

FARMASÖTİK BULUŞLAR YÜZYILI

Dr. Uğur ÖZKUTLU

Novartis İlaç A.Ş., Medikal Direktör

Çocuk ateşler içinde sarsılarak karanlık odadaki yatakta yatmaktadır. Gözyaşları içinde ama durumu kabullenmiş ailesi yatağın başına toplanmıştır. Çocuk bu dünyadan göçerken doktor, çaresizlik içinde, hastanın başucunda oturmaktadır.

Louisa May Alcott'un "Küçük Kadınlar" romanından alınan yukarıdaki sahne, genç Beth'in kızıl hastalığından ölümünü tarif ediyor. Aslında, 1800'lerin sonlarında buna benzer sahneler gerçek hayatta defalarca tekrarlanmıştır; zenginlerin yaldızlı malikanelerinde, kerpiç bozkır evlerinde, göçmen dolu kentlerin kalabalık apartman dairelerinde. Hastalıklar çok çeşitli de olsa sonuç neredeyse daima aynı olmuştur; ölüm! Ama, her şey rağmen hastalık kurbanlarını ve ailelerini biraz olsun rahatlatabilecek olan tıptaki ilerlemelerin gerçekleşmesi yakındı.

20. yüzyıl başlarken hastalıkların da sonu geliyordu. 1900 yılında doğan bir çocuk ortalama 47 yıllık hayat sürmeyi bekleyebilirdi. Roy Porter'in yazdığı gibi:

1830'larda, hatta yüzyıl sonra bile aile doktoru olmak demek, gece geç bir saatte, su gibi terleyen ve soluk alışverişleri telaşlı, bebek ateşinden veya zatürreden (çoğunlukla hızlı bir biçimde

ölümcül olduğundan 'yaşlı adamın dostu' adı verilir) muzdarip ateşli hastalar için çağrılmak demektir.

1900'lerde, zatürre ve grip, ABD'de başta gelen ölüm sebepleriydi, bunları tüberküloz ve diyare izliyordu. Günümüzde başı çeken kalp hastalıkları, belki de enfeksiyöz hastalıklar pek çok insanı kalp hastalığının ortaya çıkmasına yetecek kadar yaşlanmalarından önce alıp götürdüğünden, o zamanlar sadece beşinci sıradaydı.

Hekimlerin, siyah deri çantalarında hastalıklarla savaşmak için bir kaç silah vardı. O devrin farmakopeleri, sifiliz ve saçkıran için cıva, kalp için amil nitrat ve digitalis, malarya için kinin, gut için kolşiyum ve bitkisel esaslı müshillerden oluşuyordu.

19. yüzyılın ikinci yarısında, Louis Pasteur ve Robert Koch gibi bilim adamları devrimci bir kurama zemin hazırlamışlardı; hastalıklara spesifik mikro-organizmalar,



bir başka deyişle mikroplar neden oluyordu. Pasteur, bazı bakteri kültürlerinin, öldürücü özelliğini kaybettiklerini ve "zayıfladıklarını" görmüş, bu da O'nu, kuduz bir köpek tarafından ısırılan 9 yaşındaki bir erkek çocuğunu, zayıflayan kuduz mikroplarıyla aşılama sevk etmiştir. Çocuk zarar görmeden hayatta kalmıştır. 1891 Noel'inde, Emil von Behring, difteri antitoksini ile hasta bir çocuğu başarıyla tedavi etmiş ve böylelikle bu hastalığın sonunun işaretini vermiştir.

1894 yılında, Felix Hoffman adındaki genç bir kimyacı, bir Alman kimya şirketinin farmasötik bölümünde çalışmaya ve artritli babasının ağrısını hafifletecek bileşikler araştırmaya başlamıştı. Esasen söğüt ağacının kabuğundan elde edilen salisilik asitle karşılaşmış, yol açtığı gastrik rahatsızlığı azaltmak için kimyasal bir türev hazırlamış, test etmiş ve bunu üretmenin ticari yöntemini geliştirmiştir. Sonuç, "aspirin"dir.

1910'da, Alman bakteriyolog Paul Ehrlich, sifilize karşı etkili bir arsenik bileşiği olan ilk "sihirli mermi"yi formüle etmiştir. Salvarsan adı verilen bu ilaç, bir Alman ilaç ve kimya şirketi tarafından geliştirilmiş ve pazarlanmıştır.

İlaç Şirketlerinin Rolü

Keşifler yapıldıkça, bu bileşiklerin geliştirilmesi, güvenilirliğinin ve etkinliğinin sağlanması, büyük ölçekte üretilmesi ve ilaçların pazarlanması görevini yerini getirmek üzere ilaç şirketleri doğdu. İnsülinin bulunması ve

geliştirilmesi bunun en güzel örneklerinden biridir.

