



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÜVENLİLİK KAYNAKLI EK İZLEM VE
GERİ ÇEKME UYGULAMALARININ
İLAÇ TÜKETİMİNE YANSIMASININ ARAŞTIRILMASI**

BAHAR ÇİÇEK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. AHMET AKICI
TIBBİ FARMAKOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL- 2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GÜVENLİLİK KAYNAKLI EK İZLEM VE
GERİ ÇEKME UYGULAMALARININ
İLAÇ TÜKETİMİNE YANSIMASININ ARAŞTIRILMASI**

BAHAR ÇİÇEK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. AHMET AKICI
TIBBİ FARMAKOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL- 2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Bahar ÇİÇEK

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca çok değerli bilgi birikimi ve tecrübelerinden yararlandığım, bilimsel anlamda yetişmemi sağlayan, tez çalışmamın planlama ve yürütme başta olmak üzere her aşamasında destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, kuşatıcı ve yapıcı yaklaşımlarıyla her daim güven veren, öğrencisi olmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Ahmet AKICI'ya,

tüm yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. M. Zafer GÖREN, Prof. Dr. Hasan R. YANANLI, Prof. Dr. Rezzan GÜLHAN'a ve Anabilim Dalındaki diğer hocalarıma,

tez çalışmamın planlanma ve yürütülme aşamalarında büyük emek gösteren, eğitim ve tez süreci boyunca bitmeyen sabır ile her aşamada destek ve yardımlarını unutmayacağım yol gösterici, özverili, çok değerli çalışma arkadaşlarım Uz. Dr. Caner VIZDIKLAR ve Dr. Onur GÜLTEKİN'e ve bu yoğun eğitim ve araştırma sürecinin hemen her aşamasında bana önemli katkılar sunan, ışık tutan hocam Doç. Dr. Volkan AYDIN'a,

farmakoepidemioloji çalışma ekibimizin üyesi hocalarım, arkadaşlarım Doç. Dr. N. İpek KIRMIZI SÖNMEZ, Dr. Öğr. Üyesi Dilara BAYRAM ÖZGÜR, Uzm. Dr. Selcan TÜLÜ ÇOLAK, Dr. Dieudonne HAVYARİMANA, Dr. Caner KELEŞ, Uzm. Dr. Selin ÇABUK, Ecz. Aslı Melda APARİ, Ecz. Begüm Nur BAĞÇECİ, Uzm. Dr. Nusret UYSAL ve Dr. Onur ÇOLAK'a,

en içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasını, her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen ve benimle birlikte yoğun tempomda her koşulda yanımda olan sevgili eşim Elk. Müh. Ümit ÇİÇEK'e, hayatımın en değerli varlıkları, yaşama sevinçlerim canım kızlarım Ceyda ÇİÇEK ve Eda ÇİÇEK'e ve kendisine en çok ihtiyacım olduğu bir anda kaybettiğim canım annem Esma KESKİN ile sevgili babam Osman KESKİN'e ithaf ediyorum.

Bahar ÇİÇEK

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR LİSTESİ	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	v
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Farmakovijilansın Tanımı ve Tarihçesi	7
4.2. Farmakovijilans Uygulamaları ve AİR Raporlama Faaliyetlerinin Arttırılmasının İlaçların Ek İzlemi Üzerine Etkileri	10
4.3. İlaçlarda Ek İzlem Kavramının Yurt Dışı ve Yurt İçindeki Gelişimi	12
4.4. Türkiye’de ve Dünyada Ek İzleme Tabi İlaçlar Listesine Alınma Koşulları	14
4.5. İlaçların Geri Çekilme Süreci ve Önemi	17
4.6. EKİTİ’nin Risk Yönetim Planı ve Risk Minimizasyonu ile İlişkisi	22
4.7. Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçların EKİTİ ile İlişkisi	25
4.8. Biyoteknolojik ve Biyobenzer İlaçların EKİTİ ile İlişkisi	27
5. GEREÇ ve YÖNTEM	30
5.1. Çalışma Tasarımı	30
5.2. EKİTİ ve GÇİ’lerin Özelliklerinin İncelenmesi	31
5.2.1. EKİTİ’lerin Özelliklerinin İncelenmesi	31
5.2.2. GÇİ’lerin Özelliklerinin İncelenmesi	35
5.3. EKİTİ ve GÇİ’ler ile Bunların Kardeş İlaçlarının Tüketim ve Maliyetine İlişkin Analizler	36
5.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi	40
6. BULGULAR	41
6.1. EKİTİ’lerin Durumu	41
6.2. GÇİ’lerin Durumu	49
6.3. Tüketim Verileri Analizi	49
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	87

8. KAYNAKLAR	103
9. ÖZGEÇMİŞ	113
10. BİLİMSEL FAALİYETLER	114
11. EKLER	115



KISALTMALAR LİSTESİ

ADPKD	:	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (Autosomal dominant polycystic kidney disease)
AİR	:	Advers ilaç reaksiyonu
AO	:	Advers olay
ATC	:	Anatomik terapötik kimyasal (Anatomical therapeutic chemical)
CAP	:	Merkezi yetkili ilaç (Centrally and nationally authorised medicines)
CIOMS	:	Uluslararası tıp bilimleri organizasyonları konseyi (Council for international organizations of medical sciences)
CMA	:	Şartlı pazarlama izni (Conditional marketing authorisation)
IQR	:	Çeyrekler arası açıklık (Interquartile range)
DSÖ	:	Dünya sağlık örgütü
EEA	:	Avrupa ekonomik bölgesi (European economic area)
EKİTİ	:	Ek izleme tabi ilaçlar
EMA	:	Avrupa ilaç ajansı (European medicines agency)
EudraVigilance	:	Avrupa veri işleme ağı ve yönetim sistemi
EURORDIS	:	Avrupa nadir hastalıklar örgütü (European organisation for rare diseases)
FDA	:	Amerikan gıda ve ilaç idaresi (Food and drug administration)
GÇİ	:	Güvenlilik gerekçesiyle geri çekilen ilaçlar
H2RA	:	H2 reseptör antagonistleri
IQVIA-Türkiye	:	Kıtalararası tıbbi istatistikler (Intercontinental marketing statistics)
IEGM	:	İlaç eczacılık genel müdürlüğü
KÜB	:	Kısa ürün bilgisi
MHRA	:	İngiltere ilaç ve sağlık ürünleri düzenleme kurulu (Medicines and healthcare products regulatory agency)
NDMA	:	Nitrosodimetilamin (Nitrosodimethylamine)

PASS	:	Ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışması (Post-authorisation safety study)
PKAB	:	Potasyum kompetitif asit blokerleri
PPI	:	Proton pompa inhibitörleri
PRAC	:	Farmakovijilans risk değerlendirme komitesi (Pharmacovigilance risk assessment committee)
RYP	:	Risk yönetim planı
RYS	:	Risk yönetim sistemi
SCOPE	:	Farmakovijilans faaliyetleri ile ilgili iş birliğinin güçlendirilmesine ilişkin ortak eylem
TADMER	:	Türk ilaç advers etkilerini izleme ve değerlendirme merkezi
TİTCK	:	Türkiye ilaç ve tıbbi cihaz kurumu
TÜFAM	:	Türkiye farmakovijilans merkezi
UMC	:	Uppsala izlem merkezi (Uppsala monitoring centre)
YAM	:	Yeni aktif madde
YBİ	:	Yeni biyolojik ilaç

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1.	Çalışma periyodunda EKİTİ kapsamında incelenen ilaçlar ve ilaç grupları	33-34
Tablo 2.	Çalışma periyodunda hem Türkiye’de hem de dünyada ilgili sağlık otoritelerince güvenlik gerekçesiyle geri çekme/askıya/pasif listeye alma işlemi uygulanmış ilaçlar	36
Tablo 3.	EKİTİ’lerin sağlık otoritelerince ilgili işlem tarihlerinin, bunlarla ilgili sürelerinin ve kardeş ilaç sayılarının dağılımı	43-45
Tablo 4.	EKİTİ’lerin ATC-4 düzeyindeki dağılımı ve biyoteknolojik veya yetim ilaç olma durumları	46-47
Tablo 5.	Yetim ilaç olan EKİTİ’lerin ATC-1 ve ATC-4 düzeyindeki dağılımı	48
Tablo 6.	Biyoteknolojik ilaç olan EKİTİ’lerin ATC-1 ve ATC-4 düzeyindeki dağılımı	48
Tablo 7.	Güvenlilik nedeniyle geri çekilmiş ilaçların işlem ile ruhsat tarihlerinin durumu ve bunların uluslararasına göre farklarının durumu	49
Tablo 8.	Tüketim ve maliyet analizinden dışlanan EKİTİ’ler ve kardeşlerinin (<i>kardeşlik derecesi sınıfı</i>) dağılımı	50
Tablo 9.	Tüketim ve maliyet analizlerine dahil edilen EKİTİ’ler ve kardeş ilaçları ...	51
Tablo 10.	İmatinibin ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması	52
Tablo 11.	İmatinibin ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	54
Tablo 12.	Dakomitinibin ve kardeşlerinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması	56
Tablo 13.	Dakomitinibin ve kardeşlerinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	58
Tablo 14.	Adalimumabın ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması	60
Tablo 15.	Adalimumabın ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	62
Tablo 16.	Valproatın EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması	64
Tablo 17.	Valproatın EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	66

Tablo 18.	Etanerseptin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması	68
Tablo 19.	Etanerseptin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	69
Tablo 20.	Tolvaptanın EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması	71
Tablo 21.	Tolvaptanın EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	73
Tablo 22.	Asitretinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması	75
Tablo 23.	Asitretinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	77
Tablo 24.	İzotretinoinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması	79
Tablo 25.	İzotretinoinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	81
Tablo 26.	Ranitidinin GÇİ öncesi ve kardeşlerinin GÇİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması	83
Tablo 27.	Ranitidinin GÇİ öncesi ve kardeşlerinin GÇİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	85

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1.	EKİTİ ve GÇİ'lerin ve bunların kardeşlerinin tüketim verilerine ait çalışma akış şeması	39
Şekil 2.	İmatinibin ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketimlerinin dağılımı	52
Şekil 3.	İmatinibin ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması	53
Şekil 4.	İmatinibin ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı	54
Şekil 5.	İmatinibin ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası avro cinsinden maliyet verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması	55
Şekil 6.	Dakomitinibin ve kardeşlerinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketimlerinin dağılımı	56
Şekil 7.	Dakomitinibin ve kardeşlerinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması	57
Şekil 8.	Dakomitinibin ve kardeşlerinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı	58
Şekil 9.	Dakomitinibin ve kardeşlerinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	59
Şekil 10.	Adalimumab ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketimlerinin dağılımı	60
Şekil 11.	Adalimumab ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması	61
Şekil 12.	Adalimumab ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı	62
Şekil 13.	Adalimumab ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	63
Şekil 14.	Valproatın EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketimlerinin dağılımı	64
Şekil 15.	Valproatın EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması	65
Şekil 16.	Valproatın EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı	66
Şekil 17.	Valproatın EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	67
Şekil 18.	Etanerseptin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketimlerinin dağılımı ...	68

Şekil 19.	Etanerseptin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması	69
Şekil 20.	Etanerseptin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı	70
Şekil 21.	Etanerseptin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	70
Şekil 22.	Tolvaptanın EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin dağılımı	71
Şekil 23.	Tolvaptanın EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması	72
Şekil 24.	Tolvaptanın EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı	73
Şekil 25.	Tolvaptanın EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	74
Şekil 26.	Asitretinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin dağılımı	75
Şekil 27.	Asitretinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması	76
Şekil 28.	Asitretinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı	77
Şekil 29.	Asitretinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	78
Şekil 30.	İzotretinoinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin dağılımı	79
Şekil 31.	İzotretinoinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması	80
Şekil 32.	İzotretinoinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı	81
Şekil 33.	İzotretinoinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	82
Şekil 34.	Ranitidinin GÇİ öncesi ve kardeşlerinin GÇİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin dağılımı	83
Şekil 35.	Ranitidinin GÇİ öncesi ve kardeşlerinin GÇİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması	84
Şekil 36.	Ranitidinin GÇİ öncesi ve kardeşlerinin GÇİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı	85
Şekil 37.	Ranitidinin GÇİ öncesi ve kardeşlerinin GÇİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması	86

1. ÖZET

Tezin başlığı : Güvenlilik Kaynaklı Ek İzlem ve Geri Çekme Uygulamalarının İlaç Tüketimine Yansımalarının Araştırılması

Öğrencinin Adı Soyadı : Bahar Çiçek

Danışmanın Adı Soyadı : Prof. Dr. Ahmet Akıcı

Programın Adı : Tıbbi Farmakoloji Yüksek Lisans Programı

Amaç: İlaçların advers etki bildirim sayılarının artırılması ve daha güvenli kullanılabilmesi için ek izlem işlemi, riski yüksek olan ilaçlarda ise geri çekme işlemi uygulanabilmektedir. Bu çalışmada ulusal ve uluslararası sağlık otoritelerince ek izleme tabi ilaç (EKİTİ) ve güvenlik gerekçesiyle geri çekme işlemlerine tabi tutulmuş ilaçların (GÇİ) özelliklerinin belirlenerek bu işlemlerinin sonuçlarının ilaç tüketimine yansımalarının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: İki bölümden oluşan bu çalışmanın ilk bölümünde Türkiye ve Avrupa’da yayımlanan EKİTİ listelerindeki ilaçlar ve bu ülkelerin yanı sıra ilgili diğer yurtdışı sağlık otoritelerince GÇİ işlemi uygulanan ilaçlar değerlendirildi. İkinci bölümde EKİTİ ve GÇİ’lerin tüketim verilerini nasıl etkilediği IQVIA-Türkiye’den sağlanan 14.07.2014-14.01.2024 arasındaki veriler üzerinden incelendi.

Bulgular: Türkiye ve Avrupa’da ek izlem listesinde yer alan 83 ilacın %60,2’sinin başlangıçta, %39,8’inin sonradan EKİTİ uygulamasına alındığı belirlendi. EKİTİ’lerin TİTCK’da medyan 34 ay (IQR: 10-110,5), %38,6’sının ise 5 yıldan fazla listede kaldığı belirlendi. ATC-1 düzeyinde en sık “L” (%44,6), “J” (%12,1) ve “C” (%7,3) grubu ilaçlar ile karşılaşıldı. İlaçların %21,6’sı yetim, %42,1’i ise biyoteknolojik ilaç idi. Beş GÇİ’nin Türkiye’de yurtdışına göre $0,6 \pm 0,5$ yıl sonra işleminin yapıldığı görüldü. Tüketim verisi incelenen sekiz ilaçta (dört EKİTİ ve bir kardeşi; bir GÇİ ve iki kardeşi) istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada EKİTİ’ler arasında antineoplastik, immünomodülatör ve anti-infektifler gibi reçetelenme oranı yüksek ilaçların fazla olduğu ve tüketimlerinin EKİTİ sonrasında genel olarak belirgin biçimde etkilenmediği görüldü. GÇİ sonrasında kardeşlerinin tüketim ve maliyetinin azalma yönünde etkilendiği gösterilmiştir. Bu işlemlerin yaratabileceği tüketimle ilgili sorunlar konusunda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ek izlem, geri çekme, ilaç kullanımı, ilaç güvenliliği, farmakovijilans

2. SUMMARY

Title of Thesis: Investigating the Impact of Safety-Based Additional Monitoring and Withdrawal Procedures on Drug Consumption

Student Name, Surname: Bahar Çiçek

Supervisor Name : Prof. Dr. Ahmet Akıcı

Program Name : Medical Pharmacology Master's Program

Objective: Additional monitoring is implemented to increase adverse event reporting and promote safer use of medicines, while withdrawal procedures are applied for high-risk drugs. This study aimed to identify the characteristics of drugs subjected to additional monitoring (AMDs) or withdrawn due to safety concerns (WDs) by national and international health authorities, and to investigate how these regulatory actions are reflected in drug consumption.

Materials and Methods: This two-part study first evaluated the drugs listed as AMDs in Turkey and Europe, as well as those withdrawn by these and other international regulatory authorities. In the second part, the impact of AMD and WD status on drug consumption was assessed using IQVIA-Turkey data covering the period from July 14, 2014 to January 14, 2024.

Results: In 83 drugs listed as AMDs both in Turkey and Europe, 60.2% were designated as AMDs from launch, while 39.8% underwent AMD status later. In Turkey, AMD status persisted for a median of 34 months (IQR: 10–110.5), with 38.6% remaining on the list for >5 yrs. The most common drug groups at the ATC-1 level were “L” (44.6%), followed by “J” (12.1%), and “C” (7.3%). Biotechnological drugs constituted 42.1% and 21.6% of AMDs were orphan drugs. In five WDs, Turkey withdrew 0.6 ± 0.5 yrs. later than international counterparts. Significant changes were found for eight drugs with consumption data (4 AMDs and 1 analogue; 1 WD and 2 analogues).

Conclusion: This study found that drugs under additional monitoring often included widely prescribed agents such as antineoplastics, immunomodulators, or anti-infectives, yet their overall consumption remained largely unchanged. In contrast, although limited in number, withdrawals were associated with measurable changes in consumption and cost of therapeutic alternatives. Further research is warranted to elucidate broader implications of these regulatory interventions.

Keywords: Additional monitoring, withdrawn drugs, drug use, drug safety, pharmacovigilance

3. GİRİŞ ve AMAÇ

İlaçlar klinik çalışmalardaki yarar/risk analizlerinin pozitif yönde ağır basması ön şartını sağlayarak ruhsat alır ve piyasaya çıkarlar. Piyasada kalma süresinin belirlenmesi ve yaşam döngüsünün uzun ve sorunsuz olmasında ilacın güvenliliği en belirleyici unsurlardan birisidir (Soni & Kesari, 2014; Talbot & Patrick, 2004). İlaç güvenliliği olarak da ifade edilen farmakovijilans, şüpheli advers ilaç reaksiyonlarına (AİR) ilişkin bilgilerin toplanması dahil, güvenlik yönünden ilaçların yaşam döngüsü boyunca izlenmesini gerektiren bir dizi faaliyeti kapsar (European Commission, 2019). İlaça bağlı ölümler ve gelişen diğer sağlık sorunları, bunların getirdiği harcama yükü, güvenlik sorunlarının ilaçların kullanımını sınırlaması, piyasada kalma sürelerinin kısıtlanması gibi durumlar, ilaç güvenliliği ile uğraşanların ilgi odağında yer alır (Aydıncarhaliloğlu & Kayaalp, 2013; Beninger, 2018). Zaman içerisinde bir taraftan güvenliliğe dair bu risklerin boyutu daha iyi anlaşılırken diğer taraftan son çeyrek yüzyılda bu risklerin azaltılması ve önlenmesi için risk yönetimi, risk minimizasyonu gibi yeni faaliyetlere odaklanılmıştır (Akıcı, 2024). Bu tedbirler arasında son yıllarda öne çıkan uygulamalardan birisi ek izlem uygulamasıdır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014).

Ek izleme tabi ilaç (EKİTİ) kavramı, güvenlik profili henüz tam olarak tanımlanmamış yeni ruhsatlı ilaçların veya tanımlanmasına ihtiyaç duyulan yeni güvenlik sorunlarına sahip ilaçların AİR bildirim sayılarının artırılması temelinde gündeme gelmiş bir kavramdır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014; European Commission, 2019). İlaçlara dair ek izlem uygulamasının ana hedefi, ilaçların klinik uygulamadaki risk profillerini daha net olarak ortaya koymak için ilave güvenlik bilgilerinin mümkün olduğunca erken toplanmasını sağlamak ve böylelikle ilaçların daha güvenli ve etkili bir biçimde kullanılmasına bilgi desteği ve imkân sağlamaktır (European Medicines Agency, 2013).

Ek izleme alınma kriterleri arasında ilgili sağlık otoritelerinin ilacın izlemine gerekli görmesi, ilacın diğer sağlık otoriteleri tarafından ek izleme alınmış olması, ilacın ruhsat başvurusu olan veya ruhsatlı bir biyolojik ilaç olması, yeni bir aktif madde içermesi gibi faktörler bulunmaktadır (Manso ve ark., 2019). İlaçların ek izleme alınması hususu bazı ilaç grupları için ruhsatlandırma sırasında şart koşulurken (rutin), bazı ilaçlar için sadece taşıdıkları risk çerçevesinde bu işlem uygulanmaktadır (rutin dışı). Rutinde takip edilen EKİTİ örnekleri; hakkında az bilgi bulunan ilaçlar, pazara yeni sunulmuş olup uzun süreli ve geniş kitlelerde kullanımı için kısıtlı verisi

bulunan ilaçlar, ruhsat sonrası güvenlik çalışması yapma şartıyla ruhsatlandırılmış olan ilaçlar sayılabilir (European Medicines Agency, 2013; Manso ve ark., 2019). Rutin dışı EKİTİ ise, ruhsatlandırılma sonrasında herhangi bir güvenlik riski görülmüş olan ilaçların taşıdıkları risk doğrultusunda ek izlem listesine dahil edilmesidir (European Medicines Agency, 2013; Manso ve ark., 2019). Bununla ilgili olarak Avrupa’da yeni biyolojik ilaçlar ve yeni bir aktif madde içeren ilaçların ek izleme alınmasının zorunlu tutulması ile ilgili 2010’da bir rapor yayımlanmış ve 2012’de bu rapor belirli ruhsatlandırma sonrası yükümlülükleri olan ilaçları da içerecek şekilde genişletilmiştir (European Commission, 2019). 2010 yılında yayımlanan bu raporla EKİTİ’lerin kısa ürün bilgi (KÜB)’lerine ters eşkenar siyah üçgen sembolü (▼) eklenerek bu ilaçların daha hızlı bir şekilde tanımlanması ve bu ilaçlarla ilgili şüphelenilen AİR bildiriminin ve takibinin kolaylaştırılması amaçlanmıştır. 2013’te özellikle hakkında az bilgi bulunan ilaçlar “ek izlem” adı altında etiketlenmeye başlamış ve daha fazla dikkat çekici hale getirilerek takibinin daha iyi yapılabilmesi sağlanmıştır (Akıcı, 2024; European Commission, 2019).

Türkiye’de 15 Nisan 2014 tarihinde yayımlanmış olan, belirli ilaçlarda ek izlem yapılması gerektiği ile ilgili konuların da gündeme alındığı “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik” ile birlikte ek izlem kavramı sağlık mevzuatında ilk defa gündeme gelmiştir. Bu yönetmelik ile ruhsat sonrası dönemde ilaçlarla ilgili riskle bağlantılı verilerin en hızlı ve güvenli bir şekilde toplanması ve gerekli önlemlerin de hızla alınabilmesi amacıyla aynı tarihte ilk EKİTİ listesi Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK)’nın web sitesinde yayımlanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014). Bu liste belli aralıklarla (yılda en az iki defa) yurtiçi ve yurtdışındaki EKİTİ listesindeki ilaçlar dikkate alınarak güncellenmekte, bazı ilaçlar yeni EKİTİ listesine dahil edilirken, bazı ilaçlar ise farmakovijilans uzmanları tarafından artık potansiyel risklerin ek izlem gerektirecek düzeyde olmadığına dair genel bir kanı oluşması sebebiyle EKİTİ listesinden çıkartılabilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022).

Avrupa Birliği (AB)’nde güncel EKİTİ listesi Avrupa İlaç Ajansı (EMA)’nın web sitesinde mevcuttur ve ayrıca AB’ye üye devletlerdeki ulusal yetkili makamlar tarafından da yayımlanmaktadır. Bu liste her ay EMA Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (PRAC) tarafından güncellenmektedir (Manso ve ark., 2019; European Medicines Agency, 2013). PRAC, AB’ye üye ülkelerde yeni farmakovijilans hükümlerinin uygulanmasını desteklemek amacıyla “Avrupa’da Farmakovijilans Faaliyetleri ile İlgili İşbirliğinin Güçlendirilmesine İlişkin Ortak

Eylem” (SCOPE)’i finanse etmektedir. SCOPE, üye devletlerdeki düzenleyici kurumların ulusal farmakovijilans sistemlerindeki uzmanlık ve yürütme şekli ile ilgili bilgi toplayıp en iyi olan uygulamaları desteklemek için çeşitli araçlar geliştirmektedir. Bunlardan birisi EMA tarafından hazırlanan ve ek izlem statüsüne alınan ilaçların genel prensiplerini, iletişim ve şeffaflık konularını ve ilaçların denetlenmesine ilişkin AB ağının işleyişinin genel bir açıklamasını yapan ve Modül X olarak adlandırılan İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU)’na ilişkin kılavuzdur (European Commission, 2019).

EKİTİ listelerini belli aralıklarla yayımlayıp güncelleyen ve piyasadaki ilaçların geri çekilmesine karar veren düzenleyici sağlık otoriteleri arasında yurtiçinde TİTCK; yurtdışında ise EMA, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Kurumları (MHRA) yer alan önde gelen kurumlardandır. Türkiye’de EKİTİ listesini, uluslararası uygulamaları da göz önüne alarak hazırlayıp, gerektiğinde güncellemek TİTCK çatısı altında faaliyet yürüten Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’nin görevlerinden birisidir. EKİTİ listesine eklenen bir ilaç 5 yıl sonra EKİTİ listesinden çıkarılabilmekte ya da geniş kitlelerde ve uzun süreli kullanımında güvenli olup olmadığından emin olunmaması hallerinde bu süre uzatılabilmektedir. Ayrıca risk yönetimi sistemi doğrultusunda gerekli görülen ilaçlar da EKİTİ listesine eklenebilmektedir (Manso ve ark, 2019; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). Sağlık otoritelerinin güvenlik tedbirleri çerçevesinde attığı adımlardan birisi olan ilaçların ek izleme listelerine eklenmesi konusunun, o ilaçların özelliklerini ve pazardaki tüketim düzeylerini nasıl ve ne yönde etkilediğine dair ve bazı ilaçların piyasadan geri çekilmesinin ya da piyasadaki varlığının devamına karar verilmesinin ilaç tüketimini ne yönde etkilediğine dair literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır ve bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir (Akıcı, 2024).

İlaçlar, piyasaya çıkmadan önce oldukça uzun, zahmetli ve yüksek maliyetli bir çalışma sürecine tabi tutulmaktadır. Bazen Faz III veya öncesi klinik çalışmaları sırasında beklenmeyen güvenlik sorunları ile karşılaşılması nedeniyle ilgili ilaç adayı henüz sağlık otoritelerinden onay alıp piyasaya çıkamadan önce o ürünle ilgili olan klinik çalışmalar sonlandırılabilir. Faz I-III çalışmalarını başarıyla tamamlayıp yarar/risk analizleri sonucunda yararın ağır bastığı tespit edilen ilaçlar ise ilgili sağlık otoritelerinden ruhsat alıp raflarda yer almaya hak kazanabilmektedir. Fakat bu ilaçlarla ilgili klinik çalışmaların birçoğu kısa süre ve sınırlı sayı ve hasta grubunda yapıldığı

için genellikle ilgili ilaçların farklı pozolojilerde, uzun süreli ya da geniş popülasyonda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunamamaktadır. Dolayısıyla ilaçların bazılarının söz konusu araştırmalarla güvenlik verileri tam olarak elde edilememekte, çeşitli boşluklar oluşabilmektedir. Tüm bu kısıtlılıkların da katkısıyla zaman içerisinde çeşitli AİR’ler ortaya çıkabilmekte ve hatta bazı ciddi AİR’lere bağlı olarak ilacın piyasadan çekilebilmesi ya da sınırlı hasta popülasyonunda kullanılmasına izin verilerek “kullanılmasının kısıtlanması” tedbirleri gündeme gelebilmektedir (Gümüşel ve ark. 2024; Strom ve ark. 2020; Seminara & Gelfand, 2010).

Geri çekme, ilaç güvenliliği ile ilgili risklerin yönetiminde en son aşamada başvurulacak işlemlerden birisidir. İlaç gibi keşfi zahmetli bir ürünün pazardan kaldırılması, o ilacın yol açtığı güvenlik sorununun önlenmesi için makul bir tedbir olmakla birlikte ilaç pazarındaki tüketim trendlerine ilişkin pek çok dengeyi değiştirme potansiyelini de barındırmaktadır. Nitekim bir ilacın piyasadan çekilmesi, ilgili endikasyonlarında iddia sahibi alternatifleri için aynı zamanda yeni pazar payının artması anlamına da gelebilmektedir. Diğer taraftan “güvenlik gerekçesiyle geri çekilen ilacın” (GÇİ) bazı durumlarda ilgili endikasyon özelinde kardeşi sayılabilecek terapötik alternatiflerinin grup etkisi vb. gerekçelerle ya da endişelerle kullanımında geri durulması ya da alternatif daha farklı ilaç gruplarına yönelmesi potansiyeli de bulunmaktadır (Strom ve ark. 2020; Pageot ve ark., 2017). Dolayısıyla GÇİ’lerin bu işleme tabi tutulmasından sonra farmakoterapide yerlerini kimlere ve nasıl bıraktıkları cevap bekleyen çarpıcı sorular arasındadır.

Bu çalışmada, yurtiçinde ve yurtdışında ilgili sağlık otoritelerince GÇİ işlemine tabi tutulan ilaçların ve TİTCK ile EMA’nın her ikisinde de EKİTİ listesine dahil edilen ilaçların özelliklerinin belirlenip ilaç güvenliliğine dair bu işlemlerin gerekçeleri ve sonuçlarının ilaç tüketimine yansımalarının araştırılması amaçlandı. Bu iki güvenlik tedbiri kaynaklı işlemin tüketim değişim trendlerine ilişkin yapılan analiz ve değerlendirmeleri ile EKİTİ’lerin ve GÇİ’lerin ait olduğu ilaç gruplarıyla ilgili yeni güvenlik ve kullanım stratejileri geliştirmeye imkân sunulması hedeflendi.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Farmakovijilansın Tanımı ve Tarihçesi

Farmakovijilans kelimesinin etimolojik kökeni Yunanca “ilaç” anlamına gelen “pharmakon” kelimesi ile Latince “uyanık olmak” anlamına gelen “vigilans” kelimelerine dayanmaktadır. DSÖ’nün tanımına göre farmakovijilans, özellikle ilaçların kısa ve uzun süreli kullanımlarında ortaya çıkabilecek AİR’lerin veya ilaçla ilgili diğer sorun teşkil edebilecek durumların (doz, kalite, ilaç etkileşimleri, uyunç, ilaçların hastaların yaşam kalitesine etkileri vb.) en kısa sürede tespiti, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesi ile ilgili yapılan her türlü faaliyet ve bilimsel çalışmaları ifade etmektedir (Akici & Oktay, 2007; Soni & Kesari, 2014).

Farmakovijilansın ortaya çıkmasındaki tarihsel süreçte halk sağlığını olumsuz yönde etkileyen önemli birtakım olaylar dikkat çekmektedir. Bilinen ilk örneklerden birisi İngiltere’de 1848 yılında anestezi kloroform kullanılması sonucu bir hastanın hayatını kaybetmesi olayıdır. Bu olay sonrasında bilimsel tıbbi yayın organı “Lancet” tarafından bir komisyon kurularak, anestezi sonucu gerçekleşen ölüm olaylarının bildirilmesi istenmiştir (Algül & Buharalıoğlu, 2007). 1954 yılında kloramfenikolün aplastik anemi yapabileceğine dair bulgular gözlemlendiği için ABD’de Amerikan Tıp Birliği tarafından ilk defa pazarlama sonrası izleme programı başlatılmış ve 1961 yılında bu program tüm AİR’leri kapsayacak şekilde genişletilmiştir (Algül & Buharalıoğlu, 2007).

Talidomidin 1960’larda teratojenik etkilerinin ortaya çıkması sonucunda başta Avrupa ülkeleri olmak üzere dünya piyasalarından geri çekilmesi olayı sonrasında farmakovijilansın gerekliliği daha iyi anlaşılmıştır. Farmakovijilans sistemleri önce gelişmiş ülkelerde sonra da dünya genelinde yaygınlaşarak oluşturulmaya başlanmıştır (Akıcı, 2024). Farmakovijilans temelde farmakoloji olmak üzere ilaçla ilgili pek çok alanı kapsamakta, ayrıtısına inildiğinde başta ekonomik, genetik ve sosyo-kültürel özellikler olmak üzere çok çeşitli faktörleri bir arada barındıran geniş bir yelpazede uyanık olma halini tanımlamaktadır (Akıcı, 2020; Lazarou ve ark. 1998). Tüm bu ayrıntıları ve karmaşık bileşenleri, DSÖ tarafından Uluslararası İlaç İzleme Programı’nın kurulmasının zeminini oluşturmuştur. Takiben Uppsala İzleme Merkezi (UMC) olarak yoluna devam eden bu oluşum ile birlikte farmakovijilans, tüm dünya ülkelerine daha etkin biçimde tanıtım ve birlikte hareket etme gücü kazanmaya başlamıştır (Karataş & Pelit, 2018). 1980’lerin

başında DSÖ'nün başlattığı programla birlikte "Council for International Organizations of Medical Sciences" (CIOMS) ilaçların geliştirilmesi ve kullanımı ile ilgili program başlatmış ve forumlar düzenleyerek ilaç güvenliliğine dair araştırmacıları, ilaç endüstrisini ve sağlık otoritelerini ilgilendiren çeşitli önerilerde bulunmuştur. 1990'larda "The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use" (ICH) tarafından CIOMS önerilerinin birçoğunun uygulamaya geçirilmesi, ilaçla ilgili uluslararası yasal düzenlemelerin şekillenmesinde büyük rol oynamıştır (Akıcı, 2024; Aydınkaraahaloğlu ve ark, 2024).

İsveç Uppsala'da bulunan UMC'nin yanı sıra AB'de EMA çatısı altında AB Farmakovijilans Sistemi de bulunmaktadır. EMA tarafından AB'de ilaç geliştirilmesi, ruhsatlandırılması, AİR bildirimi ve değerlendirilmesi ile ilgili bir veri ağı ve idare sistemi (EudraVigilance) ismiyle kurulmuş ve üye ülkelerin arasındaki koordinasyonu sağlamıştır (Härmark & van Grootheest, 2008). AB'deki farmakovijilans faaliyetleri, ilgili sağlık otoritelerince yürütülmekte ve EMA tarafından kontrol edilmektedir (Aydınkaraahaloğlu ve ark, 2024).

Türkiye'de ise farmakovijilans konusuna 1985 yılında Sağlık Bakanlığı (SB) İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (İEGM; sonradan bu kurum TİTCK'ya dönüştürülmüştür) Kalite Kontrol Daire Başkanlığı bünyesinde Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) kurularak ilk adımlar atılmıştır. 1987 yılında TADMER'in DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi'nin üyeliğine kabul edilmesi sonrasında yayımlanan klinik araştırmaları düzenleyen yönetmelik ile birlikte ilaç firmaları farmakovijilans çalışmalarına katılmaya başlamıştır (Aydınkaraahaloğlu ve ark, 2024). "22 Mart 2005; 25763" tarih ve sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" ile TADMER'in adı "TÜFAM" olarak güncellenerek kurumsal bir yapı oluşturulması sağlanmıştır (Aydınkaraahaloğlu ve ark, 2024). Bu yönetmelikte beşerî tıbbi ürünlerin daha güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için TÜFAM'ın ana görevleri arasında olan AİR'lerin sistematik ve spontane olarak bildirilmesi, izlemi, değerlendirilmesi ve arşivlenmesi hususları ayrıntılı bir şekilde belirtilmiş, bu konudaki farmakovijilans faaliyetlerinin detayları açıklanmış ve tarafların sorumlulukları ayrıntılı olarak belirtilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2005). Bunun yanında TÜFAM'ın diğer görevleri arasında gerekli görüldüğünde ilaç güvenliliği ile ilgili klinik araştırmaları yapmak, ek izlemeye tabi ilaçlar listesini oluşturmak, risk yönetim planları (RYP)'nin

ve Periyodik Yarar/Risk Değerlendirme Raporları (PYRDR)’nı inceleyip gerekli görülen tedbirleri almak gibi birçok görevi de bulunmaktadır (Aydıncarhaliloğlu ve ark, 2024; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). Bu sayede ilgili beşerî tıbbi ürünlerin yol açabileceği zararların önlenmesi ya da en aza indirgenmesi için gerekli olan tedbirlerin en kısa sürede ve en iyi şekilde alınması hedeflenmiştir.

Yayımlanan “Beşerî Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik”in ardından İEGM bünyesinde kurulan “Beşerî Tıbbi Ürünlerin Güvenliğini İzleme, Değerlendirme ve Danışma Komisyonu” ayda en az 2 defa düzenli aralıklarla toplanarak ilaç güvenliliği ile ilgili konuları, PYRDR’leri ve gerektiğinde AİR bildirimlerini değerlendirmeyi hedef almıştır (Akıcı 2024; Aydıncarhaliloğlu ve ark, 2024). TÜFAM’a yapılan bir AİR bildirimi ile ilgili ilaç arasında makul bir ilişki olduğuna karar verilirse ilgili bildirim raporu, DSÖ-UMC’nin veri tabanına girilerek “Farmakovijilans Bilimsel Komisyonu” üyelerinin de görüşleri alınarak nedensellik değerlendirilmesi yapılmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). Yapılan değerlendirmelerin sonucunda ilgili AİR, TÜFAM’ın veri tabanına kaydedilerek standart bir terminoloji ile arşivlenmektedir. Daha sonra bu veriler, kamusal olarak da erişilebilen DSÖ’nün ilaç bülteninde yayımlanabilmekte ve düzenleyici otoriteler tarafından ileri araştırmalar yapılarak ilacın kullanımına kısıtlama getirilebilmekte, KÜB’lerinde endikasyon/kontrendikasyon/doz güncellenmesi yapılabilmekte ya da yarar/risk analizi sonucuna göre piyasadan geri çekilebilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022; Karataş & Pelit, 2018).

Türkiye’de ilaçların güvenli bir şekilde kullanılması için AİR’lerin ve ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi ve önlenmesi çalışmalarının ve bilimsel çalışmaların standardize edilmesi için TİTCK tarafından Farmakovijilans Kılavuzu’nun güncel hali 30.11.2022 tarihinde yayımlanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). Bu kılavuzda ruhsat sahibinin sorumlulukları, farmakovijilans çalışmaları, risk yönetim sistemlerinin (RYS) yapısı, paydaşlarla ilgili konular gibi ilaç güvenliliğine dair birçok konu detaylı olarak açıklanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). 15.04.2014 tarihinde yayımlanıp 21.07.2022 tarihinde güncellenmiş olan “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik” ile sağlık çalışanları dışındaki tüketicilerin de AİR bildirimi yapabileceği yeniden vurgulanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022).

4.2. Farmakovijilans Uygulamaları ve AİR Raporlama Faaliyetlerinin Arttırılmasının İlaçların Ek İzlemi Üzerine Etkileri

İlaçla ilgili yürütülen farmakovijilans planı kapsamında güvenlik kavramının ön planda tutulması ve ilaçlarla ilgili tespit edilen her türlü güvenlik sorununa yönelik önlemlerin alınması esastır. Güvenlik çalışmaları kapsamında küçük moleküllü konvansiyonel ilaçlar için sadece rutin farmakovijilans uygulamaları genelde yeterliyken; biyoteknolojik ilaçlar için rutin farmakovijilans uygulamalarının yanı sıra ilave çalışmaların, takip işlemlerinin yapılması (gerek onların daha karmaşık üretim süreçlerinden geçmesi, gerekse kullanımı sırasında oluşabilen immünojenesite gibi ciddi sorunlar nedeniyle) gerekmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023; AİFD, 2023; Akıcı & Vızdıklar, 2021). Hayvanlar üzerinde yapılan testler bazen insanlardaki güvenliğini öngöremediği için bir tıbbi ürünle ilgili pazarlama öncesinde toplanan bilgiler, o ürünün tam bir güvenlik profilinin derlenmesinde bazen yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca klinik araştırmalar sırasındaki kullanım koşulları rutin klinik uygulamada karşılaşılanlardan farklı olabilir. Nadir fakat ciddi olan bazı AİR'ler, kronik toksisite, özel gruplarda (çocuklar, hamile kadınlar, yaşlılar gibi) kullanım gibi risklerin daha büyük olabileceği durumlarda gerekli olan bilgiler konusunda klinik araştırmalar yetersiz kalabilir. Bu nedenle ruhsatlandırma sonrasında da güvenlik çalışmalarına devam edilmesinin gerekliliği aşikâr olup çalışma dizaynında farmakoepidemiolojinin de gözetilmesi konusu hayati öneme sahiptir (Gülmez ve ark. 2020; Borg ve ark. 2011; Seminara & Gelfand, 2010).

İlaçlar ilgili endikasyonlarda ilk ruhsat aldıkları zaman tüm risklerin hemen tespit edilmesi mümkün olmayabilir ya da ilişkilendirilen risklerin tespiti ve tanımlanması ruhsat sonrası döneme de sarkabilir. Başta biyolojik ilaçlar olmak üzere yeni ilaçlar ruhsatlandırılma aşamasında (başlangıçta), riskli görülen eski ilaçlar ve EKİTİ'den çıkmış diğer ilaçlar ise ruhsatlandırılma sonrasında (sonradan) ek izlem işlemine tabi tutulabilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023; Aydınkaraahaloğlu & Kayaalp, 2013). Ek izlem listesine eklenmesine gerek duyulan bir ilaç Türkiye'de ek izlem listesine eklenme tarihinden itibaren 5 yıl sonra ek izlem listesinden çıkarılabilmekte ya da ilaçla ilgili herhangi bir yeni şüpheli durum ortaya çıkması durumunda yeniden yeni listeye dahil edilebilmektedir. İlaçların ek izleme alınması sayesinde ilgili ilaçların daha sağlıklı verilerle izlenebilmesi ve gerektiğinde AİR'lerin daha düzenli bir şekilde bildirimlerinin yapılabilmesi mümkün olabilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023).

Özellikle hasta sayısı kısıtlı olan durumlarda (örn. nadir hastalıklar, bazı kanserler, özel popülasyonlar gibi) yapılan klinik çalışmaların ardından ruhsat almış olan ilaçların uzun süreli ve geniş kitlelerde kullanımı ile ilgili yeterli güvenilirlik kanıtı bulma güçlükleri yaşanabilmektedir. Bu yüzden böyle ilaçlarla ilgili yapılan AİR bildiriminin artması ve günlük tıbbi uygulamalarda uzun süreli kullanımında gözlenen yarar-risk profili hakkında daha sağlıklı bilgi edinilebilmesi için mümkün olduğunca erken bilgi toplanması ihtiyacı, ek izlemin gerekliliğini daha da artırmaktadır (Aydıncarhaliloğlu ve ark, 2024; European Commission, 2019).

AİR görülme sıklığı yapılan güvenilirlik çalışmalarında ve raporlamalarında azımsanmayacak boyutlardadır (Lazarau ve ark. 1998). Örneğin 2017 yılında EMA ek izlemdeki ilaçların da dahil olduğu tüm AİR'lerin bildirilmesine ilişkin farkındalığı ölçen bir kamu araştırmasında, Avrupa Ekonomik Bölgesi (EEA) ülkelerinden 2862, EEA dışı ülkelere ise 56 olmak üzere toplam 2918 kişi ile görüşülmüştür. Bu çalışmadaki ankete katılanların %53'ü sağlık çalışanlarından, %47'si ise sağlık dışı çalışan veya hastalardan oluştuğu ve sağlık çalışanlarının %85'inde en az 1 adet AİR gözlemlendiği ve bunların da %76'sının en az 1 adet AİR bildirdiği, sağlık dışı çalışan ve hasta grubunda ise %67'sinde en az 1 adet AİR gözlemlendiği, bunların %73'ünün ise en az 1 adet AİR bildirdiği rapor edilmiştir (European Commission, 2019).

2019 ile 2021 yılları arasında yapılan bir çalışmada hastaneye başvuruların yaklaşık %5'inin AİR kaynaklı olduğu görülmüş ve bu durum farklı farmakovijilans stratejilerinin uygulanmasının önemini vurgulamıştır. Bu çalışmada sağlık kurumları arasında iş birliği ve iletişimin artmasıyla pazarlama öncesi ve sonrası bildirilen AİR'lerin sayısı arttırılarak ilaç toksisitesinin daha iyi yönetilebileceği ve klinikte karşılaşılabilecek istenmeyen durumlar için daha hızlı önlemler alınmasının mümkün olabileceği vurgulanmıştır (Carvalho da Silva ve ark., 2023).

Ek izlem kavramının temelinde advers olay (AO)'ların raporlanmasının geliştirilmesi ve arttırılması, böylelikle ilaç kullanımının daha sağlıklı ve güvenli hale getirilmesi yatmaktadır. 2021 yılında Finlandiya'da yayımlanan bir çalışmada, çalışmaya katılan sağlık çalışanlarının sadece %40'ının belirli bir ilacın ek izlemde olup olmadığını farkında olduğu, %53'ünün ise hastalarına ek izlem hakkında “ya hiç ya da çok az” bilgi verdiği, %18'inin ek izlemle ilgili eğitim aldığı, %29'unun ise AO bildirimi ile ilgili genel bir eğitim aldığı görülmüştür (Sandberg ve ark., 2021). 2017 yılında EMA tarafından Avrupa'da ek izlem konusunda yapılan bir anket çalışmasında ise anketi yanıtlayan sağlık çalışanlarının sadece %69'unun siyah üçgen sembolünü ve beraberindeki

ifadeyi daha önce gördükleri tespit edilmiştir. Aynı çalışmada eczacıların %83'ünün, hekimlerin %50'sinin, hemşirelerin ise %42'sinin siyah üçgen sembolünü daha önceden gördüğü tespit edilmiş ve eczacıların %45'inin, hekimlerin %35'inin ve hemşirelerin %27'sinin siyah üçgen sembolü ve ek izlem kavramı hakkında bilgi sahibi olduğu bildirilmiştir (Sandberg ve ark., 2021). SCOPE'de ek izlem de dahil olmak üzere AB'ye üye devletlerin AİR toplama konusundaki deneyimleri araştırılmış ve ülkelerin %60'ının EKİTİ'ye dahil ilaçlar için AİR raporlarını özel olarak bildirmediği tespit edilmiştir (European Commission, 2019). Görüldüğü gibi AİR'lerin tespiti raporlanması konularında yaşanan pek çok eksiklik ya da ihmal bulunmaktadır. Bu sorunların giderilmesinde de ek izlemin önemli bir katkısı olabilmektedir. İlgili ilaca bağlı sorun yaşayan sağlık çalışanı veya hastanın o sorunu ne düzeyde ve ne oranda yaşadığının EKİTİ sayesinde daha gerçekçi ortaya konulması, konuya ilişkin alınacak güvenlik tedbirlerinin daha isabetli olmasına katkı sunabilecektir (European Commission, 2019).

