

YENİ İLAÇLARIN REÇETELLENMESİ

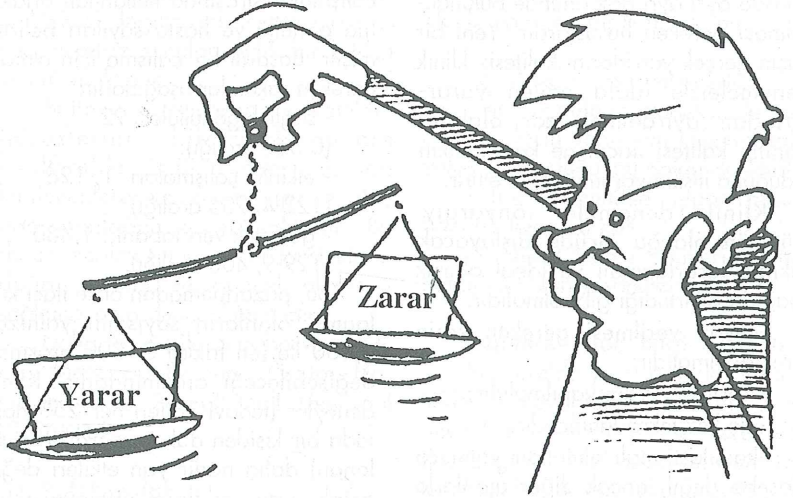
Doktorlar yeni ilaçları reçeteleme konusunda sürekli baskıya maruz kalmaktadırlar. Bu tür ilaçlar şüphesiz ilaç sanayiinin can damarıdır ve bazıları da tıbbın sürekli gelişimi için gereklidir. Bu ilaçların kullanımında dikkatli, eleştirel bir yaklaşım hastaların uygun biçimde tedavi edilmesini sağlar.

Bu makalede yeni ilaçların reçetelenmesinde, söz konusu olan baskılar, bunlar için düzenlenen ruhsatlarla sağlanan (eğer varsa) garantiler ve kullanılmadan önce dikkate alınan noktalar incelenmektedir. Makalede İngiltere bağlamında bir inceleme yapılmakla birlikte, ilkelerin çoğu küresel açıdan da uygundur.

Ne gibi baskılar söz konusu olmaktadır?

Yeni ilaçların reçetelenmesine yönelik baskı birçok çevreden, ancak büyük ölçüde geliştirmek için yıllarını harcadığı ürünü satmaya kararlı olan ilaç endüstrisinden gelmektedir. Teşvik edici daha geleneksel promosyon yöntemleri, doğrudan postalama ve tıbbi mümessil ziyaretlerinin yanısıra "hastanın bilinçli olması" giderek artan biçimde etkili bir pazarlama aracı olarak kullanılmaktadır.

Yakın geçmişte, yeni bir ilaç piyasaya sürülmeden önce veya piyasaya sürülürken gazetelerde ve genelde ilgi duyulan dergilerde makaleler yayınlanmış ve televizyon programları yapılmıştır. Bu makalelerde bazen ilaç adları belirtilmekte ve sıklıkla mevcut tedavi yetersiz olduğu iddia edilen yöntemleri veya tedavi edilecek özel durumun görüldüğü hasta sayısının çokluğuna dikkat çekilmektedir. Bu durum daha iyi bir şeye gerek duyulduğu ve yakında piyasaya çıkacağı algılanmasını yaratmaktadır.



Ayrıca doktorların bekleme odalarında, yeni ürünü pazarlayan firmanın sponsorluğunda eğitsel bir "tıp hizmeti" olarak semptomların kişi tarafından değerlendirilmesi ile ilgili soru formları da görülmeye başlanmıştır. Bu soru formlarında ilaç adı asla kullanılmamakla birlikte, ürünü tanıtıcı literatürde kullanılan logo, renkler ve basılı resimler bulunabilmektedir. Bunun etkisi semptomların teşhisinde ısrar etmek ve doktora danışmayı teşvik etmek olabilir. Uygun tanıtım malzemesi, hastanın durumuna uygun yeni bir ilacın mevcut olduğunu reçete yazana hatırlatmaktadır.

İlaç Nedir?

Sorulması gereken ilk soru, ürünün yeni bir kimyasal oluşum ve gerçekten yeni bir ilaç mı, yoksa mevcut tedavi sınıfına bir ilave- "ben de" olarak adlandırılan türde bir ürün olup olmadığıdır. Ancak piyasa baskıları, geçmiş yıllarda beta blokerlerde veya benzodiazepinlerde olduğu gibi, gelecekte de yeni bir tedavi sınıfında, örneğin 20 adet ilaç bulunmasının olası görülmediğini ifade etmektedir.