İnsanlık tarihi boyunca diyabet, ölüm demekti. Bilim adamları 19. yüzyılın sonlarında pankreasın diyabetle ilişkisini ortaya çıkardılar ve hormonu izole etmeye çalıştılar. Kanadalı hekim Frederick Banting'in bu hormonu izole ettiği 1921 yılına kadar, yapılan deneylerin tümü başarısız olmuştur. Banting'in araştırmasını gerçekleştirdiği Toronto Üniversitesi'yle resmi bir araştırma bağlantısı kuran ABD kökenli bir şirket bu ilacı üretme hakkını kazandı. Teknik sorunları aşıttıktan sonra, büyük ölçekli ham madde toplama, ekstraksiyon, saflaştırma ve toplu üretim yöntemlerini kusursuz hale getirerek 1923 yılında insülini piyasaya sürdü ve birkaç yıl içerisinde de dünyanın dört bir yanındaki diyabet hastalarının ihtiyaçlarını karşılayacak kadar insülini üretmeye başladı.

I. Dünya Savaşı sırasında, aşıların ticari üretimine başlandı, bu da, yaşam standartlarının yükselmesiyle birlikte bazı enfeksiyöz hastalıklara gem vurulmasına yardımcı oldu. Fakat, enfeksiyonlara karşı asıl saldırı, 1920'lerin sonlarında bir Alman kimya şirketinin Gerhard Domagk adında genç bir bilim adamını işe almasıyla başladı. Bitkisel ve kimyasal boyalarla 1933'te, deneyler yapan Domagk, Prontosil adı verilen turuncu-kırmızı boyanın farelerde bakterileri yok ettiğini buldu. Bir kaç hafta sonra, bu madde, kanına geçen stafilokokların neden olduğu enfeksiyondan ölmek üzere olan bir bebeğin hayatını kurtardı.

Boyadaki etkin maddesinden esinlenilerek "sulfa ilaçlar" adı verilen bu ilaçların, vücudun doğal savunma mekanizmaları enfeksiyonla mücadele ederken bakterilerin büyümesini ve çoğalmasını engellediği bulundu.

Kansere Karşı İlerlemeler

Kanser, antik çağlardan bu yana bilinmekte ve araştırılmaktadır, ama bir bilim adamının da dediği gibi: "20. yüzyıldan önce kanserle ilgili en önemli kurumlar, içinde ölünecek hastanelerdi."

Kanser tedavisi için ilk umutlar, I. Dünya Savaşı'nda kullanılan ve kansere karşı ilk kemoterapi ajanı olan hardal gazında toplanmıştı. Ne yazık ki bu gaz, kanserli hücreleri olduğu kadar sağlıklı hücreleri de yok ediyordu ve yapabildiğinin en iyisi, ölümü kısa bir süre geciktirmekti. Aynı şekilde, lösemili çocuklar kortizonlu ilaçlarla tedavi ediliyor, bu da remisyonu sadece kısa bir süre uzatıyordu. İlk çalışmalar, son 40-50 yılda kansere karşı mücadelede önemli ilerlemelerin gerçekleşmesine temel oluşturmuştur. Ulusal Kanser Enstitüsü'ne göre, ABD'de tüm kanser türlerinden ölenlerin oranı (en sık tuttuğu 10 yer de dahil), 1990-1997 yılları arasında azalmıştır ve artık, lösemili her 10 çocuktan 8'i hayatta kalmaktadır. Amerikan Kanser Derneği Başkanı John R. Selfrin bu ilerlemeyi şöyle ifade etmektedir: "Kanser ölüm oranları, 1991'den bu yana düşmektedir ve 1995'ten itibaren bu düşüş daha da hızlanmıştır. Bu da bize, yeni bir yılda kanseri yenme hayallerimizin

gerçekleşmesine az kaldığı konusunda büyük ümit vermektedir."

Mart 2001'de yapılan bir araştırmada, kanser için 402 yeni ilacın geliştirilmekte olduğu bulunmuştur.

Nitekim Imatinib, KML hastalarında Interferon başarısızlığı sonrasında ve GIST endikasyonlarında hastalara devrim niteliğinde bir tedavi seçeneği sunacak şekilde 2001'de onay almıştır.

Kalp Hastalıkları

Kalp hastalıkları, uzun yıllardan beri Amerikan öldürücü hastalıklar listesinde en başta. Yine de, büyük oranda yeni ilaçlar sayesinde kalp hastalıklarından ölüm oranları 1950'den bu yana yarı yarıya azalmıştır.

Bilinen ilk kalp ilacı 1799'da bir İngiliz bahçesinde keşfedilmişti. Hekim John Ferriar, yaygın bulunan yüksükotu bitkisinin, yani *digitalis purpurea*'nın kurutulmuş yapraklarının kalbin faaliyeti üzerinde etkisi bulunduğunu kaydetmiştir. Halen kalp ilaçlarında kullanılmakta olan *digitalis*, kalp kasılmalarını yavaşlatır ve her bir kalp atımında pompalanan kan miktarını artırır. Dinamitin en önemli bileşeni olan nitroglicerini, 1867'de, anjinin hafifletilmesi için kalp hastalıklarıyla mücadele ordusuna katıldı. İlaç şirketi ve üniversite bilim adamları, 1901'de, sığır bezlerinden adrenalini izole ettiler ve kalbi uyarıcı bir ilaçta bunu kullandılar. Yine de, nispeten yakın bir zamana kadar, kalp

KAYNAKLAR
Porter, R. The Greatest Benefit to Mankind: A Medical History of Humanity. p. 673.