4.3. İlaçlarda Ek İzlem Kavramının Yurt Dışı ve Yurt İçindeki Gelişimi

Avrupa'da 2010 yılında yayımlanan farmakovijilans mevzuatıyla birlikte ek izlem kavramı gündeme gelmiş ve 2012 yılında belirli ilaçların ek izleme alınması ile ilgili yeni tedbirler getirilmiştir (European Medicines Agency, 2013; Januskiene ve ark. 2021). Bu tedbirler, özellikle sağlık otoriteleri tarafından sıkı ve yoğun izlemi gereken ilaçların AB'de EMA tarafından onaylanması durumunu etkilemektedir. Nisan 2013'te, EMA ilk EKİTİ listesini yayımlamış ve 2013 yılının sonbaharında ilaçların KÜB'ünde o ilacın ek izlemde olduğunu ifade eden ters siyah eşkenar üçgen yer almaya başlamıştır (Calvo & Zuniga, 2014; European Medicines Agency, 2013). EMA, Nisan 2013 ile Aralık 2016 arasındaki deneyimlerine dayanarak bir ilacın ek izlem listesine dahil edilmesi ile o ilacın AİR bildirimi arasında bir bağlantı olup olmadığını analiz etmiştir (European Commission, 2019). Nisan 2013'te yayımlanmaya başlayıp belirli aralıklarla güncellenen EKİTİ listesi güncel olarak EMA'nın web sitesinde ve ulusal yetkili kurullarda yayımlanmakta ve PRAC tarafından aylık olarak incelenmektedir (Manso ve ark., 2019; European Medicines Agency, 2013). PRAC, risk yönetimi planlarını gözden geçirmek ve bunların içeriği ve önerilen farmakovijilans faaliyetleri ile risk minimizasyon önlemlerinin uygunluğu hakkında önerilerde bulunmakla görevli kuruluştur (Calvo & Zuniga, 2014).

PRAC, kendiliğinden raporlama gibi rutin faaliyetlerin güvenlik konusunu yeterince ele almadığı durumlarda, “Ruhsat Sonrası Güvenlilik Çalışmaları” (PASS) gibi ilave farmakovijilans faaliyetlerinin zorunlu kılınabileceğinin üzerinde durmuş ve PASS’ın zorunlu olduğu bir ürüne benzeyen başka bir üründe PASS’ın zorunlu olmadığı durumların da olabileceğini belirtmiştir. Bu gibi durumlarda PASS’a sahip olan ilaçların EKİTİ’ye eklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (European Commission, 2019). Bir ilaç ruhsat aldıktan hemen sonra ya da yaşam döngüsünün herhangi bir zamanında ek izlem listesine eklenebilmektedir. Ek izlem listesine eklenen bir ilaç 5 yıl boyunca EKİTİ listesinde kalmakta ya da PRAC onu listeden çıkarana kadar listede kalmaya devam etmektedir (European Medicines Agency, 2013).

EMA’nın Nisan 2013’te yayımladığı EKİTİ listesinde 105 adet ilacın yer aldığı görülmüş ve bunların da 101 adetinin “merkezi yetkili ilaç” (CAP), 4 adetinin ise CAP-dışı ilaç olduğu tespit edilmiştir. CAP, AB genelinde geçerli olan tek bir pazarlama yetkisine sahip olan ilaçları ifade etmektedir. CAP-dışı ilaçlar ise birden fazla pazarlama yetkisine sahip olan ilaçları ifade etmektedir. Yine bu listede, EKİTİ listesine eklenen ilaçların 24 tanesinin (%70) “yeni aktif madde” (YAM); %2’sinin “yeni biyolojik ilaç” (YBİ); %8’inin PASS; %21’inin ise istisnai durumlarda pazarlama izni verilmiş olan ya da “şartlı pazarlama izni” (CMA) verilen ilaçlardan oluştuğu tespit edilmiştir. EMA’nın 2016 yılında yayımladığı EKİTİ listesinde ise toplam 2099 adet ilacın (273’ü CAP, 1826’sı CAP-dışı) yer aldığı belirtilmiştir. Bu durum EKİTİ’ye verilen öneminin arttığına işaret etmektedir (European Commission, 2019).

EMA’nın bir ilacı EKİTİ listesine eklemesinden sonra AİR raporlarının değişip değişmediğinin araştırılması için EudraVigilance veritabanı incelenmiş ve EKİTİ’ye eklenmenin YAM içeren bazı ilaçlar için AİR raporlamasının arttırılabileceğine dair bazı kanıtlar elde edilmiş fakat PASS’a tabi olan ilaçların AİR raporlamasını arttırdığına dair bir kanıt elde edilememiştir. Bu raporda EKİTİ listesine eklenme ile AİR raporlaması arasında nedensel bir bağlantıyı kesin olarak gösterme potansiyelinin düşük olduğu ifade edilmiştir (European Commission, 2019).

Türkiye’de 15 Nisan 2014 tarihinde yayımlanan “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik” ile ek izlem kavramı ilk defa gündeme gelmiş ve belirli ilaçların ek izlem listesine alındığı vurgulanarak onların ruhsat sonrası dönemde de riskle orantılı verilerinin toplanabilmesine yönelik yeni bir yapı uygulamaya konulmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014). İlk EKİTİ listesi TİTCK tarafından 15.07.2014 tarihinde yayımlanmış ve belirli aralıklarla güncellenerek yeni EKİTİ

listeleri yayımlanmıştır. Bu tarihten 12.12.2024 tarihine kadar toplam 36 adet EKİTİ listesi yayımlanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2024).

4.4. Türkiye’de ve Dünyada Ek İzleme Tabi İlaçlar Listesine Alınma Koşulları

Ek izleme kavramı, güvenlik profili tam olarak tanımlanmamış olan yeni ruhsatlandırılmış ilaçların ya da tanımlanmasına ihtiyaç duyulan yeni güvenlik sorunları olan ilaçların AO’larının bildirim oranlarını artırma esasına dayanmaktadır. Bu sayede ilaçlarla ilgili ek bilgilerin mümkün olduğunca erken toplanması sağlanabilecek ve ilaçların daha güvenli ve etkili kullanılabilmesi için bilgi desteği sağlanarak klinik uygulamadaki risk profillerinin netlik kazanmasına katkı yapılabilecektir (Sandberg ve ark., 2021).

İlaçların ek izleme statüsü ile ilgili olarak hastalar ve sağlık çalışanlarının bilgilendirilmeleri ve bunların diğer ilaçlardan kolayca ayırt edilebilir olmaları için sağlık otoriteleri EKİTİ’leri kamuoyuna açık bir şekilde yayımlayıp güncel tutmaktadır. EKİTİ’lerin KÜB’lerinin en üst kısmında ilacın ticari adının üstünde siyah ters eşkenar üçgen simgesi ile birlikte “Bu ilaç ek izlemeye tabidir” yazısı bulunmaktadır (European Medicines Agency, 2013; Akıcı, 2024). İlacın listeye eklenme/çıkarılma kararı KÜB’e gerektiği şekilde işlenerek güncellenmektedir. Bir ilacın ek izleme listesine eklenme/çıkarılma kararı ruhsatlandırma süreci sırasında alınırsa bu süre bitmeden KÜB’de gerekli güncellemeler yapılmaktadır. Bunun dışında ilacın listeye eklenme/çıkarılma kararı ruhsat prosedürü dışında gerçekleşirse, ruhsat sahibi tarafından ilaçla ilgili ürün bilgilerinde güncelleme başvuruları yapılmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014).

Bir ilacın siyah ters eşkenar üçgen simgesi ile etiketlenmiş olması, o ilacın her koşulda “güvenli olmadığı” anlamını taşımaz. PRAC bu tür bir yanlış algı olması durumunda farmakovijilans sistemine ve özel olarak ek izleme olan güvenin zedelenebileceğini önemle belirtmiş ve gerekli önlemlerin alınması gerektiği üzerinde durmuştur (European Commission, 2019). Bu simgenin asıl amacı sağlık çalışanlarını ve hastaları, ilacın piyasaya yeni sürülmesi nedeniyle ya da kullanımı sırasında potansiyel risk oluşturma olasılığının bulunabilmesi nedeniyle o ilaçla ilgili gözlemlenen herhangi bir şüpheli AİR’yi bildirmeye teşvik etmektir. Bu bildirimlerin hastalarda ve sağlık çalışanlarında herhangi bir gereksiz alarm oluşturmadan rutinde dikkate alınması gerektiği durumu önem teşkil etmektedir. Bir ilaç, ilk onay aldıktan sonra veya yaşam döngüsünün herhangi bir zamanında ek izlem listesine dahil edilebilmektedir (Calvo & Zuniga, 2014; European

Medicines Agency, 2013). İlaçların ek izleme tabi olma durumu sona erdiğinde ürün bilgilerindeki ters siyah üçgen sembolü kaldırılmaktadır (European Commission, 2019).

“Avrupa Nadir Hastalıklar Örgütü” (EURORDIS) tarafından 2016’da oluşturulan bir raporda, ek izlem uygulamasını ve ters siyah üçgen kullanımını içeren yeni farmakovijilans sisteminin hastalardaki etkisini ölçmek için yapılan bir anket çalışması bulgularına göre hastaların %61’inin en az 1 tane AİR yaşadığı, bunların da %84’ünün AİR bildirimini yaptığı ve %20’sinin ek izlemi ifade eden ters siyah üçgenden haberdar olduğu tespitlerine yer verilmiştir (European Commission, 2019). Bu durum, ek izlem konusundaki farkındalığın artırılması konusundaki ihtiyaca işaret etmektedir.

İlaçların ek izlem listesine alınması için bazı koşullar bulunmaktadır. Türkiye’de 15.04.2014 tarihinde yayımlanan “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik”in 8. maddesinin 8. fıkrasına göre ek izlem listesine dahil edilmesi zorunlu olan durumlar şunlardır:

- İlacın uluslararası sağlık otoritelerinin ek izlem listesinde yer alması,
- Ruhsat başvurusunda bulunulan ve ruhsatlı biyobenzer ilaç olması,
- Ülkemizde özel izleme sistemleriyle (ör; ilaç güvenlik izlem formu) takip edilen bir ilaç olması,
- İlaça ruhsatlandırma sonrasında güvenlilik çalışması yapılması şartıyla ruhsat verilmiş olması,
- 15.04.2014 tarihinden sonra ruhsat müracaatında bulunulan ve daha önce Türkiye’de ruhsatlandırılan hiçbir ilacın içeriğinde yer almayan yeni bir etkin maddeyi içeren ilaç olması,
- 15.04.2014 tarihinden sonra ruhsat başvurusunda bulunulan bir biyoteknolojik ilaç olması,
- 01.01.2011 tarihinden sonra ruhsatlandırılan bir kan ürünü olması,
- Herhangi bir nedenle ilgili sağlık otoritesi tarafından ek izleme alınmasının gerekli görülmesi (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014).

Avrupa’da ilaçlar ruhsatlandırmadan sonraki 5 yıl için ya da PRAC bu ilaçların ek izlem listesinden geri çekilmesinin güvenli olduğuna karar verene kadar ek izlem listesinde kalmaya devam etmektedir. Avrupa’da ilaçların ek izlem listesine alınması için zorunlu olan şartlar ise şunlardır (Calvo & Zuniga, 2014; European Medicines Agency, 2013; European Commission, 2019):

- 01.01.2011 tarihinden sonra AB’de ruhsatlandırılmış yeni bir etkin madde içermesi,
- 01.01.2011 tarihinden sonra AB’de ruhsatlandırılmış bir biyolojik ilaç olması,
- Pazarlama izin sahibinin ek verileri sağlaması gereken konular için CMA vermiş olması,
- Pazarlama izin sahibine istisnai durumlar için (pazarlama izin sahibinin kapsamlı bir veri seti sağlayamaması ve yetkilendirmeden sonra bilgileri tamamlaması için belirli nedenlerin olması gibi) şartlı yetki verilmiş olması,
- PASS yürütülmesi gereken bir ilaç olması
- “İsteğe bağlı kapsam” olarak adlandırılan ve ek izleme kapsamına giren diğer koşullara tabi bir ilaç olması (Bu durum PRAC tarafından onaylanma sonrasında ya da ulusal yetkili otoritenin (NCA) talebi üzerine yapılabilmektedir) (Calvo & Zuniga, 2014; European Medicines Agency, 2013; European Commission, 2019).

PRAC, aynı etken maddeye sahip olan bazı müstahzarlara PASS uygulanırken bazı müstahzarlara PASS uygulanmayabildiği durumlar olabileceğini de belirtmiştir. Bu müstahzarlardan sadece PASS uygulananlarının ek izlem listesine eklenebileceği düşünüldüğünde PASS uygulanmayan fakat aynı etken maddeye sahip olan diğer müstahzarların ek izleme alınamadığı durumlarla karşılaşılabilirdiği belirtilmiştir. Bu durumda hastalarda ters siyah üçgen olmayan müstahzarın ters siyah üçgen olan müstahzara göre daha güvenli olabileceği konusunda yanlış bir algı oluşabileceği konusunun üzerinde durulmuştur. PRAC, bu tutarsızlık durumunun genel olarak farmakovijilans sistemine ve özellikle de ek izlemeye olan güvenin zayıflamasına neden olabileceği konusunda uyarıda bulunmuştur (European Commission, 2019). Bu yüzden bir ilaca bireysel müstahzar seviyesinden ziyade aktif madde seviyesinde uygulanan ek izleme statüsünün, aynı aktif maddeyi içeren birden fazla ürünün farklı ek izleme statüsüne sahip olduğu durumları önleyebileceğini öne sürmüş ve bu şekilde aynı etken maddeye sahip ürünler arasındaki güvenlilik konusundaki kafa karışıklığının da giderilebileceğini belirtmiştir (European Commission, 2019).

İspanya’da 2021 yılında yayımlanan bir çalışmada 181 adet ek izleme tabi ilaç incelenmiş ve bunların %33’ünün 2017’de, %44’ünün 2018’de, %23’ünün ise 2019’da ruhsat aldığı görülmüştür. Ek izlem listesine eklenmiş olan bu 181 ilaçtan 113 adetinin (%62,4) YAM olduğu için; 55 adetinin (%30,4) YBİ olduğu için; 8 adetinin (%4,4) PASS nedeniyle; 4 adetinin (%2,2) CMA kapsamında; 1 adetinin (%0,5) ise güvenlilik kısıtlamaları nedeniyle EKİTİ listesine alındığı görülmüştür. Bu çalışmada İspanya’da 2017 ile 2019 yılları arasında ruhsat almış olan ek izleme tabi olan ilaçların

%60'ından fazlasının antineoplastik ve immünomodülatör ilaç olarak pazarlandığı tespit edilmiş ve bu 3 yıl boyunca “İspanya İlaç ve Sağlık Ürünleri Ajansı” (AEMPS) tarafından EKİTİ'ye yönelik 13 bilgi notu yayımlandığı görülmüştür. Bunlardan %30,7'sinin güvenlik sorunları nedeniyle, %30,7'sinin kontrendikasyonlar nedeniyle, %23'ünün kullanım kısıtlamaları nedeniyle, %15,4'ünün ise bilgi notu olarak yayımlandığı gözlenmiştir (Pacheco-Lopez ve ark., 2021).

EKİTİ listesi sayesinde ilgili ilaçlar için yapılan AİR bildirimlerinin sayısı artırılabilir ve ilaçlarla ilgili daha doğru ve güvenilir verilerin elde edilmesi mümkün olabilecektir (Sandberg ve ark., 2021). EKİTİ'nin başarıya ulaşması ayrıca geri çekme işlemine giden yolun azaltılmasına ve ilaçların daha güvenli kullanılmasına değişik çerçevelerden katkılar sunar. Bunların arasında ürünlerin olası yarar/risk oranını olumlu yönde değiştirerek riski minimize eden uygulamaları barındırması ve düşük/eksik güvenlik raporlama ve izlemleri ile ilgili rutin sorunların daha az yaşanması yoluyla bilgi akışı ve alışverişinin sağlıklı yürütülmesi, olası sorunların doğru tanımlanması ve bu sayede ek izlemin güvenliliğe katkı sağlamasının beklenmesi sayılabilir (Akıcı, 2024).

4.5. İlaçların Geri Çekilme Süreci ve Önemi

Yeni bir ilacın geliştirilmesi ve ruhsat alıp piyasada yer alması süreci yaklaşık 10-15 yıl sürebilmekte ve oldukça zorlu ve yüksek maliyetli olabilmektedir. Bir ilacı geliştirme sürecinde ilaç olmaya aday olan on binlerce molekül arasından doğru aday bulunmaya çalışılır (Tamimi & Ellis, 2009). Ardından tüm klinik öncesi testlerin sonucunda ilaç geliştirilmesinde kullanılabilirliği için minimum kriterleri taşıdığı kanısına varılan bileşik, “ilaç adayı” olarak isimlendirilir ve insanlar üzerinde klinik çalışmalara doğru ilerlemesine karar verilir. Bu aşamada ilaç adayı ile ilgili farmakokinetik, farmakodinamik ve toksikolojik testler hayvanlar üzerinde yapılarak ilgili ilaç adayının insan üzerinde de kullanılabilir olup olmadığı sorgulanır (Tamimi & Ellis, 2009).

Ana amacı güvenlik olan faz I evresinde ilgili ilaç adayı yaklaşık 20-80 kişi üzerinde denenerek o ilacın insanlar üzerindeki en uygun doz aralığı farmakokinetik ve farmakodinamik analizler yapılarak saptanmaya çalışılır (İskit, 2006; Tamimi & Ellis, 2009). Faz I çalışmaları çoğunlukla sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılmakta fakat bazı istisnai durumlarda (örneğin kanserde kullanılması için araştırılan ilaç adayları gibi sağlıklı gönüllülerde kullanılması risk teşkil edebilecek durumlar) hasta gönüllüler üzerinde de yapılabilmektedir (Tamimi & Ellis, 2009). Faz I çalışmaları sırasında başarılı bulunan, insanın bu ürüne dayancı test edilen ilaç adayı, faz II

alışmasına tabi tutulmakta ve yaklaşık 100-300 adet hasta gönüllüde o ilaç adayının etkinliği, terapötik doz aralığı, yan etki profili ve araştırılarak çalışmaya devam edilmektedir. Sonrasında ilaç adayı eğer faz II çalışmasında da başarılı bulunursa faz III çalışmasına tabi tutulmaktadır. Bu fazda ilacın etkinliğinin ve güvenliiliğinin gösterilip advers etkilerinin monitörizasyonun yapılması öncelikle hedeflenir. Yaklaşık 1000-3000 hasta gönüllü üzerinde 3-4 yıl kadar süren randomize, çift-kör, plasebo kontrollü ya da standart tedavi kontrollü çalışmalarla takip edilir (İskit, 2006). Faz III alışması sonrasında üretilen kanıtlarla klinik olarak etkin ve güvenli bulunan ilaç adayı artık ruhsat almaya hak kazanır ve ruhsatlandırma sürecine girer (Tamimi & Ellis, 2009). Bu süreç oldukça uzun sürebildiği gibi bazen hızlı olunması gereken bazı ciddi hastalıklar ve acil durumlarda (örneğin tedavisi kısıtlı kanserlerin veya COVID-19 pandemisinin ilaç ve aşıları gibi) kısaltılabilmekte ve hızlandırılmış ruhsat onayları verilebilmektedir (İskit, 2006; Akıcı, 2024). Son aşama olan “düşük riskli klinik araştırmalar” fazı ise ilacın ruhsatlandırma sonrası uzun süreli ve geniş popölasyonda kullanımı için güvenliik çalışmalarının yapıldığı, bunun yanında ilacın farmakoekonomik ve farmakoepidemiyojik analizlerinin yapıldığı, AİR takibinin genişletilerek takip edildiği evredir (İskit, 2006; Tamimi & Ellis, 2009). Klinik çalışmaların her fazında güvenliik unsuru hayati önem taşımakta olup genellikle erken Faz 1 ve Faz 2 aşamalarında güvenliik ve tolerabilite ön plana çıkarken, geç Faz 2 ve Faz 3 aşamalarında ise güvenliik ve tolerabilitenin yanı sıra etkililiğin de mutlaka incelendiği göze çarpmaktadır (Aydınkarahaliloğlu & Kayaalp, 2013).

Ruhsat alma sürecinin herhangi bir evresinde ya da ruhsatlandırma sonrası güvenliik çalışmaları sırasında o tıbbi ürünle ilgili herhangi bir risk teşkil eden durum ortaya çıkarsa, o ilaç adayının gelişim süreci sekteye uğrayabilmektedir. Şayet ilaç vasfı kazanmış bir ürün ise ilacın güvenliik koridoru daraltılmaya çalışılmakta ya da piyasadan geri çekilme süreci başlayabilmektedir (Tamimi & Ellis, 2009).

İlaç güvenliiliğinde atılacak adımlarda her zaman ana yaklaşım yarar/risk dengesinin olabildiğince gözetilmesidir. Bu sebeple ilaç düzenleme otoriteleri bir ilaç adayının ancak olumlu bir yarar/risk dengesine sahip olduğuna dair yeterli kanıt bulması koşulunda, ilgili üreticiye o ilaç adayını pazarlama ruhsatı vermektedir (Onakpoya ve ark., 2016a).

Tüketicinin sağlığı ve emniyeti açısından riskli olup olmadığı konusunda şüphe bulunan ya da kullanılmasında sakınca görülen ürünlerin sorumlu ruhsat sahibi firma tarafından belirli dağıtım

zincirlerinden toplanması işlemi geri çekme olarak adlandırılmaktadır. Geri çekme işlemi uygulanan ürünler arasında; beşerî tıbbi ürünler, özel amaçlı diyet gıdalar, homeopatik ürünler, ileri tedavi ürünleri, insan doku/hücre ürünleri ve tüm bunların üretiminde kullanılan hammaddeler sayılabilmektedir. Geri çekme işlemi, ilgili ürünlerin üretimini, ithalatını, depolanmasını, dağıtımını ve satışını yapan tüm yerler ile birlikte tüketicileri de ilgilendiren düzenlemedir. Riskin gerektirdiği tedbirin uygulama seviyesine göre geri çekme işlemi yürütülmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015).

Türkiye’de geri çekilen ilaçlarla ilgili duyurular TİTCK’nın web sitesinde düzenli olarak yayımlanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021). İlaç geri çekme duyuruları çoğunlukla her türlü kalite hatası gibi nedenlerden kaynaklanmakta ve bu nedenle sadece belirli üreticiye ait belirli serilerde gerekli olan sınıf ve seviye kapsamında geri çekme uygulanabilmektedir. Diğer bir geri çekme nedeni de AİR’lerin sık gözlenmesi ya da ciddi AİR’lerin çarpıcı biçimde gözlenmesi nedeniyle olabilmektedir (Borg ve ark, 2011; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021). Bunların dışında etkililik ve güvenilirlik sorunları, spesifikasyon dışı sonuçlar, ambalaj hataları, izin-ruhsat uygunsuzluğu, mevzuatla ilgili uyumsuzluklar, üretim yeri şartlarının “iyi üretim uygulamaları” (İÜU) kurallarına uymaması gibi durumlar da ilaçları geri çekme nedenleri arasında sayılabilmektedir. Geri çekme işlemi uygulanan ürünler, ürünün sağlığa zarar verme veya hata durumuna göre uygulanacak geri çekme derecesine veya seviyesine göre de sınıflandırılmaktadır. Ürünler, geri çekme derecesine göre 3 sınıf altında incelenmektedir:

- 1- Birinci sınıf: Ciddi ve hayati sağlık sorunlarının çıktığı ve çıkabileceğine dair genel kanı olduğu durumlar,
- 2- İkinci sınıf: Geçici ve tedavi edilebilir sağlık sorunlarının çıktığı ya da çıkabileceği durumlar,
- 3- Üçüncü sınıf: Ürünün kullanılmasının sağlığa zararlı olmadığı durumlar (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021).

Geri çekmenin dağıtım zincirinin hangi seviyesine kadar yapılacağı da 3 ayrı seviyede incelenmektedir:

- 1- A seviyesi: Nihai kullanıcı seviyesine kadar.
- 2- B seviyesi: Nihai kullanıcıya ürünü sağlayan tüm yerlere (eczane ve sağlık kurumları gibi) kadar.

3- C seviyesi: Toptan satış, depo vs. seviyesine kadar yapılmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021).

Geri çekme işleminde güvenlik konusu diğer geri çekme nedenlerinin arasındaki en önemli maddelerden birisidir (Mazuz ve ark, 2023). İlaçların güvenliğini belirlemede o ilaçların neden olduğu AİR sayısı ve şiddeti en önemli belirleyici faktörlerdendir. AİR, bir beşerî tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etki olarak ifade edilmektedir. Eğer gözlenen AİR ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya/hastanede kalma süresini uzatmaya, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, doğumsal anomaliye veya doğumsal bir kusura yol açması ya da tıbbi olarak önemli sayılabilecek diğer sorunlara neden oluyorsa ciddi AİR olarak ifade edilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). Ciddi AİR bildirimleri bir ilacın piyasadan geri çekilmesine yol açan nedenlerin en önemlilerinden birisi olmakla beraber diğer nedenler arasında çeşitli üretim, düzenleme veya iş hataları sayılabilmektedir (Mazuz ve ark, 2023; Siramshetty, ve ark., 2016). Potansiyel AİR sorunları yeterince ortaya konulmamış ve yeni etkin maddeye sahip olan ilaçlarda daha yüksek olmak üzere güvenlik riski kabul edilebilir sınırları aşan ilaçların GÇİ olmaları kaçınılmazdır (Lasser ve ark., 2002, Pageot ve ark., 2017).

İnsan sağlığına zararı dokunabilecek herhangi bir AİR'i olan ilacın piyasada kalmaya devam etmesi ya da piyasadan kaldırılmasında yaşanan gecikmeler, insan sağlığı üzerinde ciddi hastalık veya ölüm de dahil hayati tehditlere yol açabilir. Örneğin yapılan bir çalışmada siklo-oksijenaz 2 inhibitörlerinin, geri çekilmeden önce ABD'de yaklaşık 30.000'den fazla ölüme neden olduğu bildirilmiştir (Topol, 2004; Vaithianathan ve ark., 2009). Yapılan başka bir çalışmada ise şizofreni tedavisinde kullanılan sertindolun, ani kalp ölümüyle ilişkisi nedeniyle kullanımdan kaldırılınca kadar 13 ülkede kullanılmaya devam ettiği önemli bir popülasyonu etkilediği, öte yandan bu gibi ilaçların bazı ülkelerde ise uzun yıllar daha kullanılmaya devam ettiği görülmektedir (Friedman ve ark., 1999). 2012 yılında yayımlanan bir raporda en az bir ülkede geri çekilmiş olan tıbbi ilaçların sadece %19'unun uluslararası alanda da geri çekildiği ifade edilirken, 2015 yılında yapılan başka bir araştırmada ise uluslararası alanda geri çekilmiş olan 27 ilacın bazı ülkelerde halen kullanıldığının görüldüğü bildirilmiştir (Ninan & Wertheimer, 2012; Lee ve ark, 2015).

Geri çekilmiş olan bir ilaçla ilgili onun geri çekilmesini gerektirecek bulguların zayıf veya yetersiz olduğu durumlarda belirli bir süre daha o ilaç temel ilaçlar listesinde yer almaya devam

edebilmektedir (Charles ve ark., 2019). Ayrıca bir ilaç belirli bir ülkede kullanımdan kaldırılrsa bile bu değişikliklerin klinik uygulamaya geçmesi ve ilacın kullanımdan kalkması gecikebilmekte ve bu durum da kişilerin sağlığı üzerindeki tehdidin devam etmesine neden olabilmektedir. Örneğin Bangladeş’de 1982’de yasaklanan neomisin hala temel ilaç listesi içinde yer almaktadır (Charles ve ark., 2019). Bunun yanında geri çekilen ilaçların temel ulusal ilaçlar listesinde bulunması, bazen bu ilaçların risk teşkil eden durumlarının daha özel çabalarla düzeltilebilmesi için önemli bir fırsat da teşkil edebilmektedir (Charles ve ark., 2019).

2023 yılında yayımlanan bir çalışmaya göre 1975 ile 1999 yılları arasında FDA tarafından onaylanan 548 ilaçtan 56’sının (%10,2) uyarı aldığı veya piyasadan çekildiği ve 1990 ile 2009 yılları arasında Kanada’da onaylanan 528 ilacın ise 20’sinin (%3,8) güvenlik nedeniyle piyasadan geri çekildiği belirtilmiştir (Mazuz ve ark., 2023).

2023 yılında yayımlanan başka bir çalışmada FDA’nın geri çekilen hızlandırılmış kanser tedavisi ilaçları onayları listesi taranmış ve 11 Aralık 1992 ile 20 Nisan 2023 arasında, FDA tarafından kanser endikasyonları için (onayın geri çekilmesi veya onay verilmesi konusunda) 114 adet hızlandırılmış onay verildiği tespit edilmiştir. Bu onaylardan 23’ünün (%20’si) ABD pazarından gerekli doğrulayıcı çalışmaların protokolde belirtilen birincil sonlanım noktasını karşılamaması veya tamamlanmaması nedeniyle geri çekildiği görülmüştür. Geri çekilmiş olan bu 23 vakanın ise 17’sinin (%74’ü) son 3 yılda geri çekildiği bildirilmiştir (Cramer ve ark., 2023; Ninan & Wertheimer, 2012). Aynı çalışmada ABD’de geri çekilen bu 23 kanser endikasyonu olan ilaca ait hızlandırılmış onaydan 9’unun pazarlama amaçlı olduğu, buna karşılık, 29 Mart 2006 ile 20 Nisan 2023 tarihleri arasında Avrupa’dan kanser endikasyonlarına ilişkin yalnızca 2 tane şartlı pazarlama izninin geri çekildiği ve bunların ABD’de de onaylı olmadığı görülmüştür (Cramer ve ark., 2023; Ninan & Wertheimer, 2012). Yine aynı çalışmada, ilaçların Avrupa’da benzer bir endikasyon için pazarlama izni alıp almadığını ya da başvuruda bulunulup bulunulmadığını değerlendirmek için her bir ilaç EMA’nın veri tabanında araştırılmış ve Avrupa Kamu Değerlendirme Raporları (EPAR) ve geri çekilen hızlandırılmış onay endikasyonlarına benzer endikasyonlar için belirlenen ilaçlara yönelik geri çekilen başvuruları sistematik olarak araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda FDA tarafından hızlandırılmış onay verilen ve ardından hızlandırılmış onayı geri çekilen 23 kanser endikasyonu belirlenen 18 farklı ilaç olduğu tespit edilmiş ve bu endikasyonlardan 13’ü (%57) için EMA’ya benzer ruhsat başvurusu yapıldığı gözlenmiştir. EMA tarafından ise bu 13 endikasyondan

3'ünün (%23'ü) ilgili ilaçlardaki pazarlama izninin reddedildiği, 1'inin (%8'i) şartlı pazarlama izni aldığı ancak daha sonra geri çekildiği ve geri kalan 9'unun (%69) ise benzer bir endikasyon için Avrupa'da pazarlama izni olduğu görülmüştür. Bu çalışmada gözlenen iki kurum arasındaki tüm bu farklılıklar, EMA ile FDA arasındaki onay politikalarında farklılık olduğunu ve ABD'deki bazı hasta gruplarının potansiyel olarak ilgili tıbbi tedaviye erişemediğini ya da AB'deki bazı hasta gruplarının potansiyel olarak pozitif bir fayda-risk dengesi olmayan ilaçlarla tedavi ediliyor olabileceğine dair kuşkulara değinmektedir (Cramer ve ark., 2023; Food and Drug Administration, 2022).

2016 yılında yayımlanan başka bir çalışmada ilaçların piyasadan geri çekilmesini gerektirecek kadar ciddi olan AİR'lerin raporlanması durumunun son 60 yılda istikrarlı bir biçimde gelişme göstermesindeki sorun ve kuşkularına değinilmiş ve Afrika ülkelerinde zararlı ilaçların geri çekilme olasılığının daha düşük olduğu tespitlerine yer verilmiştir. İlaç otoriteleri arasında daha fazla bilgi paylaşımı ve şüpheli AİR'lerin raporlanmasıyla bu sürecin iyileştirilebileceği vurgulanmıştır (Onakpoya ve ark., 2016a).

4.6. EKİTİ'nin Risk Yönetim Planı ve Risk Minimizasyonu ile İlişkisi:

RYP, ilgili ilacın güvenlilik profilinin belirlenmesi, detaylı olarak tanımlanması, bu doğrultudaki müdahalelerin etkinliğine ilişkin değerlendirmelerin de yer aldığı farmakovijilans faaliyetlerinin ayrıntılı olarak açıklanmasıdır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015, Akıcı, 2024). RYP'nin temel unsurları, risk minimizasyon önlemlerinin planlanması, uygulanması ve bunların etkinliğinin değerlendirilmesidir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). Bir ilacın ruhsat aldığındaki güvenliliği, gerek o ilaçla ilgili yapılan klinik araştırmalara katılan gönüllü sayısının sınırlı olması, gerek ilaca maruz kalınan sürenin ve takip süresinin kısa olması gibi çok sayıda faktör nedeniyle sınırlıdır. Bu durum yarar/risk dengesinin olumlu olup olmadığının kesin olarak değerlendirilmesi güçlüğüne yol açabilmekte ve risk yönetiminin taşıdığı önemi göstermektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015).

Risk yönetimi konusu 15.04.2014 tarihinde Resmî Gazete'de yayımlanan “İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik” ile Türkiye'de resmîyet kazanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015). Risk yönetimi, temelde uluslararası bir faaliyet olmasına rağmen endikasyonların önem sırası, sağlık alt yapı sistemlerindeki ve hastalık prevalanslarındaki farklılıklar gibi birçok faktöre bağlı değişkenlikler nedeniyle yerel düzenleme gerektirmektedir (Akıcı, 2024). Ruhsat sahibi, ilgili ilacın yaşam döngüsün herhangi bir döneminde (ruhsat işlemleri tamamlanmadan önce ve

sonrasında) o ilacın taşıdığı risk doğrultusunda bazı durumlarda risk yönetimi planına gereksinim duyabilmektedir. Bu durumlar arasında ilaç adayının yeni bir etkin maddeyi içermesi, biyoteknolojik ya da biyobenzer ilaç olması, ilaçla ilgili herhangi bir güvenlik sorunu içeren durum ortaya çıkması sayılabilir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015). Bir ilacın risk yönetimi o ilacın ömrü boyunca devam eden bir süreç olup klinik dışı ve klinik güvenlikle ilgili her türlü riski kapsar. Gerekğinde kalite sorunları, imha ile ilgili işlemler de dahil pek çok ayrıntı değerlendirilerek risk mümkün olduğunca azaltılmaya çalışılır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015; Akıcı, 2024). Risk yönetimi ile ilgili bazı önemli tanımlamalar aşağıda kısaca belirtilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015):

Tanımlanmış risk: İlgili ilaçla bağlantılı olduğu tespit edilen istenmeyen olaylardır.

Potansiyel risk: İlgili ilaçla bağlantılı olduğu konusunda şüphe bulunan fakat bu bağlantının henüz kanıtlanamadığı istenmeyen olaylardır.

Eksik bilgi: Güvenlikle veya belirli hasta popülasyonlarıyla alakalı klinik önemi bulunabilen konulardaki bilginin eksik olduğu durumlardır.

Önemli tanımlanmış risk ve önemli potansiyel risk: İlgili ilacın yarar/risk dengesini etkileyebilecek ya da olumsuz sonuç doğurma ihtimali olabilecek risklerdir.

Risk yönetim sistemi: Bir ilaçla ilgili her türlü olası riski tespit etmek, tanımlamak, önlemek ya da en aza indirmek için tasarlanmış olan ve bu girişimlerin etkinliğini ölçüp değerlendiren ilaç güvenliği eylemleridir.

Güvenlik sorunu: Önemli tanımlanmış ya da potansiyel risk veya eksik bilgileri ifade etmektedir.

Hedef tedavi popülasyonu: Ruhsatlı ürün bilgilerinde yer alan endikasyonlara veya kontrendikasyonlara uygun olarak ilacı kullanabilecek olan hastaları ifade etmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015).

Risk yönetimi yapılırken öncelikle o riskle ilgili veriler toplanmakta, sonrasında toplanan bu verilere göre riskin derecesi ölçülüp yarar/risk analizi yapılmaktadır. Ardından riskin minimizasyonu ve yararın maksimizasyonuna yönelik gerekli planlamalar yapılmaktadır. Sonra en uygun bulunan teknik faaliyet uygulamaya koyulmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015).

RYP'nin uluslararası alanda yürütülmesine doğrudan dahil olan başlıca kuruluşlar, ruhsat başvurusu ve pazarlama yetkisi sahipleri ile düzenleyici sağlık otoriteleridir. AB'de tıbbi ürünlerin

yetkilendirilmesi ve denetlenmesi sorumluluğu Avrupa Komisyonu üye ülkelerindeki yetkili sağlık otoriteleri ve EMA arasında paylaşılmıştır (Calvo & Zuniga, 2014). DSÖ ve Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü (UNESCO) tarafından 1949 yılında kurulmuş olup bilimsel çalışmalar yürüten ticari olmayan sivil bir organizasyon olan CIOMS, bu konuda önemli rol üstlenmiştir. Bu organizasyonun çalışmaları arasında ilaçların AİR bildirimleri, ilaçlarla ilgili risk yönetimi, risk minimizasyonu, pazarlama sonrası dönemde ilaçların güvenliliği, sinyal tespiti gibi konular yer almaktadır (Tsintis & La Mache, 2004).

Türkiye’de İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün ismi 2012 yılında yapılan yasal düzenleme ile TİTCK olarak değişmiş ve SB’ye bağlı özel bütçeli bir kurum olarak görevine devam etmektedir. TİTCK, “Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı” biriminin altında 4 alt gruba ayrılmaktadır. Bu alt gruplardan biri olan “Farmakovijilans Risk Yönetimi Birimi” ile RYP’nin Türkiye’de yürütülmesini gerçekleştirmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2024.)

TİTCK’nın Farmakovijilans faaliyetleri altında risk yönetimi konusunda yürüttüğü faaliyetler şöyle sıralanabilir:

- AİR’leri izleyip konu ile ilgili ulusal ve uluslararası otoritelerle iletişime geçip gerekli değerlendirmelerin yapılması,
- İlgili ilacın güvenliliği ile ilgili yarar/risk değerlendirilmesinin yapılması ve gerekli tedbirlerin alınarak risk minimizasyonunun yapılması,
- EKİTİ listesinin oluşturulması,
- Sağlık mesleği mensubu (SMM) mektupları yayımlayarak ilgili konuda sağlık personeline uyarıda bulunulması,
- SMM’lerin düzenli AİR bildirimi yapması için gerekli uyarılarda bulunulması ve farmakovijilans eğitimlerinin düzenlenmesi,
- Gerekğinde ilacın ruhsatının pasif listeye ya da askıya alınması ya da piyasadan geri çekme için gerekli işlemlerin başlatılması (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2024; Akıcı, 2024).

EKİTİ listesinin oluşturulması konusu, yukarıda belirtildiği üzere risk yönetiminin bir parçasını oluşturmaktadır. EKİTİ’nin uygulanması, kontrolü ve değerlendirilmesi ilaçların daha rasyonel kullanılmasına gözle görülür bir katkı yapabilecek, ayrıca ruhsatlandırma sonrasında ilaç güvenliliğine bağlı sorunların azaltılmasına da potansiyel olarak katkıda bulunabilecektir (Akıcı, 2024).

Risk minimizasyonu: Risk yönetiminin ana unsurlarından biri olan risk minimizasyonu, bir ilaç kullanımı sonucunda oluşabilecek olası AİR'leri önlemeye ya da sayısını ve büyüklüğünü minimize etmeye yönelik alınabilecek her türlü önlemi ifade etmektedir. Risk minimizasyon önlemlerini rutinde yapılan ve ilave yapılan risk minimizasyon önlemleri olarak 2'ye ayrılabilir. Bir ilacın rutinindeki risk minimizasyonu önlemleri genelde KÜB, etiket, kullanma talimatı, ambalaj boyutu, ilacın yasal statüsü ile bağlantısı gibi güvenlik ile ilgili her türlü kaygı unsuru ele alınabilmektedir. İlave risk minimizasyonu önlemleri arasında ise sağlık mesleği mensuplarıyla ya da hastalarla iletişim/egitici materyaller gibi konular sayılabilir. Risk minimizasyonu, klinik uygulamada doğru ilacın doğru dozda, doğru hastaya, doğru zamanda verilerek doğru bilgi sunulması ve doğru takibin yapılabilmesinin en önemli unsurlarından birisidir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015).

Risk minimizasyon önlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi için hazırlanan stratejide, hatalı ya da tereddütte bırakan sonuçların oluşturulmasını önlemeye ya da sonuçların doğru bir şekilde tespit edilebilmesine yönelik sağlıklı bir değerlendirme yer almalıdır. İlgili risk minimizasyon stratejisinin başarılı olup olmadığı, o stratejinin sonunda elde edilen güvenlik sonuçları ile değerlendirilebilmektedir. Bu sonuçlar arasında, insidans hızı veya elde edilen bir AİR'nin kümülatif insidansı gibi sonuç sıklığının epidemiyolojik ölçümlerinin karşılaştırılması da yer alır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). İlgili ilacın ruhsatlandırma sonrasında tespit edilen bir güvenlik sorununa cevap olarak uygulamaya konulan bir risk minimizasyon programı ile o ilaçla ilgili AİR'lere olan farkındalığın artırılabilir ve böylece AİR bildiriminin hızı ve sayısı artırılarak ilaçla ilgili daha sağlıklı bir takip yapılmasının mümkün olabileceği düşünülmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). Öte yandan özellikle EKİTİ'nin rutin dışı şekilde uygulanmaya başlanmasının bir sonucu olarak, tüketim tarafında yer alan paydaşlarda oluşturduğu güvenlik endişesi hissi, ilgili ürünlerin tüketimlerinde bazı değişimlere yol açma potansiyeli taşıyabilir (Akıcı, 2024).

4.7. Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçların EKİTİ ile İlişkisi:

Nadir hastalıkların tanımı ile ilgili evrensel bir tanım olmamakla birlikte ülkelerin mevzuat ve politikalarına bağlı olarak farklı ülkede değişik tanımlamalar mevcuttur. Örneğin, görülme sıklığına göre AB'de en fazla 1/2000, ABD'de 1/200.000, Japonya'da ise 1/50.000 kişide görülen ve genellikle seyrek rastlanan kronik ve genellikle ilerleyen hastalıklar nadir olarak tanımlanabilmektedir. Dünyanın en geniş nadir hastalıklar hasta dernekleri ağı olan EURORDIS

tarafından benimsenmiş olan değere göre ise AB’de yaklaşık 30 milyon, dünya genelindeyse yaklaşık 300 milyon kişinin nadir hastalıklardan etkilendiği tahmin edilmektedir (IQVIA Türkiye’de Nadir Hastalıklar Raporu, 2023). Türkiye’de SB tarafından yayımlanan “Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi” ve “Eylem Planı” başta olmak üzere tüm bu girişimlerde AB’nin nadir hastalık tanımı temel alınmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022).

Türkiye’de hekimler hastalarına tanı koymak için SB’nin e-Nabız sistemine girerken dünyada ve ülkemizde kullanılmakta olan ICD-10 kodlama sisteminden yararlanmaktadır. Bilinen yaklaşık 8000 nadir hastalık arasında yalnızca 500 nadir hastalık için bir tanı kodu belirlenmiş olduğu ve bu sisteme hastalıkların net tanı kodu her zaman girilemediği için hastayı daha sonradan muayene eden hekim, bazen asıl tanısı konmuş olan hastalığı sistemde görmeyebilmektedir. Bu yüzden nadir hastalığa sahip bireylerin ilk etapta başvurduğu hekimlerin ilgili hastalıklar konusunda bilgi ve bilinç düzeyinin yüksek olması ve bu gibi hastalıklardan şüphelenildiği durumlarda hastanın vakit kaybedilmeden ilgili uzmanlık dalına yönlendirilmesi hastalığın erken teşhisinde ve hastaların tedavi şansının artmasında ve takibinde büyük önem taşımaktadır (IQVIA, 2023).

Nadir hastalık sınıflandırmasında genetik hastalıklar, nadir kanser türleri, konjenital malformasyonlar, otoimmün hastalıklar, toksik hastalıklar, enfeksiyonlu hastalıklar, tropik enfeksiyonlu hastalıklar ve dejeneratif hastalıklar sayılabilmektedir. AB tanımlamasına göre yaklaşık 6000-8000 adet nadir hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıkların yaklaşık %71,9’u genetik kökenli olup %69,9’u çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıkların bazıları vücudun sadece bir sistemini etkilerken, birçoğu birden fazla sistemi etkilemektedir. Birçok çocuk hasta nadir hastalıkların hayati tehdit veya kronik olarak zayıflatıcı etki oluşturması sonucunda yetişkinliğe ulaşmadan önce hayatını kaybedebilmektedir (IQVIA, 2023; Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, 2019).

Son yıllarda ilaç sektöründe yaşanan gelişmelere rağmen halen nadir hastalıklardan etkilenmiş olan hastaların %10’undan azı tedavi edilebilmekte ve çoğu hastanın tıbbi ihtiyacı karşılanamamaktadır. Bunların nedenleri arasında nadir hastalıkların doğal seyrinin yeterince anlaşılamaması, klinik çalışmaları yürütmek için sınırlı sayıda hasta bulunması, nadir hastalıkların sonuçlarını tahmin edebilen belirteçlerin olmaması, tedavi etkisindeki heterojenite, farklı ulusal kurumlar arasındaki onay sürecinin uyumlaştırılması konusundaki farklılıklar sayılabilmektedir (Melnikova, 2012).

Belirli bir nadir hastalığın tedavisinde, teşhisinde ya da önlenmesinde kullanılan tıbbi ürünler yetim ilaç olarak adlandırılmaktadır (Franco, 2013). Yetim ilaçların nadir hastalıkların tedavisinde sağladığı faydalar arasında, hastalığın semptomlarını düzenlemek ve iyileştirmek sayılabilmektedir (Melnikova, 2012). Bu ilaçların piyasada bulunabilirliği ve ilaçlara kolay erişim konusu morbidite ve mortaliteyi azaltmak konusunda oldukça önem taşımaktadır (Gammie & Babar, 2015). Türkiye’de yetim ilaç mevzuatı ile ilgili çalışmalar 2008 yılında yayımlanan “Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” içerisinde ilk defa yer almış ve hazırlanan “Yetim İlaçlara İlişkin Kılavuz Taslağı” Nisan 2011’de sektör görüşüne sunulmuştur. Fakat ülkemizde halen yetim ilaç tanımı ve yetim ilaçlara özgü doğrudan mevzuat açığı varlığını korumaktadır. Nadir hastalıkların tedavilerinde kullanılan ilaçlar pazara erişim ve geri ödeme süreçleri, çoğu durumda diğer tedaviler için belirlenen kurallara tabi olarak yürütülmektedir (Köken ve ark., 2018; IQVIA, 2023).

