

# İlaç Biyoeşdeğerlik Çalışmalarında Katılımcı Profili

## PARTICIPANTS PROFILE IN DRUG BIO EQUIVALENCY TRIALS

Dr.M. Mümtaz MAZICIOĞLU,<sup>a,b</sup> Dr.Berrin GÖĞÜSTEN,<sup>b</sup> Dr.Aydın ERENMEMİŞOĞLU<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Aile Hekimliği AD, <sup>b</sup>İyi Klinik Uygulama Merkezi, <sup>c</sup>Farmakoloji AD, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, KAYSERİ

### Özet

**Amaç:** Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi klinik ilaç uygulama Merkezi'nde 2000 yılından itibaren ilaç biyoeşdeğerlik çalışmaları yürütülmektedir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmalara katılan sağlıklı gönüllülerin profilinin belirlenmesi amacıyla bir yıl boyunca yürütülen 39 biyoeşdeğerlik çalışmasının hepsine katılmak üzere başvuran gönüllüler değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 579 katılımcının 260'ı (%44,9) öğrenci, 149'u (%25,7) işçi, 73'ü (%12,6) memur, 59'u (%10,2) kendilerine ait işyerlerinde çalışanlar ve 38'ü (%6,6) işsizdi. Gönüllüler katılma nedenlerinin temel olarak ek gelir (n=390 67,4 %) elde ettiğini belirttiler. Katılımcılar aylık gelirlerine göre gruplandırıldığında 205'i (%35,4) ayda 150 milyondan liradan az, 246'sı (%42,5) 150-350 milyon lira arasında ve 79'unun (%13,6) ise 300 milyondan liradan fazla ve 49'unun (%8,5) ne kadar kazandıklarını belirtmediği görüldü. Aylık gelir düzeyleri katılımcıların kendi ifadelerine göre belirlendi.

**Sonuç:** Biyoeşdeğerlik çalışmalarında gönüllü olmanın temel nedeninin ek gelir elde etmek olduğu düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da ciddi advers etki görülmemesi biyoeşdeğerlik araştırmaları ve araştırmacılara olan güveni yüksek düzeyde tutmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Klinik ilaç çalışmaları, gönüllüler, biyoeşdeğerlik

T Klin J Med Sci 2004, 24:328-331

### Abstract

**Objective:** Drug bio-equivalency trials have been conducted in Erciyes University Medical Faculty Hakan Çetinsaya Good Clinical Practice Centre since 2000.

**Material and Methods:** Volunteers who were recruited from all 39 drug bio-equivalency trials carried out in one year were evaluated in order to determine their profile.

**Results:** A total of 579 volunteers were recruited: 260 (44.9%) students, 149 (25.7%) workers, 73 (12.6%) clerks, 59 (10.2%) small-scale retailers and 33 (5.7%) unemployed. Volunteers stated that the principal reason for recruitment was additional income (n=390 or 67.4%). When participants were grouped according to monthly income, we determined that 205 (35.4%) earned less than 250 million TL, 246 (42.5%) earned between 150-350 million TL and 79 (13.6%) earned more than 300 million; 49 (8.5%) did not state how much they earned. The participants' own statements were used to determine individual monthly incomes.

**Conclusion:** We submit that the principal reason for becoming a volunteer in drug bio-equivalency trials is additional income. The apparent rarity of severe adverse effects occurring in previous trials appears to induce trust in researchers and in bio-equivalency trials.

**Key Words:** Clinical drug trials, volunteers, bioequivalency

Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi'ne bağlı olarak kurulan Hakan Çetinsaya İyi klinik uygulama merkezi'nde 2000 yılından itibaren yüzden çok biyoeşdeğerlik çalışması yürütülmüştür. Ülkemiz pazarında bulunan muadil ilaçların biyoeşdeğerliklerinin çalışılmaması durumunda ruhsatlarının iptali ya da askıya alınması yönündeki düzenlemeler bu çalışmalara çok büyük