National Center for Health Statistics, USA.

J.N.Hays. The Burdens of Disease: Epidemics and Human Response in Western History. New Brunswick, N.J. Rutgers University Press, 1998; 232.

History of Pharmacy, Bayer A.G.Leverkuşen. p. 217.

American Chemical Society: The Pharmaceutical Century, "1800s to 1919, Patent & Politics."

American Chemical Society: The Pharmaceutical Century, "1920s&1930s, Saving with Science."

American Chemical Society: The Pharmaceutical Century, "1940s. Antibiotics and Isotopes."

PhRMA, Researchers Are Testing 402 New Medicines for Cancer. March 2001.

Health, United States, 2000. Centers for Disease Control and Prevention, U.S.Department of Health and Human Services July 2000.

"Brands of the Century", Med Ad News January 2000.

PhRMA, "122 Medicines in the Pipeline Offer Hope of More Powerful Weapons Against Heart Disease and Stroke", February 2001.

American Heart Association, Cardiovascular Disease and Life Expectancy", 2001 Heart and Stroke Statistical Update 2000.

hastalıklarının altta yatan bazı nedenlerinin (örneğin yüksek kan basıncı ve yüksek kolesterol gibi) tedavisinde kullanılan çok az ilaç vardı. Başkan Franklin D. Roosevelt'te 1940'ların başında yüksek kan basıncı ortaya çıktığında, Başkan'ın bütün doktorlarının verdiği reçeteler sadece sedatiflerden ve tuzu azaltılmış diyetlerden oluşuyordu. 1949'da, Hintli hekim Rostom Jal Vakil, bir İngiliz tıp dergisinde kan basıncını düşürmek için tropik bir bitki olan *rauwolfia serpentina*'nın toz haline getirilmiş köklerinin kullanılması üzerine bir makale yazmıştı. Bundan üç yıl sonra, ilaç şirketi kimyagerleri bu bitkinin etkin maddesini izole etmişler ve yüksek kan basıncının düşürülmesi için *reseztione* ilacını yapmışlardır.

Yüksek kan basıncının tedavisinde kullanılan ilk diüretik 1950'de onaylanmıştır. Klinik olarak kullanılan ilk beta-bloker 1967'de ortaya çıkarken, ilk ACE inhibitörü ve ilk kalsiyum kanal blokleri 1981'de onaylanmıştır. Yeni tedavi seçeneklerini sunan AII reseptör blokörleri sınıfından iyileştirilmiş selektivite ve yan etki profili ile valsartan, 1995 yılında piyasaya çıkmıştır.

Kümes hayvanlarında 1970'lerin başlarında görülen bir hastalık için ilaç araştırmakta olan ilaç şirketi bilim adamları, kolesterolün yapı taşlarından birinin sentezi için gerekli olan bir enzimi inhibe eden bir organizma keşfetmişlerdir. Şans eseri yapılan bu keşif, koroner ölüm riskini %40 azaltan ve statinler adı verilen yeni bir sınıf ilacın doğmasına yol açmıştır.

1980'lerde öncülük edilen pıhtı çözücü ilaçlar, kalp krizlerini ara aşamada, kalbe kalıcı hasar vermeden önce gerçekten de durdurabiliyorlardı.

Bu ilerlemelere rağmen, nüfusun yaklaşık beşte birden fazlası kardiyovasküler hastalıkların en az birinden muzdariptir ve sadece Amerika'da yılda yaklaşık bir milyon kişi bu hastalıklardan ölmektedir ki bu, günde 2,600 kişiden fazla eder. İlaç şirketleri, şu anda, kardiyovasküler hastalıklar için, çoğunda 21. yüzyıl teknolojileri kullanılan 122 yeni ilaç geliştirmektedir.

Başlıca kalp ve damar hastalıklarının tümü ortadan kalksaydı, örneğin ABD'de yaşam beklentisi neredeyse yedi yıl artabilir ve bundan sağlanan ekonomik tasarruf ise yılda 300 milyar dolara ulaşabilir. Kardiyovasküler hastalıklar, 1998'de ABD'de yaklaşık 950.000 kişinin ölüm nedenidir, bu da, tüm ölüm nedenlerinin %40.6'sını oluşturmaktadır.