Mevcut ilaçların yeni formülasyonları da yeni ürün olarak adlandırılmaktadır. Ancak kombine ilaçlar ve modifiye edilerek, kuvvetlendirilen veya kontrollü salınım

şeklinde piyasaya sürülen preparatların standart formülasyonlarına oranla avantajları olmakla birlikte, pek çoğu yalnızca markaya bağlı kalarak ürünün satış-ömrünü uzatmayı amaçlayan belirli bir ürün sınıfının uzantılarıdır.

İlaç ne içindir?

Burada sorulması gereken, herhangi bir ilacın ruhsata bağlanmış endikasyonlarının ilacın tedavideki uygun yerini tanımlayıp tanımlamadığıdır. Birinci sırada kullanım lisansı, bu ilacın mutlaka ilk seçim olarak kullanılacağı anlamına gelmez. Diüretikler, beta-blekörler, ACE inhibitörleri ve kalsiyum antagonistleri hipertansiyonda ilk sırada kullanılmak üzere ruhsata bağlanmıştır, ancak belirli hastalar için hangilerinin birinci seçim, hangilerinin ikinci seçim olacağı konusunda çok farklı görüşler olabilir.

İngiltere'de düzenleyici otorite olan İlaç Denetim Kuruluşu (MCA), firma tarafından sunulan klinik-öncesi ve klinik verilerin ışığında ne gibi tedavi iddialarının ileri sürülebileceğini belirler. Buna diğer tedavilere göreli olarak verilen ilaç güvenliği ile ilgili veriler ve (görelilik değil) etkinlikle ilgili veriler de dahildir. Ayrıca MCA reçete yazanlara (veri sayfası) ve uygun olduğunda hastalara (hasta

bilgi broşürü) sunulacak bilginin yeterliliği konusunda ikna olmalıdır. Belirli bir ilacın özel bir yararının yanı sıra aynı zamanda özel bir riski de varsa, tanıtımında ve kullanımında kısıtlamalar uygulanabilir.

İlaç ne kadar etkindir?

İlacın amaçlanan durumdaki etkinliği ve etkinlikle ilgili kanıtın niteliği burada ayrı ayrı göz önünde bulundurulması gereken hususlardır. Yeni bir ilacın gerçek yararlarını kalitesiz klinik denemelerde iddia edilen yararlarından ayırt etmek zor olabilir. Kanıtın kalitesi ilacın ne kadar etkin olduğuna ilişkin yorumu kabul ettirir.

Klinik denemeler önyargıyı mümkün olduğu ölçüde dışlayacak şekilde tasarlanmalı ve ideal olarak aşağıda belirtildiği gibi olmalıdır:

-cevap verilmesi gereken kesin bir soru olmalıdır;

- rastgele seçim yapılmalıdır;

- iki kez tekrarlanmalıdır;

-karşılaştırmalı olmalıdır yalnızca plasebo değil, ancak diğer ajanlarla karşılaştırmalı olmalıdır; karşılaştırılan ilaçlar eskimiş ve kullanılmaz hale gelmiş olanlar değil, etkin ve ilgili olanlar arasından seçilmelidir. Uygun dozlar kullanılmış olmalıdır;

- kontrol grubu olarak eşdeğer hasta grupları kullanılmalıdır;

- hasta sayısı yeterli olmalıdır;

- sonuçlar doğru yorumlanmalıdır;

-ilacın kullanılacağı nüfusu yansıtmalıdır.

Genel uygulamada az sayıda deneme yapıldığı için, tedavi ile ilgili kanıtları yorumlayabilmek ve ilacın tedavideki yerini değerlendirmek için hasta gruplarının, karşılaştırmada kullanılan ilaçların ve klinik ortamın dikkatle incelenmesi gerekmektedir.

İlaç ne kadar güvenlidir?