ivme kazandırmıştır. Bu tarz araştırma merkezleri kuruluşu ve işletimi ile ilgili düzenlemeler International committee of harmonisation of good clinical practice (ICH-GCP)<sup>1</sup> kurallarına uygun olarak ilaç araştırmaları hakkındaki yönetmelik ve iyi klinik uygulama klavuzuna uygun olarak yapılmaktadır.<sup>2</sup> Hakan Çetinsaya İyi klinik uygulama merkezi bu kapsamda kurulan ve halen aktif olarak çalışan ilk klinik merkezdir.<sup>3,4</sup> Deneysel ve klinik araştırmalar için kurulu bir alt yapının olması bu merkezin kurulmasını kolaylaştırmıştır. Üç yıldır yürütülen çalışmalar sonucu ülkemiz pazarında bulunan ilaçların yaklaşık 1/10'unun biyoeşdeğerlik çalışmaları tamamlanmıştır. Bu

Geliş Tarihi/Received: 21.11.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 06.04.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr.M. Mümtaz MAZICIOĞLU  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Aile Hekimliği AD, 38040 KAYSERİ  
mazici@erciyes.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

sürede biyoeşdeğerlik çalışmalarına gönüllü katılanların sayısı 2000'i aşmıştır.

Bu çalışmaların ilk kez yapılıyor olması ve diğer klinik çalışmalardan farklı olarak katılımcıların sağlıklı gönüllüler olması nedeniyle gönüllü katılımcıların profilinin belirlenmesi önemli görülmektedir. Bunun dışında katılımcılara yapılan ödemeler nedeniyle yapılan eleştirilerin değerlendirilmesinde belirlenen profilin katkısı olacağı görülmüştür.

## Gereç ve Yöntemler

### Gönüllü seçimi

Katılımcılar check-up merkezine gelerek ilaç biyoeşdeğerlik çalışmalarına katılmak üzere başvuran erkek gönüllüler arasından seçilmektedir. Kadınların bu çalışmalara daha az ilgi göstermesi ve uyumlarının daha zor olması nedeniyle sadece erkek gönüllülerle bu çalışmalar yürütülmektedir. Seçilenlerin yaklaşık ¼'ü daha önce çalışmalara katılanlar arasından diğerleri de yeni başvuran gönüllüler arasından rasgele seçilmektedir. Çalışma tarihi belirlendikten sonra çalışma protokolünde belirtilen sayıda gönüllü (bu sayı genellikle 24-36 kişiden oluşmaktadır) çalışma öncesindeki bir haftalık süre içerisinde telefon ile davet edilmektedir. Çalışmaya alınması düşünülen gönüllülerin hepsi telefon ile aynı gün davet edilerek çalışma takvimi ve çalışma ilacı hakkında bilgilendirilmektedir. Bilgilendirme toplantısı sırasında gönüllülerin çalışma ilacı ve çalışma düzeni ile ilgili soruları cevaplandırılmakta ve bu toplantının sonunda katılmak isteyenlerden yazılı olurları alınmaktadır. Yazılı olurları alınmadan önce tüm katılımcılar, çalışma sırasında uyulması gereken kurallar, kısıtlamalar ile kullanılacak ilaçla ilgili detaylı bilgilendirilmektedir. Çalışmanın herhangi bir aşamasında hiçbir gerekçe göstermeden ayrılacakları özellikle belirtilmektedir.

### Çalışma Tasarımı

Gönüllü katılımcıların dönemsel farklılıklar gösterebileceği öngörüsü ile çalışmaya bir yıl boyunca yapılan 39 biyoeşdeğerlik çalışmasına katılanlar dahil edilmiştir. Çalışma tamamlandığında o güne kadar katılmak üzere toplan 1993 kişi baş-

vurmuştu.

Gönüllülerin fizik muayeneleri ve laboratuvar işlemleri çalışmadan önce en erken bir hafta ve en geç çalışmadan bir gün önce tamamlanmıştır. Gönüllüler birbiri ardına yeni bir çalışmaya katılmak istediklerinde en az 3 aylık sürenin geçmiş olması şartı aranmaktadır. Bunun nedeni bir çalışma boyunca yaklaşık bir ünite kan veriyor olmalarıdır. Bu yüzden gönüllüler bir yıl içerisinde en fazla 4 çalışmaya katılabilmektedirler. İlk muayene ve tetkik sonuçları değerlendirildiğinde tamamen sağlıklı olmaları yanı sıra çalışma protokolünde belirtilen şartlara uymayan gönüllüler çalışmaya davet edilmemektedir. Gönüllü olurlarını imzalayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılara uygulanan anket ile gönüllü profili belirlenmeye çalışıldı.