Farmasötik araştırmalar son 100 yılda, büyük oranda palyatif uygulamanın geçerli olduğu sağlık hizmetlerinin bilim esaslı çabalara dönüşmesine yardımcı olmuştur. Kısımın bu dönüşümden, kısmen de hijyen alanındaki gelişmelerden ötürü, gelişmiş ülkelerde 1900'de 47 yıl olan ortalama yaşam beklentisi, bugün 76.5 yılı aşmıştır.

Ömrü uzatmanın yanı sıra milyonlarca insanın daha iyi bir yaşam sürmesini de sağlayan farmasötik ilerlemeler, geçmişin pek çok hastalığı tarihin sayfalarına gömmüş, utanç ve

korku nedeni olarak yanlış anlaşılın zihinsel hastalıkları tedavi edilebilir hastalıklara dönüştürmüş, çoğu kişi için elden ayaktan düşme çağı olan yaşlılığı etkin bir bağımsızlık çağı haline getirmeye yardımcı olmuş, kansere, kalp hastalıklarına ve diğer pek çok hastalığa karşı etkileyici saldırılar geliştirmiştir.

İlaç şirketleri, 21. yüzyıla girerken, insanlığın ezeli düşmanlarına karşı mücadeleyi sürdürmekte, kanser, AIDS ve Alzheimer hastalığının daha iyi tedavisi ve çaresini aramak gibi yeni zorluklarla savaşmaktadır.

Farmakoeкономи

Bazı yeni çalışmalarda, reçeteli ilaçların, sigorta masraflarının kontrol altında tutulmasına ve çalışanların veriminin artırılmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir. Diyabet, migren ve astım gibi hastalıkların yeni tedavileri, sadece mükemmel terapötik önlemlerden ibaret değildir, aynı zamanda işverenler için de mükemmel iş yatırımlarıdır. Bu yeni kuşak ilaçların çok az yan etkisi vardır. Böylece hastalar bunları düzenli kullanabilmektedir. Son on yılda gerçekleşen farmasötik buluşlar, sağlık hizmetlerini işverenler için kârlı bir yatırıma dönüştürecek şekilde üretkenliğin artmasına yol açmıştır. Doğrudan sigorta masraflarının yüksek olmasına karşın bu yeni ilaçlar, çalışanların işe gelmediği günlerin azalması ve üretkenliğin artmasıyla daha büyük başarılar sağlamaktadır.

Yeni tedavi metodlarının uygulanmasıyla astım hastalarının

hastane yatışı oranı %50, toplam sigorta masrafları ise yaklaşık %25 azalmıştır.

Migrenin yeni ilaç tedavisi, iş günü kaybında %30'u aşkın bir azalma sağlamıştır.

Şizofreni için yeni tedavilerin kullanılmasıyla, genel sigorta masrafları düşmüş ve istihdam oranı iki katına çıkmıştır.

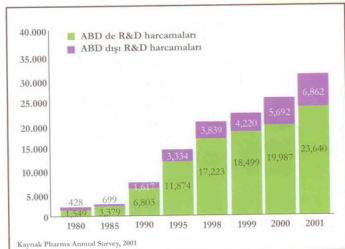
ARAŞTIRMA VE GELİŞTİRME BULUŞLARINI ANAHTARIDIR!

Araştırma ve geliştirme (R&D) buluşların, böylelikle de yeni ilaç ve tedavilerin keşfinin anahtarıdır. II. Dünya Savaşı'nın sona ermesinden bu yana farmasötik R&D alanındaki yatırımların artması, 20. yüzyılın ikinci yarısında sağlık ve yaşam beklentisinin de artmasına katkıda bulunmuştur.

R&D Yatırımlarındaki Büyüme

Araştırma ve geliştirme faaliyetlerinde bulunan ilaç şirketleri, 2001 yılında R&D

Araştırma ve Geliştirme buluşların, böylelikle yeni ilaç ve tedavilerin keşfinin anahtarıdır.



Şekil 1. ABD ve diğer ülkelerde yapılan klinik araştırmalar.

alanında 30.5 milyar dolarlık yatırım yapmışlardır. Bu miktar, 2000 yılındaki harcamaların %18.7 artışına ve 1990 yılındaki yatırımın üç katından fazlasına karşılık gelmektedir. Bu yıl R&D için, hem ABD kökenli hem de yabancı şirketler tarafından sadece ABD sınırları içinde 23.6 milyar dolar harcanmıştır.

Geçen 30 yıl boyunca, R&D için ayrılan satışların miktarı 1970 yılında %11.4'ten 1999 yılında %17.4'e çıkmıştır. Bu oranın 2001 yılında %18.5'e ulaşacağı tahmin edilmiştir (Şekil 2).

Standard & Poor (S&P) Compustat veritabanında (araştırmacı ilaç endüstrisini ve araştırmacı olmayan şirketleri kapsayan) ilaç ve Tıp kesimine göre R&D için ayrılan satış yüzdesi, tüm ABD endüstrilerinde R&D için yapılan %3.9'luk yatırımla karşılaştırıldığında %12.8'dir.¹ S&P Compustat tarafından derlenen kurumsal vergi verilerine bakıldığında, ilaç üreticilerinin diğer ABD

endüstrilerinin her birinden, ki aralarında elektronik, havacılık, bilgisayar ve otomobil gibi yüksek teknoloji endüstrileri de yer almaktadır, daha yüksek bir satış geliri yüzdesini R&D için harcadıkları görülmektedir.