2012’de yayımlanan EURORDIS verilerine göre nadir hastalıklar, dünya genelinde popülasyonun yaklaşık %6-8’inde görülmektedir ve ilgili yetim ilacı geliştiren ilaç firmasının bu ilaçtan kar elde edemediği için bu konuyla ilgili daha çok çalışma yapılabilmesi için hükümet ve düzenleyici otoritelerin desteğine ihtiyaç duyduğundan bahsedilmektedir (Franco, 2013). Bunun yanında düşük popülasyonda gözleniyor olmasına rağmen yetim ilaçların yüksek primli fiyata sahip olması, onları küçük pazarlarda bile önemli gelir kaynağı haline getirebildiği durumlar da söz konusu olabilmektedir (Food and Drug Administration, 2022).

Genel olarak yetim ilaçların çoğu yeni bir moleküler yapıya sahip olduğu için son derece yenilikçi bir teknoloji kapsamında ele alınabilirler. 2000-2008 yılları arasında FDA tarafından onaylanan yetim ilaçların yeni kimyasal ilaçların %22’sini, yeni biyolojiklerin ise %31’ini oluşturduğu belirtilmiştir (Food and Drug Administration, 2022). Bu durum, yetim ilaçların da EKİTİ kapsamında işlem gören özel ilaç grupları arasında yer almasının gereğine işaret etmektedir.

4.8. Biyoteknolojik ve Biyobenzer İlaçların EKİTİ ile İlişkisi:

Biyoteknolojik ilaçlar: Biyoteknolojik ilaçlar, geleneksel yöntemler kullanılmadan biyoteknolojik sistemler ve canlı mikroorganizmalar kullanılarak üretilen, özellikle onkoloji, enfeksiyon ve otoimmün hastalıklar başta olmak üzere seyri ve tedavisi klasik hastalıklara göre oldukça zor olan ve klinik geliştirme, işleme ve dağıtım maliyeti kimyasal ilaçlara göre oldukça

yüksek olan ilaçlardır. EMA'nın tanımlamasına göre biyolojik ilaç, kısaca etkin maddesi biyolojik olan bir ürün olarak ifade edilmektedir (İskit ve ark., 2020).

Biyoteknolojik ilaçlar, kimyasal ilaçlara kıyasla molekül ağırlığı daha büyük olduğu için permeabiliteleri daha az, oral uygulamalarda çok tercih edilemeyen, immünojenesiteye yatkınlık, taşıma, çözme ve maliyet sorunları bulunan ilaçlardır (Pineda ve ark., 2016; Tamer & Değim, 2016). Biyoteknolojik ilaçlar, 1982 yılında insülin ile somut biçimde insanoğlunun tıbbi uygulamalarında yer almaya başlamıştır. Çeşitli hormonlar, sitokinler, enzimler, kan ve plazma ürünleri, immünojenik ürünler, gen-hücre tedavisi ürünleri ve monoklonal antikorlarla üretimi artarak devam etmiş ve uzun yıllardır özellikle onkoloji, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar ve solunum sistemi hastalıkları gibi tedavisi zor seyreden birçok hastalığın iyileştirilmesinde çok büyük destekler sağlamış ve hastaların yaşam kalitesini ve süresini artırmıştır ((İskit ve ark., 2020; Pineda ve ark., 2016).

Biyobenzer İlaçlar: Aktif maddeleri önceden ruhsatlandırılmış olan ve biyolojik ilaçlara oldukça benzeyen fakat birebir aynısı olmayan biyolojik bir kaynaktan elde edilen aktif maddeleri içeren ilaçlardır. Orijinalleri olan biyoteknolojik ilaçlar gibi biyobenzer ilaçlar da canlı hücreler kullanılarak üretilen, moleküler yapısı oldukça büyük ve karmaşık olan bir ilaç kategorisidir. Üretimi ve saflaştırma aşaması esnasında referans üründen farklı bir üretici ve hücre dizileri kullanıldığı için saflık, güvenilirlik ve etkinlik açısından referans ürüne göre küçük yapısal farklılıklar gösterebilmektedir (Küçük ve ark., 2021; Thula ve ark., 2015). Bir biyobenzerin geliştirilmesinde temel prensip, biyobenzer ile referans ürün arasındaki benzerliği, referans ilacın güvenliliğinin ve etkinliğinin biyobenzerlere yansıtılabileceğini garanti edebilecek mevcut olan en iyi teknikler aracılığıyla oluşturabilmektir. Bu nedenle, pazarlama izni verilen biyobenzerlerin, referans ürünle karşılaştırılabilir saflık, güvenilirlik ve etkinlik özelliklerine sahip olduğu varsayılmaktadır (Akıcı & Vızdıklar, 2021; Thula ve ark., 2015). Bununla birlikte diğer ilaçlarda olduğu gibi, biyobenzer ilaçlar da farmakovijilans ve RYP'ye tabi tutulmaktadır. Bu plan dahilinde ürün geliştirme sırasında belirlenen riskler, potansiyel riskler ve ürünün ruhsatlandırılmasından sonraki risklerinin nasıl ele alınacağı gibi durumlar dikkate alınmaktadır. Bu doğrultuda biyobenzerler ve referansları arasındaki güvenilirlik sinyallerindeki potansiyel farklılıklar da tespit edilmeye çalışılmaktadır (Calvo & Zuniga, 2014).

Vücudumuzun sentezleyemediği ve dışarıdan almamız zorunlu olan eksojen proteinlere karşı bağışıklık sisteminin verdiği cevap olarak ifade edilen immünojenisite kavramı tüm biyoteknolojik ve biyobenzer ilaçlardaki en önemli güvenlik kriterini teşkil etmektedir. Bu ilaçlar, büyük ve kompleks yapılara sahip oldukları için vücutta immün yanıt oluşturma ihtimali oldukça yüksektir (İskit ve ark., 2020; Akıcı & Vızdıklar, 2021). Bu yüzden biyoteknolojik ve biyobenzer ilaçları kullanan hastaların karşılaştığı AİR'lerin tedavileri süresince düzenli bildirim büyük önem taşımakta ve bu durum biyoteknolojik ve biyobenzer ilaçlarda da ek izleme alınması gerekliliğinin önemine işaret etmektedir.

Biyobenzer ilaçlar için onay verilirken, referans ürünün ilk onayı için gerekli olandan daha az sayıda hasta verisi ile genellikle yetinilir. Önceden onaylanmış bir biyolojik ürüne benzerliği dikkate alındığı için biyobenzerlerin bu kısaltılmış işlemler neticesindeki onay durumu, ruhsat sonrası güvenlik verilerinin toplanmasının önemini daha da artırır. Dolayısıyla güvenlik profillerinin daha iyi aydınlatılmasında EKİTİ kritik değer taşır (Akıcı & Vızdıklar, 2021; Calvo & Zuniga, 2014).

Sonuç olarak biyoteknolojik, biyobenzer ve yetim ilaçlar son yıllarda tüketimleri dramatik artış kaydeden ve istisnaları hariç EKİTİ kapsamında işlem gören özel ilaç grupları arasında yer almaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014). Biyoteknolojik, biyobenzer ve yetim ilaçların yukarıda sayılan özel nitelikleri nedeniyle bu ilaçların GÇİ ve EKİTİ işlemlerinin tüketimine yansımaları diğer ilaçlara kıyasla daha fazla farklılıkları barındırma potansiyeli taşıyabilir. Dolayısıyla bu çalışmada tüm ilaçların tüketimlerinin yanı sıra söz konusu kritik bu ilaç gruplarının tüketimlerinin ayrıca incelenmesi gereği duyulmuştur.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Çalışma Tasarımı

Kesitsel tipteki bu çalışmada kullanılan veriler retrospektif olarak toplandı. Toplam iki bölümden oluşan bu çalışmanın ilk bölümünde EKİTİ'ler ve güvenlik gerekçesiyle GÇİ'lerin ilaç grupları, endikasyonları gibi farmakolojik özellikleri analiz edildi. İlgili sağlık otoritelerinin 14.07.2014 - 14.01.2024 tarihleri arasında (çalışma periyodu) ek izlem ve geri çekme işlemleri doğrultusunda yayımladığı listelerdeki ilaçların tümü incelenerek, bunların ruhsat tarihleri ve söz konusu işlem tarihleri arasındaki süre ve işlemlerin gerekçeleri değerlendirildi. Bu ilaçlardan biyoteknolojik ve yetim ilaç olanlarına ilave analizler yapılarak EKİTİ ve GÇİ olma özellikleri ayrıca incelendi.

Çalışmanın ikinci bölümünde ise çalışma periyodunda EKİTİ veya GÇİ işlemi yapılmış olan ilaçların pazardaki tüketim düzeylerinin söz konusu işlemler sonucunda nasıl ve ne yönde etkilendiği araştırıldı. Bu doğrultuda söz konusu işlem tarihlerinin en az 6'şar aylık zaman dilimini kapsayacak şekilde IQVIA-Türkiye biriminden çalışma periyodundaki depo satış verileri toplandı ve analiz edildi. IQVIA, ilaç arz ve dağıtım süreçlerinde satış, fiyat ve eczaneden depoya yapılan iade düzeltmeleri dahil olmak üzere piyasa hareketlerine ilişkin verileri toplayan uluslararası kuruluştur (Vural ve ark., 2024). Bu çalışmada IQVIA-Türkiye'den elde edilen veriler, ecza depolarından perakende eczanelere satılan ilaç kutu sayısı ve maliyet verilerini kapsamaktaydı. Bu doğrultuda EKİTİ'lerin ve GÇİ'lerin ilgili sağlık otoritelerince yürütülen işlemlerinin birer yıl öncesi ve sonrasını kapsayan zaman dilimlerinde Türkiye geneline ait IQVIA-Türkiye'den edinilebilen ilaç tüketim ve maliyet verileri toplanmaya çalışıldı. Teknik nedenlerle başlangıç verileri 2014 yılı temmuz ayı ile başlatılabildi ve son veri 2024 yılı temmuz ayını kapsamaktaydı. Buna göre tüketim düzeyi araştırılan EKİTİ ve GÇİ'lerin kendileri ve/veya kardeşlerinin çalışma tasarımı gereği en az 6'şar aylık verisine erişilebilenleri dahil edildi. Bu şartı sağlamak için EKİTİ veya GÇİ işlemleri çalışma periyodunda gerçekleştirilmiş olan ilaçların (bu süreçte yeni ruhsat almış ilaçlar hariç) tüketim verileri incelenebildi. Yeni ruhsat almış ilaçlar pazara EKİTİ olarak girdi ise bu ilaçlarda EKİTİ öncesi 6 aylık tüketim verisine erişim şartı aranmadı. Çalışmaya Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayının ardından başlandı (Toplantı Tarihi ve Onay Sayısı: 19.03.2024-30, Ek 1), (Revizyon Tarihi ve Onay Sayısı: 14.06.2024-816098, Ek-2).

5.2. EKİTİ ve GÇİ'lerin Özelliklerinin İncelenmesi

Araştırmanın ilk bölümünde çalışma periyodunda TİTCK'da ve EMA'da yayımlanan EKİTİ listelerinde ortak olarak yer alan ilaçlar belirlenip değerlendirmeye alındı. GÇİ'ler belirlenirken ulusal alanda TİTCK'nın, uluslararası alanda ise DSÖ, EMA, FDA ve MHRA'nın yayımladığı raporlardan yararlanıldı. Çalışma periyodunda yukarıda belirtilen uluslararası sağlık otoritelerince piyasadan güvenlik nedenleriyle geri çekilmiş olan ve TİTCK tarafından da güvenlik nedeniyle geri çekilmiş ve/veya ruhsatı askıya ya da pasif listeye alınmış olan ilaçlar belirlenip değerlendirmeye alındı. Her iki gruptaki ilaçların özelliklerinin ayrıntısına aşağıda yer verilmiştir.

5.2.1. EKİTİ'lerin Özelliklerinin İncelenmesi

Çalışma periyodunda toplam 83 adet ilacın TİTCK'nın ve EMA'nın yayımladığı EKİTİ listelerinin her ikisinde de ortak yer aldığı belirlendi (Tablo 1). Bu işlemlerde aralık 2023'te EMA'nın yayımladığı güncel kümülatif listede yer alan ve TİTCK'nın çalışma periyodu içerisine denk gelen herhangi bir zaman diliminde yayımlamış olduğu listede yer alan ortak ilaçlar belirlendi. Bu ilaçlar, farmakolojik özelliklerine [ait oldukları Anatomik Terapötik Kimyasal (ATC) sınıflamasına, biyoteknolojik/biyobenzer ve yetim ilaç olup olmama durumlarına göre], ulusal ve uluslararası ruhsat tarihlerine, EKİTİ listesine eklenme tarihlerine, EKİTİ listesinde kalma süresine ve/veya listeden çıkma tarihine göre değerlendirildi. İlaçların birden fazla ATC kodu olması durumunda, çoğul kodlardan hangisine uyduğu açıkça belirtilmemiş olan ilaçlarda öncelikle endikasyon uyumu arandı. Bunun yetersiz kalması halinde endikasyon aralığı daha geniş olan ATC kodu tercih edildi. İlaçların EKİTİ olma gerekçeleri değerlendirilirken ilgili mevzuat gereği ek izlem gerektiren yeni bir etkin madde olma durumu veya piyasada var olanın sonradan ek izleme dahil edilme durumu da değerlendirildi.

EKİTİ'lerin incelenecek bilgileri elde edilirken aşağıda belirtilen web sitelerinden ve raporlardan yararlanıldı. Bu kaynaklardan doğrudan ulaşılamayan ilave bilgiler için ise diğer literatür ve elektronik erişimli ilaç bilgi kaynakları kullanıldı.

- TİTCK: Ek İzlemeye Tabi İlaçlar Listesi (<https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/57>),
- TİTCK: KÜB/KT Listesi (<https://www.titck.gov.tr/kubkt>),
- EMA: List of Medicines Under Additional Monitoring (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>),
- NIH: National Institutes of Health: Inxight: Drugs (<https://drugs.ncats.io>),
- Drugbank Online: Database for Drug and Drug Target Info (<https://go.drugbank.com/>),
- Orphanet (https://www.orpha.net/en/drug/trade_substance).

EKİTİ’lerle ilgili iki kritik tarih bulunmaktadır. Bunlardan ilki her bir ilacın otorite tarafından EKİTİ listesine girme (ek izleme girme) tarihi, diğeri ise belli aralıklarla otoritelerce listelerin güncellendiği “güncel EKİTİ liste yayımlanma tarihi”dir (European Medicines Agency, 2013). EKİTİ’lerin Türkiye’de ve EMA’da ek izlemde kalma süreleri değerlendirilirken şu durumlar gözetildi. Ek izleme girme tarihi TİTCK’da gün-ay-yıl olarak, EMA’da ise ay-yıl olarak listelenmişti. Bu iki otoritenin verilerini sağlıklı bir şekilde karşılaştırabilmek için TİTCK verileri EMA’ya uyarlanarak iki kurumun verisi de ay-yıl olarak değerlendirmeye alındı. İki otorite arasında söz konusu ilaca ait EKİTİ işleminin başlatılma tarihleri arasındaki fark (TİTCK’daki tarihten EMA’daki tarihin çıkartılması ile) ay cinsinden analiz edildi. Ek izlemde kalma süreleri hesaplanırken aşağıdaki formüllerdeki belirtildiği gibi çalışma periyodunun son ayından (TİTCK ve EMA’nın yayımladığı güncel ek izlem listelerinde varlığını koruyan ilaçlar için) ilacın ilk ek izleme girme tarihi çıkartılarak işlem yapıldı. Çalışma periyodu içerisinde söz konusu listelerden çıkmış olanlar içinse son tarih olarak ilacın artık EKİTİ listesinde yer almadığı ilk listenin yayımlanma tarihi dikkate alındı. Çalışmanın yapıldığı tarihte TİTCK’nın güncel ek izlem listesi 12.12.2023’te, EMA’nınki ise 05.12.2023’te yayımlanmıştı. Bu tarihler dahilinde ulusal ve uluslararası ek izlemde kalma süresi aşağıda belirtilen formüllerdeki gibi hesaplandı.

$$\text{EKİTİ’de Kalma Süresi} = \text{İlacın Artık Yer Almadığı İlk EKİTİ Liste Yayım Tarihi (ay-yıl)} - \text{İlacın İlk Kez Yer Aldığı EKİTİ Listesinin Yayım Tarihi (ay-yıl)}$$

$$\text{EKİTİ’de Kalma Süresi} = \text{Çalışma Periyodunun Bitiş Tarihi (ay yıl)} - \text{İlacın İlk Kez Yer Aldığı EKİTİ Listesinin Yayım Tarihi (ay-yıl)}$$

Tablo 1. Çalışma periyodunda EKİTİ kapsamında incelenen ilaçlar ve ilaç grupları.

No	ATC-5 kodu	Etkin madde	ATC-3 İlaç grubu
1	A10BJ06	Semaglutid	Kan şekerini düşüren ilaçlar
2	A16AB09	İdursulfaz	Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları
3	A16AB13	Asfotaz alfa	
4	A16AB14	Sebelipaz alfa	
5	A16AX10	Eliglustat	
6	B02BD02	Turoktokog alfa	K vitamini ve diğer hemostatikler
7	B02BD04	Nonakog beta pegol	
8	B03XA05	Roksadustat	Diğer anemi ilaçları
9	B03XA06	Luspatersept	
10	B05AA07	Hidroksietil nişasta	Kan ve kan ürünleri
11	B06AC01	C1 esteraz inhibitörü	Antifibrinolitik ilaçlar
12	C01DX22	Verisiguat	Kalp hastalıklarında kullanılan vazodilatörler
13	C02AC02	Guanfasin	Santral etkili antiadrenerjikler
14	C03DA05	Finerenon	Aldosteron antagonistleri ve diğer potasyum tutan diüretikler
15	C03XA01	Tolvaptan	Diğer diüretikler
16	C10AX15	Bempedoik asit	Yağ metabolizması ilaçları
17	C10BA10	Bempedoik asit + Ezetimib	Lipid modifiye edici ilaçlar
18	D05BB02 / D10BA01	Asitretin, alitretinoin, izotretinoin içeren oral retinoitler	Sistemik antipsöriyatik ilaçlar
19	D11AH08	Abrositinib	Diğer dermatolojik ürünler
20	G03HB01	Siproteron asetat + Etinilestradiol	Antiandrojenler
21	G03AB07 / G03AA15	*Klormadinon asetat / Etinilestradiol	Sistemik hormonal kontraseptifler
22	H01AC08	Somatrogon	Ön hipofiz hormonları ve analogları
23	J04AK05	Bedakuilin	Tüberküloz ilaçları
24	J04AK06	Delamanid	
25	J05AB12	Sidofovir	Direkt etkili antiviraller
26	J05AB16	Remdesivir	
27	J05AG05	Rilpivirin	
28	J05AX25	Baloksavir	
29	J06BA01	İnsan normal İmmunoglobulin (IVIg)	İmmünoglobülinler
30	J07AL01	Pnömonok polisakkarid serotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F	Bakteriyel aşılar
31	J07BB02	İnfluenza Virüsü (İnaktif, Split)	Viral aşılar
32	J07BN03	İnaktif SARS-CoV-2 virüs antijeni	
33	L01BB06	Klofarabin	Antimetabolitler
34	L01BB07	Nelarabin	
35	L01BC08	Desitabin	
36	L01EA01	İmatinib	Protein kinaz inhibitörleri
37	L01EB07	Dakomitinib	
38	L01ED05	Lorlatinib	
39	L01EL02	Akalabrutinib	
40	L01EM03	Alpelisib	
41	L01EX12	Larotrekatinib	
42	L01EX13	Gilteritinib	
43	L01EX14	Entrektinib	

Tablo 1. Çalışma periyodunda EKİTİ kapsamında incelenen ilaçlar ve ilaç grupları (devamı).

No	ATC-5 kodu	Etkin madde	ATC-3 ilaç grubu
44	L01FA01	Rituksimab	Monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları
45	L01FC02	İsatuksimab	
46	L01FD02	Pertuzumab	
47	L01FF01	Nivolumab	
48	L01FF04	Avelumab	
49	L01FX07	Blinatumomab	
50	L01FX17	Sakituzumab govitekan	Diğer kanser ilaçları
51	L01XK04	Talazoparib	
52	L01XX44	Aflibersept*	
53	L01XX73	Sotorasib	Hormon antagonistleri ve ilgili ajanlar
54	L02BB06	Darolutamid	
55	L03AA13	Pegfilgrastim	İmmünoestimulanlar
56	L04AA23	Natalizumab	İmmünosüpresanlar
57	L04AA25	Ekulizumab	
58	L04AA26	Belimumab	
59	L04AA34	Alemtuzumab	
60	L04AA42	Siponimod	
61	L04AA44	Upadasitinib	
62	L04AA52	Ofatumumab	
63	L04AB01	Etanersept	
64	L04AB04	Adalimumab	
65	L04AC11	Siltuksimab	
66	L04AC18	Risankizumab	
67	L04AC19	Satralizumab	
68	L04AX04	Lenalidomid	
69	L04AX06	Pomalidomid	
70	M05BX06	Romosozumab	Kemik ilaçları
71	N02CC08	Lasmiditan	Migren ilaçları
72	N06AX27	Esketamin	Diğer antidepresanlar
73	N03AG01	Valproat / Valpromid	Antiepileptikler
74	N07XX08	Tafamidis	Diğer sinir sistemi ilaçları
75	R03AL03	Umeklidinyum + Vilanterol	İnhale adrenerjikler
76	R03AL05	Aklidinyum + Formoterol	
77	R03AL08	Flutikazon + Vilanterol + Umeklidinyum	
78	R03BB05	Aklidinyum	Diğer inhale ilaçlar
79	S01LA04	Ranibizumab*	Oküler vasküler bozukluk ajanları
80	V01AA03	Ev tozu akarı alerjen ekstraktı (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae)	Alerjenler
81	V03AC03	Deferasiroks	Diğer tüm terapötik ürünler
82	V10XX03	Radyum-223 diklorür	Diğer terapötik radyofarmasötikler
83	V10XX04	Lutesyum	

* Çalışma periyodunda EKİTİ olarak TİTCK'nın yayımladığı listede başlangıçta varken sonra listeden çıkan ilaçlar

İlaçların ruhsat tarihleri belirlenirken ulusal düzeyde TİTCK'daki ruhsat tarihi (yıl); uluslararası düzeyde ise «Inxight Drugs ve Drugbank» kaynaklarında beyan edilen tarihler (yıl) kullanıldı. İlgili etkin maddelerin tüm müstahzarları arasında en eski tarihte ruhsat almış olanın tarihi esas alındı. EKİTİ'lerin ulusal ve uluslararası ruhsat tarihlerinde delta değerleri de hesaplandı.

İlaçların ruhsat aldıktan sonra yayımlanan ilk ek izlem listesinde yer alması durumunda o ilaç “başlangıçta EKİTİ” olarak sınıflandırılırken, ruhsat tarihinden sonraki ilk ek izlem listesinde yer almayıp daha sonra yayımlanan ek izlem listelerinden birisinde yer alan ilaçlar ise “sonradan EKİTİ” olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm EKİTİ'lerin biyoteknolojik ve yetim ilaç olup olmama durumlarını belirlemek için kamuya açık olan ilaç bilgi kaynaklarından sırasıyla “Inxight Drugs ve Drugbank” ve “Orphanet”ten yararlanıldı. Orphanet'te Avrupa'da halen yetim ilaç statüsünde olanlar “yetim ilaç” olarak değerlendirildi.

5.2.2. GÇİ'lerin Özelliklerinin İncelenmesi

GÇİ'leri belirlemek için ulusal ve uluslararası sağlık otoriteleri tarafından yayımlanan kamuya açık kaynaklar kullanıldı. Ulusal alanda TİTCK'nın ilaç geri çekme ile ilgili duyurularından, uluslararası alanda ise DSÖ, EMA, FDA ve MHRA'nın raporlarından yararlanıldı.

- TİTCK: İlaç Geri Çekme Duyuruları (<https://www.titck.gov.tr/searchGeneral?term=geri+%C3%A7ekme>).
- DSÖ: WHO Pharmaceuticals Newsletter (<https://www.who.int/publications/i>) ve WHO Drug Information (<https://www.who.int/our-work/access-to-medicines-and-health-products/who-drug-information>),
- EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Meetings, Newsletter arşivleri (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#prac-recommendations-on-safety-signals-section>),
- FDA: Drug recalls, MedWatch, Geri çekme ve güvenlik uyarısı arşivleri (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-safety-communications>),
- MHRA: Drug Safety Update Documents (<https://www.gov.uk/drug-safety-update>).

Çalışma periyodunda yukarıda belirtilen uluslararası sağlık otoritelerinin en az biri tarafından piyasadan güvenlilik nedeniyle geri çekilmiş olan ve TİTCK tarafından da güvenlilik nedeniyle geri çekme/askıya/pasif listeye alma işlemi olan toplam beş ilaç belirlendi: Fenspirid, gadodiamid, gadopentetat, gadoversetamid ve ranitidin. Bu ilaçlar, farmakolojik özelliklerine (ait oldukları ATC düzeyine, biyoteknolojik/biyobenzer ve yetim ilaç olup olmama durumlarına göre), ulusal ve uluslararası ruhsat tarihlerine, geri çekme/askıya/pasif listeye alınma durumu, nedenleri ve tarihlerine göre değerlendirildi. Ulusal ve uluslararası sağlık otoriteleri arasında söz konusu ilaca ait GÇİ işleminin başlatılması tarihleri farkı (ulusal tarihten uluslararası tarihin çıkartılması ile) analiz edildi. Beş ilacın geri çekilme nedenleri ve geri çeken otoriteleri Tablo 2’de kısaca belirtilmiştir.

Tablo 2. Çalışma periyodunda hem Türkiye’de hem de dünyada ilgili sağlık otoritelerince güvenlilik gerekçesiyle geri çekme/askıya/pasif listeye alma işlemi uygulanmış ilaçlar.

Sağlık Otoritesi	Etkin madde	ATC-5 kodu	Geri çekme/askı/pasif liste işlem tarihi		Güvenlilik işlemi nedeni
			Türkiye	Yurtdışı	
EMA	Fenspirid	R03DX03	4 Temmuz 2019	16 Mayıs 2019 (EMA)	Kalp ritim problemleri
EMA, MHRA	Gadodiamid	V08CA03	1 Mart 2018	23 Kasım 2017 (EMA); 1 Şubat 2018 (MHRA)	Nörolojik problemler
EMA, MHRA	Gadopentetat	V08CA01	1 Mart 2018	23 Kasım 2017 (EMA); 1 Şubat 2018 (MHRA)	Nörolojik problemler
EMA, MHRA	Gadoversetamid	V08CA06	1 Mart 2018	23 Kasım 2017 (EMA); 1 Şubat 2018 (MHRA)	Nörolojik problemler
FDA	Ranitidin	A02BA02	4 Aralık 2020	1 Nisan 2020 (FDA)	Karsinojenisite

5.3. EKİTİ ve GÇİ’ler ile Bunların Kardeş İlaçlarının Tüketim ve Maliyetine İlişkin Analizler

Çalışmanın ikinci bölümünde ilk bölümde tespit edilen toplam 82 EKİTİ ve 5 GÇİ’nin çalışma periyodundaki tüketim ve maliyet verileri IQVIA-Türkiye’den talep edildi. İlgili zaman dilimine ait IQVIA-Türkiye’den 51 EKİTİ ve 1 GÇİ’nin ilgili tüketim ve Türk lirası (TL) cinsinden maliyet verisi edinildi ve analiz edildi.

EKİTİ/GÇİ’ler için TİTCK ruhsatlı ilaçlar listesinde (12.01.2024 tarihli Ruhsatlı Beşeri İlaçlar Listesi) yer alan ürünlerin aynı ATC-4 koduna sahip fakat farklı ATC-5 kodlu olanları “kardeş

ilaçlar” olarak tanımlandı. Bu listede her bir EKİTİ’nin kardeş ilaçları belirlendi, toplam 486 adet kardeş ilaç (birbirinin kardeşi olup tekrarlayan ilaçlar dahil) bulunmaktaydı. Bu ilaçların endikasyon temelli kardeşlik düzeyleri belirlenirken ilaçların kısa ürün bilgilerinden (KÜB) yararlanıldı. İlaçların KÜB bilgileri incelenirken öncelikle TİTCK’daki güncel KÜB’leri kullanıldı. İlacın KÜB’üne TİTCK’dan erişilemiyorsa bu durumda sırasıyla ruhsat sahibi olan firmadan ve ilacın Türkiye dışından erişilen ürün bilgisinden (Summary of Product Characteristics-SmPCs) yararlanıldı. İlgili ilaçların birden fazla müstahzarı bulunması halinde yararlanılan KÜB’ünün seçiminde o ilacın beyan edilen en kapsamlı endikasyon bilgisine sahip olan ve genel popülasyona (çocuk, yaşlı, gebe vb. için en az kısıtlaması olan) yönelik olan müstahzarının KÜB’ü seçildi. Ayrıca, tüm EKİTİ/GÇİ’lerin kardeşlerinin belirlenmesinde uygulama yollarıyla uyumlu farmasötik formlarının aynı olmasına da dikkat edildi.

EKİTİ’lerden biri olan “klormadinon asetat/etinil estradiolün (ATC: G03AA15) lisansı Türkiye’de iptal edildiği için KÜB’üne ulaşamadı, yerine SmPC’sinden yararlanıldı. Bu ilacın Türkiye’deki ATC kodu karşılığı (G03AB07) SmPC’sinden farklı olduğu için kardeş ilaç değerlendirmesinde ilacın her iki kodu da kullanıldı.

Her bir EKİTİ/GÇİ’nin seçilen KÜB’ündeki beyan edilen endikasyonlar ile bu ilaçların kardeşlerinin KÜB’ündeki endikasyonların benzerliği çoktan aza doğru “A, B, C, D ve E” olarak gruplandırıldı. Buna göre benzerlik grubu belirlenirken EKİTİ olan bir ilacın kardeşiyle arasındaki endikasyon benzerlik derecesi tümüyle aynı ise “A”, %99-75 benzerse “B”, %74-50 benzerse “C”, %49-25 benzerse “D” ve %25’ten az ise “E” kategorisinde benzer olarak kabul edildi. Bu gruplandırmalar 4 farklı araştırmacı tarafından hiyerarşik sırayla değerlendirilerek yapıldı. Endikasyon benzerlik gruplandırılması işlemi tamamlandıktan sonra benzerlik düzeyi %50’nin altında kalan kardeş ilaçlar (D ve E kategori) ve tüketim verisi olmayan/çalışma periyodunda erişilemeyen EKİTİ/GÇİ’ler tüketim verilerinin analizlerine dahil edilmedi. Kardeşi olmayan EKİTİ’ler ise sadece kardeş analizine dahil edilmezken tüketim ve maliyet analizine dahil edildi.

İlaç tüketimi, ünite ve DID (1000 kişi başına düşen tanımlanmış günlük doz) olarak belirtildi. Bu verilerde bir “ünite”, bir kutu ilaç olarak ifade edildi. DSÖ’nün tanımlamasında yetişkinlerde hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ilacın günlük önerilen dozu “tanımlanmış günlük doz” (DDD) olarak ifade edildi (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2024).

Bir popülasyonun belli bir zaman diliminde kullandığı ve toplam DDD değeri dikkate alınarak hesaplanan DID'nin formülü aşağıdaki gibidir.

$$DID = \frac{\text{Tüketilen ünite sayısı} \times \text{Bir ünite ilaçtaki günlük doz} \times 1000}{\text{Gün sayısı} \times \text{Popülasyon sayısı}}$$

İlaçların her bir müstahzarı için aylık ilaç ünite tüketimi sayısı ve DDD değerleri ilgili ayda bulunan gün sayısı ile ülke genelindeki nüfus hesaplamalarında kullanılarak her ay için DID olarak ilaç tüketimi hesaplandı. Ülke geneli nüfus verileri için Türkiye İstatistik Kurumu'nun yayımladığı ilgili ayın ait olduğu yılın başındaki ve sonundaki nüfusun ortalaması dikkate alınarak o ayın nüfusu olarak kabul edildi. Ülke nüfusu çalışma periyodunun başlangıcı ve bitiminde sırasıyla 77.695.904 ve 85.372.377 idi (Türkiye İstatistik Kurumu, 2024).

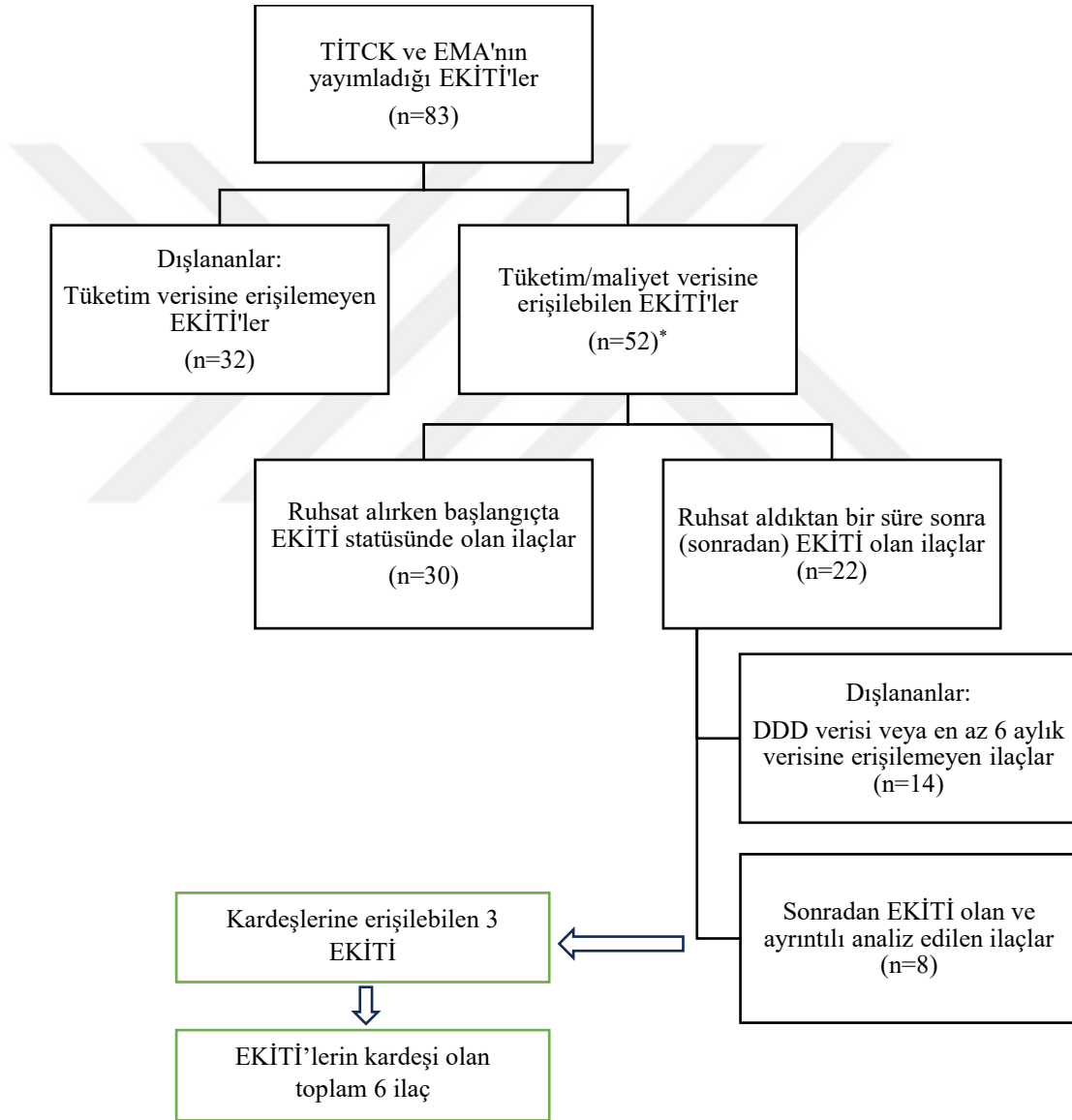
Elli bir EKİTİ'den 30'unun başlangıçta EKİTİ, 21'inin ise sonradan EKİTİ olduğu görüldü. Başlangıçta EKİTİ olan ve sonradan EKİTİ olan ilaçların yukarıda belirtilen kriterlere göre ATC-4 düzeyindeki kardeş ilaçları belirlendi. 51 EKİTİ'nin 82 kardeş ilacının tüketim ve maliyet verileri IQVIA-Türkiye'den talep edildi. Verisine erişilebilen toplam 50 kardeş ilacın 29'u başlangıçta EKİTİ olanların kardeşi 21'i ise sonradan EKİTİ olanların kardeşleri idi. DDD değeri olan ve en az 6 aylık tüketim verisine erişilebilen toplam 8 EKİTİ'nin tüketim analizi yapıldı, kalan 13 EKİTİ ise DDD ve/veya yeterli süre verisi olmadığı için tüketim analizlerine dahil edilemedi. Tüketim analizlerine dahil edilen 8 EKİTİ'den üçünün toplam 6 kardeşinin verisine de erişilebildi ve bunlar incelendi (Şekil 1).

EKİTİ'lerden biri olan “asitretin ve izotretionin içeren tüm müstahzarlar” tanımlamasına uyan iki ilaç, tüketim analizlerinde asitretin ve izotretionin olarak iki ayrı ilaç şeklinde değerlendirildi.

GÇİ'lerin kardeşleri de yukarıda EKİTİ'lerin kardeşlerinin belirlenmesinde izlenen yöntem ile saptandı. Buna göre 5 GÇİ'den ranitidin hariç diğer dört ilacın (fenspirid, gadodiamid, gadopentetat ve gadoversetamid) tüketim verisi IQVIA-Türkiye'den edinilemedi. Ranitidin ve iki adet kardeş ilacına (nizatidin ve famotidin) ait toplam üç adet ilacın tüketim ve maliyet verileri IQVIA-Türkiye'den edinilebildi ve tüketim analizlerine dahil edildi.

Maliyet analizlerinde her müstahzarın TL cinsinden aylık maliyet verileri belirlendi. Çalışma periyodunda yaşanabilecek TL temelli dalgalanmaları standardize edebilmek için analizlerde Avro cinsinden hesaplamalar yapıldı (T.C. Merkez Bankası, 2024). Çalışma periyodunun başında ve

sonunda ilaçların maliyet analizlerinde kullanılan Avro/TL döviz satış kurları sırasıyla 2,8912 TL ve 32,9717 TL idi. Verilen kurlar üzerinden ilgili ilaçların fiyatları hesaplanarak uyumlaştırılma yapıldı. Sonrasında çalışma periyodunun başlangıç ve bitiş aylarındaki maliyetleri belirlenerek analizler yapıldı.



Şekil 1: EKİTİ'lerin ve bunların kardeşlerinin tüketim verilerine ait çalışma akış şeması.

* EKİTİ olan asitretin ve izotretinoin tüketim analizlerinde iki ayrı ilaç olarak ele alındı.

5.4. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS 29.0 ve Graphpad Prism 10.4 programları ile yapıldı. İncelenen veriler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ise ortalama ve standart sapma (SD) ve/veya medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirme için öncelikle frekans analizleri yapıldı. Karşılaştırmalar için sürekli değişkenler normallik açısından test edildikten sonra, normal dağılıma sahipse t-testi ile normal dağılıma sahip değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerde ise ki-kare testi kullanıldı. EKİTİ'ler ile kardeşlerinin tüketim düzeyi/maliyet değerleri arasındaki ilişki normal dağılım gösteriyorsa Pearson, normal dağılım göstermiyorsa Spearman korelasyon testi kullanılarak analiz edildi. EKİTİ'nin kardeşlerinin Tip 1 hata yüzdesinin %5'in altında olması ($p<0,05$), istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Ek İzleme Tabi İlaçların Durumu

Çalışmaya dahil edilen EKİTİ'lerin otoritelerce ek izlem listesine eklenme tarihleri, Türkiye'de ve EMA'da toplam ek izlem listesinde kalma süreleri ve ruhsat tarihleri ve bu ilaçların kardeş ilaç sayıları listelenmiştir (Tablo 3). 83 EKİTİ'den 19'unun (%22,9) TİTCK'daki ek izlem listesine EMA'dan daha önce eklendiği, 64'ünün (%77,1) ise EMA'daki listeye TİTCK'dan daha önce eklendiği gözlemlendi.

EKİTİ'lerin 50'sinin (%60,2) başlangıçta EKİTİ olduğu, 33'ünün (%39,8) ise sonradan EKİTİ olduğu gözlemlendi. Sonradan EKİTİ olan ilaçlar arasında en sık (%45,4) "L" grubu ile karşılaşıldı. Çalışma periyodunda EKİTİ olduktan sonra güvenlik nedeniyle geri çekilen herhangi bir ilaç ile karşılaşılmadı.

EKİTİ'lerin ruhsat aldıktan sonra ek izlem listesine dahil edilmesindeki ortalama süre TİTCK için $2,0 \pm 5,3$ yıl, EMA için $8,0 \pm 13,6$ yıl idi. EKİTİ'lerin ruhsat aldıktan sonra ek izlem listesine dahil edilmesindeki medyan süresi TİTCK için 1,0 yıl (IQR: 0-1,5 yıl), EMA için 2,0 yıl (IQR: 0,5-9,5 yıl) idi.

Başlangıçta EKİTİ olan ilaçların ruhsat aldıktan sonra ek izlem listesine dahil edilmesindeki ortalama süre TİTCK için $<0 \pm 1,2$ yıl, EMA için $3,6 \pm 8,5$ yıl idi. Başlangıçta EKİTİ olan ilaçların ruhsat aldıktan sonra ek izlem listesine dahil edilmesinde medyan süresi TİTCK için <0 yıl (IQR: $<0-1,0$ yıl), EMA için 3,0 yıl (IQR: $<0-3,0$ yıl) idi (<0 yıl; bu süre bazı ilaçların ruhsat başvurusu henüz tamamlanmadan EKİTİ olması kaynaklıdır).

Sonradan EKİTİ olan ilaçların ruhsat aldıktan sonra ek izlem listesine dahil edilmesindeki ortalama süre TİTCK için $5,6 \pm 7,1$ yıl, EMA için $14,2 \pm 17,1$ yıl idi. Sonradan EKİTİ olan ilaçların ruhsat aldıktan sonra ek izlem listesine dahil edilme medyan süresi ise TİTCK için 5,0 yıl (IQR: 1-7,0 yıl), EMA için 9,0 yıl (IQR: 2,0-19,0 yıl) idi.

EKİTİ'lerin ruhsat aldıktan sonra TİTCK'daki ek izlem listesine EMA'daki listeye göre ortalama $8,6$ ay $\pm 49,7$ ay sonra eklendiği bulundu. İlaçların EMA ve TİTCK'da ek izlem listesine dahil edilme tarihleri arasındaki süre farkının medyanı 15,0 ay (IQR: 0,5-31,0 ay) idi.

Başlangıçta EKİTİ olan ilaçların EMA ve TİTCK'da ek izlem listesine dahil edilme tarihleri arasındaki süre farkının ortalaması $16,7 \pm 47,1$ ay; medyanı ise 21,5 ay (IQR: 5,0-31,8 ay) idi. Sonradan EKİTİ olan ilaçların EMA ve TİTCK'da ek izleme dahil edilme tarihleri arasındaki süre farkının ortalaması $-3,7 \pm 52,0$ ay; medyanı ise 6,0 ay (IQR: -54,0-21,0 ay) idi.

Çalışma süresi olan toplam 114 ay boyunca EKİTİ'lerin TİTCK'da ortalama $53,9 \pm 46,4$ ay ek izlem listesinde kaldığı; medyanının ise 34,0 ay (IQR: 10,0-110,5 ay) olduğu görüldü. EMA'da ise $68,7 \pm 51,7$ ay ek izlem listesinde kaldığı; medyanının ise 50,0 ay (IQR: 36,0-108,5 ay) olduğu görüldü. Toplam 80 ilaç çalışma periyodu içerisinde TİTCK'nın ek izlem listelerinde varlığını korumuşken bu listelerden çıkmış olan üç ilacın (aflibersept, klormadinon asetat/etinil estradiol ve ranibizumab) ek izlem listesinde ortalama $37,0 \pm 57,5$ ay kaldığı hesaplandı (Tablo 3).

Çalışma periyodunun bitiş tarihinden önceki 60 aylık zaman dilimi içinde TİTCK'da EKİTİ olan ilaç sayısı 51 (%61,4) idi. İlk EKİTİ olma tarihinden itibaren çalışma periyodu içerisinde geçen süresi 60 aydan fazla olan 32 (%38,6) ilaç bulunmaktaydı. Bunlardan üçü (%9,4) çalışma periyodu içerisinde EKİTİ listesinden çıkartılmıştı (ikisi birer yıl, bir tanesi ise on yıl listede kalmıştı). Yinelenen EKİTİ listelerinde bulunanların içinde en fazla L grubu (17 adet, %53,1) ilaçlar yer almaktaydı. Yinelenen EKİTİ'lerin “başlangıçta” olanları “sonradan” EKİTİ olanlarına göre daha fazla (sırasıyla, %59,3 ve %40,7) idi (Tablo 3).

EKİTİ'lerden 7'sinin (%8,5) TİTCK'da EMA'dan önce; 73'ünün (%87,9) EMA'da TİTCK'dan daha önce ruhsat aldığı, 3'ünün (%3,6) ise her iki sağlık otoritesinde de aynı yıl ruhsat aldığı gözlemlendi. EKİTİ'lerin TİTCK'da EMA'ya göre ortalama $6,0 \pm 1,0$ yıl sonra ruhsat aldığı gözlemlendi. Otoriteler arası ruhsat alma tarihi farklarının medyanı 3,0 yıl (IQR: 2,0-7,0 yıl) idi (Tablo 3).

EKİTİ'lerin toplam kardeş sayısı 486 adet, ortalama kardeş sayısı $5,8 \pm 5,5$ adet idi. Kardeş sayıları başlangıçta EKİTİ olanlarda 320 adet, sonradan EKİTİ olanlarda 166 adet idi. Kardeş sayılarının ortalaması başlangıçta EKİTİ olanlarda $6,2 \pm 5,4$ adet, sonradan EKİTİ olanlarda ise $5,2 \pm 5,8$ adet idi (Tablo 3).