Katılımcılar çeşitli özelliklerine göre  $X^2$  ve Fisher exact testleri ile karşılaştırıldı.

## Bulgular

Bir yıl boyunca yapılan tüm biyoeşdeğerlik çalışmalarına katılmak üzere başvuran 579 erkek çalışma grubumuza dahil edildi. Katılımcıların yaşları  $25,62 \pm 0,28$  idi. Katılımcılar mesleklerine göre sınıflandırıldığında; 260'ı (%44,9) öğrenci, 149'u (%25,7) işçi, 73'ü (%12,6) memur, 59'u (%10,2) kendilerine ait işyerlerinde çalışanlar ve 38'ü (%6,6) işsiz ve 5 katılımcının (%0,9) yaptıkları iş belirlenemedi. Öğrencileri oluşturan en büyük grup tıp fakültesi ( $n=83$  %14,3) ve meslek yüksek okullarında okuyan öğrencilerdi ( $n=17,6$  %17,6). Çalışmalara asıl katılım nedenleri için 390 kişi (%67,4) ek gelir elde etmek için katıldığını belirtti. Katılımcılar aylık gelirlerine göre gruplandırıldığında 205'i (%35,4) ayda 150 milyondan liradan az, 246'sı (%42,5) 150-350 milyon lira arasında ve 79'unun (%13,6) ise 300 milyondan liradan fazla kazandıklarını belirttiler. Elli katılımcı (%8,6) aylık gelirleri konusunda bilgi vermedi. Katılımcıların mesleklerine göre klinik ilaç çalışmalarına yaklaşımları Tablo 1'de verilmiştir.

Katılımcıların meslekleri ilk insan deneyinin yapılacağı bir ilaç çalışmasına katılacakları varsa-

yımı, araştırmacılara güvenme ve ilaç çalışmalarına katıldığını arkadaşlarına bildirme konusunda belirlenen farklılık gösterdi. Katılım sayısının araştırma ekibine güven üzerine etkisi ve katılımcıların kendilerine yeterli açıklama yapıp yapılmadığına ilişkin görüşleri Tablo 2’de Fisher exact test ile değerlendirilmiştir.

Gönüllülerin 504’ü (% 87) bir yıl içerisinde birden fazla çalışmaya katılmak istediklerini belirttiler. İlk insan denemesi yapılacak bir ilaç olursa katılmırsınız? sorusuna 237 kişi (%40,9) katılıma cevabını verirken 276 kişi (%47,7) katılmayacaklarını belirttiler.

Tüm çalışmalarda ortak sınırlama olan çay ve sigara içimiyle ilgili olarak 226 kişi (%39,0) çayın 206 kişi (%35,6) ise sigaranın en zor vazgeçecekleri içecek ya da alışkanlıkları olduğunu belirtti. Çalışma düzeni ile ilgili olarak yapılan bilgilendirmeden 461 kişi (%79,6) memnun olduklarını belirtti. Araştırmacılara güvenleri sorulduğunda 410 (%70,8) gönüllü araştırmacılara tam olarak güvendiklerini belirtti. Araştırmacıların yeterliliğine güvenme açısından 24 yaşından küçük katılımcılarla 24 yaşından büyük olanlar arasında belirgin farklılık görüldü(p=0,00). Yirmi dört yaşından

büyük olanlar araştırmacılara daha fazla güvenmekte idiler.

