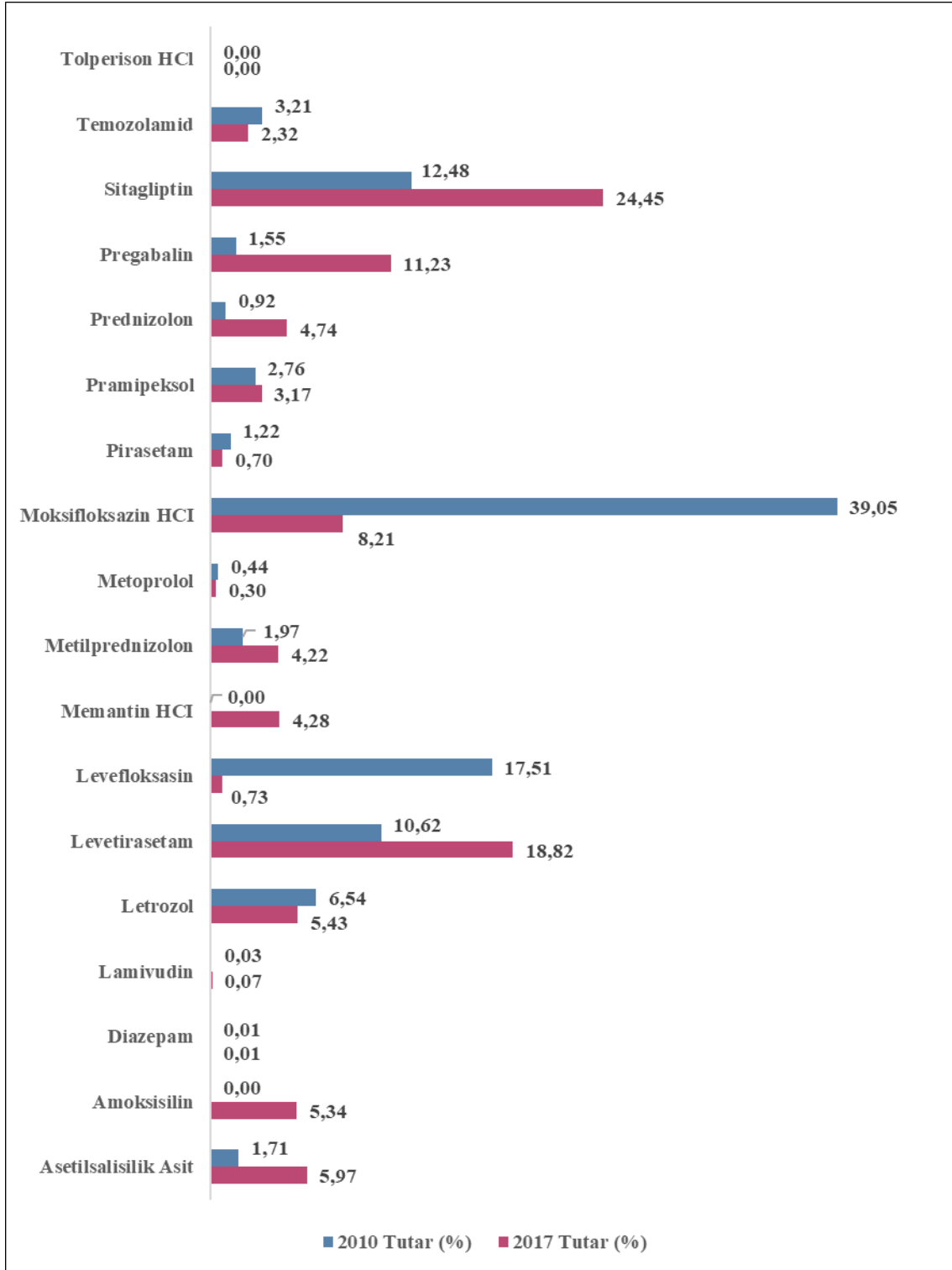
gibi fiyatlandırma, geri ödeme açısından üreticilerin pazar dengelerine göre tercih ettiği düşünülmektedir. Tolperison HCl adlı etkin maddenin ruhsatlı olmasına rağmen pazara verilmediği Çizelge 4.4’de görülmektedir.

Çizelge 4.4. Sınıf 1’e ait 18 etkin maddenin 2010-2017 yılları tutar ve yüzdesel dağılımı

Etkin Madde Adı	2010 Tutar (TL)	2010 Tutar (%)	2017 Tutar (TL)	2017 Tutar (%)
Asetilsalisilik asit	4.162.069,00	1,71	13.695.638,81	5,97
Amoksisilin	0	0	12.256.073,62	5,34
Diazepam	15.679,00	0,01	31.313,66	0,01
Lamivudin	80.708,00	0,03	167.495,27	0,07
Letrozol	15.894.946,00	6,54	12.454.192,81	5,43
Levetirasetam	25.824.726,00	10,62	43.178.048,21	18,82
Levefloksasin	42.559.074,00	17,51	1.681.286,14	0,73
Memantin HCl	0	0	9.828.034,08	4,28
Metilprednizolon	4.786.928,00	1,97	9.674.987,53	4,22
Metoprolol	1.060.047,00	0,44	694.071,84	0,3
Moksifloksazin	94.925.834,00	39,05	18.843.398,97	8,21
Pirasetam	2.956.218,00	1,22	1.615.945,62	0,7
Pramipeksol	6.698.013,00	2,76	7.281.452,22	3,17
Prednizolon	2.240.973,00	0,92	10.873.809,25	4,74
Pregabalin	3.766.114,00	1,55	25.759.591,08	11,23
Sitagliptin	30.333.166,00	12,48	56.118.429,00	24,45
Temozolamid	7.795.402,00	3,21	5.325.987,53	2,32
Tolperison HCl*	0	0	0	0

*Pazarda bulunmadığından veri bulunmamaktadır.

Sınıf 1’e ait etkin maddelerin yıllara göre tutar yüzdesel dağılımı Şekil 4.4’de verilmektedir.



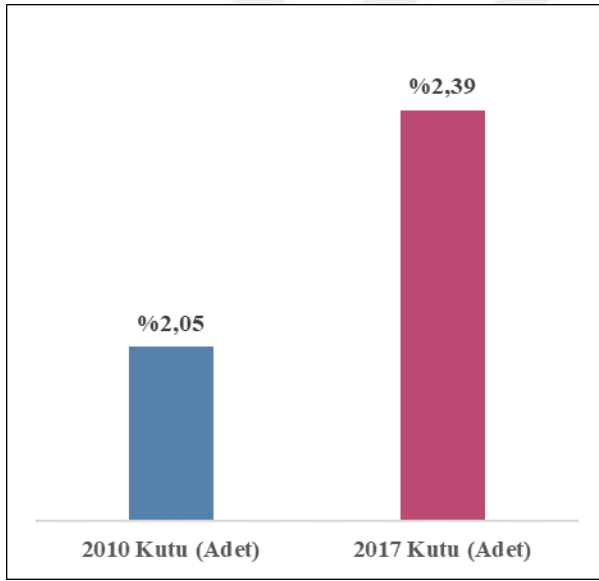
Şekil 4.4. Sınıf 1'e ait 18 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel değer dağılımı

4.2. Sınıf 3 İlaçlara Göre Dağılım

Sınıf 3, 8 etkin maddenin 2010-2017 toplam kutu pazarı içerisindeki yüzdesel dağılımı incelendiğinde %2,05'den %2,39'a yükseldiği gözlenmektedir (Çizelge 4.5). Sınıf 3, 8 etkin maddenin kutu bazında 2010-2017 toplam pazar içindeki yüzdesi Şekil 4.5'te verilmektedir.

Çizelge 4.5. Sınıf 3 etkin maddelerin 2010-2017 yılları kutu ve yüzdesel dağılımı

	2010 Kutu (Adet)	2017 Kutu (Adet)
Toplam Pazar	1.618.920.871	2.224.268.881
Sınıf 3 Etkin Madde Toplamı	33.226.208	53.088.140
%	2,05	2,39



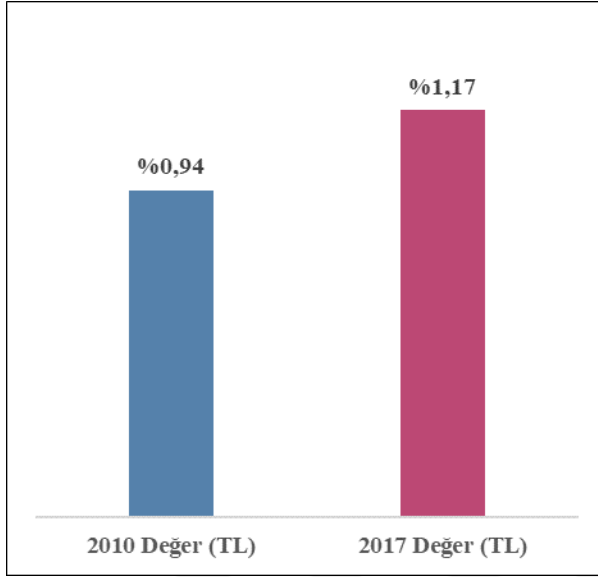
Şekil 4.5. Sınıf 3'e ait 8 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel kutu dağılımı

Aynı şekilde toplam değer pazarı içerisindeki yüzdesel dağılımı incelendiğinde %0,94'den %1,17'ye yükseldiği gözlenmektedir (Çizelge 4.6).

Sınıf 3, 8 etkin maddenin değer bazında 2010-2017 toplam pazar içindeki yüzdesi Şekil 4.6'da verilmektedir.