Tablo 3. EKİTİ'lerin sağlık otoritelerince ilgili işlem tarihlerinin, bunlarla ilgili sürelerinin ve kardeş ilaç sayılarının dağılımı.

EKİTİ'ler	Kardeş ilaçlar [n, (%)]	Ruhsat alınan yıl			EKİTİ'ye alınma tarihi			Ek izlemde kalma süresi (ay)
		TİTCK	Uluslararası	Otoriteler arası fark (yıl)	TİTCK	EMA	Otoriteler arası fark (ay)	TİTCK
Semaglutid	4 (0,8)	2022	2017	5	Mayıs 22	Nisan 20	25	20
İdursulfaz	9 (1,8)	2018	2006	12	Temmuz 18	Nisan 13	63	66
Asfotaz alfa	9 (1,8)	2018	2015	3	Mart 18	Eylül 15	30	70
Sebelipaz alfa	9 (1,8)	2023	2015	8	Aralık 23	Eylül 15	99	1
Eliglustat	6 (1,3)	2017	2014	3	Temmuz 15	Şubat 15	5	102
Turoktokog alfa	5 (1,1)	2018	2019	-1	Mayıs 18	Haziran 19	-13	68
Nonakog beta pegol	5 (1,1)	2023	2017	4	Aralık 23	Haziran 17	78	1
Roksadustat	4 (0,8)	2022	2019	3	Mart 23	Eylül 21	18	10
Luspatersept	4 (0,8)	2022	2019	3	Mart 23	Temmuz 20	32	10
Hidroksietil nişasta	3 (0,6)	1991	1991	0	Temmuz 14	Ocak 14	6	114
C1 esteraz inhibitörü	2 (0,4)	2009	2008	1	Temmuz 14	Nisan 13	15	114
Verisiguat	1 (0,2)	2023	2021	2	Aralık 23	Temmuz 21	29	1
Guanfasin	2 (0,4)	2019	1986	33	Ekim 21	Eylül 15	73	33
Finerenon	2 (0,4)	2023	2021	2	Aralık 23	Mart 22	21	2
Tolvaptan	0 (0,0)	2012	2009	3	Ocak 16	Haziran 15	7	3
Bempedoik asit	4 (0,8)	2023	2020	3	Aralık 23	Nisan 20	44	3
Bempedoik asit + Ezetimib	3 (0,6)	2023	2020	3	Aralık 23	Nisan 20	44	3
Oral retinoitler	0 (0,0)	1994	1971	23	Eylül 18	Eylül 18	0	-2
Abrositinib	3 (0,6)	2022	2022	0	Mart 23	Ocak 22	14	0
Siproteron asetat + Etinilestradiol	0 (0,0)	2009	2012	-3	Temmuz 14	Ağustos 13	11	-3
Klormadinon asetat / Etinilestradiol	8 (1,7)	2008	2014	-6	Temmuz 14	Haziran 14	1	-6
Somatogon	1 (0,2)	2023	2023	0	Aralık 23	Şubat 22	22	0
Bedakuilin	5 (1,1)	2017	2012	5	Temmuz 15	Mart 14	16	5
Delamanid	5 (1,1)	2017	2014	3	Eylül 17	Mayıs 14	40	3
Sidofovir	8 (1,7)	2017	1996	21	Mayıs 15	Mayıs 16	-12	104
Remdesivir	8 (1,7)	2023	2020	3	Aralık 23	Temmuz 20	41	1
Rilpivirin	4 (0,8)	2013	2011	2	Temmuz 14	Ocak 21	-78	114
Baloksavir	5 (1,1)	2021	2018	3	Haziran 21	Ocak 21	5	31
İnsan normal immünoglobülin	1 (0,2)	2009	1944	65	Temmuz 14	Eylül 16	-26	114

Tablo 3. EKİTİ'lerin sağlık otoritelerince ilgili işlem tarihlerinin, bunlarla ilgili sürelerinin ve kardeş ilaç sayılarının dağılımı (devamı).

EKİTİ'ler	Kardeş ilaçlar [n, (%)]	Ruhsat alınan yıl			EKİTİ'ye alınma tarihi			Ek izlemde kalma süresi (ay)
		TİTCK	Uluslararası	Otoriteler arası fark (yıl)	TİTCK	EMA	Otoriteler arası fark (ay)	TİTCK
Pnömonokok polisakkarid serotipleri	2 (0,4)	2013	1983	30	Aralık 23	Mart 22	21	1
İnfluenza Virüsü (İnaktif, Split)	1 (0,2)	2014	2010	4	Temmuz 14	Mayıs 19	-58	114
İnaktif SARS-CoV-2 virüs antijeni	0 (0,0)	2023	2020	3	Aralık 23	Ocak 22	23	1
Klofarabin	5 (1,1)	2013	2004	9	Temmuz 14	Nisan 13	15	114
Nelarabin	5 (1,1)	2022	2005	17	Mart 23	Nisan 13	119	10
Desitabin	6 (1,3)	2008	2006	2	Temmuz 14	Eylül 23	-110	114
İmatinib	4 (0,8)	2007	2001	6	Kasım 14	Eylül 14	2	110
Dakomitinib	4 (0,8)	2021	2018	3	Mayıs 22	Nisan 19	37	20
Lorlatinib	3 (0,6)	2019	2018	1	Ağustos 19	Mayıs 19	3	53
Akalabrutinib	1 (0,2)	2022	2017	5	Mart 23	Kasım 20	28	1
Alpelisib	0 (0,0)	2021	2019	2	Mayıs 22	Ağustos 20	21	20
Larotrekatinib	9 (1,8)	2022	2018	4	Mayıs 22	Ekim 19	31	20
Gilteritinib	9 (1,8)	2021	2018	3	Mayıs 22	Kasım 19	30	20
Entrektinib	9 (1,8)	2022	2019	3	Mart 23	Ağustos 20	31	10
Rituksimab	1 (0,2)	2002	1997	5	Temmuz 14	Nisan 20	-69	114
İsatuksimab	1 (0,2)	2022	2020	2	Mart 23	Haziran 20	33	10
Pertuzumab	2 (0,4)	2016	2012	4	Temmuz 14	Ocak 21	-78	114
Nivolumab	4 (0,8)	2017	2014	3	Mayıs 17	Eylül 22	-64	80
Avelumab	4 (0,8)	2019	2017	2	Ekim 19	Eylül 17	25	51
Blinatumomab	4 (0,8)	2017	2014	3	Eylül 17	Aralık 15	21	76
Sakituzumab govitekan	4 (0,8)	2023	2020	3	Mart 23	Aralık 21	15	10
Talazoparib	2 (0,4)	2021	2018	3	Mayıs 22	Haziran 19	35	20
Aflibersept	11 (2,3)	2014	2011	3	Eylül 14	Eylül 23	-108	111
Sotorasib	11 (2,3))	2022	2021	1	Mart 23	Ocak 22	14	10
Darolutamid	4 (0,8)	2022	2019	3	Mart 23	Nisan 20	35	10
Pegfilgrastim	3 (0,6)	2014	2002	12	Aralık 23	Temmuz 19	53	1
Natalizumab	21 (4,3)	2014	2004	10	Temmuz 14	Ekim 23	-111	114
Ekulizumab	21 (4,3)	2015	2007	8	Eylül 14	Nisan 23	-103	112
Belimumab	21 (4,3)	2014	2011	3	Temmuz 14	Nisan 13	15	114

Tablo 3. EKİTİ'lerin sağlık otoritelerince ilgili işlem tarihlerinin, bunlarla ilgili sürelerinin ve kardeş ilaç sayılarının dağılımı (devamı).

EKİTİ'ler	Kardeş ilaçlar [n, (%)]	Ruhsat alınan yıl			EKİTİ'ye alınma tarihi			Ek izlemde kalma süresi (ay)
		TİTCK	Uluslararası	Otoriteler arası fark (yıl)	TİTCK	EMA	Otoriteler arası fark (ay)	TİTCK
Alemtuzumab	21 (4,3)	2010	2001	9	Temmuz 15	Ocak 20	-54	102
Siponimod	21 (4,3)	2022	2019	3	Mart 23	Ocak 20	38	10
Upadasitinib	21 (4,3)	2021	2019	2	Ekim 21	Ocak 20	21	27
Ofatumumab	21 (4,3)	2023	2009	14	Temmuz 14	Nisan 21	-81	114
Etanersept	4 (0,8)	2003	1998	5	Temmuz 14	Haziran 20	-71	114
Adalimumab	4 (0,8)	2012	2002	10	Temmuz 14	Şubat 20	-67	114
Siltuksimab	9 (1,8)	2023	2014	11	Nisan 19	Haziran 14	58	57
Risankizumab	9 (1,8)	2010	2019	-9	Mart 21	Mayıs 19	22	34
Satralizumab	9 (1,8)	2022	2020	2	Mart 23	Temmuz 21	20	10
Lenalidomid	6 (1,3)	2016	2005	11	Temmuz 14	Haziran 14	1	114
Pomalidomid	6 (1,3)	2018	2013	5	Temmuz 14	Eylül 13	10	114
Romosozumab	2 (0,4)	2022	2019	3	Mayıs 22	Ocak 20	28	20
Lasmiditan	11 (2,3)	2022	1970	52	Mayıs 22	Ocak 20	28	20
Esketamin	6 (1,3)	2022	2019	3	Mart 23	Eylül 22	6	10
Valproat / Valpromid	1 (0,2)	1992	1964	28	Mart 15	Ocak 15	2	106
Tafamidis	3 (0,6)	2021	2019	2	Mayıs 22	Nisan 13	109	20
Umeklidinyum + Vilanterol	10 (2,1)	2014	2013	1	Temmuz 14	Haziran 14	1	114
Aklidinyum + Formoterol	10 (2,1)	2022	2012	10	Mart 23	Aralık 14	99	10
Flutikazon + Vilanterol + Umeklidinyum	10 (2,1)	2017	2019	-2	Ocak 18	Temmuz 19	-18	73
Aklidinyum	3 (0,6)	2022	2019	3	Mart 23	Nisan 13	119	10
Ranibizumab	2 (0,4)	2008	2016	-8	Ekim 15	Eylül 22	-83	6
Ev tozu akarı alerjen ekstraktı	1 (0,2)	2020	2017	3	Aralık 20	Temmuz 21	-7	37
Deferasiroks	2 (0,4)	2007	2005	2	Temmuz 14	Nisan 13	15	114
Radyum-223 diklorür	1 (0,2)	2016	2013	3	Mart 15	Aralık 13	15	106
Lutesyum	1 (0,2)	2019	2022	-3	Ekim 21	Ocak 23	-15	27

EKİTİ'lerin ATC-1 düzeyindeki dağılımı incelendiğinde en sık karşılaşılanların “L-antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar” (%44,6) olduğu saptandı. Bunu “J-sistemik kullanım için anti-infektifler” (%12,1), “C-kardiyovasküler sistem” (%7,3), “B-kan ve kan yapıcı organlar” (%7,1) ve “A-sindirim sistemi ve metabolizma” (%6,1) gruplarının izlediği saptandı. Bu ilaçların ATC-4 düzeyindeki dağılımında ise en sık grubun “L04AA-selektif immünosupresanlar” (%8,3) olduğu gözlemlendi. Bunu “L04AC-interlökin inhibitörleri” (%3,7), “A16AB-enzimler” (%3,7) ve “L01EX-diğer protein kinaz inhibitörleri” (%3,7) izlemekteydi. Bu ilaçların yetim ve biyoteknolojik olup olmama durumları belirtildi ve yetim ilaç olanların 10'unun (%55,6) aynı zamanda biyoteknolojik ilaç olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 4. EKİTİ'lerin ATC-4 düzeyindeki dağılımı ve biyoteknolojik veya yetim ilaç olma durumları.

İlaç grubu (ATC-4 kodu)	Biyoteknolojik mi?	Yetim ilaç mı?	n (%)
Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları (A10BJ)	Evet	Hayır	1 (1,2)
Enzimler (A16AB)	Evet	Evet	3 (3,7)
Çeşitli sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları (A16AX)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Proteinaz inhibitörleri (B02AB)	Evet	Evet	1 (1,2)
Kan koagülasyon faktörleri (B02BD)	Evet	Hayır	2 (2,4)
Diğer kansızlık ilaçları (B03XA)	Evet	Evet	2 (2,4)
Plazma protein fraksiyonları (B05AA)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Kalp hastalıklarında kullanılan diğer vazodilatörler (C01DX)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
İmidazolin reseptör agonistleri (C02AC)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Aldosteron antagonistleri (C03DA)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Vazopresin antagonistleri (C03XA)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Diğer lipid modifiye ajanları (C10AX)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Çeşitli lipid modifiye edici ilaç kombinasyonları (C10BA)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Psöriazis için retinoidler (D05BB)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Atopik dermatit tedavisinde kullanılan kortikosteroid dışı ilaçlar (D11AH)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Anti androjenler ve östrojenler (G03HB)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Progestogenler ve östrojenler, sıralı kombinasyonlar (G03AB)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Somatropin ve somatropin agonistleri (H01AC)	Evet	Evet	1 (1,2)
Diğer tüberküloz ilaçları (J04AK)	Hayır	Evet	2 (2,4)
Nükleozidler ve nükleotidler (J05AB)	Hayır	Hayır	2 (2,4)
Non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (J05AG)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Diğer antiviral ilaçlar (J05AX)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
İmmünoglobülinler, normal insan (J06BA)	Evet	Evet	1 (1,2)
Pnömonokok aşılı (J07AL)	Evet	Hayır	1 (1,2)
İnfluenza aşılı (J07BB)	Evet	Hayır	1 (1,2)
Covid-19 aşılı (J07BN)	Evet	Hayır	1 (1,2)
Pürin analogları (L01BB)	Hayır	Hayır	2 (2,4)

Tablo 4. EKİTİ’lerin ATC-4 düzeyindeki dağılımı ve biyoteknolojik veya yetim ilaç olma durumları (devamı).

İlaç grubu (ATC-4 kodu)	Biyoteknolojik mi?	Yetim ilaç mı?	n (%)
Pirimidin analogları (L01BC)	Hayır	Evet	1 (1,2)
BCR-AB L tirozin kinaz inhibitörleri (L01EA)	Hayır	Evet	1 (1,2)
EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (L01EB)	Hayır	Hayır	3 (3,7)
Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) inhibitörleri (L01ED)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri (L01EL)	Hayır	Evet	1 (1,2)
Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K) inhibitörleri (L01EM)	Hayır	Evet	2 (2,4)
Diğer protein kinaz inhibitörleri (L01EX)	Hayır	Evet	3 (3,7)
CD20 inhibitörleri (L01FA)	Evet	Evet	1 (1,2)
CD38 inhibitörleri (L01FC)	Evet	Hayır	1 (1,2)
HER2 inhibitörleri (L01FD)	Evet	Hayır	1 (1,2)
PD-1-PDL-1 inhibitörleri (L01FF)	Evet	Hayır	1 (1,2)
Diğer monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları (L01FX)	Evet	Evet	1 (1,2)
Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri (L01XX)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Diğer antineoplastik ilaçlar (L01XX)	Evet	Evet	1 (1,2)
Anti-androjenler (L02BB)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Koloni stimulan faktörler (L03AA)	Evet	Hayır	1 (1,2)
Selektif immünosupresanlar (L04AA)	Evet	Evet	7 (8,3)
Tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri (L04AB)	Evet	Evet	1 (1,2)
İnterlökin inhibitörleri (L04AC)	Evet	Hayır	3 (3,7)
Diğer immünosupresanlar (L04AX)	Hayır	Hayır	2 (2,4)
Diğer kemik ilaçları (M05BX)	Evet	Hayır	2 (2,4)
Seçici serotonin (5HT1) agonistleri (N02CC)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Yağ asit türevleri (N03AG)	Hayır	Evet	1 (1,2)
Diğer antidepresanlar (N06AX)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Diğer sinir sistemi ilaçları (N07XX)	Hayır	Evet	1 (1,2)
Antikolinerjikler ile kombinasyon halinde adrenerjikler (R03AL)	Hayır	Hayır	3 (3,7)
Antikolinerjikler ile kombinasyon halinde adrenerjikler (R03BB)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Antineovaskülarizasyon ajanları (S01LA)	Evet	Hayır	1 (1,2)
Alerjen ekstraktları (V01AA)	Evet	Hayır	1 (1,2)
Demir şelatörleri (V03AC)	Hayır	Hayır	1 (1,2)
Çeşitli terapötik radyofarmasötikler (V10XX)	Hayır	Hayır	2 (2,4)
Toplam			83 (100,0)

EKİTİ’lerin 18’i (%21,6) yetim ilaçtı. En fazla yetim ilacın ATC-1 düzeyinde “L-antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar” (%55,5), ATC-4 düzeyinde ise “enzimler” (%10,4) olduğu saptandı (Tablo 5). EKİTİ’lerin 35’inin (%42,1) biyoteknolojik bir ilaç olduğu ve bunların arasında ATC-1 düzeyinde “L-antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar”ın (%54,2), ATC-4 düzeyinde “L04AA-selektif immünosupresanlar”ın (%14,2) en çok yer aldığı gözlemlendi (Tablo 6).

Tablo 5. Yetim ilaç olan EKİTİ'lerin ATC-1 ve ATC-4 düzeyindeki dağılımı.

İlaç grubu (ATC-4 kodu)	n (%)	ATC-1 kodu	n (%)
Enzimler (A16AB)	2 (11,1)	A	2 (11,1)
Proteinaz inhibitörleri (B02AB)	1 (5,5)	B	2 (11,1)
Diğer anemi ilaçları (B03XA)	1 (5,5)		
Somatropin ve somatropin agonistleri (H01AC)	1 (5,5)	H	1 (5,6)
Diğer tüberküloz ilaçları (J04AK)	1 (5,5)	J	2 (11,1)
İmmünoglobülinler, normal insan (J06BA)	1 (5,5)		
Pirimidin analogları (L01BC)	1 (5,5)	L	10 (55,5)
BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri (L01EA)	1 (5,5)		
Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri (L01EL)	1 (5,5)		
Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K) inhibitörleri (L01EM)	1 (5,5)		
Diğer protein kinaz inhibitörleri (L01EX)	1 (5,5)		
CD20 inhibitörleri (L01FA)	1 (5,5)		
Diğer monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları (L01FX)	1 (5,5)		
Diğer antineoplastik ilaçlar (L01XX)	1 (5,5)		
Selektif immünosüpresanlar (L04AA)	1 (5,5)		
Tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri (L04AB)	1 (5,5)		
Yağ asit türevleri (N03AG)	1 (5,5)	N	1 (5,6)
Toplam	18 (100,0)		18 (100,0)

Tablo 6. Biyoteknolojik ilaç olan EKİTİ'lerin ATC-1 ve ATC-4 düzeyindeki dağılımı.

İlaç grubu (ATC-4 kodu)	n (%)	ATC-1 kodu	n (%)
Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogları (A10BJ)	1 (2,9)	A	4 (11,4)
Enzimler (A16AB)	3 (8,3)		
Proteinaz inhibitörleri (B02AB)	1 (2,9)	B	4 (11,4)
Kan koagülasyon faktörleri (B02BD)	2 (5,7)		
Diğer kansızlık ilaçları (B03XA)	1 (2,9)	H	1 (2,9)
Somatropin ve somatropin agonistleri (H01AC)	1 (2,9)		
İmmünoglobulinler, normal insan (J06BA)	1 (2,9)	J	4 (11,4)
Pnömonik aşıları (J07AL)	1 (2,9)		
İnfluenza aşıları (J07BB)	1 (2,9)		
Kovid-19 aşıları (J07BN)	1 (2,9)		
CD20 inhibitörleri (L01FA)	1 (2,9)	L	19 (54,2)
CD38 inhibitörleri (L01FC)	1 (2,9)		
HER2 inhibitörleri (L01FD)	1 (2,9)		
PD-1-PDL-1 inhibitörleri (L01FF)	2 (5,7)		
Diğer monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları (L01FX)	2 (5,7)		
Diğer antineoplastik ilaçlar (L01XX)	1 (2,9)		
Koloni stimulan faktörler (L03AA)	1 (2,9)		
Selektif immünosüpresanlar (L04AA)	5 (14,2)		
Tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri (L04AB)	2 (5,7)		
İnterlökin inhibitörleri (L04AC)	3 (8,3)		
Diğer kemik ilaçları (M05BX)	1 (2,9)	M	1 (2,9)
Antineovaskülarizasyon ajanları (S01LA)	1 (2,9)	S	1 (2,9)
Alerjen ekstraktları (V01AA)	1 (2,9)	V	1 (2,9)
Toplam	35 (100,0)		35 (100,0)

6.2. GÇİ'lerin Durumu

Toplam beş GÇİ'nin (fenspirid, gadodiamid, gadopentetat, gadoversetamid ve ranitidin) Türkiye'de ve ilk ruhsat aldığı diğer yerlerdeki ruhsat alma tarihleri, GÇİ olma tarihleri ile ulusal ve uluslararası geri çekme işlemleri arası süreler Tablo 7'de sunulmuştur. GÇİ'lerin Türkiye'de yurtdışına göre $20,0 \pm 18,1$ yıl sonra [medyan süresi 24,0 yıl (IQR: 3,0-28,0 yıl)] ruhsat aldığı gözlemlendi. GÇİ'lerin Türkiye'de yurtdışına göre $0,6 \pm 0,5$ yıl sonra GÇİ olduğu gözlemlendi. İlaçların ruhsat aldıktan sonra GÇİ olma medyan süresi TİTCK için 6,0 yıl (IQR: 4,0-23,0 yıl), EMA için 29,0 yıldır (IQR: 29,0-37,0 yıl). İlaçların EMA ve TİTCK tarafından GÇİ olma tarihleri arasındaki süre farkının medyanı 1,0 yıldır (IQR: 0-1,0 yıl). GÇİ'lerden sadece gadodiamid yetim ilaçtı, biyoteknolojik ilaç yoktu.

Tablo 7. Güvenlilik nedeniyle geri çekilmiş ilaçların işlem ile ruhsat tarihlerinin durumu ve bunların uluslararasına göre farklarının durumu.

İlaçlar (ATC kodu)	Biyoteknolojik ilaç mı?	Yetim ilaç mı?	Kardeş ilaçlar [n, (%)]	Ruhsat alma tarihi (yıl)			Geri çekme/askı/pasif liste yılı		
				Uluslararası	TİTCK	Otoriteler arası fark	Uluslararası	TİTCK	Otoriteler arası fark
Gadopentetat (V08CA01)	Hayır	Hayır	8 (25,0)	1988	2012	24	2017	2018	1
Gadoversetamid (V08CA06)	Hayır	Hayır	8 (25,0)	1988	2016	28	2017	2018	1
Gadodiamid (V08CA03)	Hayır	Evet	8 (25,0)	1992	1995	3	2017	2018	1
Ranitidin (A02BA02)	Hayır	Hayır	4 (12,5)	1983	1984	1	2020	2020	0
Fenspirid (R03DX03)	Hayır	Hayır	4 (12,5)	1971	2015	44	2019	2019	0
Toplam kardeş ilaç sayısı			32 (100,0)						

6.3. Tüketim Verileri Analizi

Birisi çift ilaçtan oluşmak üzere 51 EKİTİ'ye ait 52 ilacın ve bunların kardeşleri olan 50 ilacın olmak üzere toplam 102 adet ilacın IQVIA-Türkiye'den tüketim ve maliyet verisi edinilebildi. EKİTİ'lerin 30'unun (%57,7) yeni bir etkin madde olması nedeniyle, 22'sinin ise (%42,3) piyasada iken sonradan güvenlik sorunu gözlenmesi nedeniyle ek izlem listesine alındığı görüldü. Başlangıçta EKİTİ olması ve/veya sonradan EKİTİ olmasına rağmen verisine erişilemediği için tüketim ve maliyet analizine alınmayan ilaçların özellikleri Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8. Tüketim ve maliyet analizinden dışlanan EKİTİ'ler ve kardeşlerinin (*kardeşlik derecesi sınıfı*) dağılımı.

EKİTİ'ler	ATC-4 kardeşleri (<i>kardeşlik derecesi sınıfı</i>)
<i>Başlangıçta EKİTİ olanlar</i>	
İdursulfaz	-
Turoktokog alfa	Faktör VIII inhibitör (A), İnsan plazma koagülasyon faktörü VIII, von Willebrand faktörü (A), eptakog alfa (A)
Roksadustat	Darbepoetin alfa (A), Epoetin alfa (A), Metoksi polietilen glikol/epoetin beta (A)
Luspatersept	Epoetin alfa (C)
Finerenon	-
Abrositinib	Dupilumab (A)
Somatrogon	Somatropin (A)
Sidofovir	Valgansiklovir (A), Gansiklovir (A), Valasiklovir (A)
Nelarabin	Tioguanin (A), Merkaptopürin (A)
Lorlatinib	Alektinib (A), Seritinib (A), Brigatinib (A)
Akalabrutinib	İbrutinib (A)
Alpelisib	Yok
Gilteritinib	Midostaurin (A)
Entrektinib	Larotrekatinib (C)
Pertuzumab	Trastuzumab (A), Trastuzumab emtansin (A)
Nivolumab	Pembrolizumab (B)
Avelumab	Pembrolizumab (C)
Blinatumomab	-
Sakituzumab govitekan	-
Aflibersept	İrinotekan (A)
Sotorasib	-
Natalizumab	Alemtuzumab (A), Teriflunomid (C), Fingolimod (A), Okrelizumab (C), Kladribin (A), Siponimod (A), Ofatumumab (C)
Siponimod	Ofatumumab (A), Natalizumab (A), Alemtuzumab (A), Teriflunomid (A), Fingolimod (A), Okrelizumab (A), Kladribin (A)
Upadasitinib	-
Lenalidomid	Talidomid (C)
Pomalidomid	Lenalidomid (A), Talidomid (A)
Romozosumab	Stronsiyum (A), Denosumab (A)
Esketamin	Tianeptin (C), Bupropion (C), Reboksetin (C), Duloksetin (C), Mirtazapin (C), Agomelatin (C), Venlafaksin (C), Vortiksetin (C), Vilazodon (C)
Tafamidis	-
Ev tozu akarı alerjen ekstraktı	-
<i>Tüketim verisi olmayan EKİTİ'ler</i>	
Guanfasin	-
Rilpivirin	Etravirin (A), Efavirenz (A), Nevirapin (A), Doravirin (A)
İnsan normal immünoglobulin	İnsan Normal İmmünoglobulin (IVIg) (A)
Klofarabin	Tioguanin (A), Merkaptopürin (A), Nelarabin (A)
Desitabin	Sitarabin (C), Azasitidin (C)
Rituksimab	-
Talazoparib	Olaparib (A)
Pegfilgrastim	Lenograstim (A), Filgrastim (A), Lipegfilgrastim (A)
Belimumab	-
Ofatumumab	Natalizumab (A), Alemtuzumab (A), Teriflunomid (A), Fingolimod (A), Okrelizumab (A), Kladribin (A), Siponimod (A)
Risankizumab	Sekunikumab (A), İksekizumab (A), Guselkumab (A)
Lasimiditan	Sumatriptan (A), Frovatriptan (A), Eletriptan (A), Rizatriptan (A), Zolmitriptan (A)
Ranibizumab	Aflibersept (C)
Deferasiroks	Deferoksamin (A), Deferipron (A)

Tablo 9’da sonradan ek izleme alınan sekiz ilaç ve bunların toplam altı kardeş ilacı ile tüketim verilerinin incelenme durumları gösterilmektedir.

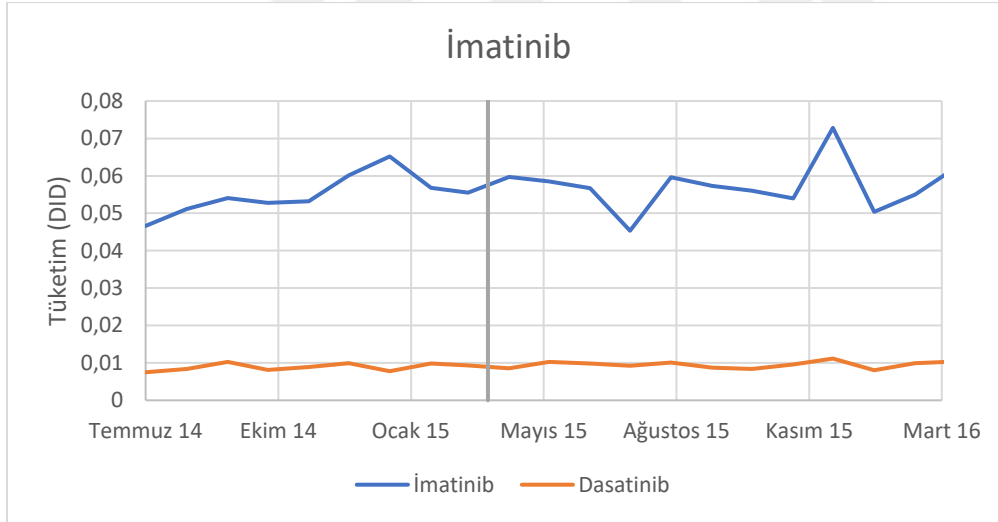
Tablo 9. Tüketim ve maliyet analizlerine dahil edilen EKİTİ’ler ve kardeş ilaçları.

EkİTİ'ler (ATC kodu)	ATC-4 kardeşleri (<i>kardeşlik derecesi sınıfı</i>)	Tüketim verisi incelenen ilaçlar
Tolvaptan (C03XA01)	-	Tolvaptan
Asitretin (D05BB02)	-	Asitretin
İzotretinoin (D10BA01)	-	İzotretinoin
İmatinib (L01EA01)	Dasatinib (C)	İmatinib, Dasatinib
Dakomitinib (L01EB07)	Afatinib (A), Gefitinib (A), Osimertinib (A), Erlotinib (A)	Dakomitinib, Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib
Etanersept (L04AB01)	Golimumab (C)	Etanersept
Adalimumab (L04AB04)	Golimumab (C)	Adalimumab, Golimumab
Valproat/Valpromid (N03AG01)	-	Valproat

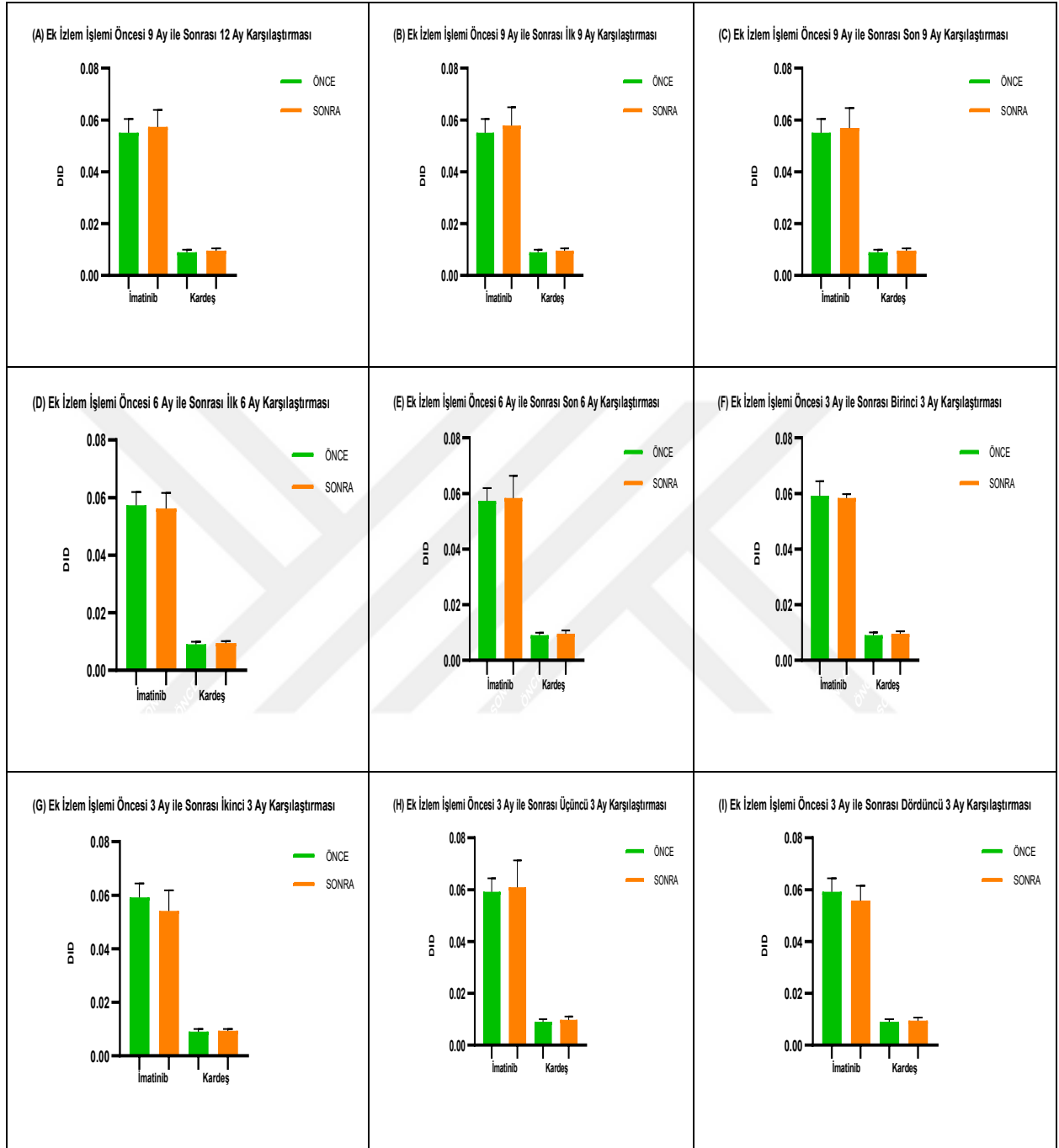
İmatinib ile kardeşi dasatinibin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketim verileri DID düzeyinde EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre tüm farklı zaman dilimleri özelinde yapılan karşılaştırmalarda hem imatinibin hem de kardeşinin tüketimlerdeki değişimlerin işlem öncesi ve sonrası arasında benzerlik gösterdiği saptandı ($p>0,05$), (Tablo 10, Şekil 2, Şekil 3).

Tablo 10. İmatinibin ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (İmatinib)			Kardeş İlaç (Dasatinib)		
	DID (Ort. ± SS)		p	DID (Ort. ± SS)		p
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası	
Ö-9 ay ile S-12 ay	0,06 ± 0,05	0,06 ± 0,07	>0,05	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,001	>0,05
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	>0,05	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,001	>0,05
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	>0,05	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,001	>0,05
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	>0,05	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,001	>0,05
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	>0,05	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,001	>0,05
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,00	>0,05	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,001	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01	>0,05	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,001	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	>0,05	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,001	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	>0,05	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,001	>0,05



Şekil 2. İmatinibin ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketimlerinin dağılımı.



Şekil 3. İmatinibin ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması.

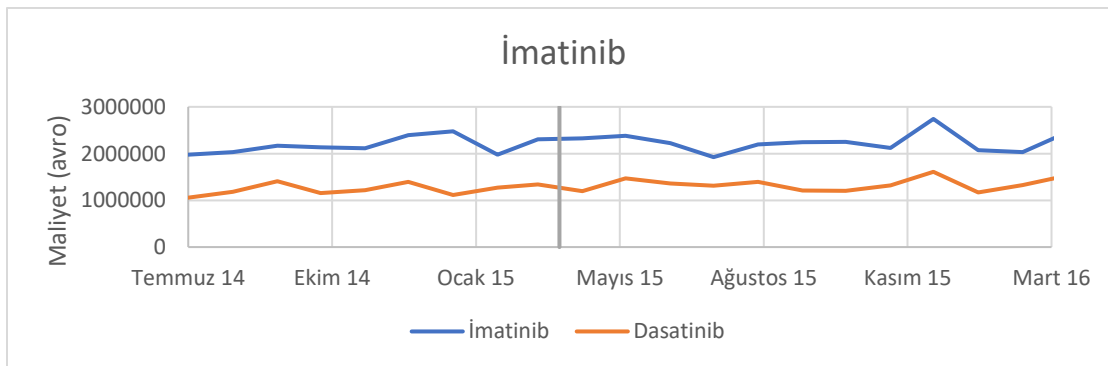
İmatinibin EKİTİ işleminin öncesi ve sonrası dönemlerdeki kendisi ile kardeş ilacının (dasatinib) tüketim düzeyi değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, öncesi dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir pozitif ilişki görüldü ($p>0,05$, $r=0,236$, %95 Güven aralığı (%95 GA)=

0,508-0,778). Sonrası döneminde ise imatinib ve kardeş ilacı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir pozitif ilişki saptandı ($p < 0,05$, $r = 0,626$, %95 GA=0,082-0,883).

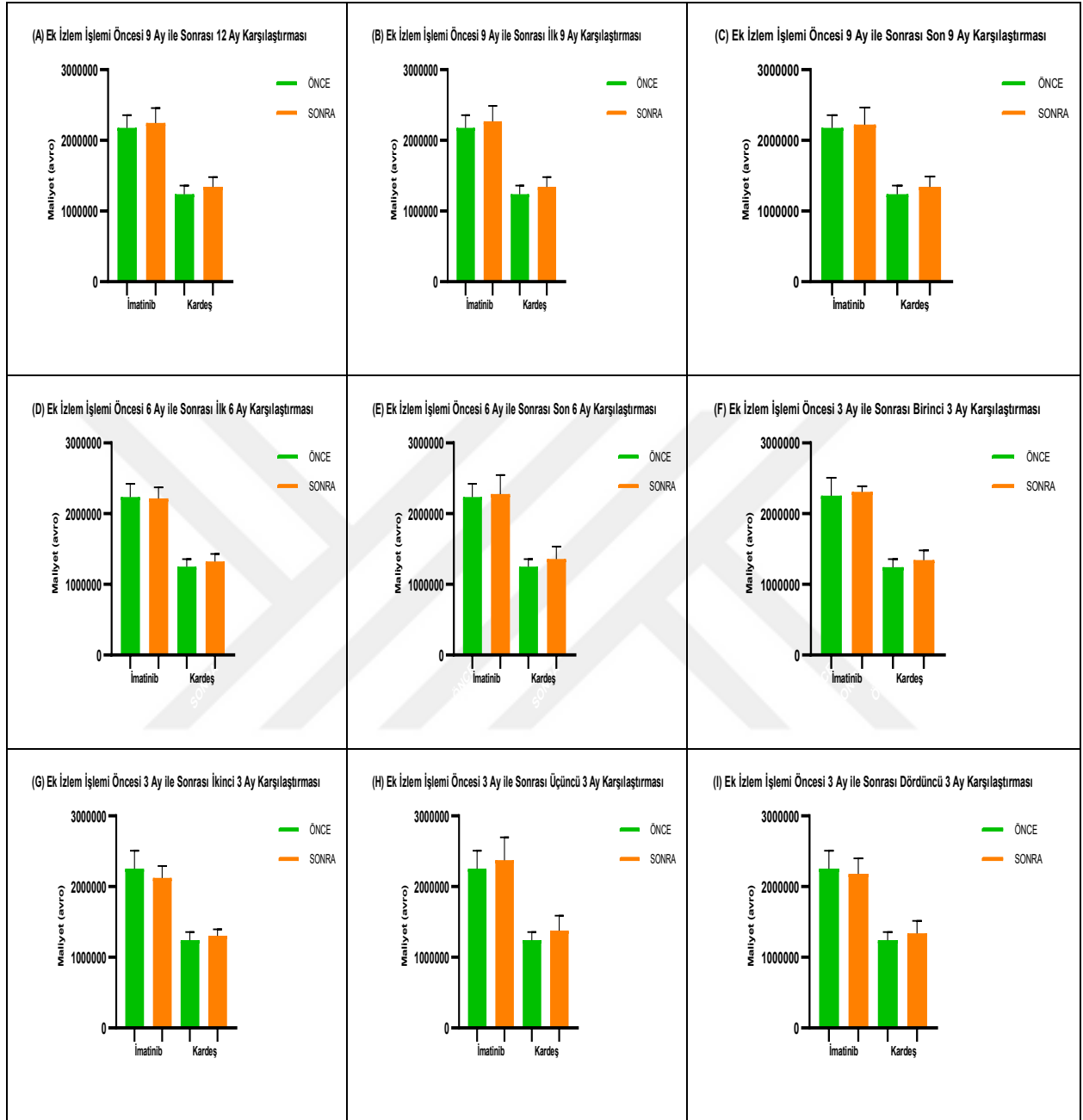
İmatinib ile kardeşi dasatinibin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketimine ait avro cinsinden maliyet verileri EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre tüm farklı zaman dilimleri özelinde yapılan karşılaştırmalarda hem imatinibin hem de kardeşinin tüketim maliyetlerindeki değişimlerin işlem öncesi ve sonrası arasında benzerlik gösterdiği saptandı ($p > 0,05$), (Tablo 11, Şekil 4, Şekil 5).

Tablo 11. İmatinibin ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (İmatinib)			Kardeş İlaç (Dasatinib)		
	Avro (Ort. $\pm$ SS)		p	Avro (Ort. $\pm$ SS)		p
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası	
Ö-9 ay ile S-12 ay	2.175.347 $\pm$ 180.190	2.244.528 $\pm$ 214.061	>0,05	1.237.633 $\pm$ 124.665	1.340.556 $\pm$ 139.424	>0,05
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	2.175.347 $\pm$ 180.190	2.266.816 $\pm$ 220.324	>0,05	1.237.633 $\pm$ 124.665	1.341.532 $\pm$ 137.360	>0,05
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	2.175.347 $\pm$ 180.190	2.223.111 $\pm$ 243.515	>0,05	1.237.633 $\pm$ 124.665	1.340.066 $\pm$ 148.298	>0,05
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	2.232.959 $\pm$ 190.701	2.214.498 $\pm$ 158.276	>0,05	1.249.184 $\pm$ 109.109	1.323.337 $\pm$ 106.648	>0,05
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	2.232.959 $\pm$ 190.701	2.274.558 $\pm$ 271.280	>0,05	1.249.184 $\pm$ 109.109	1.357.775 $\pm$ 175.158	>0,05
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	2.254.149 $\pm$ 255.266	2.308.778 $\pm$ 81.039	>0,05	1.242.102 $\pm$ 115.753	1.342.027 $\pm$ 137.623	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	2.254.149 $\pm$ 255.266	2.120.217 $\pm$ 171.449	>0,05	1.242.102 $\pm$ 115.753	1.304.648 $\pm$ 91.905	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	2.254.149 $\pm$ 255.266	2.308.778 $\pm$ 81.039	>0,05	1.242.102 $\pm$ 115.753	1.377.922 $\pm$ 209.898	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	2.254.149 $\pm$ 255.266	2.177.665 $\pm$ 221.156	>0,05	1.115.203 $\pm$ 115.753	1.337.628 $\pm$ 177.273	>0,05



Şekil 4. İmatinibin ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı.



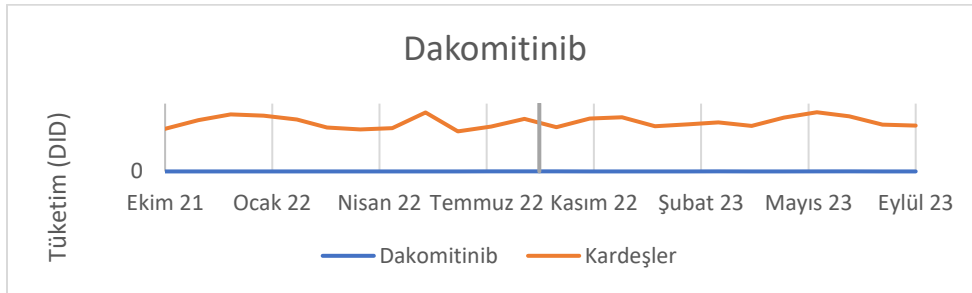
Şekil 5. İmatinibin ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası avro cinsinden maliyet verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması.

İmatinibin ek izleme dahil edilmesi öncesi ve sonrası dönemlerdeki kendisi ile kardeş ilacının (dasatinib) tüketim maliyet değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, öncesi dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir pozitif ilişki görüldü ($p>0,05$, $r=0,286$, %95 GA=-0,467–0,799). Sonrası dönemde ise imatinib ve kardeş ilacı arasında istatistiksel olarak anlamlı orta-güçlü düzeyde bir pozitif ilişki saptandı ($p<0,05$, $r=0,654$, %95 GA=0,129–0,893).