### Tartışma

Ülkemizde klinik farmakolojik çalışmalar çok sayıda klinikte yürütülmektedir. Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi klinik uygulama merkezi sadece araştırma amacıyla hasta ya da sağlam kişilerin yatırılarak klinik çalışmaların yürütüldüğü bir yer olması ile ayrılmaktadır. Bu merkezde şimdiye kadar çoğunlukla biyoeşdeğerlik çalışmaları yürütüldüğü için sadece sağlıklı gönüllüler klinik çalışmalara katılmıştır.<sup>5</sup> Biyoeşdeğerlik çalışmalarının en belirgin avantajı sonuçlardaki değişkenliğin az olmasıdır.<sup>6</sup> Yurtdışı örneklerinde klinik çalışmalar hem akademik hem özel kuruluşlarca yürütülebilmektedir.<sup>7,8</sup> Her ikisi içinde ilk örnek olması nedeniyle katılımcı profilinin belirlenmesinin hem şimdiye kadar yürütülen çalışmaların değerlendirilmesi hem de ileriye yönelik planlamada faydası olacağı düşüncesindeyiz.

Katılımcıların sağlıklı gönüllüler olması nedeniyle temel katılım nedeninin ek gelir olduğu ortaya çıkmaktadır (%67,4). Bilimsel çalışmalara katkı ya da merak gibi katılım nedenleri biyoeşdeğerlik çalışmalarının tabiatı gereği her zaman geri planda

**Tablo 1.** Meslek gruplarına göre katılımcıların klinik ilaç çalışmalarına yaklaşımı

Meslek grupları	* İlk insan deneyi yapılan çalışmaya katılma isteği	** Araştırmacılara tamamen güven	*** Çalışmaya katıldığını arkadaşlarına bildirme
İşçi	81 (57,0)	117 (80,7)	76 (55,9)
Memur	23 (32,9)	56 (81,2)	45(64,3)
Serbest meslek	24 (46,2)	45 (83,3)	26 (47,3)
Öğrenci	86 (34,4)	167 (67,6)	177 (70,5)
İşsiz	21 (70,0)	23 (71,9)	13 (40,6)

\*  $X^2=30,997$  p=0,00  
 \*\*  $X^2=313,066$  p=0,01  
 \*\*\*  $X^2=23,614$  p=0,00

**Tablo 2.** Katılım sayısına göre araştırma ekibine güvenme ve bilgilendirmelerin yeterliliğinin karşılaştırılması

Katılım sayısı	*Araştırma ekibine tamamen güvenme	**Çalışma öncesi yeterli açıklama yapıldığına inanma
Sadece bir çalışmaya katılanlar	88(83,0)	42(39,6)
Birden çok katılanlar	66(81,5)	35(43,8)

\* p=0,466,  
 \*\* p=0,239

kalmaktadır. Bu nedenle katılımcılara ödenen ücretlerin çalışmaya katılmalarını teşvik edici ancak sürekli, bir ek gelir garantisi yaratmayacak düzeyde olması etik açıdan da uygun görünmektedir. Yapılan ödemenin gönüllülerin ayırdıkları zamana ve kendi iş gücü kayıplarına göre hesaplanması halinde ise çok heterojen ödeme planları gündeme gelmektedir.<sup>9</sup> Her katılımcının ekonomik düzeyine göre kendi sağlığını elde edeceği gelir nedeniyle göz ardı etmesini engelleyecek düzeyde bir ödemenin yapılmasına dikkat edilmektedir. Bizim çalışmalarımızda da katılımcılara sabit ödeme yapılması en uygun yaklaşım gibi görülmektedir. Bunun nedeni gönüllülerimizin büyük çoğunluğunun ekonomik düzeyi birbirine yakın seviyede olması ve iş gücü kaybı açısından bireysel farklılığın çok üst düzeyde olamamasıdır. Katılımcıların büyük bir çoğunluğu düşük gelir düzeyine sahiptir.