Yeni bir ilacın nihai güvenlik testi, ilaç ilk kez reçetelendiğinde başlar ve ilaç ömrü boyunca devam eder. Reçeteleme kararlarında yan etkiye neden olma şansı (risk) karşısında dengelenen tedavi etkinliğinin (yarar) eleştirel bir değerlendirmesinin yapılması zorunludur. Bu yarar/risk değerlendirmesinin her hasta için, reçetelenen her ilaca uygulanması gerekir. Yakın geçmişte ifade edilmiş bir başka görüş de şöyledir: "ruhsat veren merci ne kadar mükemmel olursa olsun ve klinik deneme verileri ne kadar titizlikle incelenmiş olursa olsun sorunlar çıkabilir ve çıkacaktır. Bunun nedeni ba-

sittir: kullanılan hasta sayısının azlığı nedeniyle ruhsat verilmenden önce yapılan çalışmalarla ilacın piyasadan çekilmesine neden olan sorunların çoğu ortaya çıkartılamamasıdır."

İngiltere'de 1987 ile 1989 yılları arasında yeni etken maddelerle ilgili ürün ruhsatı uygulamalarına ilişkin bir incelemede pazarlama-öncesi çalışmalar sırasında kullanılan ortalama gönüllü ve hasta sayısı belirtilmiştir. Başarılı bir çalışma için olması gereken rakamlar aşağıdadır:

- sağlıklı gönüllüler: 92

(0-819 aralığı);

- etkinlik çalışmaları 1, 126

(122-4, 906 aralığı);

- güvenlik veri tabanı : 1,480

(129-9, 400 aralığı).

Bu, pazarlanmadan önce ilacı kullanmış olanların sayısının yalnızca 1,000 ile (en fazla) 3. 000 arasında değişebileceği anlamındadır. Klinik deneyler (tedavi edilen her 250 hastada bir kişiden daha az sıklıkta rastlanan) daha nadir yan etkileri değil, ortak yan etkileri niteleyecektir. Beşbinde bir kişide görülen olumsuz ciddi bir reaksiyon ilacın piyasadan çekilmesi için yeterli olabilir. Pazarlama öncesi klinik deneylerin açıkça, bu tür nadir olayları göstermesi beklenebilir.

Nadir, ancak olumsuz ciddi bir olayın meydana çıkartılması için yeterli sayıda hastanın tedavisi edilmesine olanak sağlayan yalnızca ruhsat düzenleme işlemidir. Yakın geçmişte kinolin türevi antibiyotik tetraklosasinin piyasadan çekilmesi, bu tür olayların tedavisi edilen grupta ayrı ayrı kişileri etkileyebileceğini ve bu grupta başka ilaçlarla ilgili deneyimin, benzeri bileşiklerin gelecekte güvenli olacağına habercisi olamayacağını göstermiştir.

Durum şu şekilde özetlenmiştir: "Bütün bu açıklamalarda hekimlere yönelik mesaj, herhangi bir ilacın ruhsatının güvenlik garantisini sağlamadığı ve sağlayamayacağıdır. Yeni ilaçları reçeteleyen doktorlar yaygınlaştırılmış bir klinik deney katılmaktadırlar ve gösterilmesi gereken dikkatin farkında olmalı ve kabul etmeye hazırlıklı olmalıdırlar."

Advers ilaç reaksiyonlarını bildirme sisteminin mevcut olduğu ülkelerde "yenilikçi reçete yazanlar"ın sorumluluklarını kabul etmeleri ve yeni ilaçların kuşkuyla karşılanılan advers reaksiyon-

larının (yalnızca ciddi olanlarını değil) tümünü rapor etmelidirler. İngiltere'de bu, İlaç Güvenliği Komitesi aracılığıyla "sarı kart" rapor etme sistemiyle yapılmaktadır. Yeni ilaçlar British National Formulary (İngiliz Ulusal Kodeksi) veri sayfalarında ve Monthly Index of Medical Specialties'de (MIMS) (İlaç Özellikleri Aylık İndeksi) siyah bir üçgenle (▲) gösterilmektedir.

İlacı ne zaman duyduunuz?

Yenilikçi reçetelemenin bir tür güven hareketi olarak devam etmesi gerektiği söylenmektedir. O zaman şu soru akla gelmektedir: doktorun hangi bilgi kaynakları bu güveni telkin etmeye yeterlidir?

Farmasötik pazarlamada, sürekli bir reklam akışı, doğrudan postalama yöntemi ve temsilci ziyaretleri kullanılmaktadır. İngiltere'de pratisyen hekimlerin belki %10'u "hiçbir temsilciyle görüşmeme" politikasını uygularken, hiçbir reçeteleme bilgi kaynağı, tıbbi temsilcinin pratisyen hekimin reçetelemesi üzerindeki etkisini aşmamaktadır. 1987 yılına ait rakamlar İngiltere'de satış temsilcilerinin doktorları her yıl tahminen 1.93 milyon kez ziyaret ettiğini göstermektedir. Bu, Pratisyen Hekim başına yılda 62 ziyarete eşittir. Pratisyen hekim ortalama dört haftalık bir süre içinde yaklaşık 6 temsilciyle görüşürken, bazıları çok daha fazla temsilciyle görüşmektedir.