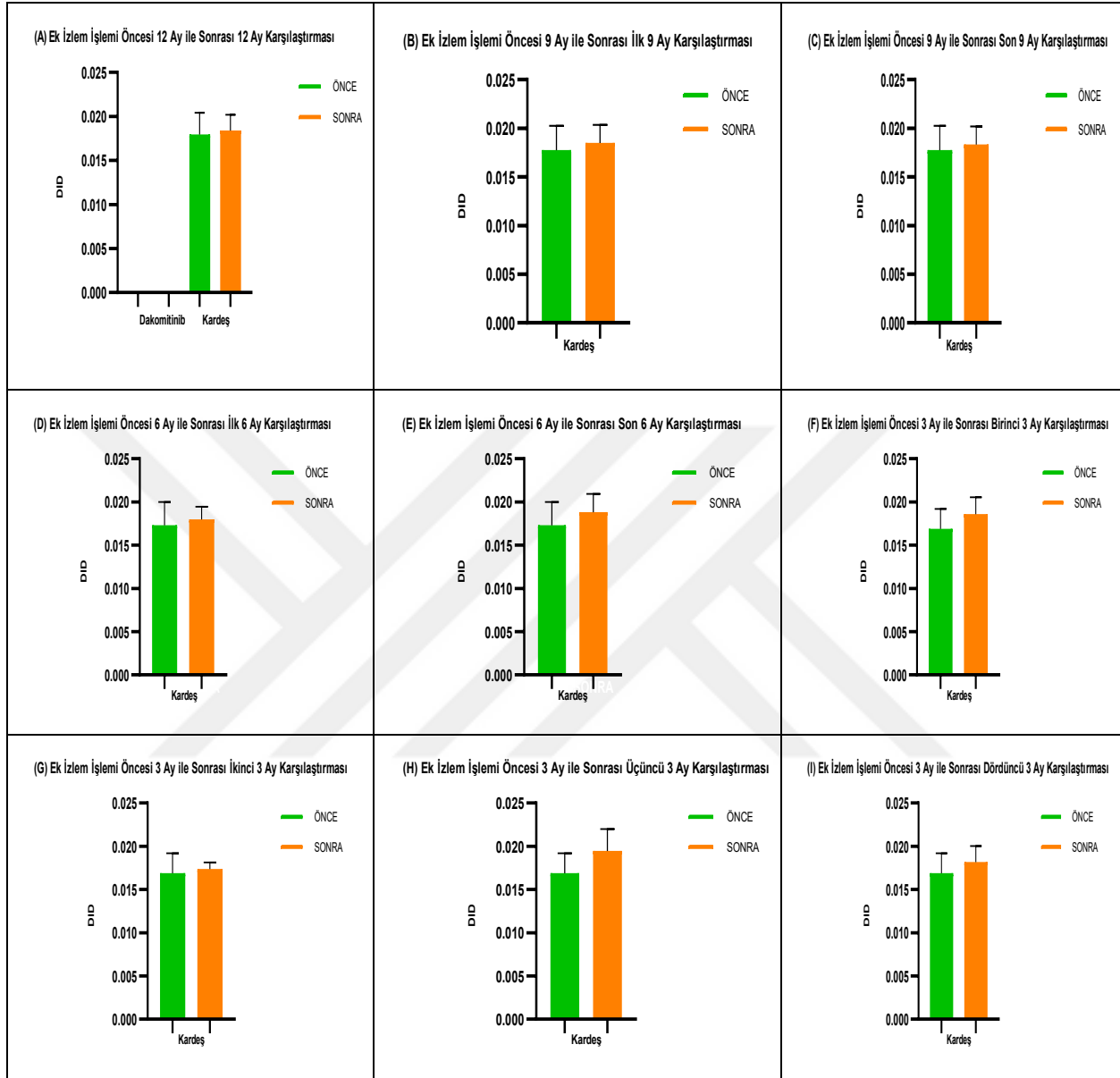
Dakomitinib ile kardeşleri gefitinib, erlotinib, afatinib ve osimertinibin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketim verileri DID düzeyinde EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre tüm farklı zaman dilimleri özelinde yapılan karşılaştırmalarda hem dakomitinibin hem de kardeşlerinin tüketimlerdeki değişimlerin işlem öncesi ve sonrası arasında benzerlik gösterdiği saptandı ($p>0,05$), (Tablo 12, Şekil 6, Şekil 7).

Tablo 12. Dakomitinibin ve kardeşlerinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (Dakomitinib)			Kardeş ilaçlar (Gefitinib, erlotinib, afatinib ve osimertinib)		
	DID (Ort. $\pm$ SS)		p	DID (Ort. $\pm$ SS)		p
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası	
Ö-9 ay ile S-12 ay	$(1 \pm 3) \times 10^{-6}$	$(5 \pm 9) \times 10^{-6}$	$>0,05$	$0,02 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,002$	$>0,05$
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	$(2 \pm 3) \times 10^{-6}$	$(5 \pm 8) \times 10^{-6}$	$>0,05$	$0,02 \pm 0,003$	$0,02 \pm 0,002$	$>0,05$
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	$(2 \pm 3) \times 10^{-6}$	$(6 \pm 10) \times 10^{-6}$	$>0,05$	$0,02 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,002$	$>0,05$
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	$(3 \pm 4) \times 10^{-6}$	$(3 \pm 5) \times 10^{-6}$	$>0,05$	$0,02 \pm 0,003$	$0,02 \pm 0,001$	$>0,05$
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	$(3 \pm 4) \times 10^{-6}$	$(8 \pm 10) \times 10^{-6}$	$>0,05$	$0,02 \pm 0,003$	$0,02 \pm 0,002$	$>0,05$
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	$(5 \pm 4) \times 10^{-6}$	$(3 \pm 4) \times 10^{-6}$	$>0,05$	$0,02 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,002$	$>0,05$
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	$(5 \pm 4) \times 10^{-6}$	$(4 \pm 7) \times 10^{-6}$	$>0,05$	$0,02 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,0007$	$>0,05$
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	$(5 \pm 4) \times 10^{-6}$	$(8 \pm 10) \times 10^{-6}$	$>0,05$	$0,02 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,003$	$>0,05$
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	$(5 \pm 4) \times 10^{-6}$	$(8 \pm 10) \times 10^{-6}$	$>0,05$	$0,02 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,002$	$>0,05$



Şekil 6. Dakomitinibin ve kardeşlerinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketimlerinin dağılımı.



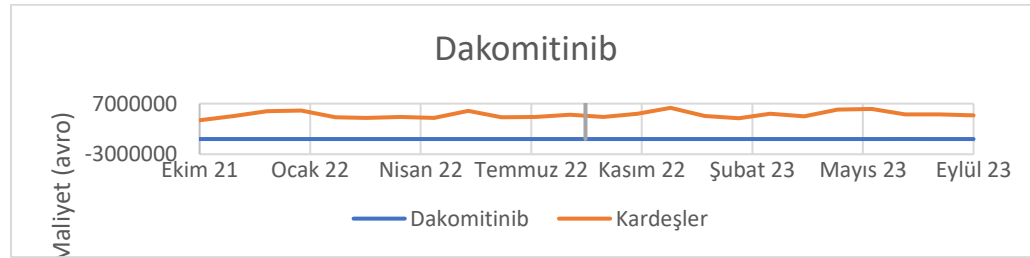
Şekil 7. Dakomitinibin ve kardeşlerinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması.

Şekil 7.A’da görüldüğü üzere, dakomitinibin tüketim düzeyleri kardeş ilaçlara kıyasla görsel olarak anlamlı bir karşılaştırmaya elverişli olmadığından alt kırılım grafiklerinde yalnızca kardeş ilaçların dönemsel değişimleri sunuldu. Dakomitinibin ek izleme dahil edilmesi öncesi ve sonrası dönemlerde, kendisi ile kardeş ilaçlarının (gefitinib, erlotinib, afatinib ve osimertinib) tüketim düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, her iki dönemde de istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırasıyla çok zayıf ve zayıf-orta düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla, $p>0,05$, $r=0,145$, %95 GA: -0,483–0,674; $p>0,05$, $r=0,404$, %95 GA=-0,240–0,801).

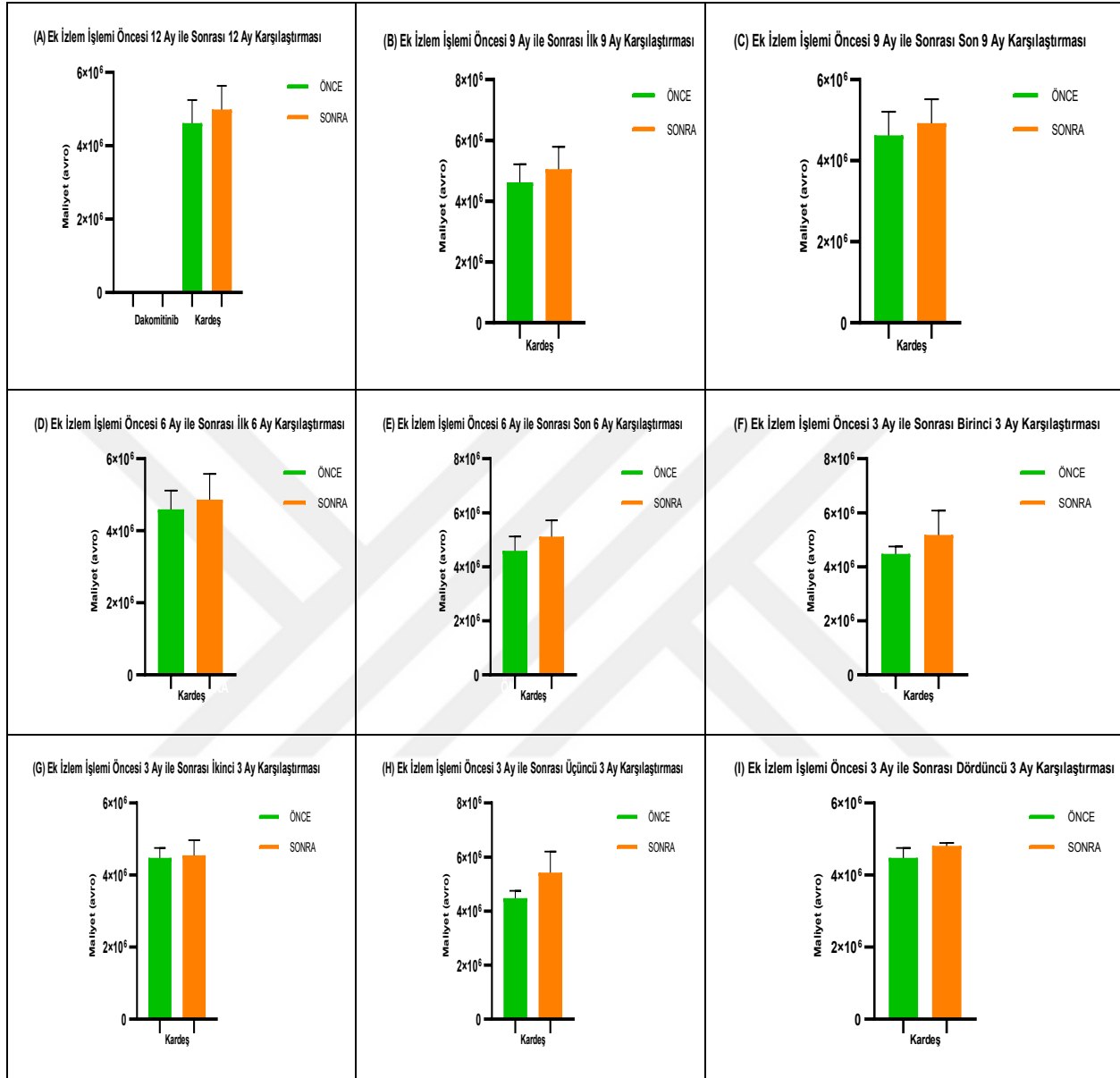
Dakomitinib ile kardeşleri gefitinib, erlotinib, afatinib ve osimertinibin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketimlerine ait avro cinsinden maliyet verileri EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre tüm farklı zaman dilimleri özelinde yapılan karşılaştırmalarda hem dakomitinibin hem de kardeşlerinin tüketim maliyetlerindeki değişimlerin işlem öncesi ve sonrası arasında benzerlik gösterdiği saptandı ($p>0,05$), (Tablo 13, Şekil 8-9).

Tablo 13. Dakomitinibin ve kardeşlerinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (Dakomitinib)			Kardeş (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib ve Osimertinib)		
	Avro (Ort. $\pm$ SS)		P	Avro (Ort. $\pm$ SS)		P
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası	
Ö-12 ay ile S-12 ay	312 $\pm$ 729	999 $\pm$ 1.632	$>0,05$	4.614.271 $\pm$ 631.302	4.986.081 $\pm$ 647.447	$>0,05$
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	416 $\pm$ 826	833 $\pm$ 1.361	$>0,05$	4.621.693 $\pm$ 590.159	5.046.042 $\pm$ 747.201	$>0,05$
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	416 $\pm$ 826	1.124 $\pm$ 1.816	$>0,05$	4.621.693 $\pm$ 590.159	4.923.448 $\pm$ 198.208	$>0,05$
Ö-6 ay ile S- ilk 6 ay	625 $\pm$ 968	625 $\pm$ 968	$>0,05$	4.587.359 $\pm$ 530.211	4.858.034 $\pm$ 721.222	$>0,05$
Ö-6 ay ile S- son 6 ay	625 $\pm$ 968	1.374 $\pm$ 2.141	$>0,05$	4.587.359 $\pm$ 530.211	5.114.127 $\pm$ 602.248	$>0,05$
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	1.249 $\pm$ 1.082	625 $\pm$ 1.082	$>0,05$	4.475.328 $\pm$ 276.226	5.173.979 $\pm$ 905.877	$>0,05$
Ö-3 ay ile S- ikinci 3 ay	1.249 $\pm$ 1.082	625 $\pm$ 1.082	$>0,05$	4.475.328 $\pm$ 276.226	4.542.089 $\pm$ 424.647	$>0,05$
Ö-3 ay ile S- üçüncü 3 ay	1.249 $\pm$ 1.082	1.249 $\pm$ 2.164	$>0,05$	4.475.328 $\pm$ 276.226	5.422.058 $\pm$ 784.037	$>0,05$
Ö-3 ay ile S- dördüncü 3 ay	1.249 $\pm$ 1.082	1.498 $\pm$ 2.594	$>0,05$	4.475.328 $\pm$ 276.226	4.806.197 $\pm$ 87.055	$>0,05$



Şekil 8. Dakomitinibin ve kardeşlerinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı.



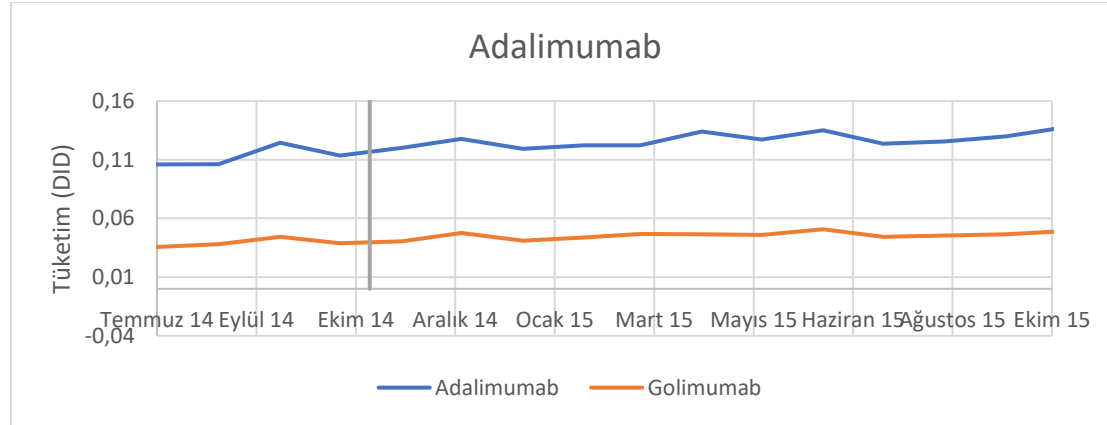
Şekil 9. Dakomitinibin ve kardeşlerinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

Şekil A’da görüldüğü üzere, dakomitinibin tüketim maliyeti düzeyleri kardeş ilaçlara kıyasla görsel olarak anlamlı bir karşılaştırmaya elverişli olmadığından alt kırılım grafiklerinde yalnızca kardeş ilaçların dönemsel değişimleri sunuldu. Dakomitinibin ek izleme dahil edilmesi öncesi ve sonrası dönemlerde, kendisi ile kardeş ilaçlarının (gefatinib, erlotinib, afatinib ve osimertinib) tüketim maliyet değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, her iki dönemde de istatistiksel olarak anlamlı olmayan çok zayıf düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır (sırasıyla, $p>0,05$, $r=0,130$, %95 GA:-0,495–0,666; $p>0,05$, $r=0,062$, %95 GA=-0,544– 0,626).

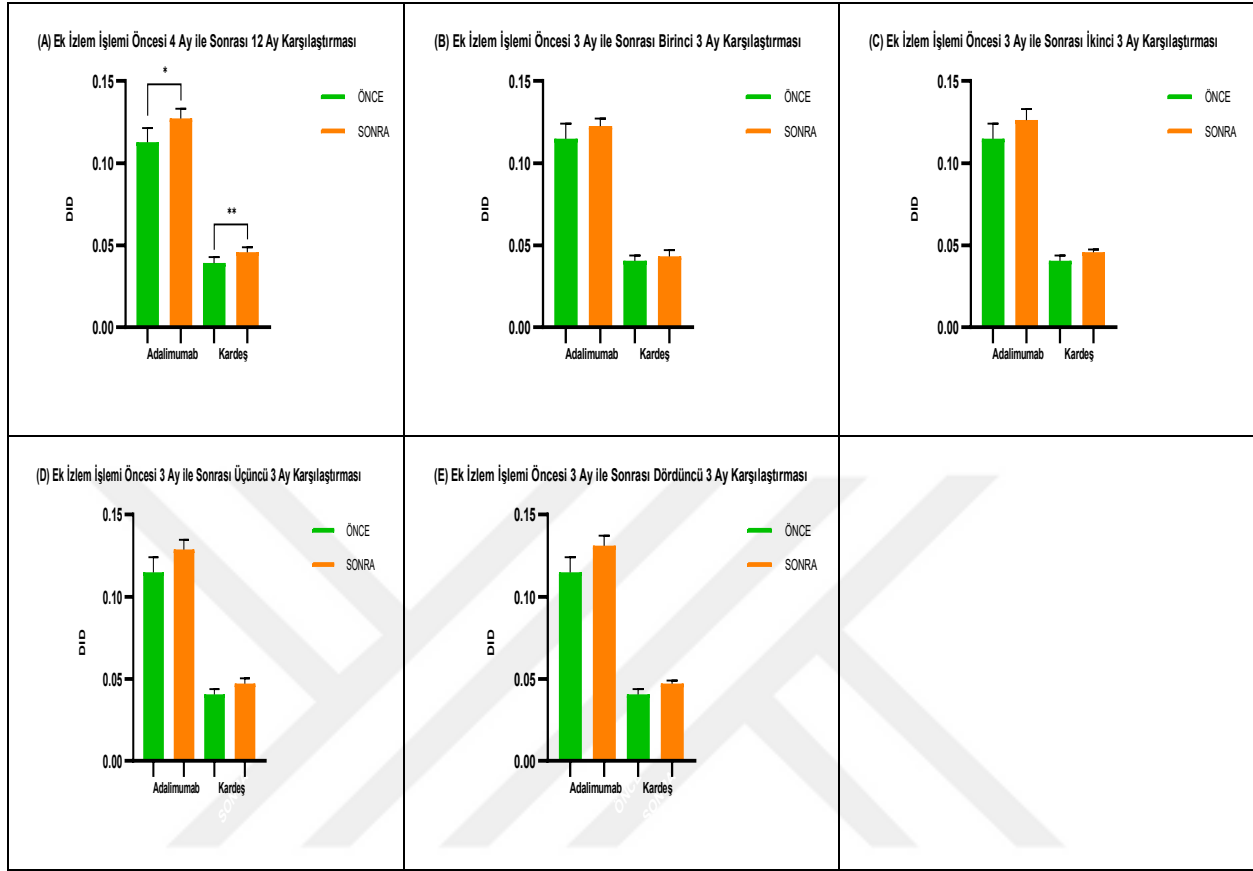
Adalimumab ile kardeşi golimumabın çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketim verileri DID düzeyinde EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre 5 farklı zaman dilimi özelinde yapılan karşılaştırmalarda hem adalimumab hem de kardeşinin tüketimindeki değişimin işlem öncesi 4 ay ve sonrası 12 ay arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış kaydettiği gösterildi ($p<0,05$), (Tablo 14, Şekil 10, Şekil 11).

Tablo 14. Adalimumabın ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ			Kardeş (Golimumab)		
	DID (Ort. $\pm$ SS)		P	DID (Ort. $\pm$ SS)		P
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası	
Ö-4 ay ile S-12 ay	0,11 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01	<0,05	0,04 $\pm$ 0,004	0,05 $\pm$ 0,003	<0,01
Ö-3 ay ile S-3 ay	0,11 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,01	>0,05	0,04 $\pm$ 0,003	0,04 $\pm$ 0,004	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	0,11 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01	>0,05	0,04 $\pm$ 0,003	0,05 $\pm$ 0,002	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	0,11 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01	>0,05	0,04 $\pm$ 0,003	0,05 $\pm$ 0,003	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	0,11 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01	>0,05	0,04 $\pm$ 0,003	0,05 $\pm$ 0,002	>0,05



Şekil 10. Adalimumab ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketimlerinin dağılımı.



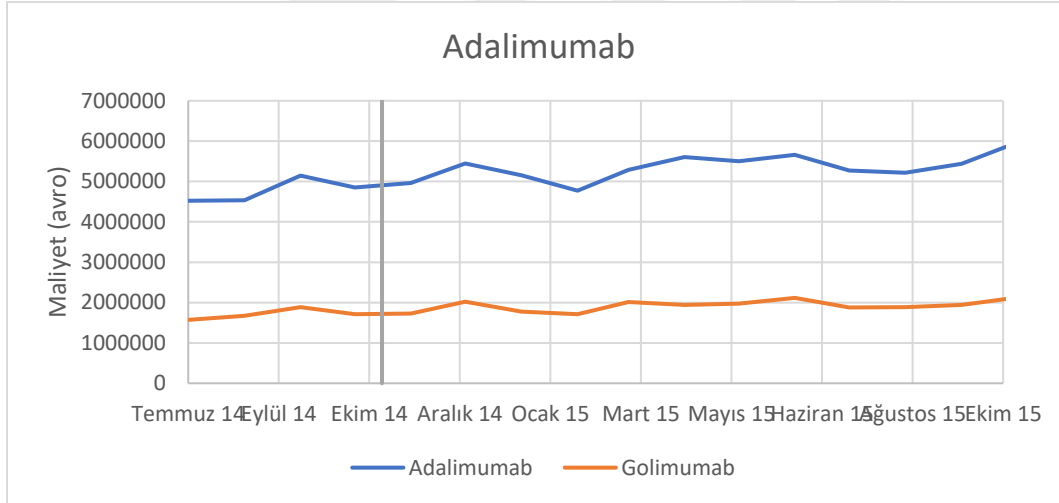
Şekil 11. Adalimumab ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması.

Adalimumabın ek izleme dahil edilmesi öncesi ve sonrası dönemlerdeki kendisi ile kardeş ilacının (golimumab) tüketim düzeyi değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, öncesi dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmayan çok güçlü düzeyde bir pozitif ilişki görüldü ($p>0,05$, $r=1,0$). Sonrası dönemde ise adalimumab ve kardeş ilacı arasında istatistiksel olarak anlamlı çok güçlü bir pozitif ilişki saptandı ($p<0,05$, $r=0,851$, %95 GA=0,541–0,957).

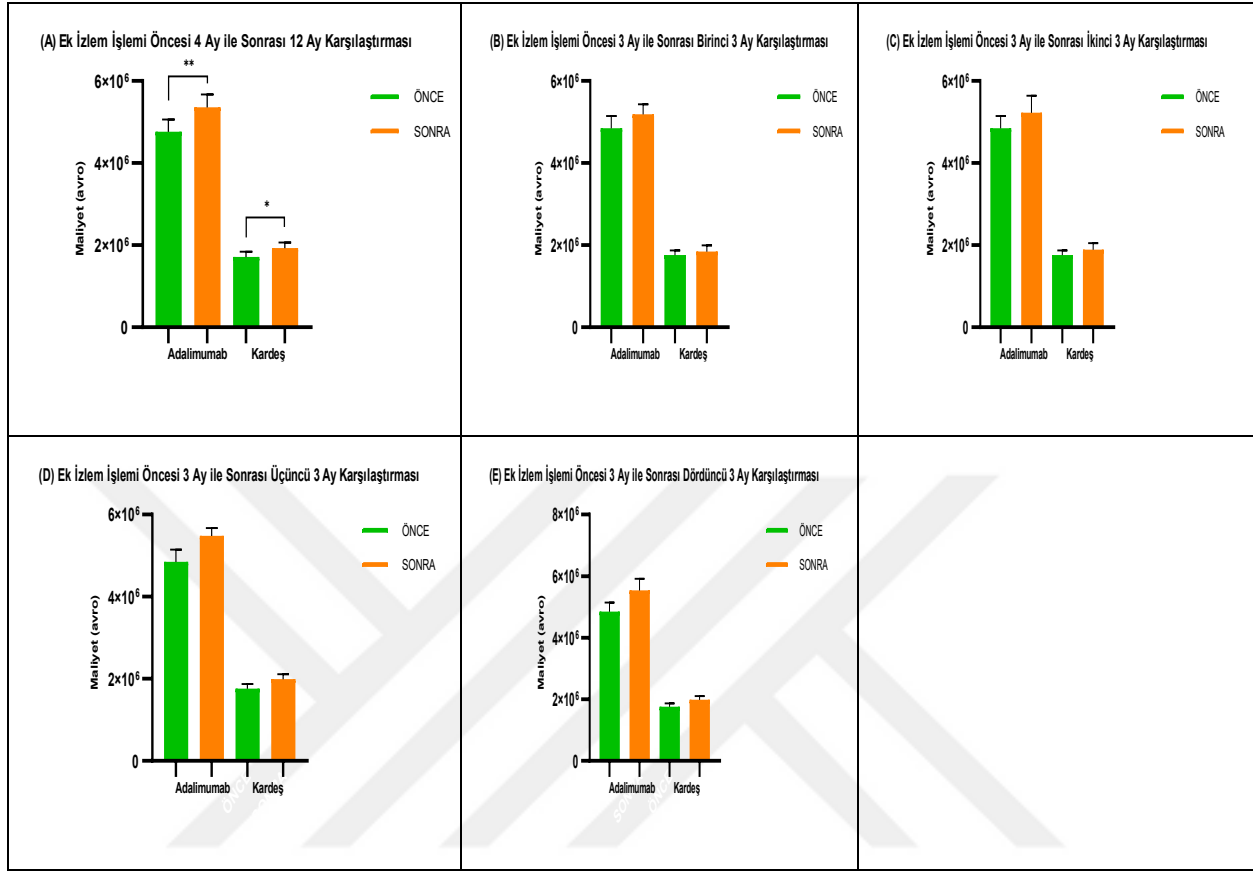
Adalimumab ile kardeşi golimumabın çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketimlerine ait avro cinsinden maliyet verileri EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre 5 farklı zaman dilimi özelinde yapılan karşılaştırmalarda hem adalimumab hem de kardeşinin tüketim maliyetlerindeki değişimin işlem öncesi 4 ay ve sonrası 12 ay arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış kaydettiği gösterildi ($p<0,05$), (Tablo 15, Şekil 12, Şekil 13).

Tablo 15. Adalimumabın ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (Adalimumab)			Kardeş (Golimumab)		
	Avro (Ort. ± SS)		p	Avro (Ort. ± SS)		p
	Öncesi	Sonrası		Öncesi	Sonrası	
Ö-4 ay ile S-12 ay	4.763.305 ± 295.173	5.356.208 ± 317.874	<0,01	1.709.856 ± 131.559	1.926.500 ± 137.367	<0,05
Ö-3 ay ile S-3 ay	4.843.389 ± 303.662	5.188.983 ± 244.215	>0,05	1.756.017 ± 114.792	1.842.181 ± 157.791	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	4.843.389 ± 303.662	5.223.263 ± 420.301	>0,05	1.756.017 ± 114.792	1.888.545 ± 160.372	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	4.843.389 ± 303.662	5.476.106 ± 196.151	>0,05	1.756.017 ± 114.792	1.991.881 ± 118.410	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	4.843.389 ± 303.662	5.536.483 ± 377.099	>0,05	1.756.017 ± 114.792	1.983.393 ± 122.687	>0,05



Şekil 12. Adalimumab ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı.



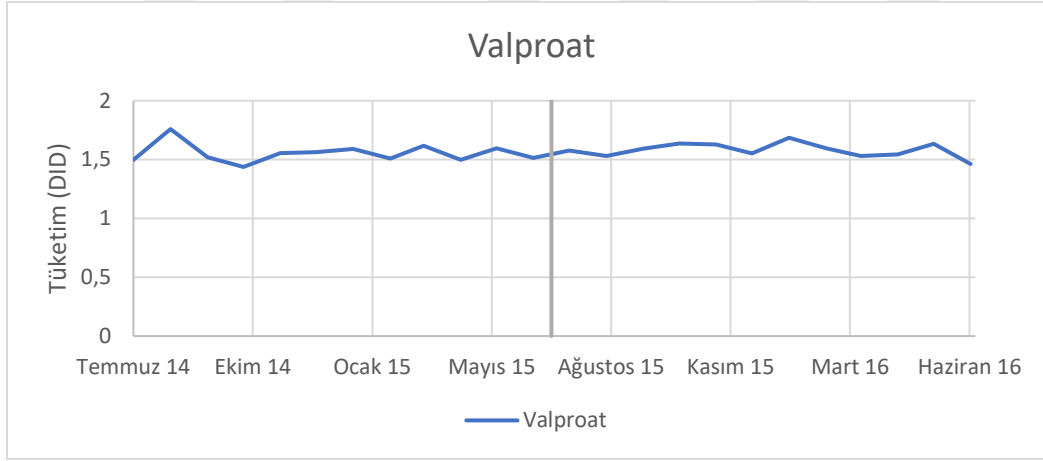
Şekil 13. Adalimumab ve kardeşinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

Adalimumabın ek izleme dahil edilmesi öncesi ve sonrası dönemlerdeki kendisi ile kardeş ilacının (golimumab) tüketim maliyet değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, öncesi dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmayan çok güçlü düzeyde bir pozitif ilişki görüldü ($p>0,05$, $r=1,0$). Sonrası dönemde ise adalimumab ve kardeş ilacı arasında istatistiksel olarak anlamlı çok güçlü bir pozitif ilişki saptandı ($p<0,05$, $r=0,903$, %95 GA=0,682–0,973).

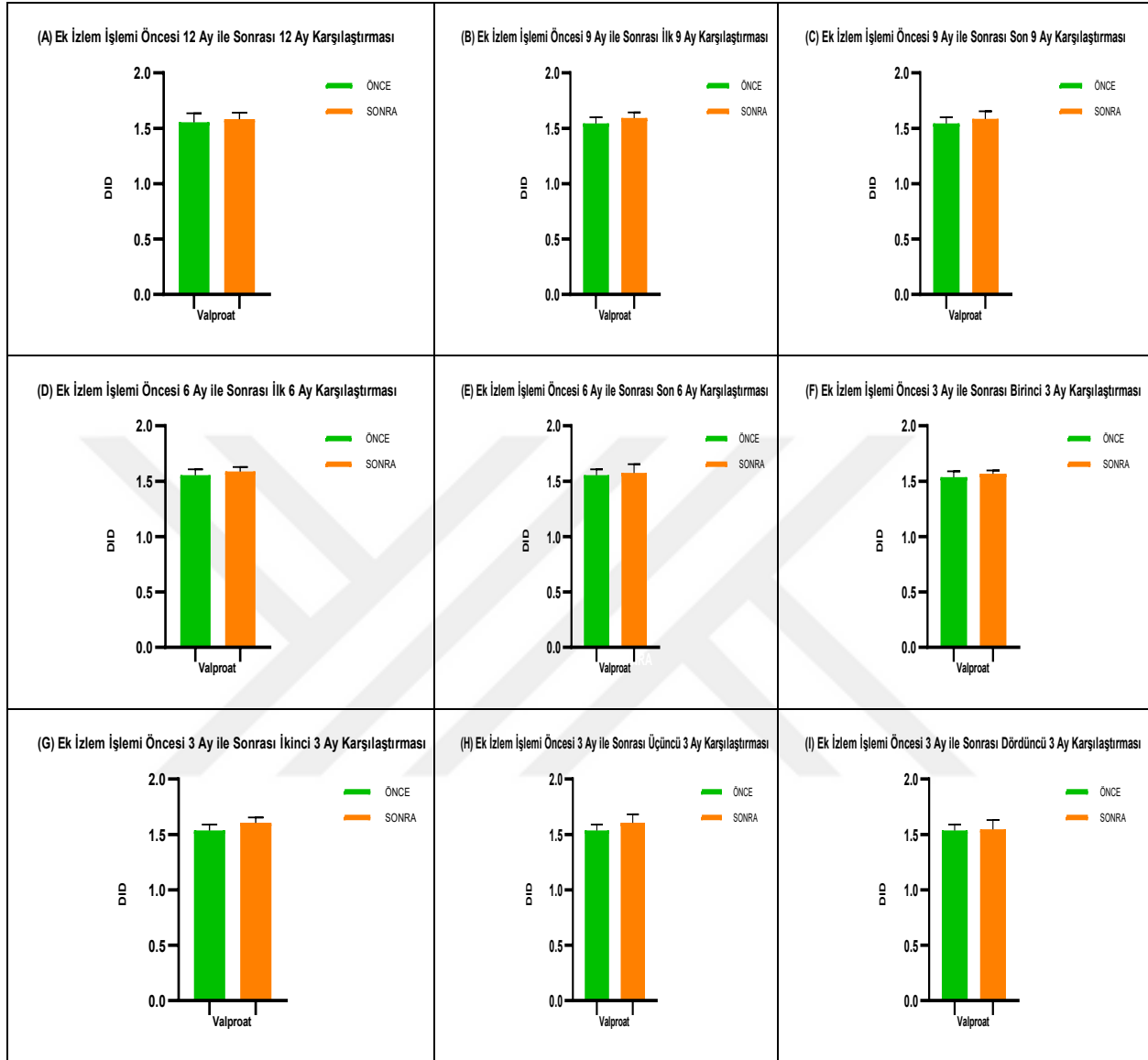
Valproatın çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketim verileri DID düzeyinde EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre tüm farklı zaman dilimleri özelinde yapılan karşılaştırmalarda valproatın tüketimindeki değişimlerin işlem öncesi ve sonrası arasında benzerlik gösterdiği saptandı ($p>0,05$), (Tablo 16, Şekil 14, Şekil 15).

Tablo 16. Valproatın EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (Valproat)		
	DID (Ort. $\pm$ SS)		p
	Öncesi	Sonrası	
Ö-9 ay ile S-12 ay (total)	1,6 $\pm$ 0,08	1,6 $\pm$ 0,06	>0,05
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	1,5 $\pm$ 0,06	1,6 $\pm$ 0,05	>0,05
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	1,5 $\pm$ 0,06	1,6 $\pm$ 0,07	>0,05
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	1,6 $\pm$ 0,05	1,6 $\pm$ 0,04	>0,05
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	1,6 $\pm$ 0,05	1,6 $\pm$ 0,08	>0,05
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	1,5 $\pm$ 0,05	1,6 $\pm$ 0,03	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	1,5 $\pm$ 0,05	1,6 $\pm$ 0,05	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	1,5 $\pm$ 0,05	1,6 $\pm$ 0,08	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	1,5 $\pm$ 0,05	1,5 $\pm$ 0,09	>0,05



Şekil 14. Valproatın EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketimlerinin dağılımı.

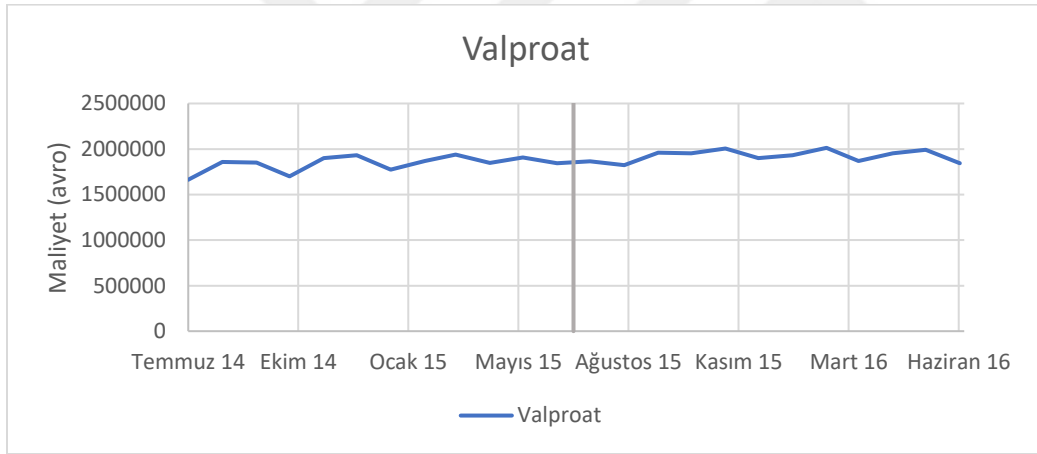


Şekil 15. Valproatın EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması.

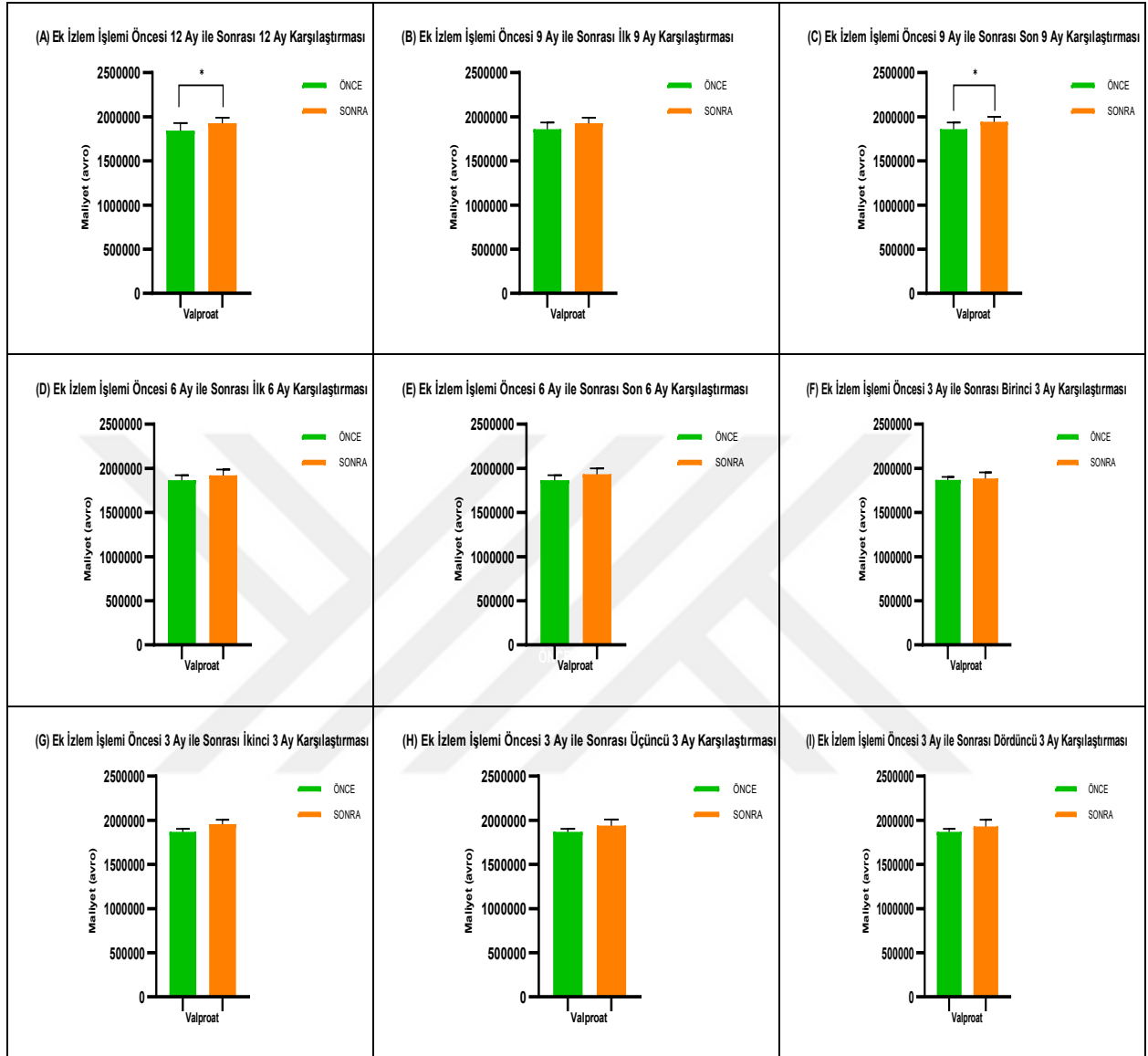
Valproatın çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketimine ait avro cinsinden maliyet verileri EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre tüm farklı zaman dilimleri özelinde yapılan karşılaştırmalarda valproatın 9 farklı zaman dilimi özelinde yapılan karşılaştırmalarda tüketim maliyetlerindeki değişimin işlem öncesi 9 ay ve sonrası 12 ay arasında ve işlem öncesi 9 ay ve sonrası 9 ay arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış kaydettiği gösterildi ($p < 0,05$), (Tablo 17, Şekil 16, Şekil 17).

Tablo 17. Valproatın EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (Valproat)		
	Avro (Ort. $\pm$ SS)		p
	Öncesi	Sonrası	
Ö-9 ay ile S-12 ay	1.840.424 $\pm$ 86.940	1.926.099 $\pm$ 64.247	<0,05
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	1.857.127 $\pm$ 78.053	1.925.215 $\pm$ 64.803	>0,05
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	1.857.127 $\pm$ 78.053	1.940.170 $\pm$ 59.580	<0,05
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	1.864.200 $\pm$ 56.727	1.918.722 $\pm$ 67.044	>0,05
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	1.864.200 $\pm$ 56.727	1.933.476 $\pm$ 66.748	>0,05
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	1.867.981 $\pm$ 35.549	1.883.885 $\pm$ 70.278	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	1.867.981 $\pm$ 35.549	1.953.559 $\pm$ 51.550	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	1.867.981 $\pm$ 35.549	1.938.201 $\pm$ 71.978	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	1.867.981 $\pm$ 35.549	1.928.751 $\pm$ 76.750	>0,05



Şekil 16. Valproatın EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı.

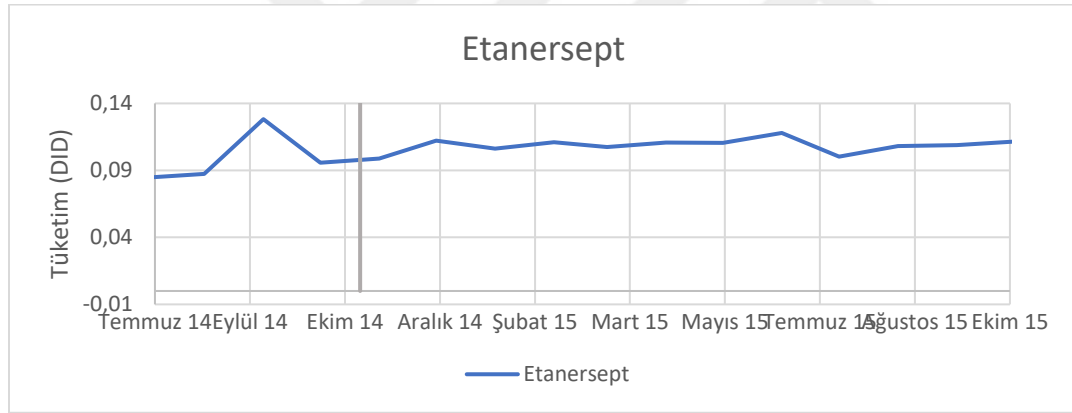


Şekil 17. Valproatın EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

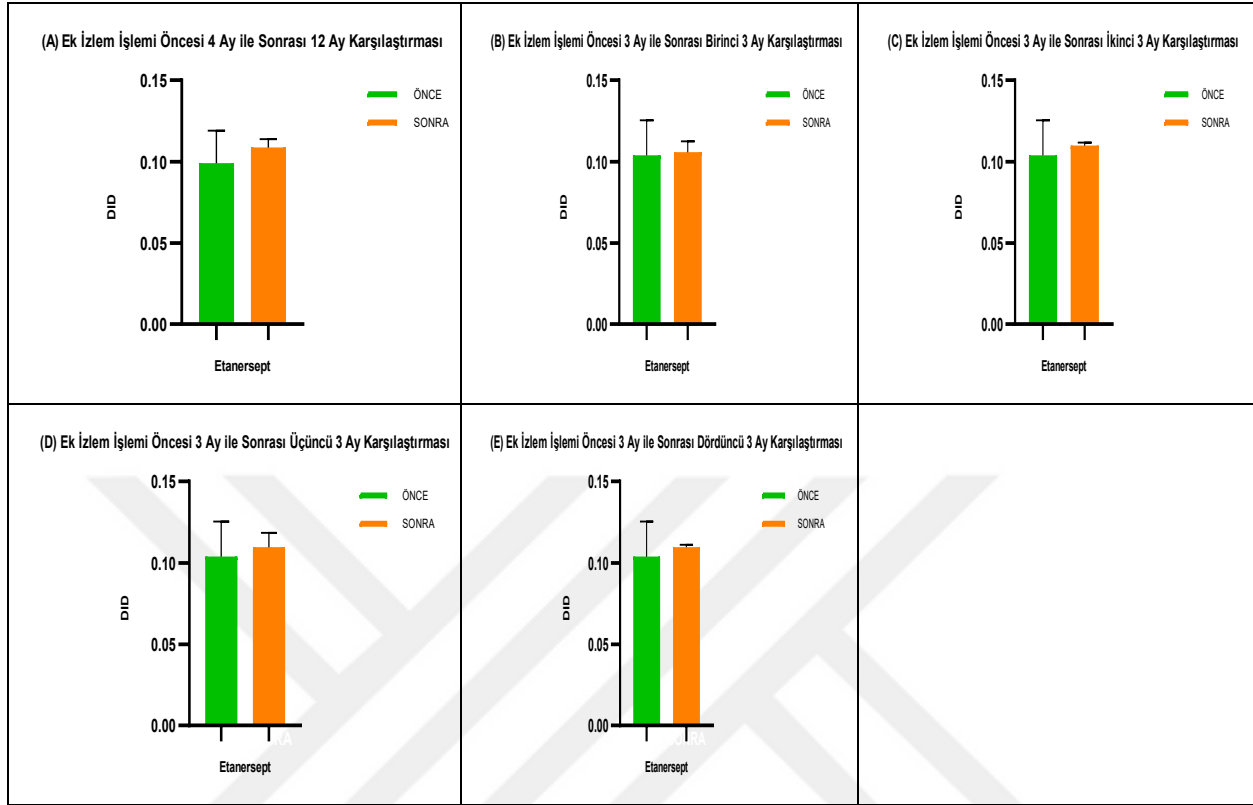
Etanerseptin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketim verileri DID düzeyinde EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre tüm farklı zaman dilimleri özelinde yapılan karşılaştırmalarda etanerseptin tüketimindeki değişimlerin işlem öncesi ve sonrası arasında benzerlik gösterdiği saptandı ($p > 0,05$), (Tablo 18, Şekil 18, Şekil 19).

Tablo 18. Etanerseptin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (Etanersept)		
	DID (Ort. $\pm$ SS)		p
	Öncesi	Sonrası	
Ö-4 ay ile S-12 ay	0,1 $\pm$ 0,02	0,1 $\pm$ 0,01	>0,05
Ö-3 ay ile S-3 ay	0,1 $\pm$ 0,02	0,1 $\pm$ 0,01	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	0,1 $\pm$ 0,02	0,1 $\pm$ 0,002	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	0,1 $\pm$ 0,02	0,1 $\pm$ 0,01	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	0,1 $\pm$ 0,02	0,1 $\pm$ 0,002	>0,05



Şekil 18. Etanerseptin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketimlerinin dağılımı.