Çizelge 4.6. Sınıf 3 etkin maddelerin 2010-2017 yılları tutar ve yüzdesel dağılımı

	2010 Tutar (TL)	2017 Tutar (TL)
Toplam Pazar	13.393.726.129,08	24.540.266.288,86
Sınıf 3 Etkin Madde Toplamı	125.445.905,00	286.227.866,05
%	0,94	1,17



Şekil 4.6. Sınıf 3'e ait 8 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel değer dağılımı

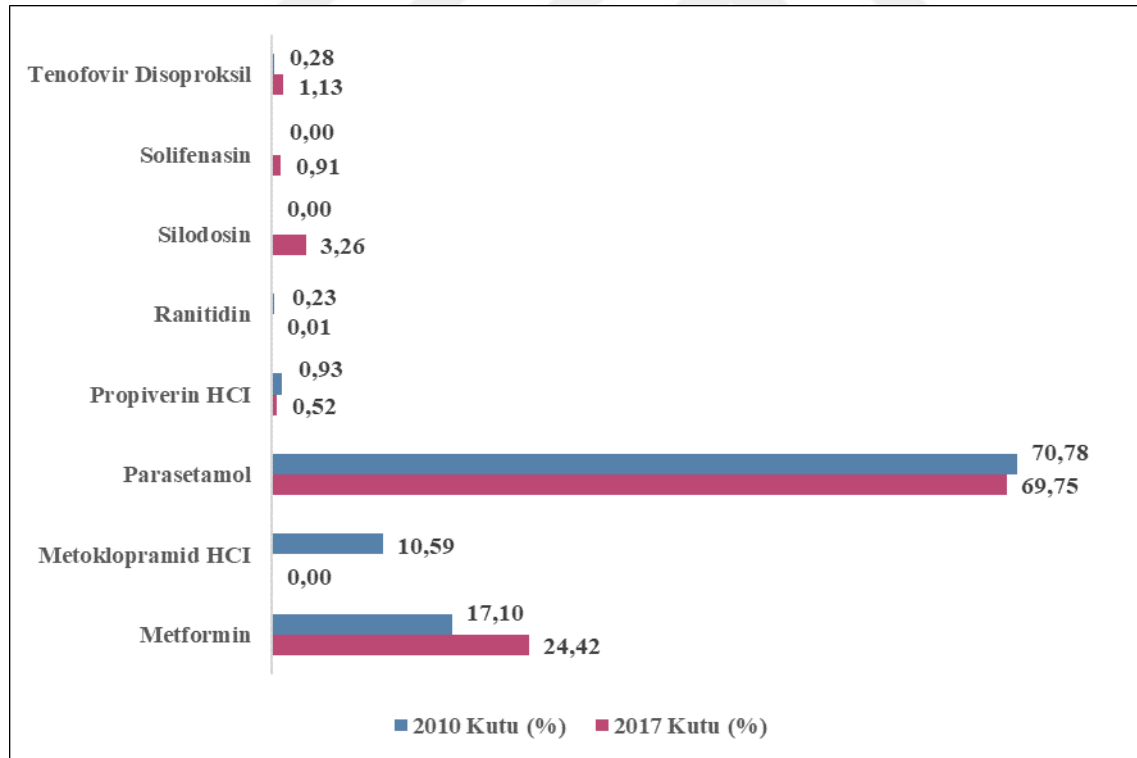
Sınıf 3, 8 etkin madde ayrı ayrı kutu bazında incelendiğinde 2010 yılından 2017 yılına mavi renkli 5 etkin maddenin kutu bazında pazar payında artış gösterdiği, kırmızı renkli 3 etkin maddenin kutu bazında pazar payında düşüş gösterdiği gözlenmektedir (Çizelge 4.7).

Kutu bazında fiyatlandırma, geri ödeme açısından üreticilerin pazar dengelerine göre tercih ettiği düşünülmektedir. 2010 yılında silodosin adlı etkin madde ruhsatlı olmasına rağmen pazara verilmediğinden değer bazında sıfır olduğu Çizelge 4.7'de görülmektedir.

Çizelge 4.7. Sınıf 3'e ait 8 etkin maddenin 2010-2017 yılları kutu ve yüzdesel dağılımı

Etkin Madde Adı	2010 Kutu (Adet)	2010 Kutu (%)	2017 Kutu (Adet)	2017 Kutu (%)
Metformin	5.682.000	17,1	12.965.683	24,42
Metoklopramid HCl	3.517.094	10,59	0	0
Parasetamol	23.516.995	70,78	37.027.874	69,75
Propiverin HCl	307.647	0,93	274.066	0,52
Ranitidin	107.337	0,23	3.213	0,01
Silodosin	0	0	1.730.996	3,26
Solifenasin	835	0	483.811	0,91
Tenofovir Disoproksil	94.300	0,28	602.497	1,13

Sınıf 3'e ait etkin maddelerin yıllara göre kutu yüzdesel dağılımı Şekil 4.7'de verilmektedir.



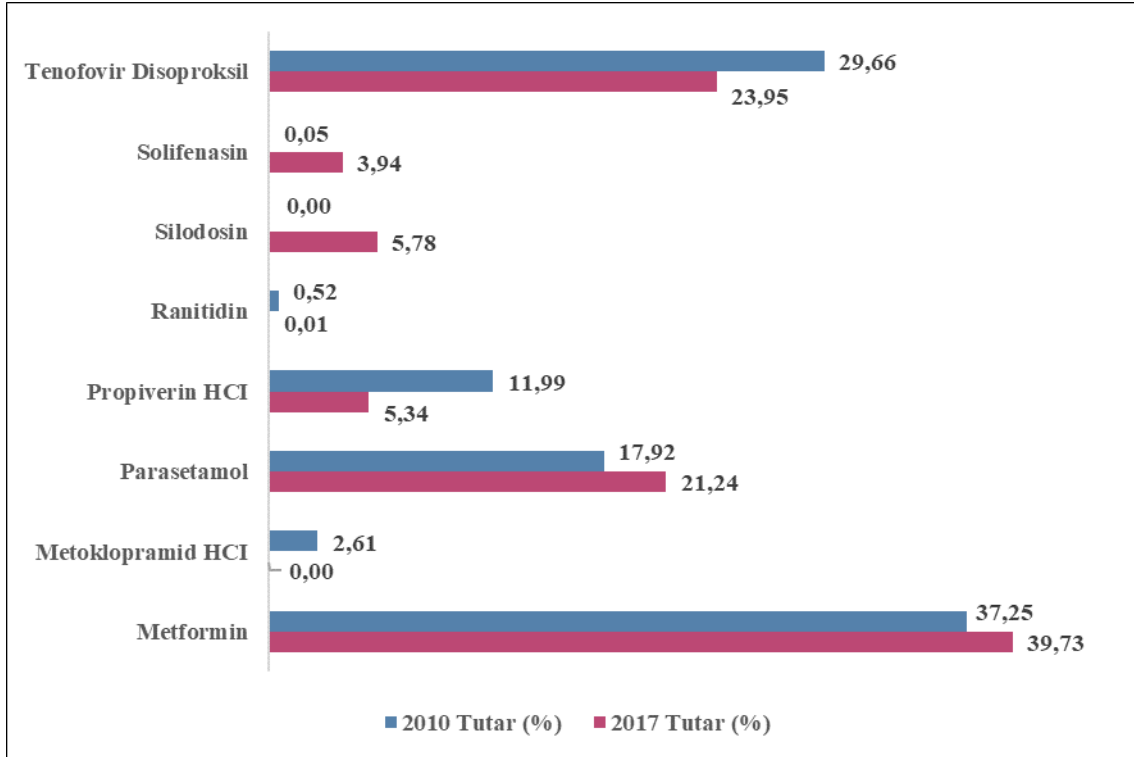
Şekil 4.7. Sınıf 3'e ait 8 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel kutu dağılımı

Sınıf 3, 8 etkin madde ayrı ayrı değer bazında incelendiğinde mavi renkli 6 etkin maddenin değer bazında pazar payında artış gösterdiği gözlenmektedir (Çizelge 4.8).

Değer bazında da kutu bazında olduğu gibi fiyatlandırma, geri ödeme açısından üreticilerin pazar dengelerine göre tercih ettiği düşünülmektedir. 2010 yılından 2017 yılına kırmızı renkli 2 etkin maddenin düşüş gösterdiği görülmektedir. 2010 yılında ise 1 etkin maddenin değer bazında sıfır olduğu da Çizelge 4.8’de görülmektedir.

Çizelge 4.8. Sınıf 3’e ait 8 etkin maddenin 2010-2017 yılları tutar ve yüzdesel dağılımı

Etkin Madde Adı	2010 Tutar (TL)	2010 Tutar (%)	2017 Tutar (TL)	2017 Tutar (%)
Metformin	46.731.523,00	37,25	113.727.755,26	39,73
Metoklopramid HCl	3.270.899,00	2,61	0	0
Parasetamol	22.482.925,00	17,92	60.790.784,27	21,24
Propiverin HCl	15.042.478,00	11,99	15.296.073,50	5,34
Ranitidin	647.236,00	0,52	23.589,67	0,01
Silodosin	0	0	16.535.726,88	5,78
Solifenasin	60.233,00	0,05	11.290.595,11	3,94
Tenofovir Disoproksil	37.210.611,00	29,66	68.563.341,36	23,95



Şekil 4.8. Sınıf 3'e ait 8 etkin maddenin 2010-2017 yıllarında toplam pazar içerisindeki yüzdesel değer dağılımı



5. TARTIŞMA

BCS, ilaç sanayinde Ar-Ge çalışmalarında fayda sağlayan bir sınıflandırma sistemi olmasına rağmen en büyük yararı Sınıf 1 ve 3 ilaçlar için uygun koşullarda in vitro biyoeşdeğerlik çalışmalarından muafiyet sağlama olanağıdır. Bu koşullar aşağıda verilmiştir (Sarısaltık-Yaşın ve Teksin, 2018):

Sınıf 1 ve 3 için istenen biyomuafiyet koşulları özet olarak aşağıdaki şekildedir:

Sınıf 1’de yer alan ilaçlar için:

- Yüksek çözünürlük (etkin madde)
- Yüksek permeabilite (etkin madde)
- Hızlı çözünme (test ve referans dozaj formu)
- İlaç formülasyonunda kullanılan yardımcı maddelerin emilimi etkilemediğinin gösterilmesi (FDA) ya da bu ekspiyanların referans ve test bileşiminde nicel ve nitel olarak aynı olması (EMA)

Sınıf 3’te yer alan ilaçlar için:

- Yüksek çözünürlük (etkin madde)
- Çok hızlı çözünme (test ve referans dozaj formu)
- İlaç formülasyonunda kullanılan yardımcı maddelerin referans ve test bileşiminde nitel olarak aynı ve nicel olarak çok benzer olması

Ancak, biyomuafiyet kararı yukarıdaki koşulları taşıyan tüm ilaçlar için verilmemektedir. Bu durumun istisnaları gastrointestinal kanalda stabilite problemi olan, terapötik penceresi dar olan ve ağızdan emilen ilaçlardır. Yalnızca kullanımı riskli olmayan IR katı dozaj formları BCS’den faydalanabilmektedir.

Bu tez çalışmasında yapılan araştırmalarda biyomuafiyetin dünya genelinde kabul edildiği görülmüştür. Güncel kılavuzlarda biyomuafiyet hususunda “piyasada yer alan en yüksek doz” ve “en yüksek tek tedavi dozu” gibi ayrımlar, Sınıf 1’de yer alan ilaçlardaki yardımcı madde kriterleri, çözünme testlerinde kullanılan hacim gibi bazı noktalarda hala farklılıklar

bulunmaktadır. Ancak ülkeler çapında küçük farklılıklar gözlemlendiği anlaşılmış olsa da gün geçtikçe ortak bir noktaya varılacağı düşünülmektedir.