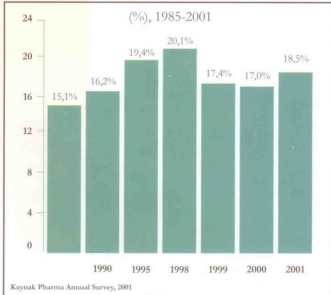
Keşif Süreci: Temel, Geçiş ve Uygulamalı Araştırmalar

İlacın keşif süreci hastalık hakkında bilgi edinmekle başlar. Bu bilgi, asıl olarak araştırmacı ilaç şirketleri ve çeşitli fonlar tarafından desteklenen temel araştırma ile geliştirilir. Hükümet, üniversite ve endüstri laboratuvarlarından yürütülen temel araştırma, farmasötik buluşun hedefi olabilecek hastalık mekanizmasını veya sürecini ortaya çıkarır.

Uygulamalı araştırma, ya da ilaçların geliştirilmesi ve test edilmesi, esasen ilaç şirketleri tarafından yürütülür. Bu süreçte geniş ölçekli klinik deneyler, dozaj testleri ve ürün etiketinde belirtilmesi gereken bilgilerin belirlenmesine yönelik araştırmalar yer alır. Uygulamalı araştırma, ilaç şirketlerinin, üniversitelerin ve anlaşmalı araştırma kuruluşlarının laboratuvarlarında yürütülür.

R&D Yatırımlarının Ayrılması

Şirketlerin finanse ettiği R&D çalışmalarının yaklaşık üçte biri, umut verici yeni ilaç bileşiklerinin insanlar üzerindeki klinik deneylerde değerlendirilmesine ayrılmıştır. İlaç onayı için gerekli



Şekil 2. ABD’de yapılan satışların araştırmaya oranı.

olan Faz I, II ve III deneyleri, R&D çalışmalarının yaklaşık %30'unu oluşturur. Bunlara ek olarak, R&D çalışmalarının yaklaşık %12'si, ürünün FDA tarafından onaylanmasından sonra yapılan Faz IV klinik deneylere ayrılmıştır. Ayrıca R&D çalışmalarının %8'i de katı üretim standartlarının karşılanması için gerekli olan işlem geliştirme ve kalite kontrol fonksiyonlarına yöneliktir. Şirketler, R&D harcamalarının yaklaşık %36'sını klinik öncesi fonksiyonlara ayırmaktadırlar.

- 2001 yılında, Alzheimer, şizofreni, depresyon, epilepsi ve Parkinson gibi hastalıkların tuttuğu merkezi sinir sistemi ve duyu organları üzerinde etki gösteren ürünlere, yaklaşık 3.7 milyar dolarlık R&D harcaması planlanmıştır.
- Kanseri, osteoporoz ve diyabet gibi metabolizma, endokrin sistemi ve neoplazma hastalıklarına etki eden ürünlere, yaklaşık olarak 7.4 milyar dolar harcanmıştır.
- Kardiyovasküler hastalıklara yönelik ilaçlara yaklaşık 3.9 milyar dolar harcanmıştır.
- Parazitik ve enfeksiyöz hastalıklara etki eden, anti-viral ve antibiyotik bileşikler içeren ürünlere, yaklaşık 4.1 milyar dolar harcanması planlanmıştır.
- Astım ve tüberküloz dahil, solunum sistemi üzerinde etkili tıbbi ürünlere yaklaşık 1.3 milyar dolar harcanmıştır.

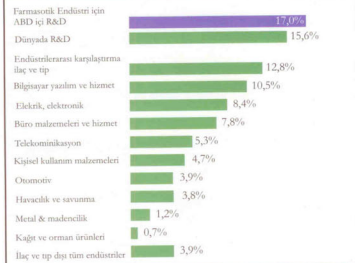
İlaç Geliştirme Maliyeti

Yeni ilaçların keşfedilmesi ve geliştirilmesi pahalı ve zaman alan bir süreçtir. Boston Consulting Group'un tahminleri, ilk kez 1990 yılında keşfedilen bir ilacın vergi öncesi geliştirme maliyetinin en az 500 milyon dolar olduğunu göstermiştir. Bu tahmin, hem yatırım süresi boyunca faiz maliyeti hem de araştırma başarısızlıkları dikkate alınarak yapılmıştır.