İngiltere'de tıbbi temsilcilerin davranışı ve tanıtım malzemelerinin içeriği öz-denetime tabidir. Ancak, çok rekabetçi bir piyasada yeni bir ilacın yararları, bilinen yan etkilerinden çok daha fazla vurgulanmaktadır. Oysa tüm gerçekleri aydınlatmak için, temsilciler sundukları veriler konusunda titizlikle sorgulanmalıdırlar.

Birincil araştırma malzemelerinin değerlendirilmesi zor ve zaman isteyen bir işlem olup, dünyanın çoğu yerinde reçete yazanlar için olanaksızdır ve işi başından aşkın birinci basamak sağlık doktoru için de genelde öncelikli bir konu değildir.

İdeal olarak tüm reçete yazanların en azından ulusal bir kodekse, tedavi rehberlerine ve bağımsız bir bültende sunulanlar için, değişik tedavi rejimlerinin karşılaştırmalı etkinliği ile ilgili nesnel bir veri kaynağına erişebilmeleri gerekir. Örneğin,

İngiltere'de Drugs and Therapeutics Bulletin (İlaç ve Tedavi Bülteni) ve MeReC Bulletin ülke çapında dağıtılmakta olup, ilaçlarla ve daha kapsamlı konularla ilgili bağımsız, değerlendirilmiş tavsiyeler ve bilgiler sunmaktadır. Tıp alanında meslektaşlar ve kamu eczacıları arasında bilgi paylaşımı yararlı bir eğitsel uygulamadır. Yukarıda anılan bilgi kaynakları kullanılarak yapılan tartışmalar yeni ilaçların kabul veya reddedilmesi konusunda mutabakatı kolaylaştırırken, yeni ilaçların tedavideki uygun yerinin tanımlanmasını da sağlar: yeni ilaçlar mevcut formüller ilacın yerine mi kullanılmalıdır, yoksa bu tür ilaçlara ilave midir; özgün hasta sınıfları için kullanılmalı mıdır; yoksa ilave veriler beklenmeli midir?

İlacın maliyeti nedir?

Şirketler ürün satışlarını arttırmak için maliyet/fayda ve maliyet/etkinlik savlarını giderek daha fazla kullanmaktadır. Yakın zamanda yeni ilaçların artan biçimde yüksek fiyatlandırıldığı gözlenmektedir. Yeni ürünler yalnızca kâr, (geçmişte ve gelecekte) araştırma ve geliştirme harcamalarını yansıtacak şekilde değil de, şirketin "alıcı"nın ne ödemesi gerektiği düşüncesini yansıtacak şekilde fiyatlandırılmaktadır. Aynı zamanda, fiyatın hâlâ alternatif tedavi maliyetlerinden ve/veya hiç tedavi etmemenin veya başarısız tedavi sonuçlarının maliyetlerinden daha düşük olduğunu iddia etmek için farmakoekonomik veriler kullanılmaktadır. Bağımsız bilgi bültenleri gibi, ticari olmayan ilaç bilgi kaynaklarının sağlıkla ilgili bu tür ekonomik savları değerlendirmede ihtisaslaşması gerekmektedir. Ancak bundan sonra reçeteleme kapsamındaki hususlar bu yayınlarda genel değerlendirmelere dahil edilebilir.

Sonuç

Yeni ilaç sunumları mevcut reçeteleme uygulamalarını yeniden gözden geçirmek için bir fırsat sağlamaktadır. Reçeteleme işleminden önce güvenilir bilgiler kullanılarak yapılacak dikkatli bir değerlendirme, söz konusu ilacın tedavideki yerinin tanımlanmasını sağlar. Bu durum, uygun olmayan reçetelemeyi en aza indirmekle ve kaynakların uygun biçimde kullanılmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda iyi hasta bakımının da yararına olur.