Yapılan uluslararası harmonizasyon konferansları sonucunda, 2018 yılında yayınlanan BCS-temelli biyomuafiyet konusundaki ICH M9 kılavuzunda da BCS parametrelerinin yanısıra Sınıf 3 ilaçların biyomuafiyetinde yardımcı madde oranlarının etkisi ve Caco-2 permeabilite tayin yöntemine ait yöntem validasyonu kapsamlı olarak tartışılmaktadır (ICH 2018).

Bunun yanısıra, WHO kılavuzlarında Sınıf 2a olarak adlandırılan zayıf asidik ilaçlar için de emilimin en çok gerçekleştirildiği ince bağırsak temsil eden pH 6.8'de çözünme sorunu olmadığı dikkate alındığında uygun koşullarda biyomuafiyetinin tartışılması önerilmektedir. Diğer pH'larda ise referans ile benzerliğin kanıtlanmasının yeterli olabileceği düşünülmektedir.

Bergström ve diğerleri (2013) BCS değerlendirmeleri için pH 6.8 ortamı yerine açıklık durumu yapay bağırsak ortamı (FaSSIF) kullanılmasının daha uygun olacağını belirtmiştir. Buna göre Sınıf 2'de yer alan 29 ilaçtan 18'i FaSSIF'de hızlı çözünme göstermesine rağmen pH 6.8'de göstermediğini ve biyoyoumlu ortamlarda ilacın performansının daha iyi gözlemlenebileceğini belirtmiştir. Biyoyoumlu ortamların in vivoya daha benzer sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarda desteklendiğinden bu önerinin ilerleyen zamanlarda dikkate alınması sözkonusudur (Bou-Chacra ve diğerleri, 2017; Yılmaz ve Teksin, 2015).

Permeabilite ölçüm yöntemleri açısından da güncel çalışmalarda çeşitli in siliko yöntemler kullanılmaktadır (Lennernas ve diğerleri, 2017). Bu amaçla en çok GI-Sim, Stella, Simcyp Simulator, GastroPlus ve yapay sinir ağları gibi çeşitli yazılımlar ve modellemeler kullanılmaktadır (Ewa ve diğerleri, 2016; Hansmann ve diğerleri, 2016). Zaman içerisinde BCS'nin değerlendirilmesinde ve yardımcı maddelerin emilim üzerindeki etkilerinin incelenmesinde bu yöntemlerden yararlanılabileceği düşünülmektedir (Chow ve diğerleri, 2016).

Günümüzde, BCS'nin kabul kriterleri halen tartışılmaktadır. Bazı ilaçlar aynı anda birden fazla sınıfta yer almakta ve daha da önemlisi sınıflandırmada taşıyıcıların etkisi, yiyecek etkileşimi ve metabolizasyon gibi önemli noktalar göz ardı edilmektedir. Bu nedenle, etkin

maddenin eliminasyon yolağı, efluks ve influks taşıyıcı sistemleri ile olan etkileşimi, yiyeceklerin etkisi ve taşıyıcı-enzim ilişkisinin klinik olarak anlamlı farklılıklar yaratacağı durumlar (düşük biyoyararlanım ve ilaç-ilaç etkileşimi gibi) ve taşıyıcılar ile etkileşimi gibi ilaç emilimini etkileyen faktörler üzerindeki kapsamlı değerlendirilmesini içeren sınıflandırma sistemlerine gerek duyulmuştur. BCS'nin temel ilkeleri dikkate alınarak geliştirilen Biyofarmasötik İlaç Dağılım Sınıflandırma Sistemi'nde (BDDCS) ilaçların permeabilitesi yerine metabolizasyonları değerlendirilmiştir. Buna göre, başlıca eliminasyon yolağı metabolizma ise etkin madde yüksek permeabilite göstermektedir; ancak esas eliminasyon böbreklerden veya safra yoluyla gerçekleşiyorsa düşük permeabilite gösterdiği söylenir (Wu ve Benet, 2005). Li ve diğerleri (2016) BDDCS yardımıyla 109 adet doğal kaynaklı ilacı kategorize ederek metabolizma özelliklerini incelemiştir. Biyomuafiyet için yüksek oranda metabolizasyon, yüksek çözünürlük ve hızlı çözünme koşulları önerilmiştir. 2008 yılında Benet ve Amidon'un ortak çalışması sonucunda, Sınıf 1 ilaçların in vivo BY/BE çalışmalarından muaf olabilmesi için $\geq$ %90 emilme özelliği yerine $\geq$ %90 metabolize olması alternatif olarak önerilmiştir. Ancak BDDCS ve buna bağlı biyomuafiyet henüz Sağlık Otoritelerince onaylanmamıştır.

BCS'nin potansiyeli gün geçtikçe artırmakta ve çeşitli çalışmalarda topikal, onkolojik ve pediatrik ilaçlara uygulanabilirliği araştırılmaktadır (Batchelor ve diğerleri, 2016; Shah ve diğerleri, 2016; Shawahna, 2016; Tampal ve diğerleri, 2015). Ayrıca, günümüzde biyolojik olmayan kompleks ilaçlara, nanobenzer ve nano ilaçlara yönelik değerlendirmeler ve sınıflandırmalara ait çalışmalar da önem kazanmıştır (Flühmanna ve diğerleri, 2019; Mühlebach, 2018).

2014-2017 yılları arasında FDA'ya BY/BE çalışmalarında muafiyet başvurusu yapılan 48 yeni ilacın %58'i ve 25 eşdeğer ilacın %92'si için onay alınmıştır (Mehta ve diğerleri, 2017).

Son yıllarda, in vitro biyoeşdeğerlik çalışmalarında ürünün performansının in vivo çalışmalardaki performansına göre daha iyi değerlendirilebildiği savunulmaktadır. BCS-temelli muafiyet için ileride daha esnek koşullar sağlanacağı, bu sistemin Sınıf 2a ilaçları da kapsayacağı ve in vitro testler için biyoyumlu çözünme ortamları gibi alternatif koşullar üzerinde tartışılabileceği düşünülmektedir.

Eşdeğer ilaçlar, patent süresi dolmuş veya mevcut patentleri ihlal etmeden geliştirilen referans ürünün terapötik eşdeğeri olan ürünlerdir. Eşdeğer ürünler aynı etkin maddeyi içerir ve buna bağlı olarak referans ürünler ile yer değiştirebilir. Eşdeğer ürünlerin, referans ürünler ile aynı farmakolojik etkileri taşıdığı ve hastaya aynı terapötik etkiyi sağladığı bilimsel olarak ispatlanmaktadır. AB ülkelerinin çoğunda ve son dönemde ABD de uygulanmaya başlayan etkin eşdeğer ilaç, yüksek fiyatlı referans ürünlerin etkin alternatifi olarak değerlendirilmekte ve artış göstererek yaygın olarak reçetelendirilmektedir.

Son 10 yılda giderek artan sağlık harcamaları ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada da bir sorun haline gelmektedir. Ülkeler bu artan maliyetlerin düşürülmesi için çözümler aramaktadır. Bu aşamada eşdeğer ürünlerin kullanılmasının önemi gittikçe daha çok anlaşılmaktadır. Dünyada sağlık harcamalarını düşürmek isteyen ülkeler, eşdeğer ilaç kullanımıyla önemli oranda tasarruf sağlamaktadır çünkü yüksek Ar-Ge maliyeti olmayan eşdeğer ilaçlar, referans ürünün fiyatından ortalama %40 daha ucuzdur.

Ülkemizde sağlıkta dönüşüm politikaları sonrasında artan sağlık harcamalarının içerisinde ilaç harcamaları önemli bir yer almaya başlamıştır. Böylelikle, eşdeğer ürün kavramının kritik bir önemi ortaya çıkmıştır. Ülkemizdeki sağlık harcamalarının sürdürülebilir olması için kaynakların akıllıca kullanılması kaçınılmaz olmuştur. Buna bağlı olarak eşdeğer ürün politikalarının hekimler, eczacılar, sağlık otoriteleri ve hastalar tarafından doğru anlaşılması eşdeğer ürünlerden en etkin şekilde yararlanılabilmesi açısından son derece önemlidir. Ülkemiz ilaç üreticilerinin eşdeğer ürünlerin önemine bağlı olarak kaliteli, etkin ve güvenli ürünlerinin pazarda daha etkili olmaları açısından karlılık sistemlerini yeniden değerlendirmeleri gerekmektedir. Bu sebeple, BCS-temelli biyomuafiyet alan ürünler bu politikaların sürdürülebilirliği açısından oldukça önemlidir.

Eşdeğer ürünlerin kullanılmasına bağlı olarak sağlanan faydalar sırası ile aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Ar-Ge ve istihdam artışına olanak sağlamak
- Üretici firmaları yenilikçi eşdeğer ürünler geliştirmeye yönlendirmek
- Tedavi seçeneklerini artırmak
- Sağlık harcamalarında tasarruf sağlamak

- Patent süresinin dolmasına bağlı kalmadan geliştirilmesiyle hızlı pazara giriş ve referans ürünlerin fiyatlarında düşüş sağlamak
- İnsan çalışmaları yerine biyofarmasötik ve in vitro değerlendirmelerin kullanılmasıyla eşdeğer ilaçlarda maliyeti önemli ölçüde azalmak
- Otoritenin biyomuafiyet verdiği eşdeğer ürünlerin ticarileşmesini kolaylaştırmak

Eşdeğer ürünler tüm dünya ülkelerine bütçesel açıdan sağlık harcamalarının azaltılmasında fayda sağlayacak bir fırsattır. Toplum sağlığı ve ülke ekonomisi açısından kazanımları elde edebilmek için eşdeğer ürün kavramının farmakoekonomik açıdan sektörel, kurumsal ve bilimsel anlamda iyi anlaşılması gerekmektedir.

Toplumun sağlık okuryazarlığı açısından bilinçlendirilmesine bağlı olarak eşdeğer ürünlerin kullanılmasına yönelik olarak sağlık profesyonellerininde bilincinin artırılması da önemlidir.

Özellikle ülkemizde sağlıkta dönüşüm ile beraber başlayan Ekonomik Koordinasyon Kurulu tarafından alınan bütçe yönetimi ile alakalı kararların benzer politikaları başta AB ve ABD olmak üzere tüm dünyada uygulanmaktadır.