İlaç geliştirmenin bugünkü kesin maliyetini belirlemek güçtür. Çünkü 1970'lerin sonlarından beri, geliştirme maliyetinde belirleyici olan, gerekli klinik hasta sayısı gibi önemli kalemler iki kattan fazla artmıştır. Daha etkili ilaçların keşfinde ve geliştirilmesinde yardımcı olan her yeni teknoloji de, giderek daha pahalılaşması dolayısıyla, R&D maliyetini artırmaktadır.

Tufts Üniversitesi İlaç Geliştirme Çalışmaları Merkezi, zaman içinde, yeni bir ilacın sentezlenmesinden pazara sürülmesine kadar geçen sürenin

İlaç sanayii, cirounun önemli bir kısmını tekrar araştırmaya döndürür. ┘



Şekil 3.

Sektörlere göre araştırma harcamalarının cirolardaki yüzdesi.

de arttığını bulmuştur. Tufts Üniversitesi'nin verileri, 1960'larda yaklaşık 8 yıl olan bu onay alma süresinin 1990'larda 14.2 yıla çıktığını göstermektedir (Şekil 4). Geliştirme süresinin uzaması, R&D için gereken sermaye maliyetinin artışı dolayısıyla, yeni bir ilacın piyasaya sürülme maliyetini de çarpıcı bir biçimde artırmaktadır. Daha uzun geliştirme sürelerinde, şirketler ekonomik risk ve belirsizliklerle karşı karşıya kaldıkça, sermaye maliyeti de artmaktadır.

Büyük şirketler, tek bir ürünün satış onayı alamayacağı durumlarda karşılaşılabilecek riskleri küçültmek için ürün portföylerini çeşitlendirebilmektedirler, ama artan sermaye maliyetleriyle ilgili riskler ekonomi tarafından belirlenmektedir ve çeşitlendirme işe yaramamaktadır. Yeni bir ilacın piyasaya sürülme

maliyetinin büyüklüğü ve giderek artışı dolayısıyla tam ticari başarı, ancak az sayıda ürün için mümkün olmaktadır.

Duke Üniversitesi'nde ekonomistler tarafından yürütülen 1994 tarihli bir çalışmada, 1980-1984 yılları arasında piyasaya sürülen her 10 tıbbi ürün veya yeni kimyasal maddeden yalnızca üçünün ortalama vergi sonrası R&D maliyetinden daha yüksek bir getirisi olduğu bulunmuştur. Buna göre, ilaç araştırmasının maliyet ve riskleri dikkate alındığında, devam eden R&D çalışmalarının finanse edilmesi için şirketler, yüksek başarı sağlayan sınırlı sayıda ürüne bel bağlamak zorundadır.

Geçtiğimiz 50 yıl içinde binlerce yeni ilacın geliştirilmesi, ilaç endüstrisinin R&D harcamalarının artmasıyla mümkün olmuştur. İlaç buluşları,

Tablo 1. Ürün sınıfına göre harcanan miktar

Ürün Sınıfı	2001 Tahminleri Milyar Dolar
Neoplazma, endokrin sistemi ve metabolik hastalıkları etkileyenler	7.4
Merkezi sinir sistemi ve duyu organları üzerinde etki gösterenler	7.3
Enfeksiyon ve parazit hastalıkları üzerinde etki gösterenler	4.1
Kardiyovasküler sistem üzerinde etki gösterenler	3.9
İnsanlarda kullanılan diğerleri	2.8
Sindirim ve genito-üriner sistem üzerinde etki gösterenler	1.4
Solunum sistemi üzerinde etki gösterenler	1.3
Biyolojikler	1.1
Veterinerlikte kullanılanlar	0.6
Cilt üzerinde etki gösterenler	0.3
Tanıtlama ajanları	0.3
Vitamin ve besleyiciler	0.1
Toplam, Şirket Finanslı R&D	30.5

hem yüksek maliyetli hem de yüksek risklidir ve yeni ilaçların yalnızca küçük bir bölümü geliştirme maliyetini çıkarabilmektedir. Şirketler, R&D çalışmalarını finanse edebilmek için yüksek başarı sağlayan az sayıda ilaca bel bağlamaktadır. Şirketler, R&D yatırımlarının makul bir rantı olmaksızın, yaşam kurtarıcı, maliyet etkin yeni ilaçlar keşfetmek ve geliştirmek amacıyla sürdürdükleri araştırmaların finansmanı için gereken sermayeyi yatırmayacak veya geliri elde edemeyeceklerdir.

İLAÇ GELİŞTİRME SÜRECİNİN BOYUTLARI

İlaç bulma ve geliştirme süreci, çok zaman alan, karmaşık ve çok riskli bir süreçtir. Aynı zamanda, güvenliğin sağlanması amacıyla araştırma esaslı farmasötik endüstrisi ABD'de en ağır düzenlemelere tabi tutulmaktadır.

Buluş ve Geliştirme

İlaç bulma ve geliştirme, uzun ve karmaşık bir süreçtir.

Laboratuvarla taranan her 5000-10000 molekülden sadece biri, yeni bir ilaç olarak piyasaya çıkabilir.