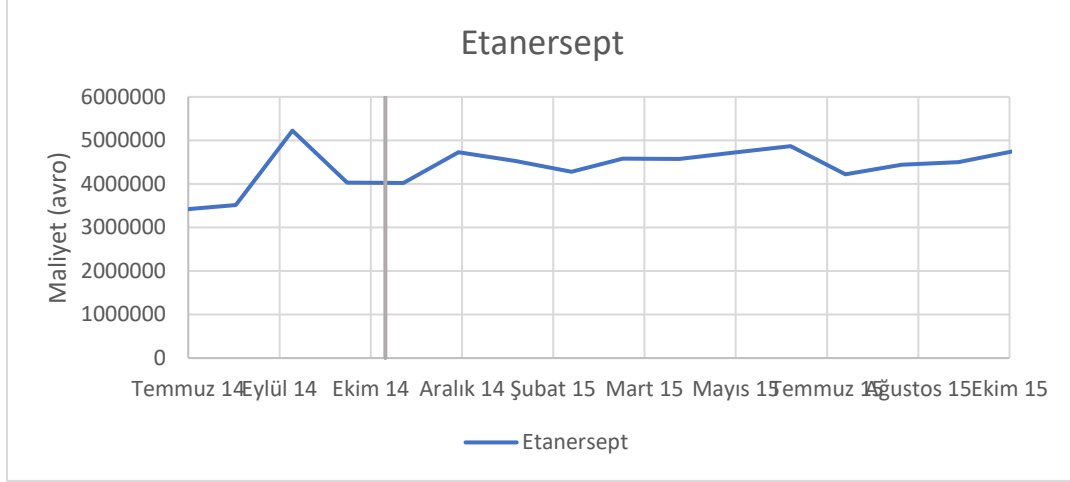


Şekil 19. Etanerseptin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması.

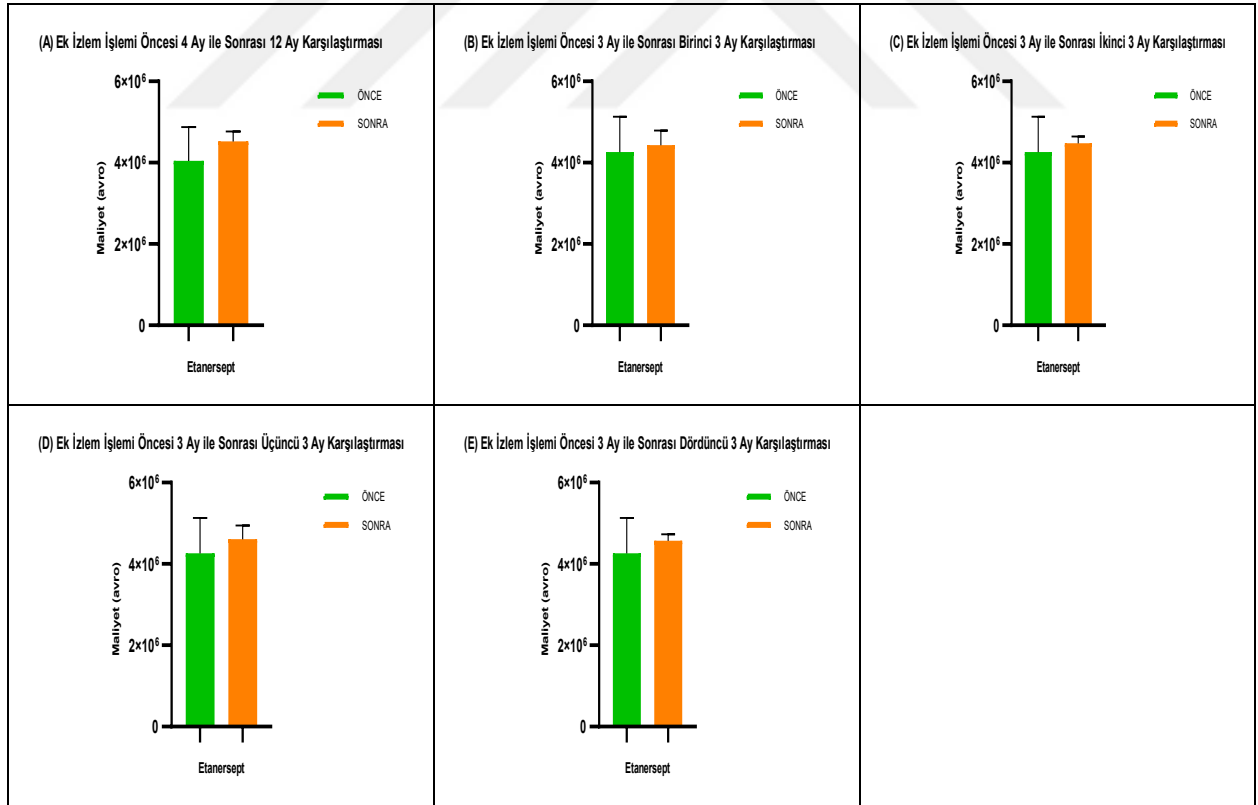
Etanerseptin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketimine ait avro cinsinden maliyet verileri EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre tüm farklı zaman dilimleri özelinde yapılan karşılaştırmalarda etanerseptin tüketim maliyetindeki değişimlerin işlem öncesi ve sonrası arasında benzerlik gösterdiği saptandı ($p>0,05$), (Tablo 19, Şekil 20, Şekil 21).

Tablo 19. Etanerseptin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (Etanersept)		
	Avro (Ort. ± SS)		p
	Öncesi	Öncesi	
Ö-4 ay ile S-12 ay	4.044.008 ± 833.210	4.519.052 ± 246.080	>0,05
Ö-3 ay ile S-3 ay	4.257.550 ± 876.217	4.427.454 ± 362.711	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	4.257.550 ± 876.217	4.478.075 ± 169.781	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	4.257.550 ± 876.217	4.605.624 ± 339.702	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	4.257.550 ± 876.217	4.565.055 ± 166.588	>0,05



Şekil 20. Etanerseptin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı.

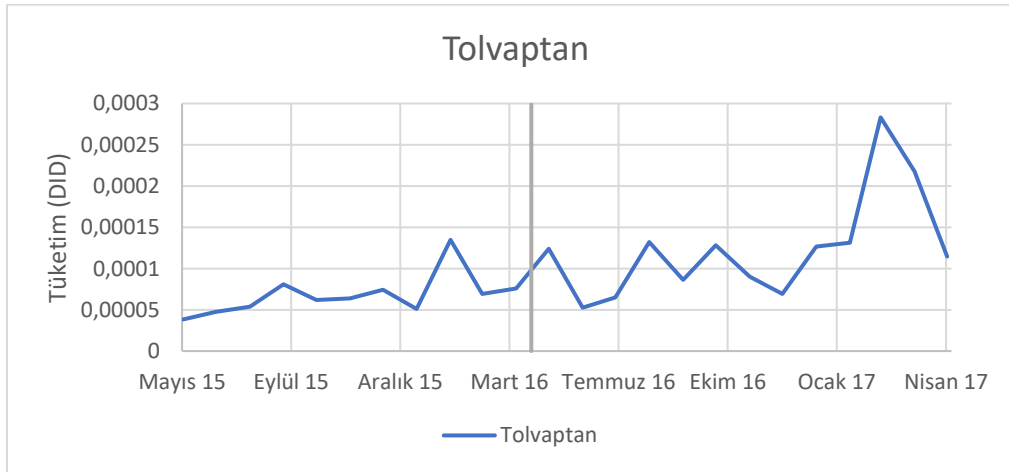


Şekil 21. Etanerseptin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

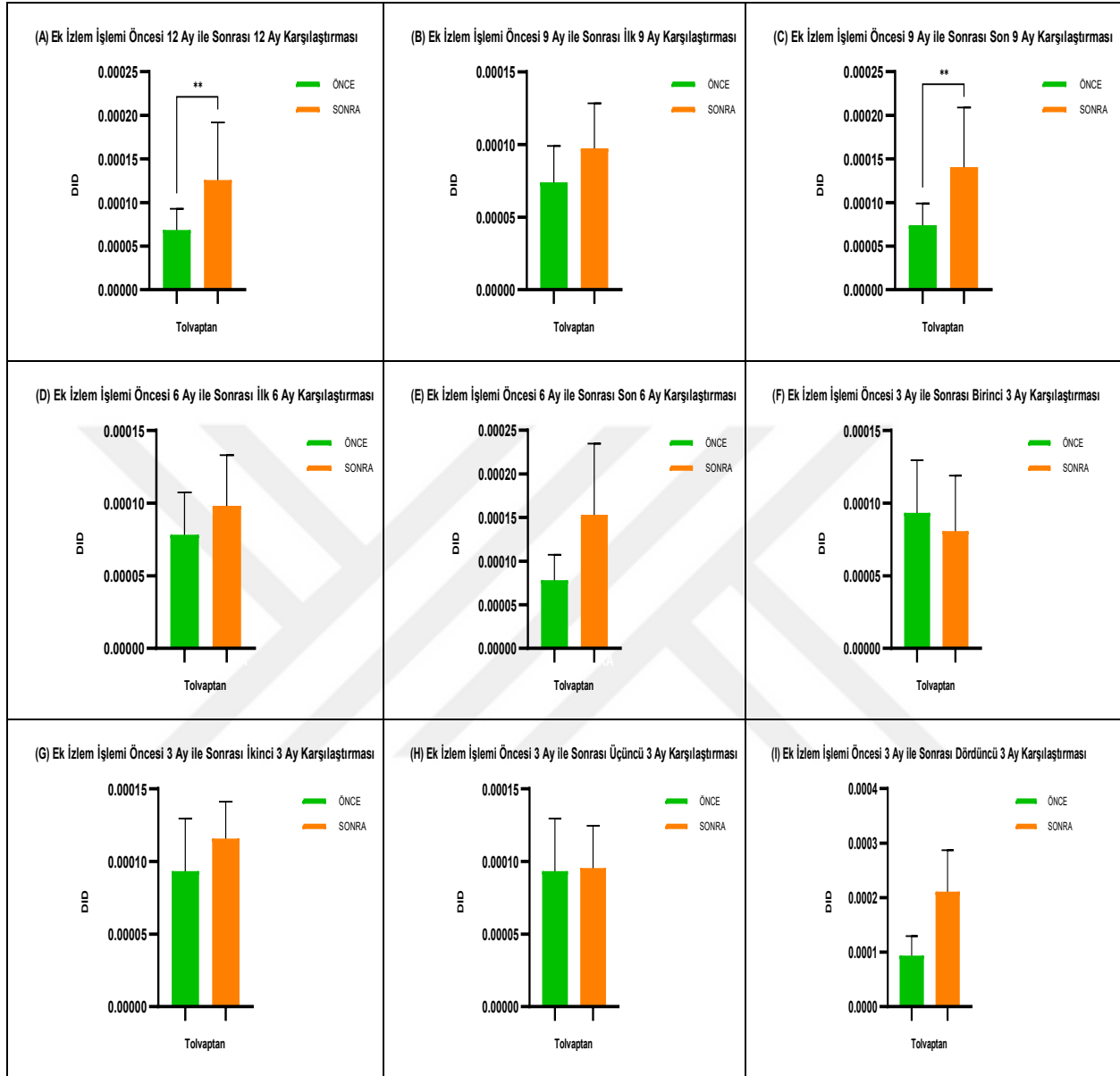
Tolvaptanın çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketim verileri DID düzeyinde EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre 9 farklı zaman dilimi özelinde yapılan karşılaştırmalarda tolvaptanın tüketimindeki değişimin iki farklı zaman kırılımında (“işlem öncesi 9 ay ile sonrasına ait 12 ay” ve “işlem öncesi 9 ay ile sonrasına ait son 9 ay” arasında) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış kaydettiği gösterildi ($p<0,05$), (Tablo 20, Şekil 22, Şekil 23).

Tablo 20. Tolvaptanın EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (Tolvaptan)		
	DID (Ort. $\pm$ SS)		p
	Öncesi	Sonrası	
Ö-9 ay ile S-12 ay	$(7\pm 2) \times 10^{-5}$	$(10\pm 7) \times 10^{-5}$	<0,01
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	$(7\pm 2) \times 10^{-5}$	$(10\pm 3) \times 10^{-5}$	>0,05
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	$(7\pm 2) \times 10^{-5}$	$(10\pm 7) \times 10^{-5}$	<0,01
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	$(8\pm 3) \times 10^{-5}$	$(10\pm 3) \times 10^{-5}$	>0,05
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	$(8\pm 3) \times 10^{-5}$	$(20\pm 8) \times 10^{-5}$	>0,05
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	$(9\pm 4) \times 10^{-5}$	$(8\pm 4) \times 10^{-5}$	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	$(9\pm 4) \times 10^{-5}$	$(10\pm 3) \times 10^{-5}$	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	$(9\pm 4) \times 10^{-5}$	$(10\pm 3) \times 10^{-5}$	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	$(9\pm 4) \times 10^{-5}$	$(20\pm 8) \times 10^{-5}$	>0,05



Şekil 22. Tolvaptanın EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin dağılımı.

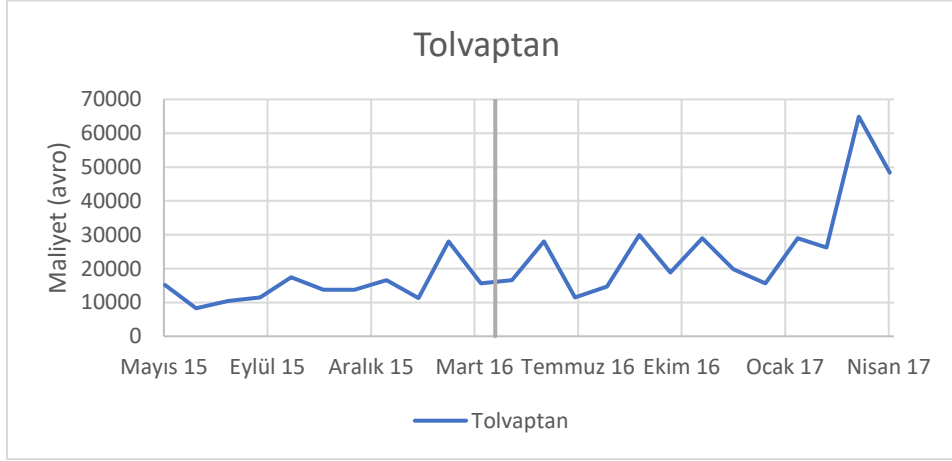


Şekil 23. Tolvaptanın EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması.

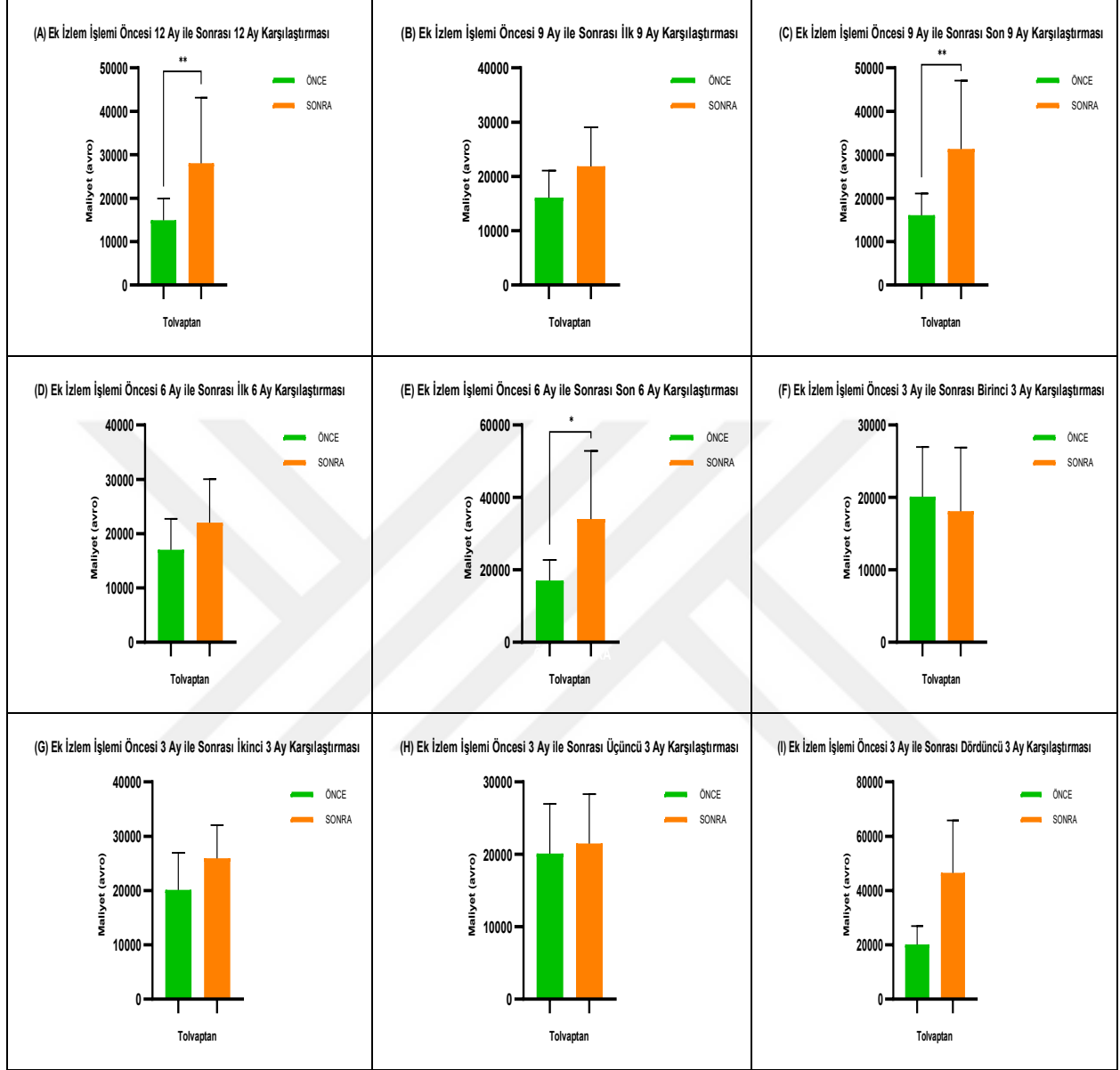
Tolvaptanın çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketimine ait avro cinsinden maliyet verileri EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre 9 farklı zaman dilimi özelinde yapılan karşılaştırmalarda tolvaptanın tüketim maliyetindeki değişimlerin iki farklı zaman kırılımında (“işlem öncesi 9 ay ile sonrasına ait 12 ay”, “işlem öncesi 9 ay ile sonrasına ait son 9 ay” ve “işlem öncesi 6 ay ile sonrasına ait son 6 ay” arasında) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış kaydettiği gösterildi ($p < 0,05$), (Tablo 21, Şekil 24, Şekil 25).

Tablo 21. Tolvaptanın EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (Tolvaptan)		
	Avro (Ort. $\pm$ SS)		p
	Öncesi	Sonrası	
Ö-9 ay ile S-12 ay	14.889 $\pm$ 5.002	27.997 $\pm$ 15.178	<0,01
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	16.084 $\pm$ 4.986	21.837 $\pm$ 7.204	>0,05
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	16.084 $\pm$ 4.986	31.296 $\pm$ 15.764	<0,01
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	16.992 $\pm$ 5.760	22.013 $\pm$ 8.015	>0,05
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	16.992 $\pm$ 5.760	33.981 $\pm$ 18.884	<0,05
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	20.078 $\pm$ 6.894	18.101 $\pm$ 8.784	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	20.078 $\pm$ 6.894	25.924 $\pm$ 6.128	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	20.078 $\pm$ 6.894	21.476 $\pm$ 6.831	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	20.078 $\pm$ 6.894	46.487 $\pm$ 19.383	>0,05



Şekil 24. Tolvaptanın EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı.

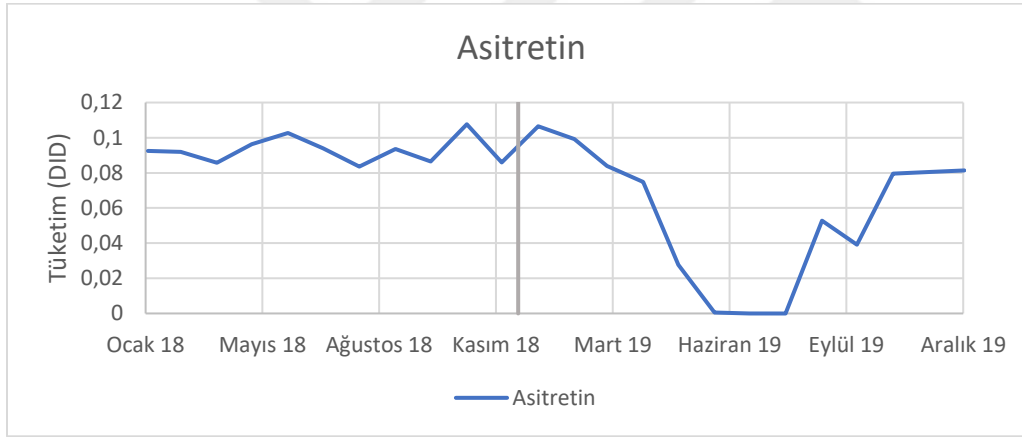


Şekil 25. Tolvaptanın EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

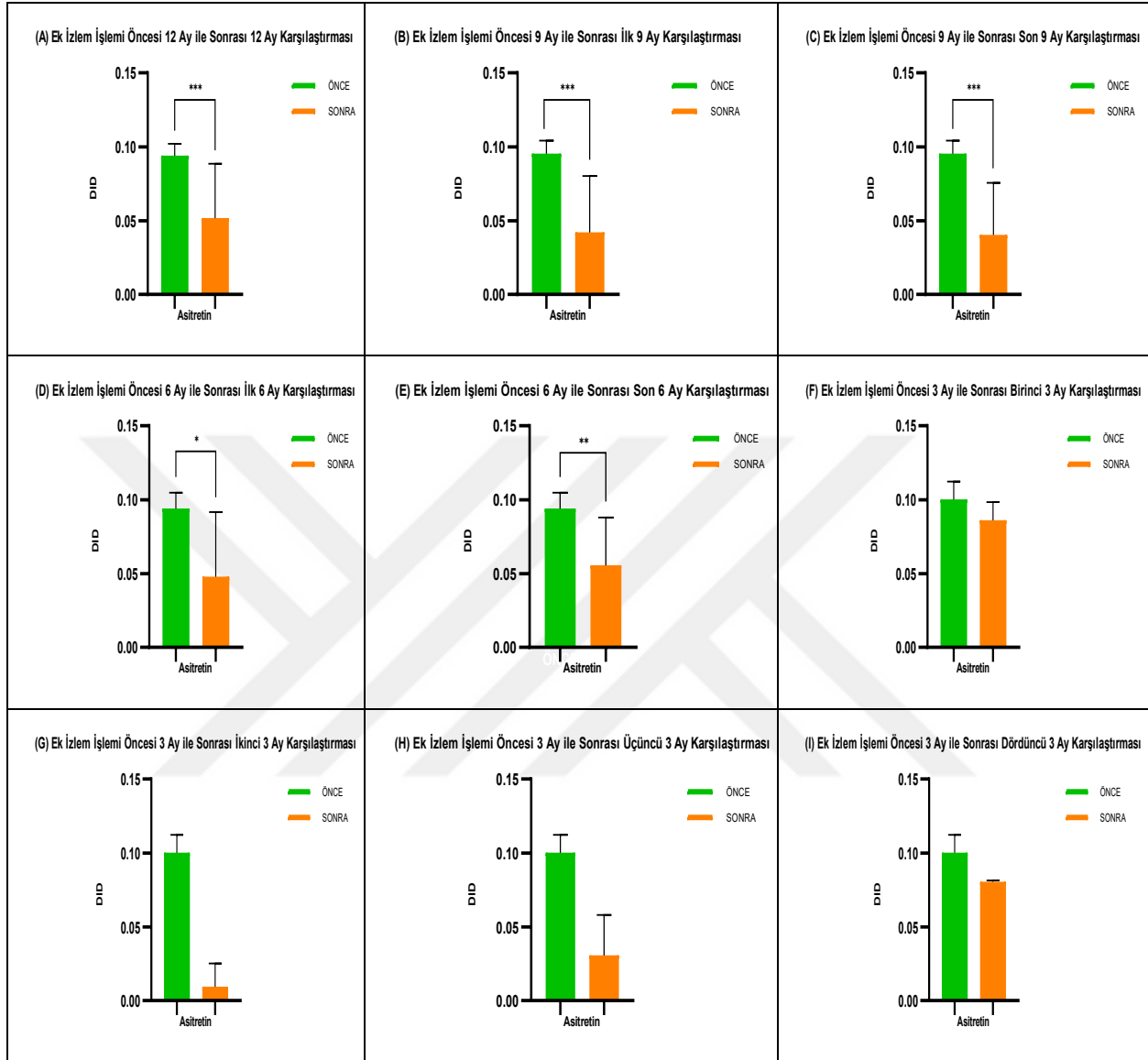
Asitretinin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketim verileri DID düzeyinde EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre 9 farklı zaman dilimi özelinde yapılan karşılaştırmalarda asitretinin tüketimindeki değişimin işlem öncesi 3 ay ile sonrası 3'er aylık dilimlerdeki karşılaştırmalar hariç diğer tüm alt zaman dilimi karşılaştırmalarında EKİTİ öncesine göre sonrası tüketimlerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma kaydettiği gösterildi ($p < 0,05$), (Tablo 22, Şekil 26, Şekil 27).

Tablo 22. Asitretinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (Asitretin)		
	DID (Ort. ± SS)		p
	Öncesi	Sonrası	
Ö-9 ay ile S-12 ay	0,09 ± 0,01	0,05 ± 0,04	<0,001
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	0,1 ± 0,01	0,04 ± 0,04	<0,001
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	0,1 ± 0,01	0,04 ± 0,04	<0,001
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	0,09 ± 0,01	0,05 ± 0,04	<0,05
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	0,09 ± 0,01	0,06 ± 0,03	<0,01
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	0,1 ± 0,01	0,09 ± 0,01	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	0,1 ± 0,01	0,01 ± 0,02	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	0,1 ± 0,01	0,03 ± 0,03	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	0,1 ± 0,01	0,08 ± 0,001	>0,05



Şekil 26. Asitretinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin dağılımı.

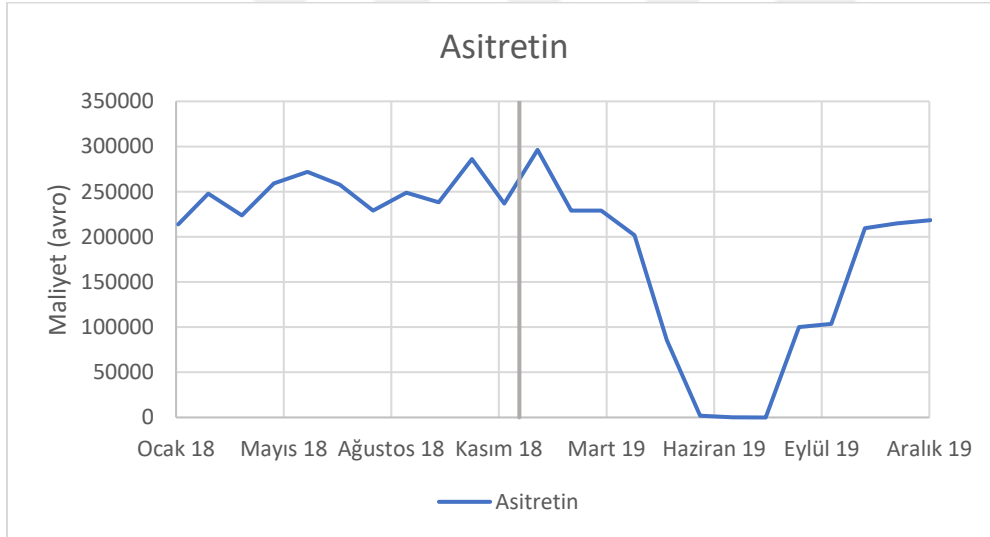


Şekil 27. Asitretinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması.

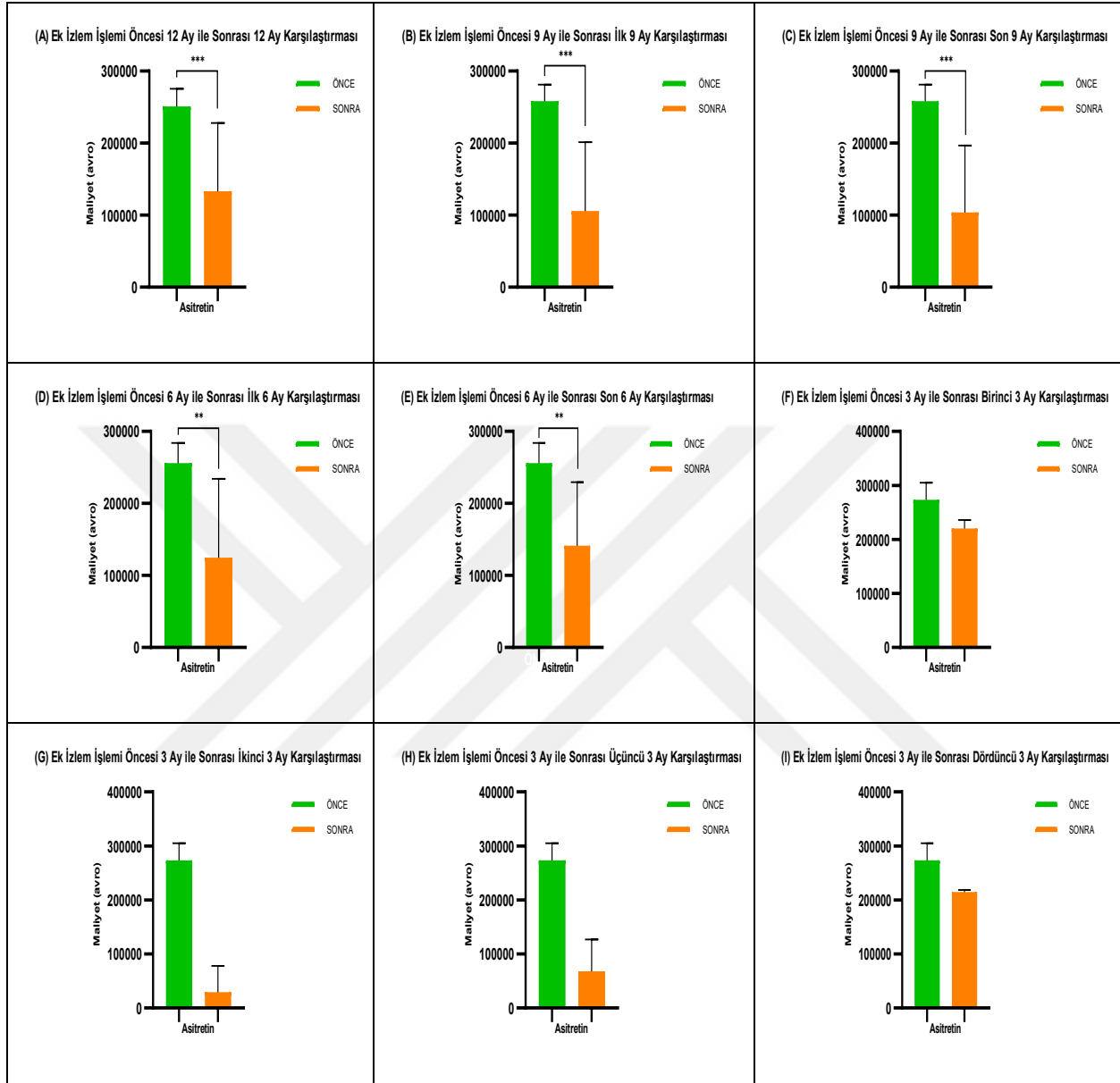
Asitretinin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketimine ait avro cinsinden maliyet verileri EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre 9 farklı zaman dilimi özelinde yapılan karşılaştırmalarda asitretinin tüketimindeki değişimin işlem öncesi 3 ay ile sonrası 3'er aylık dilimlerdeki karşılaştırmalar hariç diğer tüm alt zaman dilimi karşılaştırmalarında EKİTİ öncesine göre sonrası tüketim maliyetindeki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma kaydettiği gösterildi ($p < 0,05$), (Tablo 23, Şekil 28, Şekil 29).

Tablo 23. Asitretinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (Asitretin)		
	Avro (Ort. $\pm$ SS)		p
	Öncesi	Sonrası	
Ö-9 ay ile S-12 ay	250.757 $\pm$ 24.884	132.826 $\pm$ 95.297	<0,001
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	258.220 $\pm$ 22.912	105.681 $\pm$ 95.744	<0,01
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	258.220 $\pm$ 22.912	103.745 $\pm$ 92.839	<0,01
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	255.909 $\pm$ 28.209	124.582 $\pm$ 109.519	<0,01
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	255.909 $\pm$ 28.209	141.069 $\pm$ 88.441	<0,01
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	273.027 $\pm$ 31.843	220.066 $\pm$ 15.826	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	273.027 $\pm$ 31.843	29.098 $\pm$ 48.826	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	273.027 $\pm$ 31.843	67.881 $\pm$ 58.877	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	273.027 $\pm$ 31.843	214.258 $\pm$ 4.294	>0,05



Şekil 28. Asitretinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı.

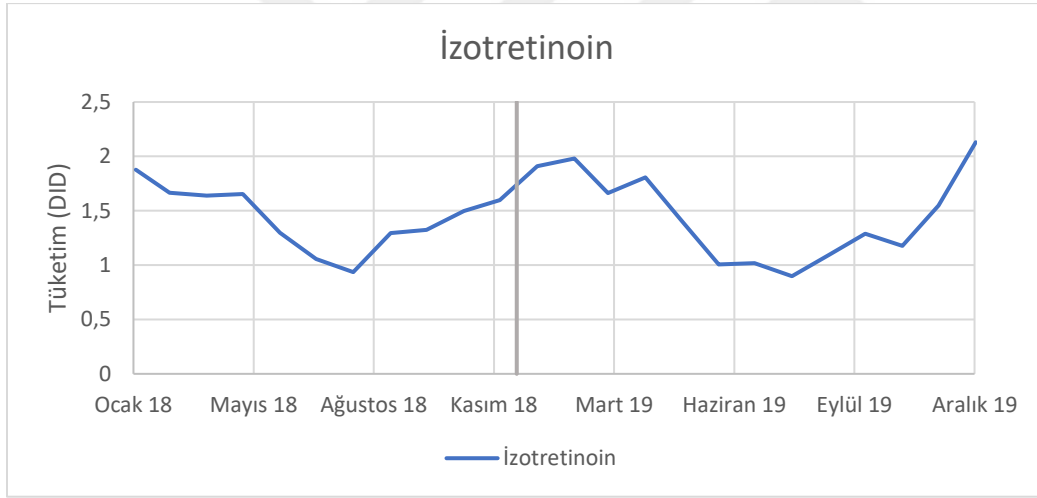


Şekil 29. Asitretinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

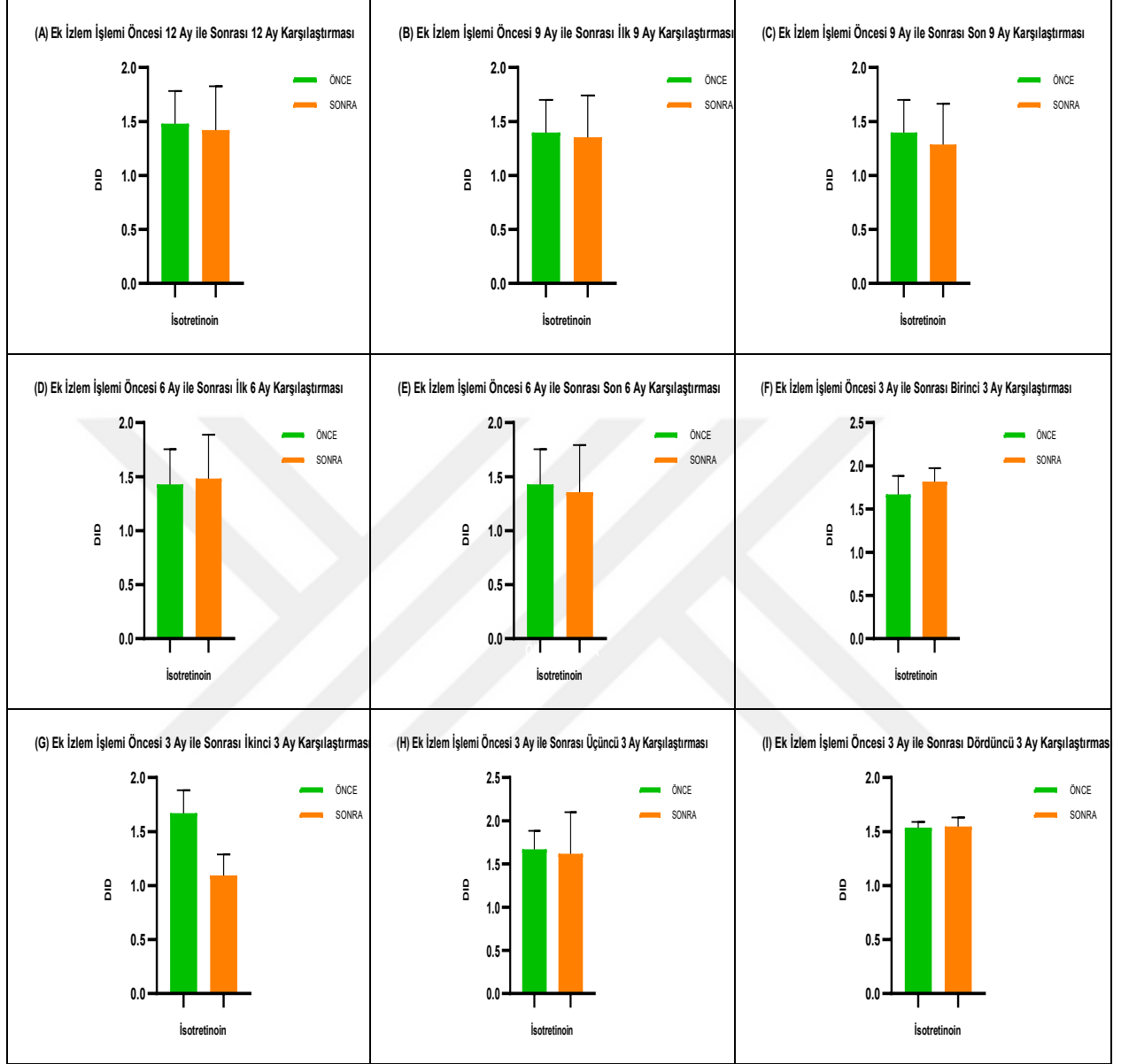
İzotretinoinin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketim verileri DID düzeyinde EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre tüm farklı zaman dilimleri özelinde yapılan karşılaştırmalarda izotretinoin tüketimindeki değişimlerin işlem öncesi ve sonrası arasında benzerlik gösterdiği saptandı ($p > 0,05$), (Tablo 24, Şekil 30, Şekil 31).

Tablo 24. İzotretinoinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (İzotretinoin)		
	DID (Ort. $\pm$ SS)		p
	Öncesi	Sonrası	
Ö-9 ay ile S-12 ay	1,5 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,4	>0,05
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	1,4 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,4	>0,05
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	1,4 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,4	>0,05
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	1,4 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,4	>0,05
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	1,4 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,4	>0,05
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	1,7 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	1,7 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,2	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	1,7 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,2	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	1,7 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,5	>0,05



Şekil 30. İzotretinoinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin dağılımı.

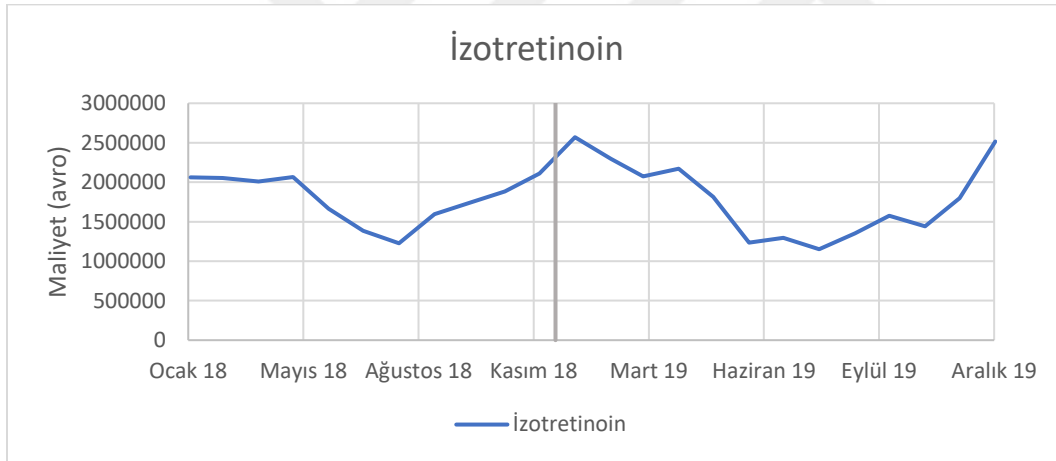


Şekil 31. İzotretinoinin EKİTİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması.

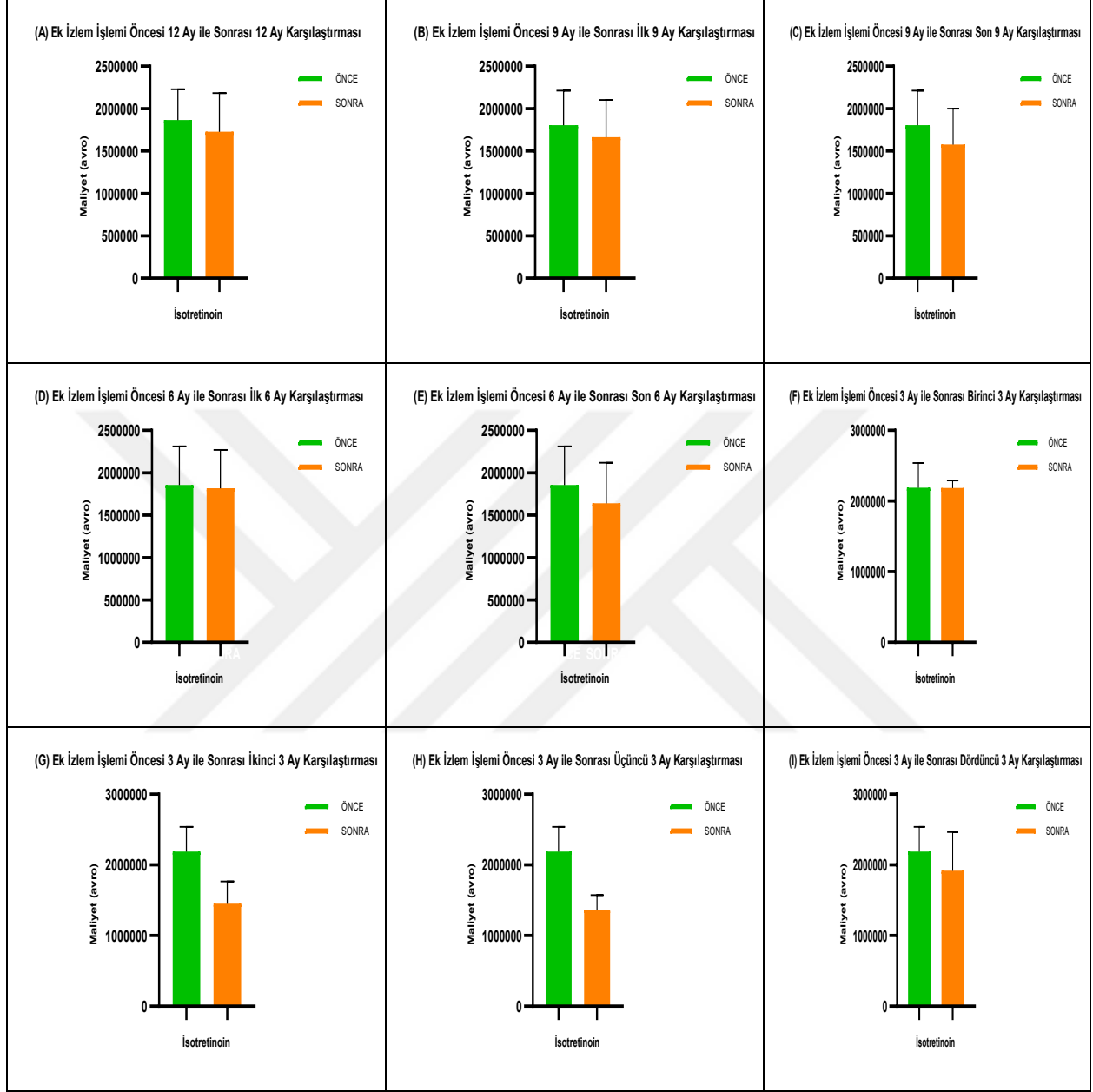
İzotretinoinin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketimine ait avro cinsinden maliyet verileri EKİTİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre tüm farklı zaman dilimleri özelinde yapılan karşılaştırmalarda izotretinoinin tüketim maliyetindeki değişimlerin işlem öncesi ve sonrası arasında benzerlik gösterdiği saptandı ($p>0,05$), (Tablo 25, Şekil 32, Şekil 33).

Tablo 25. İzotretinoinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

EKİTİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	EKİTİ (İzotretinoin)		
	Avro (Ort. ± SS)		p
	Öncesi	Sonrası	
Ö-9 ay ile S-12 ay	1.863.762 ± 364.106	1.727.195 ± 455.083	>0,05
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	1.804.381 ± 407.692	1.663.422 ± 438.236	>0,05
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	1.804.381 ± 407.692	1.575.755 ± 422.448	>0,05
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	1.853.916 ± 458.564	1.815.081 ± 454.404	>0,05
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	1.853.916 ± 458.564	1.639.309 ± 480.209	>0,05
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	2.187.443 ± 350.181	2.181.516 ± 111.296	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	2.187.443 ± 350.181	1.448.646 ± 317.801	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	2.187.443 ± 350.181	1.360.105 ± 212.114	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	2.187.443 ± 350.181	1.918.513 ± 314.984	>0,05



Şekil 32. İzotretinoinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı.