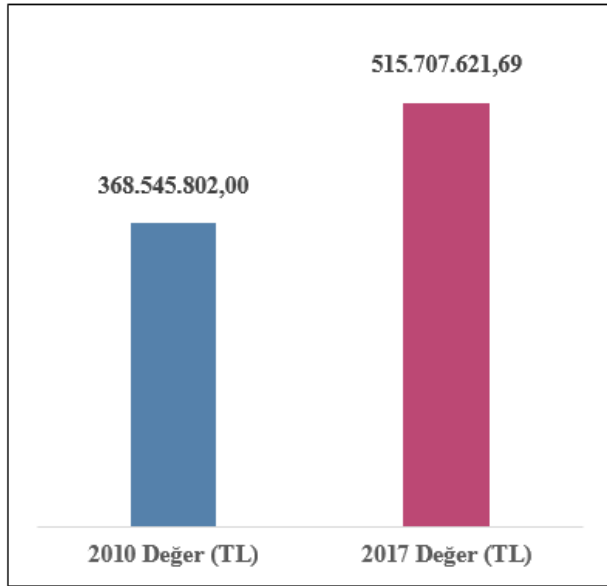
Ülkemizde fiyatlandırma politikalarına bağlı olarak eşdeğer ürünlerde referans sisteme geçilmiş ve buna bağlı olarak fiyatlandırma sistemine bağlı olarak ciddi düşüşler sağlamıştır. Buna ek olarak geri ödeme politikalarında da yapılan iskonto bazlı yeni düzenlemeler eşdeğer ürün fiyatlarında ek düşüşlere sebep olmaktadır.

Bu yasal düzenlemelere bağlı olarak üreticiler eşdeğer ürün seçimlerinde pazar dengelerini de gözeterek ürün gamlarını planlamaktadırlar. Teorik olarak biyomuafiyet alan ürünlerde ciddi üretim maliyet düşüş etkisi yaratmasına bağlı olarak üreticiler bu alana ilgi duymaktadırlar. Buna bağlı olarak ülkemiz sağlık otoritesi politikalarında ve bütçe yönetiminde alınan kararlarla ilişkili düşüşlerin neden olduğu olumsuz etkileri olumlu yönde etkileme potansiyeli sağlayabilmektedir.

Eşdeğer ürünler açısından dünya örneklerine bakıldığında ülkeler arasında bazı farklılıklar görülmekle beraber biyomuafiyet alan ürünlerin hızlıca ticarileştikleri görülmektedir.

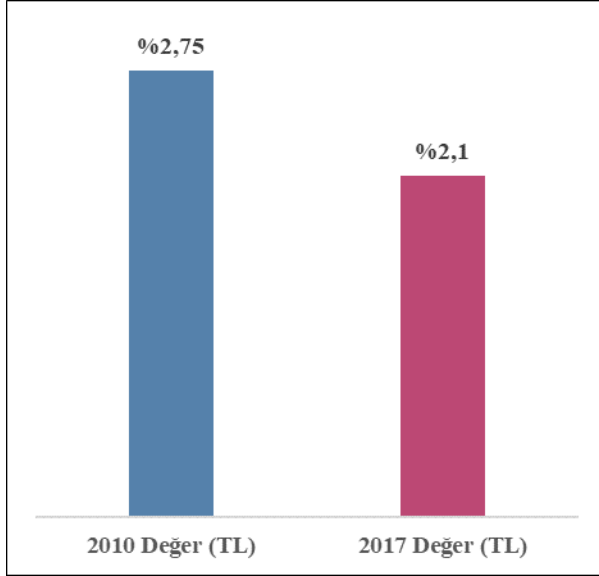
Ülkemizde eşdeğer ve referans ürünlerin kutu ve değer bazında 2010-2017 yılları verileri değerlendirildiğinde kutu bazında yaklaşık %46 referans, %54 eşdeğer ürün dağılımı, değer bazında ise %70 referans, %30 eşdeğer ürün dağılımı olduğu gözlenmektedir. Ülkemiz sağlık otoritesi TİTCK tarafından biyomuafiyet kararı verilen Sınıf 1 ilaçlar (18 etkin madde) ve Sınıf 3 ilaçlar (8 etkin madde) dikkate alındığında 2010-2017 yılları kutu ve değer bazında değerlendirme yapıldığında karlılık ve pazar dengeleri gözönüne alındığında biyomuafiyet alan ürünlerin ticarileşmesinde de farklılıklar görülmektedir.

Genel olarak kutu ve değer bazında biyomuafiyet alan ürünlerde artış gözlenmekte olmak birlikte etkin madde bazında tercihler farklılıklar gözlenmektedir (Şekil 5.1).

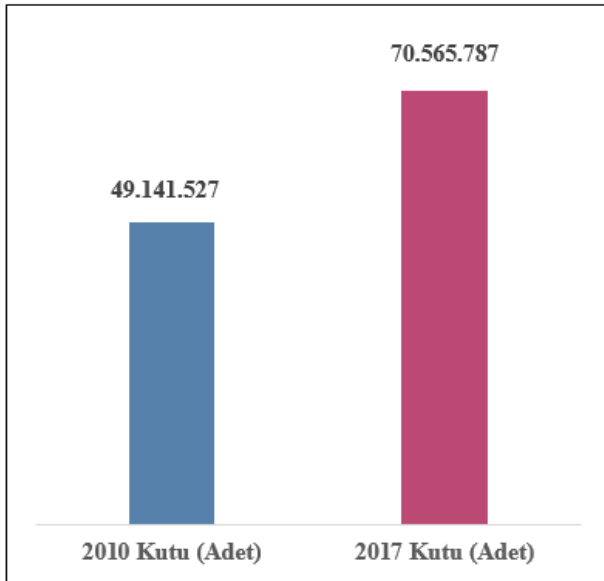


Şekil 5.1. Sınıf 1- Sınıf 3 etkin madde toplam 2010-2017 yılları değer bazında değişimi

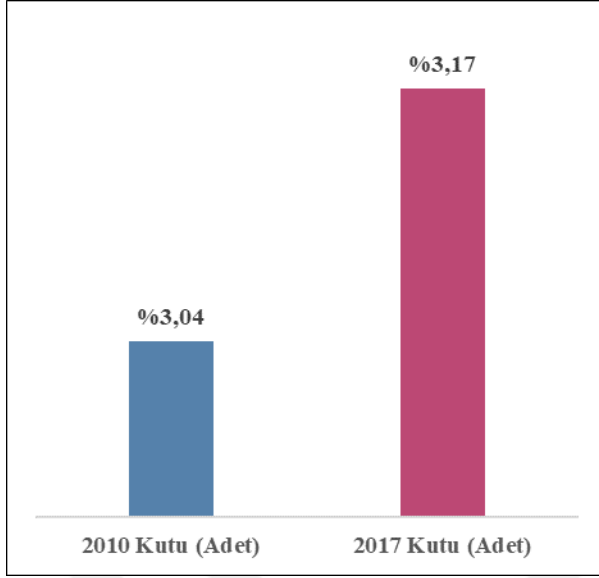
2010-2017 yılları incelendiğinde Sınıf 1 ve 3 etkin madde ilaçlarının toplamı pazardaki değer artış yüzdesi yüzdesi %2,75'den %2,10'a gerilediği görülmüştür (Şekil 5.2). 7 yıllık dönemde pazarın %39,93 yükseldiği belirlenmiştir.



Şekil 5.2. Sınıf 1-Sınıf 3 etkin madde toplam 2010-2017 yılları tutar bazında toplam pazar yüzdesel değişimi



Şekil 5.3. Sınıf 1-Sınıf 3 etkin madde toplam 2010-2017 yılları kutu bazında değişimi



Şekil 5.4. Sınıf 1-Sınıf 3 etkin madde toplam 2010-2017 yılları kutu bazında toplam pazar yüzdesel değişimi

İlaç üretimi dikkate alındığında üretim, yapılan BY/BE çalışma maliyetleri ve yanı sıra kamu fiyatlandırma, geri ödeme ve regülasyon gereklilikleri nedenleri ile üreticilerin maliyetlerini daha profesyonelce yönetmesi son derece önem kazanmıştır. Bu bağlamda biyomuafiyet kavramı ilaç üreticilerine de bütçe anlamında pozitif katkı sağlamaktadır.

6. SONUÇ

Günümüzde, biyomuafiyet kararı verilen ilaçların sayısında artış gözlenmektedir. Burada, etik açıdan sağlıklı gönüllü sayısını azaltarak in vivo çalışmaları biyofarmasötik testlerle yer değiştirmek önem kazanmaktadır. Dünyada alanında yetkin değişik araştırma ekiplerinin kapsamlı değerlendirmeleri sonucunda, birçok etkin madde/ilâç değerlendirilerek FIP tarafından yayınlanmakta ve biyomuafiyet önerileri şeklinde sunulmaktadır. Benzer şekilde WHO da BCS'nin kriterlerinde ve ilaçların sınıflandırılmasında raporlar yayınlarak biyomuafiyet kavramını desteklemektedir. ICH M9 kılavuzu da BCS parametrelerinin yanısıra Sınıf 3 ilaçların biyomuafiyetinde yardımcı madde oranlarının etkisi ve Caco-2 permeabilite tayin yöntemine ait yöntem validasyonu gibi konuları kapsamlı olarak tartışarak bu değerlendirmelerin harmonizasyonuna destek olmaktadır.

Japonya ve Çin gibi bazı ülkelerin sağlık otoriteleri henüz BCS-temelli biyomuafiyeti kabul etmese de sistem hızla yaygınlaşmaktadır. Ayrıca, söz konusu ilacın performansının değerlendirilmesinde basit in vitro çalışmaların, karmaşık sistemlerin etkili olduğu in vivo biyoeşdeğerlik çalışmalarından daha doğru sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Polli, 2008).

Başlangıçta, BCS-temelli biyomuafiyette, farklı sağlık otoritelerinde farklı kriterler belirlenmiş olsa da güncel yönetmeliklerde otoriteler bu farklılıkları asgari düzeye indirerek ortak bir yaklaşıma yönelmiştir. Böylece, BCS, FDA ve EMA başta olmak üzere birçok ülkenin sağlık otoriteleri tarafından kabul görerek güncel kılavuzlarda yerini almıştır. Ülkemizde de TİTCK biyomuafiyet değerlendirmelerini göz önüne almakta ve gerekli kriterler sağlandığında biyomuafiyet değerlendirmeleri sonucunda eşdeğer ilaçların hızlıca ruhsatlanmasına imkan verilmektedir.

BCS'ye dayanan biyomuafiyet başvuruları dünya genelinde büyük oranda eşdeğer ilaçları kapsamaktadır. Hem insanlar üzerinde yapılan biyoeşdeğerlik çalışmalarının maliyetini azaltmak, hem de ilacın performansını değerlendirmek için in vitro çözünme ve permeabilite çalışmalarının kullanımı desteklenmekte ve önerilmektedir.

Ülkemizin sağlık ekonomisindeki eşdeğer ürünlerin teşvik edilmesi ile birlikte değerlendirildiğinde yerli firmaların bilhassa eşdeğer ürünlerin üretimine yoğunlaşmaları önem taşımaktadır. Bu tez çalışmasında, kapsamlı kılavuz ve ülke değerlendirmelerinin yanısıra, yerli eşdeğer ürün üreticilerine eşdeğer ürünlerin IQVIA Türkiye verileri ve güncel kılavuz yaklaşımları sunulmuş ve biyomuafiyet potansiyeli olan ürünlerin geliştirilme stratejileri hakkında rehberlik edilmiştir.