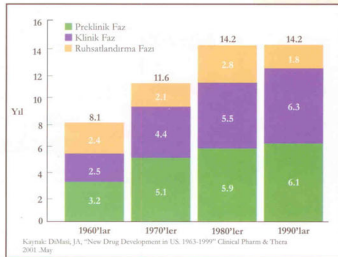
Önceleri bir deneme-yanılma ve tesadüfi buluşlar süreciyken, gelişmiş teknolojilerin kullanımı ve bilginin sürekli artmasının bir sonucu olarak ilaç buluşu, artık daha rasyonel ve sistematik bir hal almıştır. Yine de, güvenlik, halen ilaç buluş ve geliştirme sürecinin her evresinde söz konusu olan en önemli meseledir.

Yarar ve Risk

Değerlendirmesi

Günümüzde, ilaç geliştirme ve onay süreci, büyük oranda ilaç şirketleri, FDA ve diğer ruhsatlama otoritelerinin söz konusu ilacın herhangi bir risk almaya geçecek bir yararı olduğunu garantilemek için aldığı titiz ve yöneme dayalı önlemlerden ötürü, ortalama 14.2 yıl almaktadır (Şekil 4). İlaç araştırmacıları, daha önce hiç olmadığı kadar fazla sayıda hastayla bir o kadar klinik araştırma yapmaktadırlar. Bu da, geliştirilmekte olan yeni kimyasal maddelerin yararları ve riskleri hakkında, geçmişte olduğundan çok daha fazla bilgi edinilmesi demektir.

Yine de, ilaç şirketleri ve sağlık otoriteleri, hiç bir ilacın olası tüm risklerden arındırılmayacağını farkındadır. İlaçlar, yararları ve potansiyel riskleri olan kimyasal maddelerdir, fakat denetleyici sağlık otoriteleri, yeni bir ilaca, bu ilacın hastaların çoğuna, taşıdığı potansiyel riske geçecek yararı olmadığı sürece onay vermez. Ne



Şekil 4. Sentezden Ruhsatlandırmaya Kadar Geçen Süre.

KAYNAKLAR

- Standard&Poor's Compustat, a division of McGraw-Hill.
PhRMA, PhRMA Annual Survey, 2001.
- Varmas H. "Special Report: Shattuck Lecture- Biomedical Research Enters the Study State." The New England Journal of Medicine 1995; 333: 12.
- National Institutes of Health: Office of Financial Management
www.nih.gov/odfm
- National Institutes of Health: Office of Financial Management
www.nih.gov/odfm
PRIMER97/Index.stm
- Health, United States, 2000. Center for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services July 2000.
- The Boston Consulting Group analysis based on J.A. DiMasi et al. (1991) as quoted by the Office of Technology Assessment in Pharmaceutical R&D: Costs, Risks and Rewards. February 1993.
- The Boston Consulting Group, The Contribution of Pharmaceutical Companies: What's at Stake for America? September 1993.
- Testimony before the House Committee on Commerce, Subcommittee on Health and the Environment, 105th Cong., 1st Sess. April 23, 1997, Statement of Joseph A. DiMasi, Director of Economics Analysis, Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, Boston, Massachusetts).
- Congress of the United States, Office of Technology Assessment, Pharmaceutical R&D: Costs, Risks and Rewards. February 1993.
- Grabowski G. H., Vernon M. J. Returns to R&D on New Drug Introductions in the 1980s. Journal of Health Economics 1994; 13: 383-400.
- M. J. Merrill. Prices, Profits and Prescriptions: The Pharmaceutical Industry in the New Economy. Institute for Policy Innovation, Policy Report 157 September 2000.
- F.M. Scherer, Pricing, Profits and Technological Progress in the Pharmaceutical Industry. Journal of Economic Perspectives 1993; 7: 97-115.

yazık ki, ilaç şirketleri, FDA ve diğerlerinin her yeni ürünün güvenliğini garantilemek için gösterdiği tüm gayretlere rağmen, hastalar açısından daima bir risk olasılığı söz konusu olacaktır.

Sağlık otoriteleri ve ilaç endüstrisi, dört farklı aşamada hastaların güvenliğini sağlamaya yönelik titiz bilimsel prosedürlere uyarlar:

1. Preklinik güvenlik değerlendirmesi,
2. İnsanlarda onay öncesi güvenlik değerlendirme,
3. FDA'nın düzenleyici incelemeleri sırasında güvenlik değerlendirme,
4. Pazarlama sonrası ilacın güvenliğinin izlenmesi.