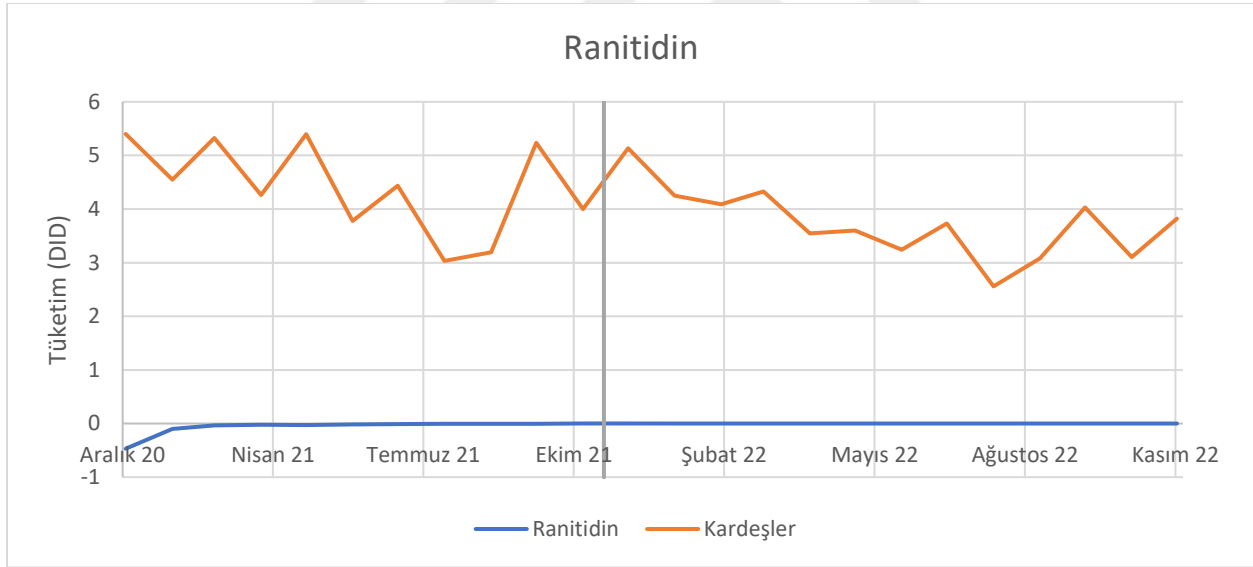


Şekil 33. İzotretinoinin EKİTİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

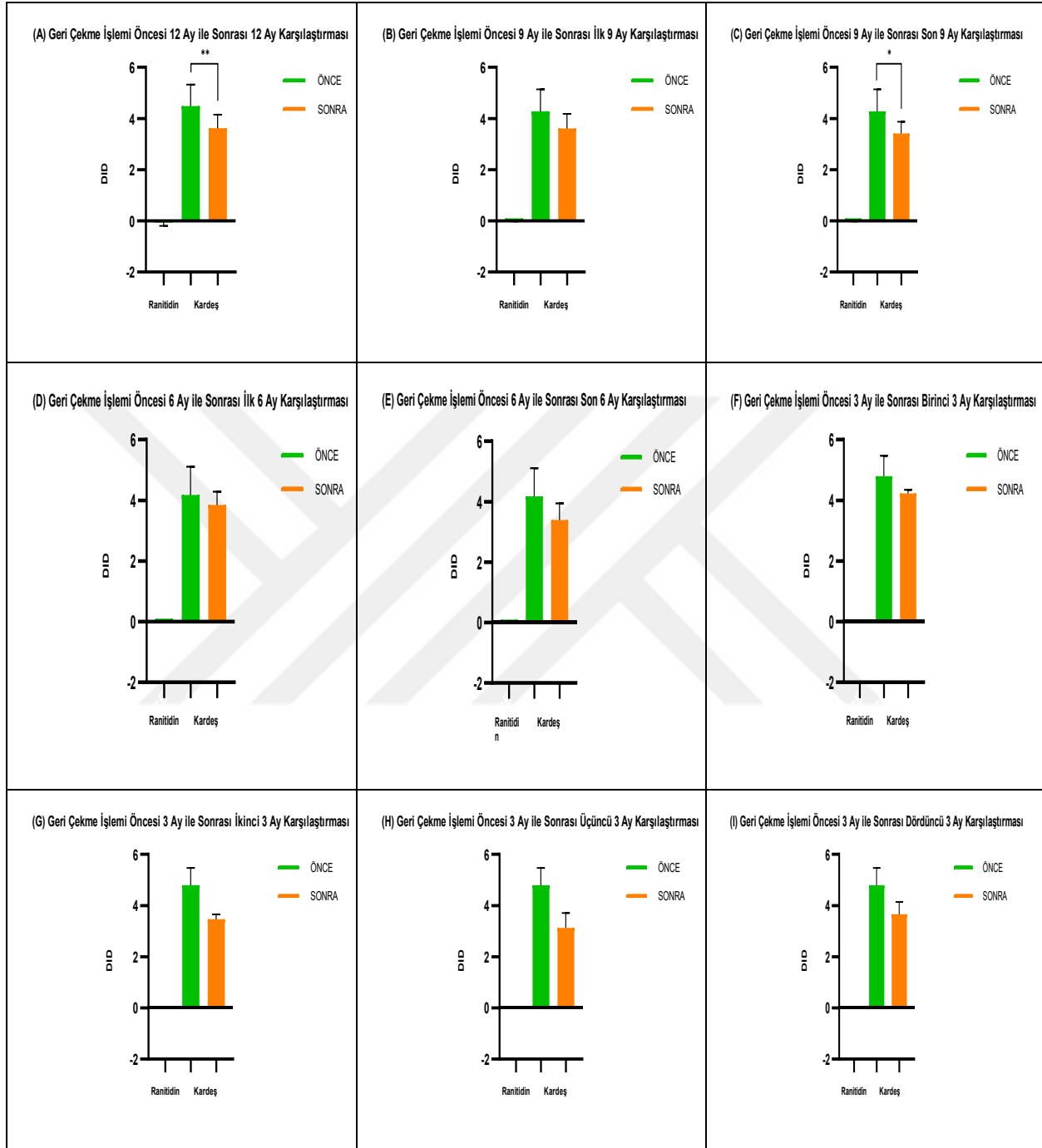
GÇİ’lerden ranitidinin kardeşleri olan famotidin ve nizatidinin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketim verileri DID düzeyinde GÇİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre 9 farklı zaman dilimi özelinde yapılan karşılaştırmalarda ranitidinin kardeşlerinin tüketimindeki değişimin iki farklı zaman kırılımında (“işlem öncesi ile sonrasına ait 12’şer ay”, “işlem öncesi 9 ay ile sonrasına ait son 9 ay” arasında) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma kaydettiği gösterildi ($p<0,05$), (Tablo 26, Şekil 34, Şekil 35).

Tablo 26. Ranitidinin GÇİ öncesi ve kardeşlerinin GÇİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin karşılaştırılması.

GÇİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	GÇİ (Ranitidin)	Kardeş İlaç (Famotidin, Nizatidin)		
	DID (Ort. ± SS)	DID (Ort. ± SS)		p
	Öncesi	Öncesi	Sonrası	
Ö-12 ay ile S-12 ay	-0,058 ± 0,13	4,5 ± 0,85	3,6 ± 0,54	<0,01
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	-0,014 ± 0,01	4,3 ± 0,86	3,6 ± 0,58	>0,05
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	-0,014 ± 0,01	4,3 ± 0,86	3,4 ± 0,46	<0,05
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	-0,0033 ± 0,0033	4,2 ± 0,94	3,8 ± 0,44	>0,05
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	-0,0033 ± 0,0033	4,2 ± 0,94	3,4 ± 0,56	>0,05
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	-0,0016 ± 0,00035	4,8 ± 0,68	4,2 ± 0,12	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	-0,0016 ± 0,00035	4,8 ± 0,68	3,5 ± 0,19	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	-0,0016 ± 0,00035	4,8 ± 0,68	3,1 ± 0,59	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	-0,0016 ± 0,00035	4,8 ± 0,68	3,7 ± 0,48	>0,05



Şekil 34. Ranitidinin GÇİ öncesi ve kardeşlerinin GÇİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin dağılımı.



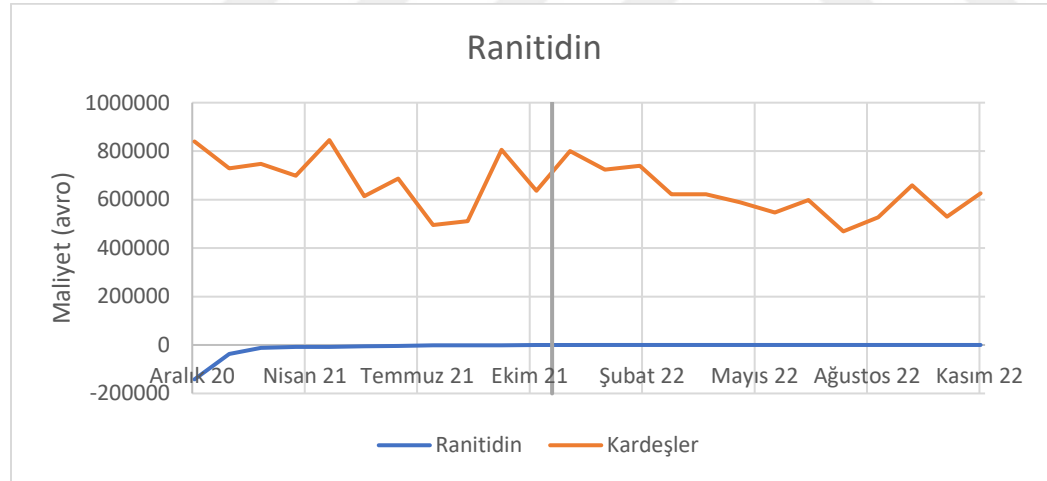
Şekil 35. Ranitidinin GÇİ öncesi ve kardeşlerinin GÇİ öncesi ve sonrası DID düzeyinde tüketim verilerinin farklı zaman dilimlerine göre karşılaştırılması.

Ranitidinin kardeşleri olan famotidin ve nizatidinin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde tüketimine ait avro cinsinden maliyet verileri GÇİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldı. Buna göre 9 farklı zaman dilimi özelinde yapılan karşılaştırmalarda ranitidinin kardeşlerinin tüketim maliyetindeki değişimin iki farklı zaman kırılımında (“işlem öncesi ile

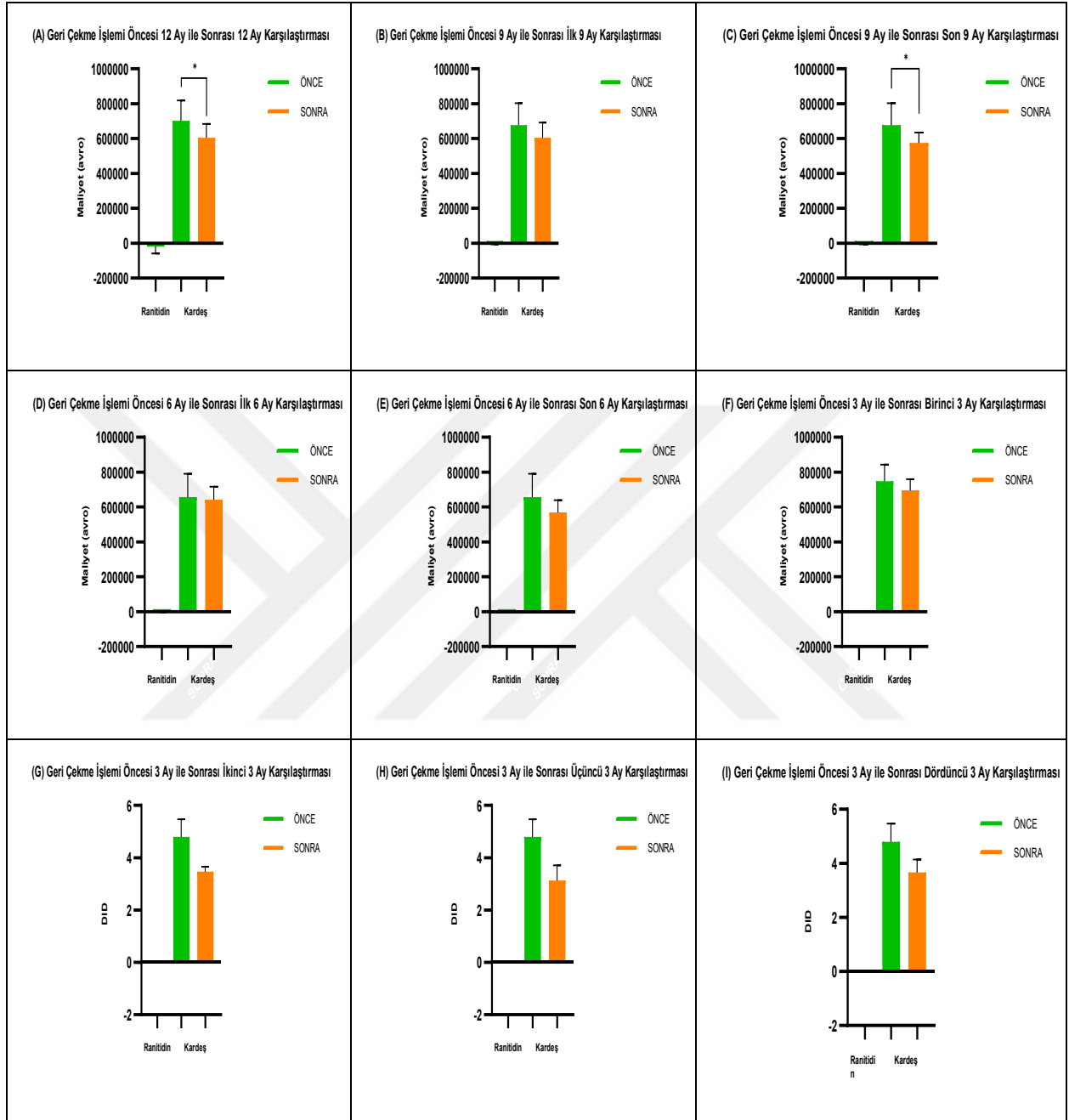
sonrasına ait 12’şer ay” ve “işlem öncesi 9 ay ile sonrasına ait son 9 ay” arasında) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma kaydettiği gösterildi ($p<0,05$), (Tablo 27, Şekil 36, Şekil 37).

Tablo 27. Ranitidinin GÇİ öncesi ve kardeşlerinin GÇİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

GÇİ işlemi öncesi (Ö) ile sonrası (S) dönemler arasında karşılaştırma	GÇİ (Ranitidin)	Kardeş İlaç (Famotidin, Nizatidin)		
	Avro (Ort. ± SS)	Avro (Ort. ± SS)		p
	Öncesi	Öncesi	Sonrası	
Ö-12 ay ile S-12 ay	-18.261 ± 40.191	700.803 ± 118.267	604.177 ± 79.973	<0,05
Ö-9 ay ile S-ilk 9 ay	-3.175 ± 3.226	677.117 ± 125.773	604.008 ± 87.552	>0,05
Ö-9 ay ile S-son 9 ay	-3.175 ± 3.226	677.117 ± 125.773	573.831 ± 60.215	<0,05
Ö-6 ay ile S-ilk 6 ay	-1.189 ± 1.138	655.885 ± 134.985	640.531 ± 76.134	>0,05
Ö-6 ay ile S-son 6 ay	-1.189 ± 1.138	655.885 ± 134.985	567.822 ± 71.429	>0,05
Ö-3 ay ile S-ilk 3 ay	-589 ± 147	747.174 ± 96.074	695.216 ± 64.005	>0,05
Ö-3 ay ile S-ikinci 3 ay	-589 ± 147	747.174 ± 96.074	585.847 ± 37.726	>0,05
Ö-3 ay ile S-üçüncü 3 ay	-589 ± 147	747.174 ± 96.074	530.961 ± 64.534	>0,05
Ö-3 ay ile S-dördüncü 3 ay	-589 ± 147	747.174 ± 96.074	604.683 ± 67.189	>0,05



Şekil 36. Ranitidinin GÇİ öncesi ve kardeşlerinin GÇİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyetlerinin dağılımı.



Şekil 37. Ranitidinin GÇİ öncesi ve kardeşlerinin GÇİ öncesi ve sonrası tüketimine ait avro cinsinden maliyet verilerinin karşılaştırılması.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

İlaç güvenliliğine ilişkin alınan tedbirler bir taraftan ilaçların daha güvenli kullanılmasına olanak sunarken diğer taraftan piyasa dengelerini değiştirme potansiyeli de barındırır. EKİTİ ve GÇİ vasfı kazanmış ilaçların temel nitelikleri belindi ve bunların ek izleme alınması veya geri çekilmesi işlemlerinin onların ve alternatiflerinin tüketim ve maliyetlerinde bir değişiklik meydana getirip getirmediği sorusuna bu çalışma ile cevap bulunmaya çalışıldı. Bu bakımdan çalışmada EKİTİ'lerin söz konusu listeye eklenmesi öncesi ve sonrasında, GÇİ'lerin ise geri çekme işlemi öncesi ve sonrasında kendileri ve endikasyon bakımından “kardeşleri” sayılabilecek yakın ilaç/ilaç gruplarının tüketim ve maliyet düzeylerinin değişme seyrine odaklanıldı ve söz konusu değişimlere ilişkin önemli tespitlerde bulunuldu. Bu değişimlerin ayrıntısında EKİTİ'ler ile GÇİ'ler arasında da bazı farklılıklar olduğu üstelik bunların antineoplastik ve immünomodülatörler, anti-infektifler, kardiyovasküler, hematopoetik sistem ve sindirim sistemi ilaçları gibi bazı kritik ilaç gruplarında daha belirgin olduğu yönünde çarpıcı sonuçlara ulaşıldı. Sağlık otoritelerince yapılan söz konusu güvenlik müdahalelerinin ilaç kullanımına yansımaları ortaya koyan bu tespitlerin taraflara önemli ipuçları sağlayabileceği öngörülmektedir.

Yeni ilaç geliştirme işlemi karşılanmamış farmakoterapi ihtiyaçlarına cevap verebilmek için bilimsel ve teknolojik gelişmelerin sunduğu olanaklar da kullanılarak yıllar içerisinde artarak devam etmektedir (Aydıncarhaliloğlu ve ark, 2024). Bu olumlu seyrinin yanı sıra yeni ilaçların EKİTİ ile daha yakından takip edilmesini ve proaktif bazı tedbirlere başvurulmasını gerektiren çeşitli güvenlik sorunları da bulunmaktadır. Bu doğrultuda dünya genelinde pek çok sağlık otoritesi yeni ilaçların EKİTİ ile izlenmesi gerektiği eğilimindedir (Buclin ve ark, 2012, Aizpurua-Arruti ve ark., 2024). Örneğin İspanya'da 2017 yılında yapılan bir çalışmada Avrupa'da ek izleme alınmış olan 316 EKİTİ incelenmiş ve %62,3'ünün yeni bir etkin madde içerdiği için ek izleme alınmış olduğu belirtilmiştir (Manso ve ark, 2019). Aynı ülkede 2017 ile 2019 yılları arasında EMA'nın yayımladığı ek izlem listesinde yer alan 181 EKİTİ'nin araştırıldığı başka bir çalışmada da 113 ilacın (%62,4) yeni bir etkin madde içerdiği ifade edilmiştir (Pacheco-López ve ark, 2021). Bu çalışmalara benzer olarak araştırmamızda da çalışma periyodunda TİTCK ve EMA'da ortak olarak ek izleme alınmış olan 83 EKİTİ incelenmiş ve bunların %60,2'sinin yeni bir etkin madde içerdiği için ruhsat alır almaz ek izlem listesine dahil edildiği tespit edilmiştir. EKİTİ'lerin çoğunun yeni ilaç olması, otoritelerin ek izlem altına alınma kriterlerinden birisi olan yeni bir aktif

maddenin ek izleme alınma koşulu (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014) ile ilişkilendirilebilir. Öte yandan ilaç pazarına EKİTİ uygulamasına maruz kalmadan girdiği halde potansiyel güvenlik sorunları nedeniyle “sonradan EKİTİ olan” ilaçların durumu güvenlik penceresinden başka bir bakış açısı sunmaktadır. Çalışmamızda “sonradan EKİTİ olan” ilaç gruplarının içerisinde en sık “antineoplastik ve immünomodülatör ilaçlar” (%45,4) ile karşılaşılması, diğer pek çok ilaca kıyasla bu ilaçların genel olarak daha çeşitli, ciddi ve sık AİR sorunlarına yol açan, nispeten daha riskli ilaçlar olma özellikleri ile örtüşmektedir (Aydıncarhaliloğlu ve ark, 2024).

İlgili mevzuata göre ek izlem listesine alınan ilaçlar 5 yıl süreyle ek izlemde kalmakta ve sonrasında gerekli görüldüğü takdirde ek izlemde kalmasına devam edilebilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014). Türkiye’de EKİTİ uygulaması henüz on yıllık bir zaman dilimi deneyimine sahip olup bir ilacın ilk EKİTİ işlemini takiben süre uzatımlarının ve periyotlarının ortalama ne olacağını kestirmek henüz güçtür. Bu çalışmaya benzer değerlendirmelerin literatürde artması, söz konusu sürelerin daha isabetli ne olması gerektiğinin öngörülmesine katkı sunabilir. Çalışma periyodumuzda 5 yıllık izlem süresinin üzerinde EKİTİ izlemi yapılabilen toplam 32 ilacın sadece üçünün izlemiden çıktığı, diğerlerinin ise (%90,7) 5 yıllık izlem süresi sonunda EKİTİ işlemlerinin tekrarlanmış olması ve bunların en sık “antineoplastik/immünomodülatör” ilaçlardan oluşması, söz konusu ilaçların ileriki güvenlik izlemleri hakkında fikir vermektedir ve bu ilaçların güvenliliği ile ilgili araştırmalara daha fazla odaklanılmasına işaret etmektedir. Tekrarlayan EKİTİ durumlarının “başlangıçta” ve “sonradan” EKİTİ olan ilaçlarda farklılık göstermesi (sırasıyla %59,3 ve %40,7), söz konusu periyodun zamanla bu iki grup ilacın güvenlik izleminde farklı yöntemlere başvurulabileceğine yönelik muhataplarına fikir verebilir.

İlaçların ruhsatlandırılması ve EKİTİ işlemi tarihleri ülkeler ve sağlık otoriteleri arasında bazı farklılıklar gösterebilir. EKİTİ’lerin %32,9’unun Türkiye’de EMA’ya göre daha geç tarihte ($8,6 \pm 49,7$ ay sonra) ek izlem listesine dahil edilmiş olması, ilgili ilaçların Türkiye’de EMA’ya göre daha geç ruhsat almış olması ve ilaçların ek izleme alınması kavramının Türkiye’de Avrupa’dan daha ileri bir tarihte (15 ay sonra) başlamış olması ile ilişkilendirilebilir. Öte yandan “sonradan EKİTİ” olan ilaçların ruhsat aldıktan sonra EKİTİ oluncaya kadar geçen ortalama sürelerinin de TİTCK ve EMA’da farklı olduğu (sırasıyla $5,6 \pm 7,1$ yıl ve $13,4 \pm 16,2$ yıl) görülmüştür. Bu durum yeni ilaçların yanı sıra eski ilaçların EKİTİ yapılma işlemlerinde de otoriteler arasındaki heterojeniteyi yansıtmaktadır. Bu tespitler ülke dinamikleriyle ilişkili olarak kısmen beklenmekle

birlikte ilaçların EKİTİ'ye alınmaya kadar geçen sürelerinin yerel farklılıkları da gözeterek daha ayrıntılı değerlendirmelerle ele alınmasının önemine dikkati çekmektedir.

İspanya'da 2017 yılında yapılan bir çalışmada ek izleme alınan ilaçlar arasında en fazla sırasıyla “antineoplastik/immünomodülatör ilaçlar” (%29,9) ve “sistemik anti-infektifler” (%16,2) gruplarının gözlendiği belirtilmiştir (Manso ve ark, 2019). Aynı ülkede 2017 ile 2019 yılları arasında yapılan başka bir çalışmada ise EKİTİ'lerin %60'tan fazlasının antineoplastik/immünomodülatör ilaçlar olduğu bildirilmiştir (Pacheco-López ve ark, 2021). Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da en sık karşılaşılan EKİTİ'ler sırasıyla antineoplastik/immünomodülatörler (%44,6) ve sistemik anti-infektifler (%12,1) idi. Bu durum söz konusu ilaç gruplarını sıklıkla reçeteleyen başta onkoloji, hematoloji, enfeksiyon hastalıkları branşlarında görev yapanlar olmak üzere ilgili hekimlerin ek izlemdeki ilaçlara dair daha fazla bilinçlendirilmesi gerektiğini ve ilave risk minimizasyon işlemlerinde öncelikle bu ilaç gruplarına odaklanması gerektiğini vurgulamaktadır.

Manso ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışmada EKİTİ'lerin yaklaşık beşte birinin yetim ilaç olduğu ve bunların yarısından fazlasının antineoplastik/immünomodülatörler olduğu, EKİTİ'lerin %20'sinin ise biyolojik ilaçlar olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da EKİTİ'lerin %21,6'sının yetim ilaç olduğu, buna karşın söz konusu ilaçlar içinde biyoteknolojik olanların sayısının diğer çalışmadakine kıyasla 2 katı daha fazla (%42,1) olduğu görülmüştür. Bu durum biyoteknolojik ilaçların nispeten yeni ilaçlar olması, bunların pazardaki sayılarının son yıllarda giderek artması ve bizim çalışmamızın verilerinin diğer çalışmadan 7 yıl sonrası verileri içermesiyle ilişkilendirilebilir. Biyoteknolojik ilaçların immünojenisite ve ekstrapolasyon güçlüklerinin bulunması, bu ilaçların AİR takibinin iyi yapılmasının ve ek izlem listesine alınmasının önemli gerekçeleri arasındadır (İskit ve ark., 2020). Biyoteknolojik ilaçlar EKİTİ'nin önde gelen ilaçları olmalarının yanı sıra bunların içinden yetim ilaç statüsünde olanlar yetim ilaçların gerektirdiği özel hassasiyetleri de barındırdıkları için EKİTİ bakımından çok daha kritik bir statüde değerlendirilmeyi hak eder. Gerek biyoteknolojiklerin sayılarının giderek artması gerekse yetim ilaçların arasında biyoteknolojiklerin çoğunlukta olması (%55,6) EKİTİ işlemlerinde biyoteknolojik menşeli yetim ilaçların önemini vurgular niteliktedir.

Tüketim verisi edinilebilen 8 EKİTİ'den beşinin (dakomitinib, imatinib, valproat, etanersept ve izotretinoin) tüketimlerinin EKİTİ işleminden sonra değişmediği görülmüştür. İlaçlardan üçünün

tüketimlerinin ise bu işlemten sonra adalimumab ve tolvaptanda artış, asitretinde düşüş yönünde anlamlı değişiklik gösterdiği ve bu seyrin ilaç maliyetlerine de benzer şekilde yansıdığı tespit edilmiştir. Tüketimi değişmemesine rağmen öncesine kıyasla EKİTİ'den sonra valproatin maliyetinin de artmış olduğu gözlenmiştir. Tüketimi EKİTİ dışında etkileyebilecek karıştırıcı başka unsurlar da göz önüne alındığında asitretin hariç diğer üç ilaçla ilgili değişimlerin EKİTİ ile ilişkilendirilme ihtimali zayıftır.

Adalimumab juvenil idiyopatik artrit (JİA), poliartiküler JİA, entezit ile ilişkili artrit, pediyatrik plak psöriyazisi, pediyatrik Crohn hastalığı ve pediyatrik üveit endikasyonlarında 2012 yılında Türkiye'de kullanıma girmiştir (Humira KÜB, 2018). FDA tarafından 2002 yılında ruhsat alan adalimumabın romatoid artrit (RA), JİA, psöriyatik artrit (PsA), ankilozan spondilit (AS), Crohn hastalığı, ülseratif kolit, plak psöriyazisi, hidradenitis suppurativa ve üveit olmak üzere dokuz endikasyonunun bulunduğu belirtilmiştir (Dou ve ark., 2024; FDA, 2002). İlk defa RA için 2002'de ruhsat aldıktan sonra PsA için Ocak 2005'te, AS için Temmuz 2006'da, psöriyazis için Ocak 2008'de ruhsat alarak endikasyonu genişlemiştir (Bonafede ve ark., 2012). Parenteral uygulanan bu ilaç genel olarak klinikte endike olduğu hastalıkların tedavisinde deneyimli uzman hekimlerin gözetiminde kullanılır. Kullanımını kolaylaştırmak için hekimler tarafından enjeksiyon tekniği konusunda hasta eğitildikten sonra hekimi uygun bulursa, hekim takibi ile enjeksiyonlarını hastalar kendileri de yapabilmektedir. Enjeksiyon sıklığı iki haftada bir olup hastanın yaşına, kilosuna ve uygun endikasyona göre doz ayarlaması hekim tarafından yapılmaktadır (Humira KÜB, 2018).

Golimumabın klinik farmakolojisi ile ilgili bilgiler genel olarak adalimumab ile benzer olmakla birlikte aksiyel spondiloartrit endikasyonu olması konusunda farklılık göstermektedir (Simponi KÜB, 2024).

Etanersept RA, JİA, PsA, aksiyel spondiloartrit, AS, non-radyografik aksiyel spondiloartrit, plak psöriyazisi ve pediyatrik plak psöriyazisi endikasyonlarında 2003 yılında Türkiye'de kullanıma girmiştir (Enbrel KÜB, 2013). FDA tarafından 1998 yılında ruhsat alan etanerseptin RA, AS, PsA veya plak psöriyazisi ve JİA veya pediyatrik plak psöriyazisinde endikasyonu olduğu belirtilmiştir (Scott, 2014, Dou ve ark., 2024). İlk olarak RA için Kasım 1998'de ruhsat aldıktan sonra PsA için Ocak 2002'de, AS için Temmuz 2003'te, psöriyazis için Nisan 2004'te ruhsat alarak endikasyonu genişlemiştir (Bonafede ve ark., 2012). Parenteral uygulanan bu ilaç da genel olarak endike olduğu

hastalıkların tedavisinde deneyimli uzman hekimlerin gözetiminde kullanılır. Önerilen doz uzman hekim kontrolünde olup çoğunlukla haftada bir defa 50 mg ya da haftada iki defa 25 mg'dır (Enbrel KÜB, 2013).

Çin'de 2004-2023 yılları arasındaki verilerin araştırıldığı bir çalışmada psöriyazis tedavisinde etkili olan adalimumab ve etanersept karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada adalimumab ile ilgili AO raporlarının son beş yılda belirgin şekilde arttığı fakat etanersept ile ilgili AO raporlarının azaldığının görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada 2022 yılında 97,2 milyar dolarlık satışla adalimumab hem psöriyazis tedavisinde hem de küresel ilaç pazarında güçlü bulunurken etanerseptin de 41,2 milyar dolarlık satışla pazarda etkili diğer bir ürün olduğu belirtilmiştir. Ayrıca adalimumabın genelde 2 haftada bir olan enjeksiyon sıklığının haftada bir olan etanerseptte göre kullanımında hastalar tarafından daha fazla tercih edilmiş olabileceğine değinilmiş ve tüm belirtilen durumların adalimumabın satışlarını arttırdığı, etanerseptinkini ise azalttığı belirtilmiştir. (Dou ve ark., 2024). Bu çalışmadakine benzer şekilde bizim çalışmamızda da adalimumabın çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde DID'lerinin ve tüketimlerine ait avro cinsinden maliyet verilerinin EKİTİ işlemi sonrasında öncesine göre anlamlı derecede artmıştı. Literatürde Çin'de adalimumab tüketimi ile ilgili yıllar içerisindeki artış tespiti ile birlikte değerlendirildiğinde bizim EKİTİ sonrasında gözlemlediğimiz tüketim ve maliyet artışının EKİTİ işlemi kaynaklı olmaktan ziyade ilacın kendisi özelinde devam etmekte olan tüketim artış trendi ile ilişkilendirilebilir. Etanerseptte ise bizim çalışmamızda DID ve tüketimde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş olması, Çin'de yapılmış yukarıdaki çalışma bulguları göz önüne alınırsa henüz tüketime yansıyacak ölçüde gerileme kapasitesine Türkiye'de erişemediğini düşündürmektedir. Bu durum ülkeler arasında ilaçların farklı satış ve reçetelendirme performansı sergileyebildiğini düşündürmektedir.

Amerika'da 2004-2010 yılları arasındaki ilaç maliyet verilerini inceleyen bir çalışmada etanersept, adalimumab ve infliksimabın RA, psöriyazis, PsA ve AS gibi immün ilişkili inflamatuvar hastalıkların tedavisinde hasta başına maliyetin tüm aynı endikasyonlarda etanerseptte göre adalimumab için %19 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Bonafede ve ark., 2012). Amerika'da Medicare'in 2016 ile 2019 yılları arasındaki verileri ile yapılan bir başka çalışmada da adalimumabın dağıtımının 2016'da 1,11 milyondan 2017'de 1,18 milyona, 2018'de 1,29 milyona ve 2019'da 1,41 milyona yükseldiği bildirilmiştir. Bu çalışmada birim başına ortalama liste

fiyatının ise sırasıyla 2.121 dolardan 2.343 dolara, 2.530 dolardan 2.641 dolara yükseldiği bildirilmiştir (Lee ve ark., 2021). Amerika’da 2007-2019 yılları arasında TNF (Tümör Nekroz Faktörü) inhibitörlerinin satışları ile ilgili yapılan bir çalışmada golimumabın 2010-2019 yılları arasında net liste fiyatının yıllık %103 arttığı bildirilmiştir (San-Juan Rodrigues, 2021). Bizim çalışmamızda da adalimumab ile kardeşi golimumabın çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde DID’lerinin ve tüketimlerine ait avro cinsinden maliyet verilerinin EKİTİ işlemi sonrasında, öncesine göre anlamlı derecede artmış olduğu görülmüştür. Söz konusu bu artış trendinin hem adalimumab hem de kardeşi golimumab için gözlenmiş olması EKİTİ’nin bunların güçlü tesirini değiştirebilecek / üzerine çıkıp kendisini hissettirecek güçte bir değişime sebebiyet veremediğini düşündürmektedir. EKİTİ’nin etkisini gölgeleyebilecek güçteki maliyet ve tüketim artışlarının yıllar içerisinde gerçekleşmesi, bu ilacın yukarıda değinildiği üzere zamanla yeni endikasyonlar edinmesiyle ilişkilendirilebilir.

Tolvaptan, kalp yetersizliği ve uygunsuz antidiüretik hormon sendromu bulunan hastalar da dahil olmak üzere, klinik açıdan anlamlı hipervolemik ve övolemik hiponatremi tedavisinde, sıvı yükü fazla olan ve diğer diüretiklerle yeterli yanıt alınamayan kalp yetersizliği hastalarında endike olup 2012 yılında Türkiye’de kullanıma girmiştir (Samsca KÜB, 2012). FDA tarafından 2009 yılında ruhsat almış olan tolvaptanın (Inxight Drugs, 2024) 2014 yılında Japonya’da çok sayıda böbrek kisti ve böbrek fonksiyonunun kademeli olarak azalmasıyla karakterize olan bir hastalık olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tedavisi için de ruhsat aldığı bildirilmiştir (Inoue ve ark, 2020). FDA ilaç güvenliliği raporlarına göre tolvaptanın kalp ödemi ve karaciğer ödemi dışında polikistik böbrek hastalığı tedavisi için de reçetelenmekte olduğu bildirilmiştir (FDA Drug Safety Reports, 2017). Tolvaptan tedavisi başlangıçta hiponatreminin çok hızlı düzeltilmesi kaynaklı olarak dizatri, mutizm, disfaji, letarji, afektif değişimler, spastik kuadriparezi, nöbetler, koma ve ölüm sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle tedaviye bir hastanede başlanması önerilir. Oral yolla kullanılan bu ilacın olağan başlangıç dozu günde bir defa 15 mg olup hekimin değerlendirmesine göre doz artırılması yapılabilmektedir (Samsca KÜB, 2012).

Japonya’da 2015-2017 yılları arasındaki verilerin kullanılarak yapıldığı bir çalışmada reçete edilen 30 mg tolvaptan tablet sayısının belirtilen yıllar arasında 3 kattan fazla artarak 500.550'den 1.533.885'e çıktığı belirtilmiş ve tolvaptanın reçetelenme sayısının ileride daha çok artmasının beklendiği ifade edilmiştir (Inoue ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularda da

tolvaptanın alt kırılım sürelerinde DID ve tüketim verilerinde gözlediğimiz artış yukarıda belirtilen çalışmaların bulgularıyla uyumlu bulunmuştur. Söz konusu bu tüketimdeki artış trendinin adalimumab için olduğu gibi tolvaptan için de gözlenmiş olması EKİTİ'nin bu ilacın da tesirini değiştirebilecek / üzerine çıkıp kendisini hissettirecek güçte bir değişime neden olamadığını düşündürmektedir. Bu durum ileride söz konusu ilaçların tüketimlerinin EKİTİ'den bağımsız daha stabil seyrettiği dönemlerini de içerebilecek yeni çalışmaların yapılması gerekliliğine işaret etmektedir.

Valproat, jeneralize veya parsiyel epilepsiler ile bipolar bozukluk manik epizodların tedavisinde endike olup 1992 yılında Türkiye'de kullanıma girmiştir (Convulex KÜB, 2010). İlk olarak 1964 yılında ruhsat almış olan valproatın (Inxight Drugs, 2024) epilepsi ve nöbet dışında migren, bipolar, duygudurum, anksiyete ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde de kullanıldığı ve kanserde adjuvan ajan olarak, HIV terapisi ve nörodejeneratif hastalıklarda da kullanılabildiği belirtilmiştir (Ghodke-Puranik ve ark, 2013). Oral yolla kullanılan valproatın kullanımında günlük doz için hastanın yaşı ve vücut ağırlığı dikkate alınarak hastalık ve kişiye göre hekim tarafından belirlenen tedavi esas alınmaktadır. Epilepsi için genellikle başlangıç dozu günde 10-15 mg/kg'dır, tedavi optimum doza kadar arttırılabilmekte olup ortalama günlük doz 20-30 mg arasındadır (Convulex KÜB, 2010). Bizim çalışmamızda valproatın çalışma periyodu içerisindeki 2 yıla yakın alt kırılım sürelerinde tüketimlerine ait avro cinsinden maliyet verilerinin EKİTİ işlemi sonrasında, öncesine göre anlamlı derecede artmış olmasının kısmen ilaca özgü fiyat güncellemelerine bağlı olabileceği düşünülebilir.

Sentetik retinoidlerden asitretin 2008 yılında yaşlı hastalar, obezitesi olan hastalar ve pediatrik yaş grubundaki hastalarda diğer tedavi türlerine (topikal tedavi, fototerapi) karşı dirençli olan ciddi yaygın psöriyaziste ve bu gruplar dışındaki ciddi yaygın psöriyaziste, palmoplantar püstüler psöriyaziste, ciddi konjenital iktiyoziste ve ciddi Darier hastalığında endike olup 2008 yılında ülkemizde kullanıma girmiştir (Neotigason KÜB, 2008). FDA tarafından 1996 yılında ruhsat almış olan asitretin, psöriyazis tedavisinin dışında dermatolojide katı organ nakillerinde melanom dışı cilt kanseri için kemoprevensiyon olarak, Darier hastalığı, pitriyazis rubra pilaris, lameller iktiyozis, Grover hastalığı, liken planus ve lupus eritematozus hastalıklarında endikasyon dışı da kullanılabilmektedir (Zito ve ark., 2024; FDA, 1996). Asitretin, sentetik retinoidlerin kullanımında deneyimli ve asitretin tedavisiyle ilişkili teratojenite riski konusunda bilgi sahibi hekimler

tarafından başlangıç dozu olarak 2 ila 4 hafta boyunca 25 mg ya da 30 mg olarak reçete edilmektedir (Neotigason KÜB, 2008).

İzotretinoin şiddetli akne formlarının (nodüler veya konglobat akne veya kalıcı yara izi bırakma riski olan akne) ve sistemik antibakteriyel ve topikal tedavi ile birlikte standart tedavilere yanıt vermeyen aknenin tedavisinde endike olup 1994 yılında Türkiye’de kullanıma girmiştir (Roaccutane KÜB, 1994). FDA tarafından 1971 yılında ruhsat almış olan izotretinoinin, Yeni Zelanda’da 2013’te yayımlanan bir çalışmada hücre büyümesi, farklılaşması, morfogenezi ve apoptozu etkileyip tümör gelişimini engellediği tespit edildiği için endikasyonlarının akne ve rozaseanın dışında çeşitli inflamatuvar ve habis cilt hastalıklarına kadar genişlediği belirtilmiştir (Rademaker, 2013). İzotretinoine verilen terapötik yanıt ve advers etkiler doza bağlı olup her hastada değişkenlik göstermektedir. Bu sebeple her hasta için hekim tarafından ayrı doz ayarlaması yapılmakta ve akne tedavisinde çoğu hasta için günde 0,5-1 mg/kg arasında değişmekte olup hekim gerekli gördüğünde daha yüksek doz verebilmektedir (Roaccutane KÜB, 1994).

Amerika’da 2013-2018 yılları arasında yayımlanan ve hidradenitis suppurativa tedavilerinin maliyetine dair bir çalışmada adalimumabın maliyeti, 2018’de hasta başına 63.953 dolarla değerlendirilen tüm tedaviler arasında en yüksek bulunurken, bunun asitretin için 6.310 dolar ve izotretinoin için 1.887 dolar olduğu belirtilmiştir. Söz konusu yıllık maliyet değişimlerinin adalimumab için %18 arttığı, asitretin için %9 ve izotretinoin için %10 düzeyinde azaldığı ifade edilmiştir (Yang ve ark, 2019). Bu çalışma ile kıyaslandığında bizim çalışmamızda asitretinin ve izotretinoinin maliyetlerindeki değişimin paralel seyretmediği, asitretinde azalma, izotretinoinde ise değişim olmadığı yönündeydi. Asitretinin alt kırılım sürelerinde DID ve tüketim verilerinde saptanan düşüşün asitretinin EKİTİ işleminden kaynaklandığı düşünülebilir. Bununla birlikte söz konusu azalmaya Amerika’da yapılmış çalışmada da rastlanması, bunda EKİTİ’nin dışında literatürde beyan edildiğine benzer şekilde yıllar içerisinde gözlemlenen azalma trendinin de katkı yapmış olmasıyla açıklanabilir. İzotretinoinin tüketim ve maliyetinin asitretinin için saptanandan farklı olması, bu iki ilacın endikasyonlarına ait çeşitlilikten kaynaklanabilir. İlki daha çok akne odaklı endikasyonlara sahip olup bu hastalıklarda kullanılabilen mevcut sınırlı ilaçların önde gelenlerinden birisidir. Asitretin ise izotretinoine kıyasla daha çeşitli endikasyonlarda kullanılabilen ve bu tedavilerde çok sayıda alternatiften sadece birisidir. Bu nedenle asitretine kıyasla izotretinoinin tüketimi EKİTİ gibi dış müdahalelerden daha az etkilenmiş olabilir. Ayrıca

izotretinoinin potansiyel ciddi AİR'lerinin uzun yıllardır biliniyor olması, EKİTİ işleminin ilacın güvenliliği kaynaklı muhataplarınca bilinen niteliklerinin algısında tüketim azalması yaratacak düzeyde bir değişime yol açmadığını düşündürmektedir.

Türkiye'de 2021 yılında kullanıma giren dakomitinib epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 L858R alt mutasyonu bulunan, yeni tanı lokal ileri veya metastatik veya adjuvan/neoadjuvan tedavinin tamamlanmasından en az 12 ay sonra metastaz gelişen küçük hücreli dışı akciğer kanseri bulunan erişkin hastaların birinci basamak tedavisinde monoterapi olarak endikedir (Vizimpro KÜB, 2021). FDA tarafından 2008 yılında EGFR ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 L858R ikame mutasyonları olan metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının birinci basamak tedavisinde ruhsat almıştır (Bergonzini, 2020; FDA, 2008). Dakomitinib tedavisi, antineoplastik ilaçların kullanımı konusunda deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı, denetlenmeli ve tedavi başlatılmadan önce EGFR mutasyon durumunun belirlenmesi gerektiği açıklanmıştır. Önerilen tedavi dozu ise hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite görülene kadar günde bir kez oral yoldan alınan 45 mg olarak belirlendiği açıklanmıştır (Vizimpro KÜB, 2021).

Amerika'da 2015-2020 yılları arasında yapılan bir çalışmada dakomitinibin maliyet eğiliminin 2019-2020 arasında yıllık büyüme oranının %2,47 olduğu belirtilmiştir (Desai ve ark., 2022). Dakomitinibin EKİTİ sonrasındaki tüketim ve maliyet verilerinin değişmemiş olmasına literatürde beyan edilen söz konusu artış trendlerinin EKİTİ işleminin etkisini gölgelemesi katkı sunmuş olabilir.

İmatinib yeni tanı konmuş veya akselere faz veya blastik faz veya diğer tedavilere dirençli olanlar gibi farklı tiplerdeki Philadelphia kromozomu pozitif kronik faz kronik miyeloid lösemi hastalarında, erişkin hastalarda rezeke edilemeyen ve/veya metastatik malign C-KIT reseptörü taşıyan gastrointestinal stromal tümör hastaları gibi çok sayıda endikasyonu olan ve 2007 yılında kullanıma giren bir ilaçtır (İmatenil KÜB, 2015). FDA tarafından 2001 yılında ruhsat alan imatinibin kronik miyeloid lösemi, gastrointestinal stromal tümör, dermatofibrosarkoma protuberans, Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi, hipereozinofilik sendromlar / kronik eozinofilik lösemi, sistemik mastositoz, agresif fibromatozis, malign melanom, AIDS ilişkili Kaposi sarkomu, kordoma, rekürren epitelyal over kanseri, anaplastik tiroit kanseri ve steroide refrakter kronik greft-versus-konak hastalığı gibi endikasyonlarda kullanıldığı

belirtilmiştir (Iqbal, 2014; FDA, 2001). İmatinib günde 400 veya 600 mg'lık dozlar halinde bir defada, 800 mg'lık dozlarda ise her birinde 400'er mg olmak üzere sabah ve akşam iki defada alınabilir (İmatenil KÜB, 2015).

Çalışmamızda EKİTİ işlemi öncesi ve sonrası arasında imatinibin tüketim ve maliyetlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum ilacın giderek çeşitlenen hayati risk taşıyan endikasyonlarının olması ve bunların tedavisinde potansiyel güvenlik sorunlarına rağmen kullanım mecburiyetinin ağır basmasının EKİTİ işleminin olası tesirini gölgelemiş olması ile açıklanabilir.