Sonuç olarak:

- Ülkemizdeki biyomuafiyet değerlendirmeleri EMA, FDA, WHO, ICH kılavuzları ve FIP monografıları doğrultusunda kapsamlı incelemelerle yapılmaktadır. BCS Sınıf 1 ve BCS Sınıf 3 ilaçlar için biyomuafiyet uygulamaları bulunmaktadır. Yayın aşamasında olan güncel BY/BE kılavuzunun yürürlüğe girmesiyle BCS temelli biyomuafiyetin uygulanabilirliğinin artması da sözkonusu olacaktır.
- Biyomuafiyet ülkemizdeki eşdeğer ilaç endüstrisinin gelişimine katkı sağlamaktadır. Sağlık harcamalarının azaltılması ve hastanın ilaca erişiminin kolaylaşması açısından biyomuafiyet alması olası ilaçlar için başvurularının yapılarak ülkemiz ilaç pazarına girmesi bu açıdan oldukça önemlidir.
- Dünyada EMA, FDA, WHO ve FIP değerlendirmeleri paralellik göstermekle birlikte ülkeler bazında biyomuafiyet değerlendirmelerinde bazı farklılıklar bulunmaktadır. Global anlamda harmonizasyon için ülkeler bazında ortak görüşlerin ve uygulamaların belirlenmesi gereklidir. Bu konular, Uluslararası Uyum Konferans'larında ve düzenli olarak yapılan sayıları gün geçtikçe artan uluslararası toplantılarda tartışılmaktadır ve yakın bir tarihte ortak bir karara varılabileceği düşünülmektedir.
- Dünyanın en büyük sağlık otoriteleri, son kılavuzlarında biyomuafiyet konusunda birbirine oldukça benzer kararlar alsalar da “piyasadaki en yüksek doz” ve “en yüksek terapötik doz” kavramları, Sınıf 1 ve Sınıf 3 ilaçların formülasyonlarında kullanılan yardımcı maddelere ait kriterler ve in vitro çözünme çalışmalarında önerilen ortam hacmi gibi bazı ayrıntılarda ortak görüşe varılmalıdır.
- Sınıf 1 ve Sınıf 3'ün yanında WHO'nun 2006'da yayınladığı raporda Sınıf 2 ilaçların zayıf asidik özellikli olanları için (Sınıf 2a) biyomuafiyetin mümkün olabileceği konusundaki değerlendirmelerin de gözönüne alınması gerekmektedir. Bu ilaçların pH 6.8'de yüksek çözünürlük/hızlı çözünme özellikleri göstermesi yeterli olabilmektedir, zira ilacın emilimi büyük oranda ince bağırsakta gerçekleşmektedir ve pH 6.8 tamponu

ince bağırsakı temsil etmektedir. Diğer pH'larda ise (pH 1.2 ve 4.5) test ve referansın benzer çözünmesi istenmektedir. Bu nedenle büyük oranda bağırsakta emilen Sınıf 2a ilaçlar için de ileride BCS-temelli muafiyetin hayata geçirilebileceği de düşünülmektedir.

- Biyomuafiyette asıl amaç in vivoyu en iyi şekilde taklit etmek olduğundan yalnızca pH değişikliği ile değerlendirilen çözünme ortamlarının yerine gastrointestinal sistemin karmaşık yapısını daha iyi yansıtan çözünme ortamlarının (lesitin ve safra tuzları gibi yapıları içeren biyoyumlu çözünme ortamlarının) kullanılması daha uygundur. Sınıf 2 ilaçlar için WHO'nun önerdiği "pH 6.8'de hızlı çözünmeli" kriterinin yerine "FaSSIF ortamında hızlı çözünmeli" kriterinin daha gerçekçi sonuçlar vereceği açıktır. Bu bakımdan, BCS-temelli muafiyet ile elde edilen hızlı ve düşük maliyetli dosya başvurularının önünün açılması da sözkonusudur. BCS-temelli muafiyet için ileride daha esnek koşullar sağlanacağı, bu sistemin Sınıf 2a ilaçları da kapsayacağı ve in vitro testler için biyoyumlu çözünme ortamları gibi alternatif koşullar üzerinde tartışılıp bir karara bağlanmasının önemli bir adım olacağı açıktır.
- Gelecekte BCS'nin iki fazlı sistemler veya yapay mide-bağırsak sistemleri gibi çoklu deneysel sistemleri kullanarak in vivoyu daha iyi yansıtan gelişmiş çözünme hızı testlerinin geliştirileceği düşünülmektedir.
- Alternatif çözünme yöntemi ve koşullarının yanında, ilerleyen zamanlarda alternatif permeabilite yöntem ve kriterlerinin de önem teşkil edeceği ve ilaçların emilimlerinin tahmin edilmesinde çeşitli in siliko yöntemlerden yararlanılmasının da önemli olacağı düşünülmektedir. Farklı bilgisayar programları/modellemeleri ve yapay sinir ağları aracılığıyla birçok ilacın emilim tahmininde gerçeğe son derece yakın sonuçlar elde edilmesi olasıdır.
- BDDCS'in BCS'nin permeabilite kriteri yerine ilaçların metabolize olma özelliklerinden hareketle oluşturulan sistemde ilaçların taşıyıcı proteinler, metabolik enzimler ve yiyeceklerle etkileşimleri gibi birçok parametre değerlendirildiğinden sağlık otoriteleri tarafından kabulü ilaçların sınıflandırılmasında ve biyomuafiyette önemli bir yaklaşım olacaktır.
- Biyomuafiyet açısından günümüzde pediyatrik BCS, topikal BCS, onkolojik BCS ve nanobenzer ilaçlarda sınıflandırma değerlendirmeleri gibi yeni yaklaşımlar da sözkonusudur. BCS ve biyomuafiyet kavramlarının yanında, bazı güncel araştırmalar BCS'nin pediyatrik ilaçlara da uygulanabilirliğini araştırmaktadır. Bu amaçla, WHO'nun "çocuklar için temel ilaçlar listesi"nde yer alan ilaçlar yaş gruplarına göre sınıflandırılıp

BCS kriterlerine göre değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu şekilde yakın bir gelecekte pediyatrik BCS adı altında yeni bir sistemin ortaya çıkması da olasıdır. Bunun yanı sıra BCS oral ilaçlar için geliştirilmiş ve terapötik indeksi dar olan ilaçlar için uygulanamaz olsa da sistemin topikal ilaçlara uyarlandığı ve onkolojik ilaçların BCS temelinde değerlendirildiği çalışmalarla ve biyolojik olmayan kompleks ilaçlara, nanobenzer ve nano ilaçlara yönelik araştırmalarla yeni ve kapsamlı ilaç sınıflandırma sistemlerinin oluşturulması da gündemdedir.



KAYNAKLAR

- Acar, A. ve Yeğenoğlu, S. (2004) Türkiye’de İlaçta Patent. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 33(4), 269-285.
- Amidon, G., Lennernas, H., Shah, V.P. and Crison, J.R. (1995). A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), 413-420.
- Batchelor, H., Ernest, T., Flanagan, T., Klein, S., Turner, R. and Fotaki N. (2016) Towards The Development of a Pediatric Biopharmaceutics Classification System: Results Of A Survey Of Experts. *International Journal of Pharmaceutics*, 511(12), 1151-1157.
- Benet, L.Z. (2013). The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(1), 34-42.
- Bergström, C.A., Andersson, S.B., Fagerberg, J.H., Ragnarsson, G. and Lindahl, A. (2013) Is the full potential of the biopharmaceutics classification system reached? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 224-31.
- Blume, H.H. and Schug, B.S. (1999). The biopharmaceutics classification system (BCS): class III drugs- better candidates for BA/BE waiver? *European Journal of Pharmaceutical Science*, 9(2), 117-121.
- Bou-Chacra, N., Melo, K.J.C., Morales, I.A.C., Stippler, E.S., Kesisoglou, F., and Yazdanian M (2017). Evolution of choice of solubility and dissolution media after two decades of biopharmaceutical classification system. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 19(4), 989-1001.
- Chow, E.C., Talattof, A., Tsakalozou, E., Fan, J., Zhao, L. and Zhang, X. (2016). Using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling to evaluate the impact of pharmaceutical excipients on oral drug absorption: sensitivity analyses, *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 18(6), 1500-11.
- Çetin, M. ve Arıcıoğlu, F. (2009). Orijinal İlaç Eşdeğer İlaç Tartışmaları Üzerine. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 19(3), 211-213.
- Davit, B.M., Kanfer, I., Tsang Y.C. and Cardot, J.M. (2016). BCS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA, and WHO Requirements. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 18(3), 612-617.
- EMA 2010, European Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (2010). *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*, 25-27.
- Ewa, K.S., Paweł, M.A., Monika, G., Katarzyna, B.K. (2016). A new computational approach to the classification of fluoroquinolones according to the biopharmaceutical classification system. *Current Computer-Aided Drug Design*, 14

- FDA 2017, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry. (2017). *Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms based on Biopharmaceutics Classification System*, 10-15.
- Flühmann, B., Ntaia, I., Borchard, G., Simoens, S., Mühlebach, S. (2019). Nanomedicines: The magic bullets reaching their target? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 128, 73–80
- Hansmann, S., Darwich, A., Margolskee, A., Aarons, L. and Dressman, J. (2016). Forecasting oral absorption across biopharmaceutics classification system classes with physiologically based pharmacokinetic models. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(12), 1501-15.
- ICH Harmonised Guideline, (2018). *Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers M9*, 1-19.
- İlarslan, K. ve Bıyıklı, F. (2018). Araştırma-Geliştirme Harcamalarının İşletmelerin Finansal Performansına Etkisinin Ekonometrik Analizi: İlaç Sektöründen Bir Uygulama. *Eurasian Journal of Researches in Social and Economics*, 5(3), 122-137.
- İnternet: Health Canada. Guidance Document: Biopharmaceutics Classification System Based Biowaiver. (2014). URL: <http://stats.oecd.org/wbos/fileview2.aspx?IDFile=4c170032-1dcd-4324-a541-dcba0ac7ec38>.<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fstats.oecd.org%2Fwbos%2Ffileview2.aspx%3FIDFile%3D4c170032-1dcd-4324-a541-dcba0ac7ec38&date=2019-02-11>, Son Erişim Tarihi: 11.02.2019.
- İnternet: International Pharmaceutical Federation (FIP). Biowaiver monographs. Available at, URL: https://www.fip.org/bcs_monographs.http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.fip.org%2Fbcs_monographs&date=2019-02-11, Son Erişim Tarihi: 11.02.2019.
- İnternet: İEİS 2018a İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası. Dünya İlaç Pazarı. URL: <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/32/dunya-ilac-pazari>.<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.ieis.org.tr%2Fieis%2Ftr%2Findicators%2F32%2Fdunya-ilac-pazari&date=2019-02-11>, Son Erişim Tarihi: 11.02.2019.
- İnternet: İEİS 2018b, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası. Türkiye İlaç Pazarı. URL:<http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari>.<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.ieis.org.tr%2Fieis%2Ftr%2Findicators%2F33%2Fturkiye-ilac-pazari&date=2019-02-11>, Son Erişim Tarihi: 11.02.2019.
- İnternet: İEİS 2018c, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası. Eşdeğer-Referans İlaçlar. URL: http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/esdeger_ilaclar.http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.ieis.org.tr%2Fieis%2Ftr%2Fesdeger_ilaclar&date=2019-02-11, Son Erişim Tarihi: 11.02.2019.