*MeReC, Sağlık Bakanlığı tarafından finanse edilen ve tıbbi ürünler hakkında ve reçeteleme uygulaması ile ilgili konularda İngiltere'deki tüm pratisyen hekimlere mesleki tavsiyelerde bulunan ve bilgi temin eden ulusal bir merkezdir. Burada önem verilen husus rasyonel, güvenli ve maliyet-etkin reçeteleme uygulamasını teşvik etmektir. MeReC, İngiltere'de reçete yazanlara ücretsiz sunulan aylık bir bülten yayınlamaktadır.

Bültende yer alan makaleler, görüşlerini bildirmek üzere İngiltere'de ilgili alanda uzman klinisyenlere ve diğer tıp ve ilaç danışmanlarına dağıtılmaktadır. Bu durum verilen bilgilerin ve tavsiyelerin doğru, pratik ve güncel olmasını sağlamaya yardımcı olmaktadır.

Daha fazla bilgi için başvuru adresi: Medicines Resource Centre, Hamilton House, 24 Pall Mall, Liverpool L3 6AL, UK.

Referanslar

Yeni bir ilaç reçetelenirken yöneltilmesi gereken önemli sorular:

İlaç nedir?

- Gerçekten yeni bir ilaç mı yoksa aynı, bir başka deyişle "ben de" türünde bir ürün mü?

- Yalnızca ürün sınıfının bir uzantısı mı?

- İlaç ne içindir?

-Ruhsata bağlanmış endikasyonları nelerdir?

- İlk sırada yer alması ilk seçilen ilaç olacağı anlamında mıdır?

İlaç ne kadar etkindir?

- İlaçla ilgili iddiaların doğruluğu kanıtlanabilir mi?

-Mevcut ilaçlarla karşılaştırılmış mıdır?

- Karşılaştırmadan nasıl bir sonuç alınmıştır?

İlaç ne kadar güvenilirdir?

-Karşılaştırmalı güvenlik verileri mevcut mudur?

- Başka ülkelerde yaygın biçimde kullanılmış mıdır?

-Veri sayfasının içeriği hakkında bilginiz var mı?

İlacı kimler kullanmamalıdır?

- Veri sayfasında belli bir gruptan hastalarla ilgili kontrendikasyonlar veya uyarılar var mı?

İlacı nereden duyduunuz?

- İlacı yalnızca imalatçıdan mı duyduunuz?

-İlaçla ilgili bağımsız bilgileri okudunuz mu?

İlacın maliyeti nedir?

- Mevcut tedavi şekilleriyle karşılaştırıldığında ilacın fiyatı hangi düzeydedir?

-İlacın daha maliyet-etkin olduğuna ilişkin bir kanıt var mı?

İlacın tedavideki yeri nedir?

- ilaç uygulama kodeksinde mevcut bir ilacın yerine mi kullanılacaktır yoksa bir boşluğu mu dolduracaktır?

- İlacın özellikle uygun olduğu bazı hastalar var mı?

- Mevcut tedavi şekillerinde herhangi bir sorun yaşıyor mu?

İngiltere İlaç Bilgi Hizmeti

İngiltere'de yurt çapında, bilgi isteklerini cevaplama konusunda deneyimli eczacıların hizmet verdiği bir ilaç bilgi merkezi şebekesi hem toplum hem hastane uygulamasında sağlık hizmeti veren tüm personelin kullanımına sunulmaktadır. Şebeke, ilaç ve ünite bazında merkezlerin çalışmasını koordine eden bölgesel merkezleri kapsar. Bu merkezlerin çoğu hastanelerde bulunur.

Bu merkezler ilaç tedavisi ile ilgili her konuda derhal tarafsız tavsiye ve bilgi sunabilirler. Çalışmalarının büyük bir kısmı ilaç tedavisi ile ilgili özgün soruların cevaplanmasına yönelik olmakla birlikte, bazı bölgesel merkezler Pratisyen Hekimler için kendi yerel ilaç bültenlerini de hazırlamaktadırlar. Doktorlar kendi yerel merkezlerinden tam olarak yararlanmaya teşvik edilirler. Bu merkezlerden aşağıdaki konularda bilgi temin edilebilir:

- endikasyon ve tedavi seçimi, kontrendikasyonlar;

- advers etkiler,

- hamilelik ve emzirme dönemindeki ilaçlar;

- ilaç etkileşimleri;

- ilacın uygulanması ve dozu;

- ilaçların bulunabilirliği, temini ve maliyeti;

- farmakolojik, farmakokinetik ve farmakodinamik;

- yabancı ilaçların, açık tabletlerin vb. formülü ve tesbiti.