İlaçların ruhsatlandırılma süreci evrensel ilkelerle giderek harmonize edilmeye çalışılsa da halen ülkeler arasında tam bir uyumun olduğundan bahsetmek güçtür. Yerel pek çok imkân ve ihtiyaçla şekillenen bu sürecin ülkeler arasında ruhsatlandırılan ürün çeşitliliği ve bunların ruhsatlandırılma zamanı bakımından farklılıklara yol açması beklenen bir durumdur. Son yıllarda bu işlemlerin uluslararası harmonizasyonu hızlanmış olmakla birlikte GÇİ olan ürünlerin nispeten daha eski ilaçlar olmasından ötürü bunların ruhsatlandırılma tarihleri ülkeler arasında nispeten daha belirgin farklılıklar gösterebilir (Aydıncarhaliloğlu ve ark, 2024; Onakpoya ve ark., 2016b). İngiltere'de 2016'da yayımlanan bir çalışmada bir ilacın herhangi bir ülkede geri çekilmesinin ardından 1 yıl içerisinde diğer ülkelerde de geri çekildiği belirtilmiştir (Onakpoya ve ark., 2016b). Çalışmamızın periyodu içerisinde yurtdışı ve Türkiye'de GÇİ olmuş ortak toplam beş ilaç (fenspirid, gadodiamid, gadopentetat, gadoversetamid ve ranitidin) bulunmaktaydı ve bunlar Türkiye'de yurtdışına göre medyan 24 yıl sonra ruhsat almıştı. EKİTİ'lerin GÇİ'lere kıyasla göreceli daha yeni ilaç olabileceği göz önüne alındığında toplan 83 EKİTİ için bu süre dramatik bir şekilde azalarak medyan 3 yıla düşmüştü. Güvenlilik nedeniyle GÇİ yapılma işlemi ruhsatlandırmaya göre evrensel düzeyde daha fazla dikkat kesilerek ülkeler arasında olabildiğince yakın tarihlerde uygulamaya geçirilmeye çalışılır. Nitekim çalışmamızda Türkiye'de yurtdışına göre GÇİ'lerin ruhsat alma zamanları açısından makas çok geniş bulunmuşken bu sürenin söz konusu ilaçların GÇİ yapılma zamanları bakımından oldukça kısalmış (kontrast madde için fark 1 yıl, ranitidin ve fenspirid için ise aynı yıl) olduğu dikkati çekmektedir.

Fransa'da 2018'de yayımlanan bir makalede 1997-2016 yılları arasında EMA ve FDA tarafından yayımlanan hepatotoksisiteye neden olduğu gerekçesiyle 8 ilacın (tolkapon, troglitazon, trovafloksan, bromfenak, nefazodon, ximelagatran, lumirakoksib ve sitaksentan) güvenlik

kaynaklı geri çekildiği belirtilmiştir (Babai ve ark, 2021). Tüm dünyada güvenlik kaynaklı geri çekilmiş olan ilaçlarla ilgili yakın tarihte yayımlanan bir çalışmaya ulaşamamıştır. Çalışma periyodumuz içinde yukarıda belirtilen makalenin sadece 2 yılı yer aldığı (2014-2016) ve bu çalışmada sadece hepatotoksisite kaynaklı geri çekmelerin değerlendirildiği göz önüne alınırsa, çalışmamızda 2014-2025 tarihleri arasında tespit ettiğimiz ve önemli bir bölümü kontrast madde bulunan 5 GÇİ olması uyumlu bir durum olarak değerlendirilebilir. Bu durum bir bakıma ayrıca proaktif uygulanan farmakovijilans faaliyetlerinin reaktif bir uygulama olarak kabul edilebilecek GÇİ işlemine giderek daha az ihtiyaç duyulması ile neticelenmesinin yansıması olarak düşünülebilir.

Yukarıda belirtildiği şekilde güvenlik nedeniyle yapılan GÇİ gibi işlemler uluslararası düzeyde ruhsatlandırma işlemlerine kıyasla nispeten daha senkronize olduğundan geri çekilen bir ilacın yaşı ülkeler arasında oldukça farklılık gösterebilir (Aydıncarhaliloğlu ve ark, 2024). Nitekim ilaçların ruhsat aldıktan sonra GÇİ olma medyan süresi EMA'ya kıyasla TİTCK'da yaklaşık 5 kat daha kısa idi. Buna göre GÇİ olmuş, ciddi güvenlik sorunu bulunan ilaçlara Türk toplumunun son dekatta daha az maruz kaldığı anlaşılmaktadır. Bu tespit bilhassa ciddi AİR'lere maruz kalmış popülasyonların uluslararası risk değerlendirmelerinde ve risk yönetim planlarında farklılıkların gözetilebileceğini işaret etmektedir.

Çalışmada GÇİ olarak belirlenen üç kontrast maddeden birisi olan gadodiamid kraniyal ve spinal manyetik rezonans görüntülemeye sadece teşhis amaçlı kullanılır. Tedavi dozu hastanın kilosuna bağlı olarak en düşük dozda olacak şekilde hekim tarafından belirlenir (Gadodiam KÜB, 2015). Türkiye'de 1995 yılında kullanıma girmiş ve 2018 yılında nörolojik problemlere yol açması nedeniyle GÇİ işlemine tabi tutulmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023). Bu ilaç yurtdışında ilk olarak 1992 yılında ruhsat aldıktan sonra 2017 yılında geri çekilmiştir (Inxight Drugs, 2024; European Medicines Agency, 2017). Gadopentetat makrosiklik ajanlarla görüntülemenin sağlanamadığı durumlarda, sadece 65 yaş üzeri hastalarda, yılda en fazla bir defayı geçmemek üzere en düşük dozda ve kraniyal ve spinal manyetik rezonans görüntülemeye sadece intravenöz olarak ve tanısal amaçlı olarak kullanılır. Tedavi dozu hastanın kilosuna bağlı olarak en düşük dozda olacak şekilde hekim tarafından belirlenir (Emaray KÜB, 2017). Türkiye'de 2012 yılında kullanıma girmiş ve 2018 yılında nörolojik problemlere yol açması nedeniyle GÇİ işlemine tabi tutulmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020; T.C. Sağlık Bakanlığı,

2023). Bu ilaç yurtdışında ilk olarak 1992 yılında ruhsat aldıktan sonra 2017 yılında geri çekilmiştir (Inxight Drugs, 2024; European Medicines Agency, 2017). Gadoversetamid ise manyetik rezonans görüntüleme sadece teşhis amaçlı kullanılır. Dozu hastalığa bağlı olarak hekim tarafından belirlenir (Optimark KÜB, 2016). Türkiye’de 2016 yılında kullanıma girmiş ve 2018 yılında nörolojik problemlere yol açması nedeniyle GÇİ işlemine tabi tutulmuştur (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023). Bu ilaç yurtdışında ilk olarak 1988 yılında ruhsat aldıktan sonra 2017 yılında geri çekilmiştir (Inxight Drugs, 2024; European Medicines Agency, 2017). Kontrast GÇİ’lerin her üçü de Türkiye’de yurtdışına göre 1 yıl sonra geri çekilmişken bu süre diğer iki GÇİ’de aynı yıl gerçekleşmiştir. Ülkeler arasında bazı ürünlerin GÇİ işlemlerinin zamansal olarak senkronize olamaması ürüne özgü durumlardan ya da ülkelerin farklı sağlık ve ekonomi politikalarından kaynaklanabilir. Oldukça eski sayılabilecek kontrast maddeler olan bu ürünlerin çalışmamızda karşılaşılan tek yetim ilaç olma durumları da göz önüne alındığında yerel düzeyde belirli koşullar sağlandıktan sonra GÇİ işlemine geçilmesine izin verilmiş olabilir. Yetim ilaçlar ruhsatlandırılmasından ikamesine, fiyatlandırılmasından risk yönetim planlarının oluşturulmasına kadar taşıdıkları özel hassasiyetler nedeniyle pazardaki varlıklarına dair bürokratik işlemleri daha kritik adımlar atılarak dikkatle yürütülür. Bu tip ilaçların GÇİ olma durumunda tüketimlerinin neyle ikame edilebildiği konusu başta olmak üzere GÇİ sonrası geride bıraktıkları pazarlarının durumu oldukça merak konusudur. Söz konusu hassasiyet ve bu ilaçların özel tanısal durumlar için kullanılıyor olması bu tip ürünlerin kapsamlı veri tabanlarından ilgili verilerinin edinilmesini de güçleştirebilmektedir. Nitekim IQVIA-Türkiye’den bu ilaçların tüketim verisi edinilememiştir.

Fenspirid kulak, burun, boğaz ve solunum yolunun akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarının tedavisinde, mevsimsel ve pereniyal alerjik rinit ve solunum sistemi ve kulak burun boğazın diğer alerjik belirtilerinde, kızamık ve gribin solunum belirtilerinde, boğmaca ve bronşiyal astımın inatçı öksürüğünün semptomatik tedavisinde kullanılır. Türkiye’de 2015 yılında kullanıma girmiş ve 2019 yılında kalp ritim problemleri nedeniyle geri çekilmiştir (Oxofen KÜB, 2014; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2023). Bunun yanında yurtdışında ilk olarak 1971 yılında ruhsat aldıktan sonra 2019 yılında geri çekilmiştir (Inxight Drugs, 2024; European Medicines Agency, 2019). Oral yolla uygulanan bu ilacın kullanım şekli 14 yaş üzeri çocuklar ve yetişkinler için günde 3 veya 6 defa 15 ml’dir. Bu ilacın Türkiye’de ve yurtdışında aynı yıl geri çekilmiş olması, GÇİ işlem zamanı bakımından Türkiye ile yurtdışı arasındaki uyum olarak ifade edilebilir.

Ranitidin duodenal ülser, mide ülseri, nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlara bağlı ülserlerin tedavisinde, özellikle geçmişinde peptik ülser olan hastalarda nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların neden olduğu duodenal ülserlerin profilaksisinde, helicobakter pylori enfeksiyonu ile birlikte görülen duodenal ülser tedavisinde, ameliyat sonrası ülserde, reflü özofajit tedavisinde, gastroözofageal reflü hastalığında semptomatik rahatlama sağlamak için, Zollinger-Ellison sendromu tedavisinde, ağrı ile karakterize (epigastrik veya retrosternal) yemeklerle ilişkili veya uykuda rahatsızlık veren fakat yukarıda belirtilen durumlarla ilişkili olmayan, kronik epizodik dispepsilerde, ağır hastalarda stres ülserlerinin profilaksisinde, peptik ülserli hastalarda tekrarlayan kanamaların profilaksisinde, Mendelson sendromu profilaksisinde kullanılır. Türkiye’de 1984 yılında kullanıma girmiş ve 2020 yılında karsinogenisite gözlenmesi nedeniyle geri çekilmiştir (Zantac KÜB, 1994; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020). Bunun yanında yurtdışında ilk olarak 1983 yılında ruhsat aldıktan sonra 2020 yılında geri çekilmiştir (Inxight Drugs, 2024; FDA, 2020).

Ranitidin ile ilgili FDA’nın 01.04.2020’de yayımladığı raporda “tüm ranitidin ürünlerinde bulunan nitrozodimetilaminin (NDMA) zaman geçtikçe ve oda sıcaklığından daha yüksek sıcaklıklarda saklandığı zaman arttığı için bu durumun yüksek karsinogenesite riski oluşturması” belirtilmiş ve bu nedenle bu ürünlerin piyasadan geri çekilmesi gerektiği bildirilmiştir (FDA, 2020). Çalışmamızda diğer GÇİ’lere göre klinik kullanımda daha sık kullanılabilen bir ürün olması bakımından ranitidinin GÇİ işlemi ve bunun sonrasında tüketim düzeyinin belirlenmesi oldukça önem taşımaktadır. Bu ilacın GÇİ işleminin yurtdışı ile ülkemizde aynı yıl içinde gerçekleşmiş olması bu kritik farmakovijilans adımının uluslararası uyumu bakımından kıymetli bulunmuştur.

IQVIA-Türkiye verileriyle gastrik asit baskılayıcıların araştırıldığı bir çalışmada 2014 - 2018 yılları arasında H2RA’ların tüketimlerinin 5 yılda giderek artış kaydettiği (11,4 DID - 14,0 DID’ye ulaştığı) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 2020 yılında ranitidin ile ilgili yaşanan GÇİ sorununu takiben kardeş ilaçları olan diğer H2RA’ların da tüketiminde anlamlı derecede azalma (GÇİ öncesi ve sonrası sırasıyla, $4,5 \pm 0,85$ DID – $3,6 \pm 0,54$ DID’ye) saptandı. Bu durum çalışmamızdan kısa bir süre önce tespit edilmiş olan artan H2RA tüketiminin tersine bizim çalışmamızda bu ilaç grubunun tüketiminin dramatik şekilde azaldığını göstermektedir. Söz konusu azalmada ranitidin ile ilgili GÇİ işleminin katkısı olabileceği düşünülebilir (Kırmızı ve ark, 2022).

Kore’de 2025 yılında yayımlanan bir çalışmada birinci kuşak H2 reseptör antagonistlerine (H2RA) göre daha üstün etkililiği olması ve daha az yan tesiri olması nedeniyle klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan ikinci nesil bir H2RA olan ranitidinin 2017 yılındaki küresel pazar büyüklüğü yaklaşık 412,4 milyon ABD doları olarak ifade edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada büyümenin devam etmesinin beklenmesine rağmen NDMA kontaminasyonu ile ilgili endişeler nedeniyle ranitidinin geri çekilmesinin bu yörüngeyi durdurduğu ve başka bir H2RA olan nizatidinin de geri çağrılmasına neden olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada ilaç kullanımı açısından 100.000 kişi başına günlük DDD olarak ölçülen H2RA kullanımının 2016’da 2601 olduğu, 2018’e kadar artmaya devam ettiği, fakat 2019’dan sonra keskin bir düşüş ile en son 2329’a ulaştığı belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada ranitidinin 2019’a kadar baskın bir H2RA olmasına rağmen geri çekme sonrasında kullanımının sıfıra düştüğü ve özellikle famotidin ve lafutidin olmak üzere nizatidin gibi diğer H2RA’ların kullanımının sürekli olarak arttığının görüldüğü bildirilmiştir. Bir başka deyişle ranitidinin geri çekilmesi sonrasında toplam H2RA kullanımının geçici bir düşüş sonrasında belirgin bir artış gösterdiği ve ranitidinin yokluğunun bu şekilde kısmen telafi edildiği belirtilmiştir (Choi ve ark, 2025). Aynı ülkede 2019 yılında yapılan başka bir çalışmada toplam 7502 hastanın dahil edildiği hasta grubunun incelenmesi sonrasında hastaların %68,8’inin ranitidin piyasadan çekildikten sonraki 3 ay içinde alternatif bir ilaca geçtiğinin görüldüğü bildirilmiştir. En çok reçete edilen alternatif ilaçlar diğer H2RA’lar (%36,6 famotidin, %29,6 lafutidin, %16,8 simetidin, %14,2 nizatidin ve %2,7 roksatidin) olurken bunları proton pompa inhibitörleri (PPI), potasyum kompetitif asit blokerleri ve prostaglandin E1 analoglarının izlediği belirtilmiştir. Bu çalışmada famotidinin daha etkili ve güvenli bulunduğu için daha fazla, nizatidin ve roksatidinin ise muhtemelen mikrozomal enzimlerin inhibisyonu ve buna bağlı NDMA sorunlarına atfedilebilen ilaç etkileşimleri konusundaki endişeler nedeniyle diğer H2RA’lara göre daha az reçetelenmiş olabileceği belirtilmiştir (Ku ve ark, 2023). Bunun dışında altı Avrupa ülkesine ait ve 2017-2023 arasındaki birinci basamak kayıtlarının kullanıldığı ve ranitidin alternatiflerinin değerlendirildiği nüfus temelli bir ilaç kullanımı kohort çalışmasında ranitidinin geri çekme öncesi dönemde en sık reçete edilen H2RA olmasına ve insidans oranları 1000 kişi yılı başına 0,8 ile 9,0 arasında olmasına rağmen geri çekme döneminde (Eylül 2019-Mart 2020) 1000 kişi yılı başına 0,3-3,8’e sert bir düşüş gözlemlendiği ve geri çekme sonrası dönemde (Nisan 2020-Mart 2022) 1000 kişi yılı başına 0,0-0,4’e düştüğünün gözlemlendiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada ranitidinin geri çekme sonrası dönemde ranitidinden alternatif ilaçlara geçişin arttığını ve hastaların çoğunluğunun

PPİ'ler olmak üzere ranitidin dışındaki diğer H2RA'lar ve çalışmada diğer alternatif sayılan tedavilere geçtiği belirtilmiştir (Arinze ve ark, 2023). Uzun süreli PPİ kullanımı ile ilgili 2018 yılında yayımlanan bir çalışmada ise uzun süreli PPİ kullanımı, *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinden sonra bile hastalarda gastrik kanser riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Cheung ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda ise ranitidin ve tüketim verisini edinebildiğimiz kardeşleri nizatidin ve famotidinin “ranitidinin piyasadan geri çekilmesi sonrasında” tüketimlerinin ve maliyetlerinin çalışma periyodu içerisindeki alt kırılım sürelerinde DID düzeyinde GÇİ işlemi öncesi ve sonrasına göre karşılaştırıldığında işlem öncesi ile sonrasına ait yaklaşık 2 yıllık periyotta azalma sergilemiş olması, yukarıda belirtilen literatür ile uyumlu olarak bulunmamıştır. Bu durum ranitidinin ülkemizde geri çekilmesi sonrasında diğer H2RA'lara karşı da temkinli yaklaşıp onların reçetelenmesinin azalmasına yol açmış olabileceğini düşündürebilir. Nitekim Türkiye’de olmasa da yurtdışında nizatidin de NDMA riskine karşı GÇİ olma sorunu yaşanmasına benzer durumlar ranitidin dışında diğer H2RA'lara karşı algı karmaşası sorununa yol açarak ülkemizde bu ilaçların da tüketiminin azalmasına katkı sunmuş olabilir. Tüm bu durumlar çalışmamızda elde edilen ranitidinin geri çekilmesi sonrasında ülkemizde diğer H2RA'ların da tüketim ve maliyetlerinde gözlenen azalmanın H2RA dışındaki ranitidinin endikasyon kardeşi olmayan fakat tedavide alternatif sayılabilecek diğer ilaç gruplarının kullanımında bir artış meydana getirip getirmediği sorusunu akla getirmektedir. Bu konu ileride başka çalışmaların araştırma konusu olarak kullanılabilir. Böyle bir olası durumun halk sağlığı üzerinde yakın gelecekte oluşturabileceği potansiyel olumsuz etkiler göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmanın sonuçları mevcut bazı kısıtlılıkları ışığında yorumlanmalıdır. Kullanılan ilaç tüketim verileri ecza depolarından perakende eczanelere ürün çıkış verisi olması nedeniyle hastaların ilgili ilaçların ne kadarını tükettiklerini doğrudan göstermemektedir. Bununla birlikte toplumsal tüketime işaret etmesi nedeniyle ilgili alandaki terapötik ihtiyacı ve özellikle benzer endikasyonlardaki geçişi yansıtacağı düşünülmektedir. İlaç tüketimi hesaplamalarında kullanılan DID parametresine ilişkin hesaplamalar yapılırken DSÖ’nün önerdiği DDD değerleri kullanılmaktadır. Bir ilacın DDD değeri o ilacın en sık kullanıldığı endikasyondaki ortalama erişkin idame dozudur (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2024). Her ne kadar yerleşik bir ilaç kullanım birimi olsa da tüketimi tam doğrulukla yansıtmayabilir. Ancak alternatif tedavilere geçişin kıyaslanabilirliği bakımından kullanım standardizasyonu sunabilir. Her ay için nüfus verisine erişilemediğinden aylık DID hesaplamalarında nüfus değeri olarak ayın

bulunduğu yılın başı ve sonundaki nüfusun ortalaması alınmıştır. Maliyet hesapları yapılırken kur hareketlerinin etkisinden arındırmak için TİTCK tarafından beşerî tıbbi ürünlerin fiyatlandırılmasında kullanılan avro kuru tercih edilmiş olup ilgili kur yılda bir veya iki kez güncellendiği için reel kurdaki kısa dönemli hareketlilikleri tam olarak yansıtmayabilir. Bir diğer kısıtlılık ise tüketime özgü değişikliklerin karıştırıcı faktörlerinin tamamının çalışma kapsamında ölçülememesidir. İlaçların tüketimindeki değişiklikler ek izlem uygulamasının etkisinin dışında piyasaya yeni girme durumundan ve bunun lansman faaliyetleri, tedavi maliyeti vb. faktörlerinden de etkilenebilir. Çalışmamızdaki EKİTİ'lerin büyük çoğunluğunun (%60,2) yeni ilaç olması söz konusu ilaçların tüketiminin EKİTİ işleminden etkilenme durumunu doğrudan değerlendirmeyi güçleştirmiştir. Ayrıca çalışma tasarımında ilaçların EKİTİ işleminden 6 ay öncesi tüketim verisi varlığı şartının aranması da yeni ilaçlara ait tüketim değerlendirmelerini sınırlandıran diğer bir unsur olmuştur. Ayrıca çalışma kapsamında radyolojide kullanılan kontrast ürünlerin ve fenspiridin tüketim verisinin edinilememiş olması da çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Son olarak TİTCK ve EMA'nın yayımladığı ve sık aralıklarla güncellenen EKİTİ listelerindeki dinamik değişikliklerin sahaya tam olarak yansıtılamama ya da yansımada gecikme yaşanma sorunları da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır.

İlaçları ek izlem veya geri çekme gibi uygulamalara tabi tutmanın ilgili ilaçlar ve alternatiflerinin tüketim ve maliyet trendleri üzerindeki etkilerinin incelendiği bu çalışmada öncelikle ek izlem uygulamasının daha çok belli ilaç gruplarında yoğunlaştığı ve asitretin dışındaki diğer ilaçların ve kardeşlerinin tüketim ve maliyetleri üzerinde doğrudan belirgin etki bırakmadığı sonucuna varılmıştır. Bu işlemin yaygın reçetelenen antineoplastik ve immünomodülatörler, anti-infektifler, kardiyovasküler, hematopoietik sistem ve sindirim sistemleri ilaçları gibi bazı kritik ilaç gruplarında daha fazla gözlenmiş olması yeni güvenlik ve ilaç kullanımı stratejilerinin geliştirilmesi konusunun gerekliliğini işaret etmektedir. Ayrıca sınırlı sayıda olmakla birlikte geri çekme uygulanan bir ilacın bu işlem sonrasında piyasadaki alternatiflerinin etkilenme durumunun ülkeler arası farklılıklar gösterdiği ortaya konmuştur. Nitekim verisi mevcut tek geri çekme uygulanan ilaç olan ranitidin ve diğer H2RA'lar Türkiye'de diğer ülkelerdeki aksine tüketim ve maliyet düşüşü yaşamış ve diğer farmakolojik alternatiflerin kullanımının araştırılması ihtiyacına ve bu konudaki boşluğa işaret eden yansımaları olmuştur. Bu çalışma ile elde ettiğimiz, EKİTİ ve GÇİ işlemlerinin önemine işaret eden söz konusu tespitler muhataplarına farmakovijilans yönetimi için ışık tutabilir.

8. KAYNAKLAR

- Aizpurua-Arruti, X., Benrimoj, S. C. I., Goyenechea, E., Isla, A., Oñatibia-Astibia, A., Malet-Larrea, A. et al. (2024). Outcomes of Community Pharmacy Interventions on Patients with Medicines Under Additional Monitoring. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, 115-125. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S466129>
- Akıcı, A. (2020). Bölüm I: Toksikolojinin İlkeleri: Farmakokinetik/Toksikokinetik, İlaç Toksik Etkilerinin Sınıflandırılması ve Farmakovijilans. Klinik Toksikoloji Tanı ve Tedavi. Ed: Satar S, Yürümez Y, Güneysel Ö, Türedi S, Akıcı A. Çukurova Nobel Tıp Kitabevi ISBN: 9786052369227
- Akıcı, A., & Vızdıklar, C. (2021). General characteristics of clinical trials for biosimilar drugs. *Marmara Medical Journal*, 34(2), 89-94. <https://doi.org/10.5472/marumj.942752>
- Akıcı, A. (2024). İlaç Güvenliliği ve Risk Yönetimi. In: Terzioğlu Bebitoğlu B, İlbars H, eds. Farmakoepidemioloji (2. Basım, p: 58-78). Nobel Bilimsel Eserler. Ankara
- Akıcı, A., & Oktay Ş. (2007). Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. *Current Drug Safety*. 2(1):65-69. <https://doi.org/10.2174/157488607779315408>
- Algül, Ö., Buharalıoğlu, C. K. (2007). Dünyada ve Türkiye’de Farmakovijilans Çalışmaları. Eczacılar ve Sağlık Çalışanları İçin Farmakovijilansın Önemi (p: 45-49). Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını. Ankara
- Alpern, J. D., Zhang, L., Stauffer, W. M., et al. (2017). Trends in pricing and generic competition within the oral antibiotic drug market in the United States. *Clin Infect Dis*. 65:1848–1852. <https://doi.org/10.1093/cid/cix634>
- Arinze, J. T., de Ridder, M. A., Vojinovic, D., van Ballegooijen, H., Markov, E., Duarte-Salles, T. et al. (2023). Drug utilisation patterns of alternatives to ranitidine-containing medicines in patients treated with ranitidine: a network analysis of data from six European national databases. *Drug Safety*, 46(12), 1353-1362. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01354-9>
- Aydıncarhaliloğlu N. D., Kılıç F. S. & Kayaalp S. O. (2024). Farmakovijilans. Kayaalp Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. (Ed: Gümüşel B, Babaoğlu MÖ, Melli M). 14. Baskı, 2.Cilt. s1753-1770. Pelikan Yayıncılık, Ankara. ISBN: 978-605-5270-10-0
- Aydıncarhaliloğlu N. D. & Kayaalp O. (2013). Farmakovijilans. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. Ed: Kayaalp SO. Pelikan Yayıncılık, Güncellenmiş 5. Baskı, s309-370
- Babai, S., Auelert, L., & Le-Louët, H. (2021). Safety data and withdrawal of hepatotoxic drugs. *Therapies*, 76(6), 715-723. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.02.004>

- Beninger, P. (2018). Pharmacovigilance: an overview. *Clinical therapeutics*, 40(12), 1991-2004. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.012>
- Bergonzini, C., Leonetti, A., Tiseo, M., Giovannetti, E., & Peters, G. J. (2020). Is there a role for dacomitinib, a second-generation irreversible inhibitor of the epidermal-growth factor receptor tyrosine kinase, in advanced non-small cell lung cancer?. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(11), 1287-1298. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1746269>
- Bonafede, M. M., Gandra, S. R., Watson, C., Prinicic, N., & Fox, K. M. (2012). Cost per treated patient for etanercept, adalimumab, and infliximab across adult indications: a claims analysis. *Advances in therapy*, 29, 234-248. <https://doi.org/10.1007/s12325-012-0007-y>
- Borg, J. J., Aislaitner, G., Pirozynski, M., & Mifsud, S. (2011). Strengthening and rationalizing pharmacovigilance in the EU: where is Europe heading to? A review of the new EU legislation on pharmacovigilance. *Drug safety*, 34, 187-197. <https://doi.org/10.2165/11586620-000000000-00000>
- Buclin, T., Gotta, V., Fuchs, A., Widmer, N., & Aronson, J. (2012). An agenda for UK clinical pharmacology: Monitoring drug therapy. *British journal of clinical pharmacology*, 73(6), 917-923. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04237.x>
- Calvo, B., & Zuñiga, L. (2014). EU's new pharmacovigilance legislation: considerations for biosimilars. *Drug safety*, 37, 9-18. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0121-z>
- Carvalho da Silva, S. P., Jesus, M., Roque, F., Herdeiro, M. T., Costa e Sousa, R., Duarte, A. P., et al. (2023). Active Pharmacovigilance Study: A Follow-Up Model of Oral Anti-Cancer Drugs under Additional Monitoring. *Current Oncology*, 30(4), 4139-4152. <https://doi.org/10.3390/curroncol30040315>
- Charles, O., Onakpoya, I., Benipal, S., Woods, H., Bali, A., Aronson, J. K., et al. (2019). Withdrawn medicines included in the essential medicines lists of 136 countries. *PLoS One*, 14(12), e0225429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225429>
- Cheung, K. S., Chan, E. W., Wong, A. Y., Chen, L., Wong, I. C., & Leung, W. K. (2018). Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*, 67(1), 28-35. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314605>
- Choi, J. P., Kim, S., Park, J. S., Kim, M. S., Choi, N. K., Shin, C. M., & Lee, J. (2025). Utilization of Acid Suppressants After Withdrawal of Ranitidine in Korea: An Interrupted Time Series Analysis. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 58(1), 21. <https://doi.org/10.3961/jpmph.24.357>
- Cramer, A., Sørup, F. K., Christensen, H. R., Petersen, T. S., & Karstoft, K. (2023). Withdrawn accelerated approvals for cancer indications in the USA: what is the marketing

- authorisation status in the EU?. *The Lancet Oncology*, 24(9), e385-e394. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00357-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00357-1)
- Dave, C. V., Kesselheim, A. S., Fox, E. R., Qiu, P., & Hartzema, A. (2017). High generic drug prices and market competition: a retrospective cohort study. *Annals of internal medicine*, 167(3), 145-151. <https://doi.org/10.7326/M16-1432>
- Desai, A., Scheckel, C., Jensen, C. J., Orme, J., Williams, C., Shah, N., ... & Adjei, A. A. (2022). Trends in prices of drugs used to treat metastatic non-small cell lung cancer in the US from 2015 to 2020. *JAMA Network Open*, 5(1), e2144923-e2144923. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.44923>
- Dou, X., Dai, Y., Zhu, L., Lin, Y., & Wu, Y. (2024). Real-world individual and comparative analysis of adverse event reporting for adalimumab and etanercept using public FDA adverse event reporting system data. *Archives of Dermatological Research*, 317(1), 161. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03626-5>
- European Medicines Agency. (2013). Medicines under additional monitoring report. Retrieved from <https://ema.europa.eu>
- European Medicines Agency. (2017). Gadolinium-containing contrast agents-referral. Retrieved from <https://ema.europa.eu>
- European Medicines Agency. (2019). Suspension of fenspiride medicines due to potential risk of heart rhythm problems. Retrieved from <https://ema.europa.eu>
- European Commission. (2019). Report From the Commission to the European Parliament and the Council. Retrieved from <https://ema.europa.eu>
- European Parliament. (2023). Parliamentary question. Retrieved from <https://ema.europa.eu>
- FDA Approved Drugs. (1996). Medication Guide: Soriatane. Retrieved from <https://www.accessdata.fda.gov/>
- FDA Approved Drugs. (2008). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. New Drug Application. Products on NDA: Dacomitinib. Retrieved from <https://www.accessdata.fda.gov/>
- FDA Drug Safety Reports. (2017). FDA Drug Safety Communication: FDA limits duration and usage of Samsca (tolvaptan) due to possible liver injury leading to organ transplant or death. Retrieved from <https://www.fda.gov/>
- FDA News Release. (2020). FDA Requests Removal of All Ranitidine Products (Zantac) from the Market. Retrieved from <https://www.fda.gov/>
- FDA Product Approval Information. (2002). Licensing Action. Retrieved from <https://www.fda.gov/>

- FDA Product Approved Drugs. (2001). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. New Drug Application. Products on NDA: Imatinib. Retrieved from <https://www.accessdata.fda.gov/>
- Franco, P. (2013). Orphan drugs: the regulatory environment. *Drug Discovery Today*, 18(3-4), 163-172. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.08.009>
- Friedman, M. A., Woodcock, J., Lumpkin, M. M., Shuren, J. E., Hass, A. E., & Thompson, L. J. (1999). The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem?. *Jama*, 281(18), 1728-1734. <https://doi.org/10.1001/jama.281.18.1728>
- Gammie, T., Lu, C. Y., & Babar, Z. U. D. (2015). Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PloS one*, 10(10), e0140002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140002>
- Ghodke-Puranik, Y., Thorn, C. F., Lamba, J. K., Leeder, J. S., Song, W., Birnbaum, A. K., et al. (2013). Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and genomics*, 23(4), 236-241. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2>
- Gulmez, S. E., Aydin, V., & Akici, A. (2020). Footprints of clinical pharmacology in Turkey: past, present, and future. *Clinical Therapeutics*, 42(2), 351-362. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.12.014>
- Gümüşel B. K, Akıcı A. & Kayaalp S. O. (2024). Toksikolojinin temel kavramları ve ilaçların toksik etkileri. Kayaalp Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. (Ed: Gümüşel B, Babaoğlu MÖ, Melli M). 14. Baskı, 1.Cilt. s134-143. Pelikan Yayıncılık, Ankara. ISBN: 978-605-5270-10-0.
- Härmark, L., & van Grootheest, A. (2008). Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *European journal of clinical pharmacology*, 64, 743-752. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0475-9>
- Inoue, R., Nishi, H., Inoue, D., Honda, K., & Nangaku, M. (2020). Regional variance of the early use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney360*, 1(8), 740-745. <https://doi.org/10.34067/KID.0002262020>
- Inxight Drugs. (2024). U.S.Department of Health & Human Services. National Institutes of Health. NCATS. Retrieved from <https://drugs.ncats.io/>
- Iqbal, N., & Iqbal, N. (2014). Imatinib: a breakthrough of targeted therapy in cancer. *Chemotherapy research and practice*, 2014(1), 357027. <https://doi.org/10.1155/2014/357027>
- IQVIA Türkiye. (2024). Intercontinental Medical Statistics: Kıtalararası Tıbbi İstatistikler. Retrieved from <https://www.iqvia.com/>

- IQVIA Türkiye. (2023), Türkiye’de Nadir Hastalıklar. Retrieved from <https://www.aifd.org.tr/>
- İskit, A. B. (2006). Bir ilaç yaratmak. Klinik (ilaç) araştırma dönemleri. İKU Dergisi, 13, 10-13. Retrieved from https://iyiklinikuygulamalar.com/wp-content/uploads/2016/08/pdf_IKU_43.pdf
- İskit A. B., Demir Dora D., Çiçin İ., Ar M. C., Kılıç L., Kiraz S., Sardaş S., (2020). Biyoteknolojik İlaçlar Biyolojik ve Biyobenzer Ürünlerin Üretimi, Kalitesi, Preklinik-Klinik Çalışmaları ve Güvenliliği. Retrieved from <https://biyoteknolojikilaclar.net/>
- Januskiene, J., Segec, A., Slattery, J., Genov, G., Plueschke, K., Kurz, X., & Arlett, P. (2021). What are the patients' and health care professionals' understanding and behaviors towards adverse drug reaction reporting and additional monitoring?. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 30(3), 334-341. <https://doi.org/10.1002/pds.5162>
- Karataş, Y., & Pelit, A. (2018). Yeni Çıkan İlaçların Güvenlik (Farmakovijilans) Açısından İzlenmesinin Önemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27(4), 500-506. <https://doi:10.17827/aktd.405100>
- Kirmizi, N. I., Aydın, V., & Akici, A. (2022). Utilization trend of gastric acid-suppressing agents in relation to analgesics. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 31(3), 314-321. <https://doi.org/10.1002/pds.5381>
- Kim, K., McMillin, G. A., Bernard, P. S., Tantravahi, S., Walker, B. S., & Schmidt, R. L. (2019). Cost effectiveness of therapeutic drug monitoring for imatinib administration in chronic myeloid leukemia. *PloS one*, 14(12), e0226552. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226552>
- Köken, A. H., Hayırlıdağ, M., & Büken, N. Ö. (2018). Sağlık hakkı bağlamında nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics, Law and History-Special Topics*, 4(1), 91-98
- Ku, M., & Je, N. K. (2023). Prescription changes in patients with gastrointestinal disorders after withdrawal of ranitidine: a nationwide population-based cohort study. *Current Medical Research and Opinion*, 39(2), 197-203. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2159147>
- Küçük, Ç., Duru, Ö. A., Mutlu, E., & Sarilmiser, H. K. (2021). Biyobenzer ilaçlar. *Beykent Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 13(2), 34-42. <https://doi.org/10.20854/bujse.874593>
- Lasser, K. E., Allen, P. D., Woolhandler, S. J., Himmelstein, D. U., Wolfe, S. M., & Bor, D. H. (2002). Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *Jama*, 287(17), 2215-2220. <https://doi:10.1001/jama.287.17.2215>
- Lazarou, J., Pomeranz, B. H., & Corey, P. N. (2012). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA*, 308(12), 1246-53. <https://doi:10.1001/jama.279.15.1200>

- Lee, C. C., Najafzadeh, M., Kesselheim, A. S., & Sarpatwari, A. (2021). Cost to medicare of delayed adalimumab biosimilar availability. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 110(4), 1050-1056. <https://doi.org/10.1002/cpt.2322>
- Lee, K. H., Kim, G. J., & Kim, J. H. (2015). Correlation between drug market withdrawals and socioeconomic, health, and welfare indicators worldwide. *Journal of Korean medical science*, 30(11), 1567-1576. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.11.1567>
- Manso, G., Neira, F., Ortega, S., Martín, L. H., Sáinz, M., & Salgueiro, E. (2019). Medicines under additional monitoring in the European Union. *Farmacia Hospitalaria*, 43(1), 19-23. <https://doi.org/10.7399/fh.11041>
- Mazuz, E., Shtar, G., Kutsky, N., Rokach, L., & Shapira, B. (2023). Pretrained transformer models for predicting the withdrawal of drugs from the market. *Bioinformatics*, 39(8), btad519. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btad519>
- Melnikova, I. (2012). Rare diseases and orphan drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(4), 267-268. <https://doi.org/10.1038/nrd3654>
- MHRA. (2018). Drug Safety Update. Gadolinium-containing contrast agents: Omniscan and iv Magnevist no longer authorised, MultiHance and Primovist for use only in liver imaging. Retrieved from <https://www.gov.uk/>
- Ninan, B., & Wertheimer, A. I. (2012). Withdrawing drugs in the US versus other countries. *INNOVATIONS in pharmacy*, 3(3). <https://doi.org/10.24926/iip.v3i3.269>
- Onakpoya, I. J., Heneghan, C. J., & Aronson, J. K. (2016). Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC medicine*, 14(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0553-2>
- Onakpoya, I. J., Heneghan, C. J., & Aronson, J. K. (2016). Worldwide withdrawal of medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review and analysis. *Critical reviews in toxicology*, 46(6), 477-489. <https://doi.org/10.3109/10408444.2016.1149452>
- Pacheco-López, P., Zamora, C. F., Carvajal-Sánchez, M. Á., Clavijos-Bautista, S., Meroño-Saura, M. A., Ibañez-Caturla, J., et al. (2021). Analysis of the medicines under additional monitoring authorised in the European Union from 2017 to 2019. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 2021;28(Suppl 1):A1–A184. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-eahpconf.326>
- Pageot, C., Bezin, J., Smith, A., Arnaud, M., Salvo, F., Haramburu, F., ... & French Network of Pharmacovigilance Centres. (2017). Impact of medicine withdrawal on reporting of adverse events involving therapeutic alternatives: A study from the French Spontaneous Reporting Database. *Drug safety*, 40, 1099-1107. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0561-y>

- Pineda, C., Castañeda Hernández, G., Jacobs, I. A., Alvarez, D. F., & Carini, C. (2016). Assessing the immunogenicity of biopharmaceuticals. *BioDrugs*, 30, 195-206. <https://doi.org/10.1007/s40259-016-0174-5>
- Rademaker, M. (2013). Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us?. *Australasian Journal of Dermatology*, 54(3), 157-162. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x>
- San-Juan-Rodriguez, A., Piro, V. M., Good, C. B., Gellad, W. F., & Hernandez, I. (2021). Trends in list prices, net prices, and discounts of self-administered injectable tumor necrosis factor inhibitors. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 27(1), 112-117. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.27.1.112>
- Sandberg, A., Ehlers, P., Torvinen, S., Sandberg, H., & Sívén, M. (2021). Regulation Awareness and Experience of Additional Monitoring Among Healthcare Professionals in Finland. *Healthcare* 2021, 9, 1540. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111540>
- Scott, L. J. (2014). Etanercept: a review of its use in autoimmune inflammatory diseases. *Drugs*, 74, 1379-1410. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0258-9>
- Seminara, N., & Gelfand, J. M. (2010, March). Assessing long term drug safety: lessons (re) learned from raptiva. In *Seminars in cutaneous medicine and surgery* (Vol. 29, No. 1, p. 16). <https://doi.org/10.1016/j.sder.2010.01.001>
- Siramshetty, V. B., Nickel, J., Omieczynski, C., Gohlke, B. O., Drwal, M. N., & Preissner, R. (2016). WITHDRAWN—a resource for withdrawn and discontinued drugs. *Nucleic acids research*, 44(D1), D1080-D1086. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1192>
- Soni, R., & Kesari, B. (2014). A review on pharmacovigilance. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 26(2), 237-241. ISSN 0976 – 044X
- Strom B. L., Kimmel S. E. & Hennessy S. (2020). *Pharmacoepidemiology*, 6th Ed. John Wiley & Sons Ltd. (p: 98-140). West Sussex. England
- Talbot J., Patrick W. (2004). *Stephens' detection of new adverse drug reactions*. Fifth Ed. John Wiley & Sons Ltd. West Sussex. England. ISBN:9780470014196. <https://doi.org/10.1002/0470014199>
- Tamer, S. İ., & Değim, İ. T. (2016). Biyoteknolojik İlaçlar, Genel Bakış. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 5(2), 77-92. <https://doi.org/10.5336/pharmsci.2015-46958>
- Tamimi, N. A., & Ellis, P. (2009). Drug development: from concept to marketing!. *Nephron Clinical Practice*, 113(3), c125-c131. <https://doi.org/10.1159/000232592>

- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2005). Beşerî Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğinin İzlenmesi, Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. Retrieved from <https://titck.gov.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2014). İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu (Modül II-Ek İzleme). Retrieved from <https://www.titck.gov.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2015). Geri Çekme Yönetmeliği. Retrieved from <https://www.resmigazete.gov.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2015). İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu (Modül VI) - Risk Yönetimi Sistemleri. Retrieved from <https://www.titck.gov.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2020). İlaç Geri Çekme Duyurusu. Retrieved from <https://www.titck.gov.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2021). Geri Çekme Kılavuzu. Retrieved from <https://titck.gov.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2022). İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu (Modül IX) - Risk Minimizasyon Tedbirleri Araçların Seçimi. Retrieved from <https://titck.gov.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik. Retrieved from <https://www.mevzuat.gov.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2022). Nadir Hastalıklar Sağlık Strateji Belgesi ve Eylem Planı 2023-2027. Retrieved from <https://www.pahssc.org.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (2022). Farmakovijilans Sistemi Kılavuzu. (2022). Retrieved from <https://portal.aifd.org.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Ruhsatlı Beşeri Tıbbi Ürünler Listesi. (2023). Retrieved from <https://www.titck.gov.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2024). Ek İzlemeye Tabi İlaçlar Listesi. Retrieved from <https://www.titck.gov.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2024). Farmakovijilans Genel Bilgiler. (2024). Retrieved from <https://www.titck.gov.tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2024). Farmakovijilans Risk Yönetim Birimi Süreçleri Raporu. Retrieved from <https://titck.gov.tr/>
- Thula, K. C., Trivedi, B., & Maheshwari, D. G. (2015). Overview of biotechnologically derived products and various regulatory parameters for biosimilars in European Union. *Pharmacophore*, 6(1). ISSN 2229-5402

- Topol, E. J. (2004). Failing the public health—rofecoxib, Merck, and the FDA. *New England Journal of Medicine*, 351(17), 1707-1709. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048286>
- Tsintis, P., & La Mache, E. (2004). CIOMS and ICH initiatives in pharmacovigilance and risk management: overview and implications. *Drug safety*, 27, 509-517. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427080-00004>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (1994). Zantac Kısa Ürün Bilgisi. Retrieved from <https://titck.gov.tr/>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2008). Neotigason Kısa Ürün Bilgisi. Retrieved from <https://titck.gov.tr>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2009). Roaccutane Kısa Ürün Bilgisi. Retrieved from <https://www.ilacprospektusu.com/>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2010). Convulex Kısa Ürün Bilgisi. Retrieved from <https://www.titck.gov.tr>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2012). Samsca Kısa Ürün Bilgisi. (2012). Retrieved from <https://titck.gov.tr/>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2013). Enbrel Kısa Ürün Bilgisi. Retrieved from <https://www.titck.gov.tr>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2013). Ragasit Kısa Ürün Bilgisi. Retrieved from <https://www.ilacabak.com/>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2014). Oxofen Kısa Ürün Bilgisi. Retrieved from <https://www.ilacabak.com/>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2015). Gadodiem Kısa Ürün Bilgisi. Retrieved from <https://www.titck.gov.tr>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2016). Optimark Kısa Ürün Bilgisi. Retrieved from <https://www.ilacprospektusu.com/>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2017). Emaray kısa ürün bilgisi. Retrieved from <https://www.titck.gov.tr>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2018). Humira Kısa Ürün Bilgisi. Retrieved from <https://www.titck.gov.tr>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2021). Vizimpro Kısa Ürün Bilgisi. Retrieved from <https://titck.gov.tr/>
- Türkiye İlaç Tıbbi Cihaz Kurumu. (2024). Simponi Kısa Ürün Bilgisi. Retrieved from <https://titck.gov.tr/>

- Türkiye İstatistik Kurumu Nüfus İstatistikleri Portalı. (2024). Retrieved from <https://nip.tuik.gov.tr>
- Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB). (2019). Nadir Hastalıklar Raporu. Retrieved from <https://files.tuseb.gov.tr/>
- Vaithianathan, R., Hockey, P. M., Moore, T. J., & Bates, D. W. (2009). Iatrogenic effects of COX-2 inhibitors in the US population: findings from the Medical Expenditure Panel Survey. *Drug safety*, 32, 335-343. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932040-00007>
- Vural, E. H., Kaskati, T., Vural, İ. M., Özalp, M. A., & Gümüsel, B. (2024). Are Turkish pharmaceutical pricing strategies an access barrier to oncology medicines for Türkiye?. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1364341. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1364341>
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2024). Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Norway 2020. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
- Yang, E. J., Beck, K. M., Bhutani, T., Feldman, S. R., & Shi, V. Y. (2019). Pharmacy costs of systemic medications for hidradenitis suppurativa in the United States. *Journal of Dermatological Treatment*, 30(5), 519-521. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1529383>
- Zito, P. M., Patel, P., & Mazzoni, T. (2024). Acitretin. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK519571/>