- İnternet: İEİS 2018d, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası. Türkiye İlaç Sektörü 2017 Raporu. URL: <http://ieis.org.tr/ieis/tr/sektorraporu2017/#7>.
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fieis.org.tr%2Fieis%2Ftr%2Fsektorraporu2017%2F%237&date=2019-02-11>, Son Erişim Tarihi: 11.02.2019.
- İnternet: İEİS 2018e, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası. Fiyatlandırma. URL: <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/issues/9/fiyatlandirma>.
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.ieis.org.tr%2Fieis%2Ftr%2Fissues%2F9%2Ffiyatlandirma&date=2019-02-11>, Son Erişim Tarihi: 11.02.2019.
- İnternet: İEİS 2018f. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası. Geri Ödeme. URL: <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/issues/10/geri-odeme>.
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.ieis.org.tr%2Fieis%2Ftr%2Fissues%2F10%2Fgeri-odeme&date=2019-02-11>, Son Erişim Tarihi: 11.02.2019.
- İnternet: OECD 2017, Health at a Glance 2017: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.health.gov.il%2Fpublicationsfiles%2Fhealthataglace2017.pdf&date=2018-11-30>, Son Erişim Tarihi: 30.11.2018.
- İnternet: OECD 2018, Health Statistics 2018: Definitions, Sources and Methods, Generic drug market. URL: <http://stats.oecd.org/wbos/fileview2.aspx?IDFile=4c170032-1dcd-4324-a541-dcba0ac7ec38>.
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fstats.oecd.org%2Fwbos%2Ffileview2.aspx%3FIDFile%3D4c170032-1dcd-4324-a541-dcba0ac7ec38&date=2019-02-11>, Son Erişim Tarihi: 11.02.2019.
- İnternet: TÜİK 2018, Araştırma-Geliştirme Faaliyetleri Araştırması, 2017, URL: <http://tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27821>.
<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Ftuik.gov.tr%2FPreHaberBultenleri.do%3Fid%3D27821&date=2019-02-11>, Son Erişim Tarihi: 11.02.2019.
- Japanese MoH. (2012). Japanese Ministry of Health, Labour and Wellfare. (2012). *Guideline for Bioequivalence Studies of Generic Products. Pharmaceutical and Food Safety Bureau*; 29.
- Kacevicius, G. and Karanikolos, M. (2013). The impact of the Financial Crisis on the Health System and Health in Lithuania. *European Observatory on Health Systems and Policies*, 1-35.
- Kasım, N.A., Whitehouse, M., Ramachandan, C., Bermenjo, M., Lennernas, H., Hussain, A.S. (2004). Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Molecular Pharmaceutics*, 1(1), 85-96.
- Li, J., Larregieu, C.A. and Benet L.Z. (2016) Classification of natural products as sources of drugs according to the biopharmaceutics drug disposition classification system (BDDCS). *Chinese Journal of Natural Medicines*, 14(12), 888-97.

- Lindenberg, M., Kopp, S. and Dressman, J.B. (2004). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2), 265-278.
- Medicines for Europe, Dylst, P. (2016). *Market Review European Generic Medicines Markets – Policy Overview*. Belgium, 1-22.
- Mehta, M.U., Uppoor, R.S., Conner, D.P., Seo, P., Vaidyanthan, J. and Volpe, D.A. (2017). Impact of the US FDA Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance on Global Drug Development. *Molecular Pharmaceutics*, 14(12), 4334-4338.
- Mühlebach, S. (2018). Regulatory challenges of nanomedicines and their follow-on versions: A generic or similar approach? *Advanced Drug Delivery Reviews*, 131, 122–131.
- Oudtshoorn, J.V., Garcia-Arieta, A., Santos, G.M.L., Crane, C., Rodrigues, C., Simon, C. (2018). A survey of the regulatory requirements for BCS-based biowaivers for solid oral dosage forms by participating regulators and organisations of the international generic drug regulators programme. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 21:27-37.
- Polić-Vižintin, M., Stimac, D., Sostar, Z. and Tripkovic, I. (2014). Distribution and trends in outpatient utilization of generic versus brand name psychopharmaceuticals during a ten-year period in Croatia. *BMC Health Services Research*, 14(343), 1-10.
- Polli, J. (2008). In Vitro Studies are Sometimes Better than Conventional Human Pharmacokinetic In Vivo Studies in Assessing Bioequivalence of Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 10(2), 289-299.
- Roszdravnadzor. (2010). *Russian Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development. Methodological Recommendations for Drug Manufacturers on In Vitro Equivalence Test for Generic Drug Products according to Biowaiver Procedure*, 19.
- Russian Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development. (2010). *Methodological Recommendations for Drug Manufacturers on In Vitro Equivalence Test for Generic Drug Products according to Biowaiver Procedure*. Moscow, 1-20.
- Sarısaltık, D. ve Teksin, Z.Ş. (2012). Biyoeşdeğerlik Çalışmalarından Vazgeçilmesinde Biyofarmasötik İlaç Sınıflandırma Sistemlerinin Değerlendirilmesi: Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi ve Biyofarmasötik İlaç Dağılım Sınıflandırma Sistemi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmaceutical Science*, 1(1), 16-30.
- Sarısaltık-Yaşın, D. ve Teksin, Z.Ş. (2018). Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi: Uluslararası Kılavuzlar ve Ülkeler Bazında Değerlendirmeler. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 7(2), 160-174.
- Shah, V.P. and Amidon, G.L. (2014). 1995-backstory of BCS. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 16(5), 894-898.

- Shah, V.P., Rădulescu, F.Ş., Miron, D.S. and Yacobi, A. (2016). Commonality between BCS and TCS. *International Journal of Pharmaceutics*, 509(1-2), 35-40.
- Shawahna, R. (2016). Pediatric biopharmaceutical classification system: using age-appropriate initial gastric volume. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 18(3):728-736.
- Tampal, N., Mandula, H., Zhang, H., Li, B.V., Nguyen, H. and Conner, D.P. (2015). Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers for Generic Oncology Drug Products: Case Studies. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 16(1), 5-9.
- TEB, (2009). Türkiye Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi. *Modern Farmasötik Teknoloji*. TEB Eczacılık Akademisi Yayınları, Ocak 2009. Ankara, 407-457.
- Teksin, Z.Ş., TİTCK Eğitimi, *Biyoyararlanım (BY) ve Biyoeşdeğerlik (BE) Değerlendirmeleri*, 30-31 Mayıs 2018, Ataköşk Otel, TİTCK Eğitim Sunumu, Ankara.
- Teksin, Z.Ş., TİTCK Eğitimi, *Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Çalışmalarının Ruhsatlandırma Aşamasında Değerlendirilmesi*, 16 Aralık 2016, TİTCK Eğitim Sunumu, Ankara.
- TEPAV, (2015). Türkiye Ekonomi Politikaları Araştırma Vakfı. *İlaç Ar-Ge Ekosistemi Raporu* (2015), 6.
- Thambabita, D., Galappaththy, P. and Jayakody, R.L. (2018). Regulatory requirements for the registration of generic medicines and format of drug dossiers: procedures in Sri Lanka in comparison with selected regulatory authorities. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 11, (14), 1-8.
- TİTCK, (1994). Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. *Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik*, Mayıs 1994, 1-17.
- TOBB, (2008). Türkiye Odalar Borsalar Birliği Türkiye İlaç Sanayi Meclisi. *Türkiye İlaç Sanayi Sektör Raporu* (2008), 1-54.
- Tort, S., Köksal, H.T., Teksin, Z.S. (2013). Implementation of BCS based biowaiver in Turkey. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50 (Supplement 1):129-130.
- Tsume, Y., Mudie, DM., Langguth, P., Amidon, G.E., Amidon, G.L. (2014). The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57:152-163.
- WHO, (2006). World Health Organization (WHO), Annex 8 (2006). Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for *WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms*. WHO Technical Report Series No: 937, 403, 406.

- Wu, C.Y. and Benet, L.Z. (2005). Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharmaceutical Research*, 22(1), 11-23.
- Yalçın-Balçık, P. ve Karsavuran, S. (2012). Dünyada ve Türkiye’de İlaç Fiyatlandırması. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 15(2), 38-67.
- Yıldırım, M. (2007). İlaç Patentleri Yönünden Deney Amaçlı Fiiller ve Ruhsatlandırma; Bolar Hükmü ya da Bolar İstisnası. *TBB Dergisi*, 71, 128-145.
- Yılmaz, D. ve Teksin, Z.Ş. (2015). New approaches to in vitro dissolution rate studies. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 40(1), 33-40.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KÖKSAL, Halil Tunç
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 07/07/1969 Şanlıurfa
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (312) 431 96 07
 Faks : 0 (312) 435 15 78
 e-mail : haliltunckoksal@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Endüstriyel Eczacılık	Devam ediyor
Lisans	Hacettepe Üniversitesi/Eczacılık	1992
Lise	Afyon Lisesi	1986

İş Deneyimi

Yıl	Çalıştığı Yer	Görevi
2012-devam ediyor	İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası	Genel Sekreter Yardımcısı
2011-2012	Bayer-Türk Kimya San ve Tic. A.Ş. Pazara Erişim Direktörlüğü	Kurumsal İşler ve Sağlık Politikası Müdürü
2010-2011	Sanofi-Aventis İlaç San ve Tic. A.Ş. Pazara Erişim Direktörlüğü	Sağlık Politikaları Koordinatörü
2009-2010	SGK, GSS, İzleme ve Değerlendirme Daire Başkanlığı Değerlendirme ve Raporlama Şubesi	Şube Müdürü
2008-2009	SGK, GSS, Proje Geliştirme Daire Başkanlığı GSS Bilgi Sistemleri Analizi Şubesi	Şube Müdürü
2007-2008	SGK, Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü	Eczacı
2005-2007	SSK Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü	Eczacı
2004-2005	SSK Dışkapı Çocuk Hastanesi	Eczacı
2003-2004	SSK Ulus Hastanesi	Eczacı
2000-2003	Yaset Ecza Deposu	Mesul Müdür
1992-2000	Köksal Eczanesi	Serbest eczacı