Preklinik güvenlik değerlendirme

Yeni sentez edilen bileşiklerin görece güvenliği, başlangıçta hem *in vitro*, hem de *in vivo* testlerle değerlendirilir. Bir bileşik, yararlı ilaç niteliği sunma potansiyeliyle birlikte önemli biyolojik bir etkinliğe sahip gibi görünüyorsa, bu bileşimin başlıca organ

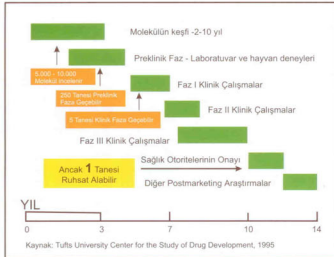
sistemlerindeki (örneğin, karaciğer; merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler ve solunum sistemleri) güvenliğinin değerlendirilmesi için özel testler yapılır.

Hayvanlar üzerinde yapılan preklinik çalışmaların amacı, hayvanlarda bir ilacın artan dozları ile toksik etkileri arasında var olabilecek herhangi bir ilişkinin netleştirilmesidir. Bir ilacın geliştirilmesine, yapılan testler bu ilacın insanlar açısından önemli riskler taşıdığını düşündürecek olursa (özellikle organ tahrifatı, genetik ve doğum kusurları veya kanser gibi) son verilir.

İnsanlarda onay öncesi güvenlik değerlendirme

Bir ilaç sponsoru, sağlık otoriteleri, hayvanlar üzerinde yapılan preklinik test verileri ile bu ilacın insanlarda güvenlik açısından kabul edilemez bir risk taşımadığına karar verdiği zaman insanlar üzerinde klinik deneylere

başlayabilir. Yeni bir ürünün piyasaya sürülebilmesi için sağlık otoriteleri tarafından incelenmek üzere yeni ilaç başvurusunda bulunmaya yetecek kadar verinin toplanacağı klinik bir geliştirme programının hazırlanması da genellikle yıllar sürer.



Şekil 5. Evrelere Göre İlacın Geçirdiği Süreler.

Her bir klinik deneyde, bu deneyin belirtilen amacından bağımsız olarak güvenlik meselesi değerlendirilir. Yaşam kalitesi ve farmakoeconomik çalışmalar da dahil olmak üzere klinik çalışmaların her bir aşamasında, hastalarda istenmeyen olayların ortaya çıkıp çıkmadığı gözlenir. Zararlı her türlü reaksiyon sağlık otoritelerine bildirilir ve gerektiğinde ilacın prospektüsünde bu bilgiye yer verilir.

Klinik çalışmalar ise üç aşamada gerçekleştirilir. Çok kabaca belirtmek gerekirse bu safhalara:

Faz I: Az sayıda kişiden oluşan başlangıç çalışmalarında sağlığı gönüllüler üzerinde ilaçların güvenliği değerlendirilir. İlk çalışma, bir doz ilaça yapılır. İlacın bu dozda güvenilir olduğu kanıtlanırsa, başka klinik çalışmalarda bu ürünün multipl dozlarının güvenliği değerlendirilir.

Faz II: Faz II klinik çalışmaları esasen bir ilacın güvenliğinin ve etkinliğinin değerlendirilmesi üzerinde yoğunlaşır. İkinci aşama çalışmaları, sağlıklı gönüllüler değil, hastalar üzerinde yapılır. İlacın, tedavi edilmesi amaçlanan hasta popülasyonu için güvenli olup olmadığının belirlenmesi için veri toplanır.

Faz III: Bu büyük ölçekli çalışmalarda, söz konusu hastalıktan muzdarip ve tedavi edilecek hasta gruplarında (yaşlı, birden fazla hastalığı bulunan, başka ilaçlar kullanmakta olan ve organları zarar görmüş hastalar

dahil) ilacın güvenliği ve etkinliği değerlendirilir.

Klinik fazda, bir kaç bine ulaşan sayıda hasta incelenir. Pazarlama başvurusu için gerekli güvenlik ve etkinlik verilerinin elde edilmesi için hastalar üzerinde tıbbi prosedür yerine getirilir.

「Sağlık
otoriteleri, yeni
bir ilaca, bu
ilacın hastaların
çoğuna, taşıdığı
potansiyel riske
değecek yararı
olmadığı sürece
onay vermez.」

KAYNAKLAR

DiMat JA. Clinical Pharmacology & Therapeutics: Risks in New Drug Development: Approval Success Rates for Investigational Drugs. May 2001.

Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, PDUFA II Five Year Plan 2000 Update, Attachment 2 <http://www.fda.gov/cdr/pdufa2/2000update.html>

Shulman S. R. Pharmacoeconomics, Tufts University Center for Drug Development and Manocchia M. Health Institute of The New England Medical Center September 1997.

U.S. FDA, Office of Orphan Products Development www.fda.gov/orphan

Congress of the United States, Office of Technology Assessment, Pharmaceutical R&D: Costs, Risks and Rewards, 1993.

Wooderson v. Ortho Pharmaceutical Co. 235 Kan. 387, 681 P.2nd 1038, cert. denied, 469 U.S. 965 1984.

Huber P. Litan R. The Liability Maze: The Impact of Liability Law on Safety and Innovation, 1991; 360.

Institute of Medicine, Contraceptive Research and Development: Looking to the Future, 1996.