Araştırmacıların bilgi ve beceri düzeyi konusunda katılımcıların büyük çoğunluğu tam olarak güvendiklerini belirtmiştir (gönüllülerin %70,8'i). Bu oranda güvenin nedeni şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ciddi bir advers etkinin ortaya çıkmaması olabilir. Yirmi dört yaş üzerindeki katılımcıların araştırmacılara daha çok güvenmesinin nedeni daha düşük yaş grubuna göre daha az sorgulayıcı olmaları olabilir. Çalışma öncesi gönüllülerin yeterince bilgilendirilmiş olmaması da araştırmacılara olan tam güvenin bir sonucu olarak düşünülebilir. Bilgilendirmeye yeterli zaman ayırmamız, bilgilendirme ve olur formlarımızın detaylı olması bizi bu konuda rahatlatmaktadır, ancak buna rağmen bunların tam olarak anlaşılıp anlaşılmadığı konusunda endişelerimiz vardır. Araştırmacılara olan güvenin yüksek olmasına rağmen çalışma öncesi yeterli açıklama yapıldı diyenlerin oranının düşük olması bu endişelerimizi desteklemektedir. Gönüllülerin %44,9'unun öğrenci olmasını; ailelerinin kontrolünden uzak olmaları ve diğer meslek gruplarına göre daha kolay zaman ayırabilmelerine ve kliniğe en kolay ulaşabilen grup olmalarına da bağlamaktayız.

İki yada daha fazla sayıda çalışmaya katılanların oranının % 13,8'lerde olması gönüllülerin çalışmalardan elde ettikleri gelire bağımlı olmadıkları şeklinde açıklanabilir. Zamanla bu sayıda daha fazla artış olup olmadığı bu açıdan kontrol edilme-

lidir. Katılım sayısındaki artış ile araştırmacılara güven arasında belirgin azalma olmaması sevindiricidir. İlk kez insanlarda kullanılacak bir ilaç konusu olduğunda gönüllülerin %40,9'unun katılacaklarını belirtmeleri ise sisteme ve araştırmacılara güvenin oldukça büyük oranda olduğunun bir başka göstergesi olarak algılanabilir. Gönüllülerin %79,6'sı çalışma öncesi yeterince bilgilendirme yapıldığını düşünmektedirler. Bu gönüllülerin çalışma ile ilgili detayları ve çalışma düzenini çok iyi anladıklarını göstermese de kişisel olarak yeterince tatmin olduklarını göstermektedir.

Sonuç olarak biyoeşdeğerlik çalışmaları için çalışma düzeni ve çalışma ilaçları ile ilgili gönüllülerin yeterince bilgilendirildiklerine inanılmaktadır. Yine de gönüllülerin çoğunun düşük sosyo ekonomik düzeyde olması nedeniyle elde edecekleri gelir nedeniyle yapılan bilgilendirmeleri ve ilaçlara ait advers etkileri göz ardı edebileceği düşünülebilir. Bunun önlenmesi için bir yıl içerisinde maksimum katılım sayısının en aza indirilmesi önerilebilir. Hem Sağlık Bakanlığı hem de ulusal ve uluslar arası bağımsız kuruluşların yerel ve genel düzenlemelere uygun denetimleri ve ayrıca etik kurulların çalışmaları izlemeleri çalışmaların yeterliliği konusundaki endişeleri ortadan kaldıracaktır. Bu çalışmalar ilaç geliştirme konusunda ileride yapılacak çalışmalar için hem bilgi birikimi hem de yeterli eleman sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Kayaalp O. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 2<sup>nd</sup> edition. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd Şti; 2001. p.499-520.
2. İyi Klinik Uygulama kılavuzu. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Dairesi Genel Müdürlüğü. Ankara 1995.
3. Erenmemisoglu A. An Example of Good Clinical Practice in Turkey: Erciyes University Hakan Cetinsaya Good Clinical Practice Centre. XVI. Turkish National Pharmacology Congress 2001: 9.
4. Nayır A. International Clinical Research Organisation. XVI. Turkish National Pharmacology Congress 2001: 7-8.
5. Cutler NR. Pharmacokinetic Studies of Ant psychotics in Healthy Volunteers Versus Patients. J Clin Psychiatry 2001;62 (Suppl 5); 10-3.
6. Bakhai A, Wang D. Practical Issues in Trial Design. Clin Research. 2002;2(2); 32-5.
7. Weinmberger M, Weinmberger MH, Fineberg N at all (). Long-term follow up of participants in clinical studies. J Clin Epidem 2002; (55); 230-4.
8. Strause L. How Do You Know? Confronting Site Selection Challenges 2002; 2(2); 23-9.

9. Dickert N, Grady C. What's the price of a research subject? Approaches to payment for research participation. *New Eng J Med* 1999; 341(3): 198-203.