Yabancı Dil

İngilizce

Kitap Bölümü, Bilimsel Toplantı ve Kongrelerde Yayınlanan Bildiriler

1. Köksal HT. İlaç Fiyatlandırma ve Geri Ödeme Politikalarının Ar-Ge ve Yatırım Politikalarına Etkisi (Editör; Rabia Kahveci) İlaç ve Pazara Erişim Süreci Fiyatlandırma ve Geri Ödeme Politikaları Ankara 2017
2. Tort S, Köksal HT, Teksin ZŞ. Implementation of BCS based biowaiver in Turkey, Eur.J. Pharm. Sci, 50(Supplement 1), 2013, 129-130. (5th BBBB International Conference, Athens, Greece, September 26-28, 2013)
3. Tort S, Köksal HT, Teksin ZŞ. Implementation of BCS based biowaiver in Turkey: BCS Class II drugs, International Multidisciplinary Symposium on Drug Research & Development, Antalya, Turkey, November 28-30, 2013

Ulusal ve Uluslararası Kongre ve Toplantılarda Davetli Konuşmalar ve Sunumlar

1. Medipol Üniversitesi “Türkiye’de İlaç fiyatlandırma Politikası: Mevzuat ve Uygulamalar Paneli” 9 Kasım 2012, İstanbul
2. Sakarya Üniversitesi “13. Üretim Araştırmaları Sempozyumu” 25-27 Eylül 2013, Sakarya
3. İlaç Bilincini Geliştirme ve Akılcı İlaç Kullanımı Derneği “Sağlık Uygulama Tebliğ Çalıştayı” 6-7 Aralık 2013, Ankara
4. Türk Farmakoloji Derneği “23. Prof. Dr. Alaeddin Akçasu Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Semineri” 17-19 Mart 2014, Erzurum
5. Kimyagerler Derneği “2. İlaç Kimyası Üretim, Teknoloji, Standardizasyonu Kongresi” 21-23 Mart 2014, Antalya
6. İlaç ve Eczacılık Kurumu Derneği “I. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi” 28-30 Mart 2014, İstanbul
7. Türk Eczacıları Birliği “Eczacı Odaları Yönetici Eğitimi Semineri” 3-5 Nisan 2014, Bolu
8. Hacettepe Üniversitesi “Farmasötik gelişim Günleri Semineri” 21-22 Mayıs 2014, Ankara
9. Hacettepe Üniversitesi “17th International Pharmaceutical Technology Symposium” 8-10 Eylül 2014, Antalya
10. İlaç Bilincini Geliştirme ve Akılcı İlaç Kullanımı Derneği “Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaç Sempozyumu” 13-14 Eylül 2014, Antalya
11. Pharmaceutical Security Institute “İlaç Güvenliği Konferansı” 25 Eylül 2014, Ankara
12. Türk Eczacıları Birliği “12. Türkiye Eczacılık Kongresi” 25-27 Eylül 2014, Ankara
13. Adam Smith “I. Uluslararası Türk İlaç Forumu” 2-3 Aralık 2014, İstanbul
14. Sağlık Ekonomisi ve Politikası Derneği “II. Sağlık Ekonomisi Kongresi” 4-5 Aralık 2014, Ankara
15. Ankara Eczacı Odası Gençlik Komisyonu “12. Ulusal Hasta Bilgilendirme Yarışması” 17-19 Nisan 2015, Ankara
16. H.Ü. Farmasötik Gelişim Grubu “Farmasötik Gelişim Günleri” 07 Mayıs 2015, Ankara
17. Trabzon Eczacı Odası “Mesleğimizdeki Güncel Gelişmelere TEB, Kamu ve Sektörel Bakış” 16 Mayıs 2015, Trabzon
18. İzmir Eczacı Odası “İzmir’de Eczacılık Günleri” 29-31 Mayıs 2015, İzmir

- 19.Hacettepe Üniversitesi İleri Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi “Commercialization Strategies in Advanced Technology Researches” toplantısı, 13-14 Ekim 2015, Ankara
- 20.Adamsmith “Türkiye, Orta Doğu ve Kuzey Afrika İlaç Zirvesi” 3-4 Kasım 2015, İstanbul
- 21.Sağlık Ekonomisi ve Politikası Derneği III.Sempozyumu “Sağlık Politikalarının Yeni Gündemi. Sağlık Yatırımları” 4 Aralık 2015, İstanbul
- 22.ECZAKDER “1.Ulusal Eczacılık Eğitimi ve Akreditasyonu Kongresi” Eczacılık Eğitiminde Staj: sorunlar, Beklentiler ve Çözüm Önerileri paneli 9-10 Mayıs 2016, Ankara
- 23.SB’lığı “TİTCK-Sektör Buluşması İlaç Kurultayı” Fiyatlandırma ve Geri Ödeme Politikaları Sektör Beklentileri sunumu 13 Mayıs 2016, İstanbul
- 24.İlaç Bilincini Geliştirme ve Akılcı İlaç Derneği “İlaçta Güncel Konulara Akılcı Yaklaşım Sempozyumu” Yerli Üretimin Katkısı sunumu 7-9 Eylül 2016, Ankara
- 25.SEPD “III.Sağlık Ekonomisi Kongresi” Fiyatlandırma ve Geri Ödemede Yeni Yaklaşımlar ve Çözüm Önerileri sunumu 08-09 Aralık 2016, Ankara
- 26.TEB “13.Eczacılık Kongresi” İlaç ve Fiyatlandırmada ve Geri Ödemede Ortak Politika ve Hedefler sunumu 21-24 Aralık 2016, İstanbul
- 27.İVEK “3. İlaç ve Eczacılık Kongresi” İlaç ve Sağlıkta Geri Ödeme Sistemleri sunumu 27 Nisan 2017, İstanbul
- 28.SADAFE “1.Uluslararası Hasta Güvenliği ve Sağlık Finansmanı Kongresi” İlaç Fiyatlandırma Politikalarının İlaç Sektörüne Etkisi sunumu 23 Kasım 2017, Antalya
- 29.Selçuklu Üniversitesi “İlaç ve Aşı Çalıştayı” Türkiye İlaç Endüstrisinde Ar-Ge sunumu 3 Aralık 2017, Konya
- 30.Erciyes Üniversitesi “Farmakon erciyes 2018” İlaç Endüstrisinde Eczacının Yeri sunumu 20-22 Nisan 2018, Kayseri
- 31.Anadolu Üniversitesi “II. Ulusal Eczacılık Eğitimi ve Akreditasyon Kongresi” Eczacılık Eğitimine Mezun Bakışı sunumum, 10-11 Mayıs 2018, Eskişehir
- 32.ILO “İlaç ektöründe İşyerinde Sosyal Diyalog Bilgi Paylaşımı Çalıştayı” 20 Eylül 2018, İstanbul

Verdiği Eğitimler:

- 1.Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi son sınıf öğrencilerine Eczane Yönetimi Dersleri kapsamında; Kurumsal ilişkiler ve GSS Bilgi Sistemleri (Medula ve Eczane provizyon Sistemi) dersi, 2009-2010-2011
- 2.Kıbrıs Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi son sınıf öğrencilerine Eczane Yönetimi Dersleri kapsamında; Kurumsal İlişkiler ve GSS Bilgi Sistemleri (Medula ve Eczane provizyon Sistemi) dersi, 2011-2012
- 3.Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi son sınıf öğrencilerine Endüstriyel Eczacılık Dersleri kapsamında; Endüstriyel Eczacılığa Giriş dersi, 2018-2019

Ulusal/Uluslararası Katılınan Eğitim, Kurs ve Çalıştaylar

- 1.Ankara Eczacı Odası “Bitkisel İlaçlar ve Fitoterapi” Eğitimi 12 Nisan. 2003, Ankara
- 2.Kamu İhale Kanunu “Eğiticilerin İhale Uygulamaları Eğitim Programı” 04-05 Ekim 2004, İstanbul

- 3.Vienna School Of Clinical Research “Pharmaceutical policy, Drug Reimbursement and Pricing” 11-12 Kasım 2005, Ankara
- 4.Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü “Akılcı İlaç Kullanımı Çalıştayı” 22-23 Aralık 2006, Ankara
- 5.International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research “10th Annual European Congress” 20-23 Ekim 2007, Dublin, İrlanda
- 6.London School of Economics and Political Science “Prioritisation in Healthcare Techniques and Procedures for Decision-makers” 8-9 Kasım 2007, İstanbul
- 7.Vienna School Of Clinical Research “Evidence Based Medicine and Pharmacoeconomics” 13 Kasım 2007, Ankara
- 8.London School of Economics ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Ekonomisi ve Sağlık Politikası Araştırma Merkezi “Farmakoekonomi Sertifika Programı” 7-11 Ocak 2008, Ankara
- 9.Hacettepe Üniversitesi Farmasötik ve Biyofarmasötik Bilimler Teknolojisi Uygulama ve Araştırmalar Merkezi “Farmakoekonomi Çalıştayı: Temel Prensipler ve Referans Sağlık Sistemlerindeki Uygulamalar Çalıştayı” 24-25 Ocak 2008, Ankara
- 10.International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research “Pharmacoeconomy and Rational Drug Use 1st International Summer School” 16-20 Nisan 2008, Antalya
- 11.Roche Klinik Çalışmalar Okulu “İyi Klinik Uygulamalar Kursu” 25-26 Nisan 2008, Ankara
- 12.London School of Economics and Political Science “Healthcare Financing Training” 2 Mayıs 2008, Ankara
- 13.Kanıtı Dayalı Tıp Derneği “Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi Metodolojisi Temel Prensipler Kursu” 23-24 Mayıs 2008, Ankara
- 14.Dünya Bankası ve Sağlık Bakanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü “Üst Düzey Politika Semineri: Türkiye’de Sağlık Finansmanı” 28-30 Mayıs 2008, Ankara
- 15.Sağlık Bakanlığı “Türkiye Obezite ile Mücadele Programı ve Ulusal Eylem Planı Çalıştayı” 08 Temmuz 2008, Ankara
- 16.Sağlık Bakanlığı Bilgi İşlem Daire Başkanlığı “Kişisel Sağlık Verilerinin ve Mahremiyeti Çalıştayı” 25-27 Ağustos 2008, Ankara
- 17.Avrupa Birliği Eczacılık Grubu ve Türk Eczacılar Birliği “E-Sağlık ve E-Reçete Uygulamaları Sempozyumu” 17-18 Aralık 2008, Ankara
- 18.Sağlık Yöneticileri Derneği “3.Ulusal Sağlık Sigortacılığı ve Anlaşmalı Kurumlar Yönetimi Sempozyumu” 05-08 Mart 2009, Antalya
- 19.Sosyal Güvenlik Kurumu “Sağlık Hizmetleri Finansmanı Yönetimi Güçlendirilmesi ve Yeniden Yapılandırılması Projesi Eğitimi” 31 Mart-02 Nisan 2009, Ankara
- 20.Hacettepe Üniversitesi “Sağlık Politikaları ve Ekonomi Örnek Çalışması: Hepatit B” 14-15 Mart 2009, Ankara
- 21.Kanıtı Dayalı Tıp Derneği “International Meeting for HTA-Emerging Countries” eğitimi 4-6 Nisan 2009, Ankara
- 22.KPI Danışmanlık “Stratejik Kurumsal Performans Yönetim Eğitimi Programı” 20-24 Nisan 2009, Nevşehir
- 23.Sosyal Güvenlik Kurumu “İlaç Güvenliği Farmakoekonomi Boyutu Eğitimi” 18 Mayıs 2009, Ankara
- 24.Doç.Dr. Necati CEMALOĞLU “Kurum Kültürü ve Kurumsal Davranış Geliştirme Eğitimi” 01- 02 Ekim 2009, Ankara
- 25.Prof. Dr. Hikmet TİMUR “Toplam Kalite Yönetim Eğitimi” 07-08 Ekim 2009, Ankara
- 26.Prof. Dr. Hüseyin BAŞAR “Eğitimcilerin Eğitimi” 12-14 Ekim 2009, Ankara
- 27.Dr. M. Naci ÇUHACI “Toplantı Yönetimi Eğitimi” 26-27 Ekim 2009, Ankara

