

İLAÇLAR PIYASAYA NASIL ÇIKAR?

İlaçlar piyasaya çıkmadan önce genelde üç aşamadan geçmek zorundadır⁹ (Şekil 1):

- 1) **İlacın keşfi:** İlaç adayı moleküller farmakolojik özelliklerine göre seçilir.
- 2) **Preklinik dönem:** Deney hayvanları ve in vitro çalışmaları içerir (toksikite testleri, farmakokinetik analizler ve formülasyon geliştirilmesi gibi).
- 3) **Klinik dönem:** Sağlıklı gönüllü ve hastalarda preklinik aşamadan geçen bileşikler etkinlik ve advers etkiler açısından test edilir.

İlaç geliştirmenin klinik dönemi 4 faza ayrılır:

Faz I: İlaç adaylarının ilk kez insanlarda kullanıldığı dönemdir. Sağlıklı gönüllülerde (20-80 kişide) ilaç güvenliliği (kalp-damar ve solunum sistemleri, karaciğer ve böbrekler üzerine ilacın etkileri nelerdir?), ilacın tolere edilebilirliği (baş ağrısı, bulantı ve baş dönmesi gibi etkileri var mı?), farmakokinetik özellikleri (emilimi iyi mi?, zaman içerisinde plazma konsantrasyonu nasıl değişiyor?) ve farmakodinamik özellikleri araştırılır. Doz yükseltme çalışmaları yapılarak maksimum tolere edilebilir doz belirlenir.

⁹ Bu aşamalar sırayla birbirini izlemek zorunda değildir, bazen çalışmalar olabilir. Örneğin ilaç klinik denemeye geçmiş olmasına rağmen deney hayvanlarında kronik toksisite testleri devam edebilir.

Faz II: Hastalar üzerinde (normalde 100-300 kişi) klinik koşullarda ilacın etkinliği ve dozu test edilir. Etkili ilaç adaylarıyla Faz III'e geçilir.

Faz III: Çift kör, randomize (Bkz. Terimler) kontrollü denemelerdir (1000-5000 hasta). Yeni ilaç adayını, sık kullanılan diğer ilaç alternatifleri ile kıyaslamayı hedefler. Günümüzde farmakoekonomik analizler de bu aşamada yapılmaktadır. Faz III sonunda ruhsat almak için sağlık otoritesine (ABD'de FDA, AB'de EMA gibi) başvurulur. İlacın kapsamlı ruhsat dosyasında elde edilen tüm preklinik ve klinik veriler bulunmaktadır. Bu aşamadaki çalışmaların istatistiksel gücü (en fazla 5000 öznede gerçekleştirilen) tüm dünyada piyasaya çıkacak bir ilaç için yeterli olmadığından advers etkilerin tümü ve gerçek frekansları belirlenemez. Bu yüzden ilaç piyasaya çıktıktan sonra da izlenmeye devam eder.

Faz IV: İlaç piyasaya çıktıktan sonra nadir görülen ve uzun dönemde ortaya çıkan advers etkilerin belirlenebilmesi için zorunlu olan pazarlama sonrası izleme (PSI) çalışmalarıdır. Faz IV'ün belirli bir süresi yoktur; ilaç piyasada kaldığı sürece izlenmeye devam eder. Bu aşamada geniş kitlelerde kullanılmaya başlayan ilacın daha önce belirlenememiş advers etkileri ortaya çıkabilir. Bu yüzden ilaç geliştirilmesinde en riskli dönemin Faz I değil, Faz IV olduğu kabul edilmektedir.

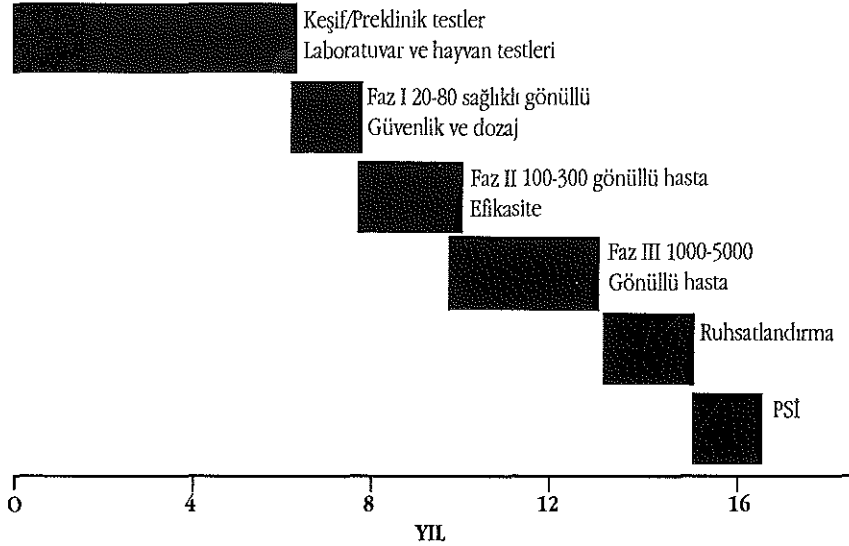
Ruhsatlandırma aşamasında tüm dünyada sağlık otoriteleri üç temel kriteri göz önünde tutar: **Gü-**

venlik, etkinlik ve kalite. Faz III'den sonra gelen ruhsatlandırılma aşamasında ilacın güvenlik ve etkinlik ile ilgili prelinik ve klinik çalışmalardan elde edilen tüm bilgileri **kısa ürün bilgisi** denilen dosyada özetlenir. Yukarıda bahsedildiği gibi ilacın potansiyel yararı ve riskleri, tüm dünyada piyasaya çıkacak bir ilaç düşünüldüğünde, nispeten küçük bir örneklem (4.000-5.000 özne) ile ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Bu sınırlamadan dolayı ilaç güvenliği, diğer iki kriter olan etkinlik ve kalite kadar net bir kavram değildir. **Bir ilaca ruhsat verilmesi, ilacın kısa ürün bilgisinde tanımlanan şartlarda tatmin edici bir yarar-risk oranına sahip olduğu anlamına gelmektedir.** Yani ruhsatlandırılma aşamasında, sağlık otoritesi sadece

ilaç güvenliğinin kabul edilebilir sınırlar içinde olup olmadığını kontrol etmektedir. Bu yüzden, ilaç geliştirme sürecinde başlayan sürveyans (gözetim altına alma), ilacın piyasada kalış süresi boyunca devam etmek durumundadır. Farmakovijilans sistemleri de bu bilgiyi toplayarak, ilaç güvenliğini sürekli değerlendirmek için tasarlanmıştır.

İLAÇLARIN PIYASAYA ÇIKIŞI

- Uzun süre alır (ilacın piyasaya çıkışı 12-13 yıl sürer)
- Pahalıdır (2001 rakamlarıyla 802 milyon €)
- Yüksek riske sahiptir (10.000 bileşikten 1 ya da 2'si ilaç olur).



Şekil 1. İlaçların piyasaya çıkış süreçleri¹⁰.

10 Increased Length and Complexity of the R&D Process (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America Publication) Şekil 1.1'den yararlanılarak hazırlanmıştır.