- 28.Murat DENGİZ “İzleme, Değerlendirme ve Raporlama Eğitimi” 2-6 Kasım 2009, Ankara
- 29.Mark CONNOLLY “More Effective Use of Pharmacoeconomical Data in Reimbursement Applications of Pharmaceuticals” 3 Şubat 2010, Ankara
- 30.Linkage Turkey “Biz Bir Ekibiz ve Stratejik Atölye Çalışmaları” 1 Nisan 2010, İzmir
- 31.IQVIA Turkey “IQVIA Turkey Pharmaceutical Index Dataview eğitimi” 7 Nisan 2010, İstanbul
- 32.Prof.Dr. Gisela KOBELT ve Prof. Dr. Beng JOHANSEN “Sağlık Ekonomisi ve HTA” eğitimi 15 Nisan 2010, Ankara
- 33.Nextlevel Pharma “Risk-Sharing & Value-Based Pricing & Reimbursement Models” conference 14-15 Eylül 2010, Washington
- 34.Prof. Dr. Lievan Annemans “Sağlık Ekonomisi Değerlendirmesi Eğitimi” 4-5 Ekim 2010, Ankara
- 35.Sağlık Bakanlığı “Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Kurumları Yapılarını Değerlendirme Çalıştayı II” 23-25 Şubat 2011, Ankara
- 36.Kanıtı Dayalı Tıp Derneği 3.Ulusal STD Forumu “Global Bütçe ve kanıtı Dayalı Tıp: Politik Kararlar ve Kanıt Temelleri” 8 Ekim 2012, Ankara
- 37.Türkiye Sanayi Sevk ve İdare Enstitüsü, Ortak Akıl Platformu “2.Genel Sağlık Sigortası Strateji Belgesi Çalıştayı” 29-30 Kasım 2012, Kocaeli
- 38.Sağlık Bakanlığı “Bilgi Güvenliği Eğitimi” Programı 1 Aralık 2012, Ankara
- 39.Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı “2013 Yılı Sosyal Güvenlik Yüksek Danışma Kurulu Çalıştayı” 27-28 Mart 2013, Ankara
- 40.Kimyagerler Derneği “I. İlaç Kimyası Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi” 29-31 Mart 2013, Antalya
- 41.Sağlık Bakanlığı “Körfez Arap Ülkeleri İş Birliği Konseyi İlaç ve Tıbbi Cihaz Çalıştayı” 1-2 Nisan 2013, İstanbul
- 42.Sağlık Bakanlığı “Türkiye Böbrek Hastalıklarının Önleme ve Kontrol Programı Çalıştayı” 3-4 Nisan 2013, Ankara
- 43.Türkiye Sanayi Sevk ve İdare Enstitüsü, Ortak Akıl Platformu “İlaç Geri Ödeme ve Süreçleri Çalıştayı” 2-4 Mayıs 2013, Gebze
- 44.İlaç Bilincini Geliştirme ve Akılcı İlaç Kullanımı Derneği “Sağlık Uygulama Tebliği Çalıştayı” 6-7 Aralık 2013, Ankara
- 45.Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı “Ar-Ge Merkezleri Performans Değerlendirmesi ve Teknoloji Transferi Ofisleri İle İşbirliği Çalıştayı” 4 Mart 2014, Kocaeli
- 46.Sağlık Ekonomisi ve Politikası Derneği “İlaç Politikaları: Almanya-Türkiye Örneği Çalıştayı” 3-4 Nisan 2014, Ankara
- 47.Sağlık Bakanlığı “Biyoteknolojik Ürünler ve Sağlık Ekonomisine Geri Dönüşüm Etkileri” Çalıştayı 19-20 Nisan 2014, Ankara
- 48.Sosyal Güvenlik Kurumu “Malnütrisyonun Risk Gruplarında İnsan Sağlığına ve Sağlık Ekonomisine Etkisi Çalıştayı” 18 Haziran 2014, Ankara
- 49.Türkiye Bilimler Akademisi “Ulusal Kanseri Politikaları Çalıştayı” 27-28 Haziran 2014, İstanbul
- 50.Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı “Ulusal Nanoteknoloji Strateji Belgesi Çalıştayı” 1 Eylül 2014, Ankara
- 51.İlaç Bilincini Geliştirme ve Akılcı İlaç Kullanımı Derneği “Biyoteknolojik Ürünler ve Biyobenzerler Kursu/Sempozyumu/Çalıştayı” 21-23 Kasım 2014, Antalya
- 52.International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research “18th Annual European Congress” 7-11 Kasım 2015, Milano, İtalya
- 53.BSTB’lığı “Ar-Ge Merkezleri Hakem Bilgilendirme Semineri” 3 Mart 2016, Ankara
- 54.Medipol Üniversitesi “Sağlık Ekonomisi Eğitimi Çalıştayı” 30 Mart 2016, İstanbul

- 55.Türkiye İhracatçıları Meclisi “İlaç Sektörü Gelecek Araştırması Çalıştayı” 1-3 Nisan 2016, Antalya
- 56.SEPD “İlaç ve Tıbbi Malzeme için Alternatif Geri Ödeme Sözleşmeleri Çalıştayı” 26 Mayıs 2016, Ankara
- 57.SÜRDER “Sağlık ürünleri Taslak Yönetmelik Çalıştayı” 31 Mayıs 2016, İstanbul
- 58.SAGEM “STD Mevcut Durum Analizi Çalıştayı” 14-15 Temmuz 2016, Ankara
- 59.TEB, “Reçetesiz İlaçlar: Stratejik Yönelim Çalıştayı” 26 Eylül 2016, Ankara
- 60.ÇSGB’lığı “Ulusal İstihdam Stratejisi Sağlık Sektör Eylem Planı Hazırlık Çalıştayı” 22 Ekim 2016, Ankara
- 61.International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research “19th Annual European Congress” 29 Kasım-2 Aralık 2016, Viyana, Avusturya
- 62.Sağlık Bakanlığı Proje Yönetimi Destek Birimi, McKinsey ortak “Politika Laboratuvarı-3 Çalıştayı” 24-27 02 2017, Ankara
- 63.Tepav, İlaç sektörü odaklı “Teşvik Sisteminde Yenilikler Çalıştayı” 13 Nisan 2017, Ankara
- 64.SB’lığı TİTCK “2.Biyobenzer Çalıştayı Sektör İstişare Toplantısı” 24-26 Mayıs 2017, Ankara
- 65.ECZAKDER “DİZE ve ADİZE Eğitimi Çalıştayı” 01 Aralık 2017, Ankara
- 66.Selçuklu Üniversitesi” İlaç ve Aşı Çalıştayı” 3-4 Aralık 2017, Konya
- 67.SB’lığı TİTCK “II. İlaç Kurultayı” 30 Mart 2018, Ankara
- 68.SB’lığı TİTCK “Sanayide Yüksek Teknolojiye Geçiş Programı” Türkiye Sağlık Sanayi Zirvesi, 26 Nisan 2018, Ankara
- 69.ECZAKDER ve Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi “II. Ulusal Eczacılık Eğitimi ve Akreditasyon Kongresi” 10-11 Mayıs 2018, Eskişehir
- 70.SB ve SASAM Enstitüsü 4. Halk Sağlığı Günleri “Sağlıkta Millileşme ve Yerlileşme” 9-10 Ekim 2018, Ankara
- 71.ISPOR (The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research) Europe 2018, 10-14 Kasım 2018, Barselona, İspanya
- 72.Dekanlar Konseyi “Eczacılıkta Staj ve Lisansörlük Çalıştayı” 6-7 Aralık 2018, İstanbul

Üyesi olduğu Komisyonlar:

- 1.Türk Farmasötik Teknoloji Araştırmacıları Derneği Üyesi
- 2.Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü Tıbbi Ekonomik Değerlendirme Komisyonu Üyesi
- 3.Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, Bilim ve Teknoloji Genel Müdürlüğü Ar-Ge Merkezi Değerlendirme/Denetleme Komisyonu Üyesi
- 4.Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, Bilim ve Teknoloji Genel Müdürlüğü Teknolojik Ürün Yatırım Projeleri Değerlendirme Komisyonu Üyesi
- 5.Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği, İlaç Sanayi Meclisi Üyesi
- 6.Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, İlaç Strateji Belgesi Çalışma Grubu Üyesi
- 7.Kalkınma Bakanlığı, 11. Kalkınma Planı Özel İhtisas Komisyonu ve Çalışma Grubu Üyesi
- 8.Türk Sanayicileri ve İş Adamları Derneği Sosyal Politikaları Komisyonu İstihdam ve Sosyal Güvenlik Çalışma Grubu Üyesi
- 9.Türk Farmakoloji Derneği R. Kazım Türker Genç Farmakolog Teşvik Ödülü Jüri Üyesi
- 10.Ulusal Eczacılık Eğitimi Akreditasyon Kurulu (ECZAK)-Üyesi
- 11.ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) Turkey SCP Chapter Yönetim Kurulu Üyesi

- 12.Sağlık Bakanlığı, Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD) Konu Seçim Komisyonu Üyesi
- 13.Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, İlaç Sanayi Teknik Komitesi üyesi





GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..