

İlaçların ruhsatlandırılması: FDA nereye?

Dr. Hüsni Dağlı

Bürokrasinin birçok kesiminde, karar verici organlar, devletin veya vatandaşların çıkarlarıyla, mal veya hizmet satmak isteyen kişi ve kurumların baskılarını omuzlarında hissederler. Savunma sanayinde olsun, bayındırlık veya enerji alanlarında olsun, çeşitli çıkar grupları, kendileri açısından haklı oldukları konularda lobicilik faaliyetlerini yürütürler. Bu faaliyetler çoğu kez normal kabul edilse de, yasa dışı haline geldiği zaman yolsuzluklar kate-

gorisine girer ve yapan kişiler ciddi yaptırımlar ile karşı karşıya kalırlar.

İlaç sektörü de, benzer piyasa kurallarına göre işlese de, karar verici mekanizmaların birçok yerinde bilimsel kurullar önemli görevler görürler ve bu yönüyle de diğer sektörlerden ayrılırlar. Birçok ülkede, ilaçların ruhsatlandırılmasını ve güvenlik takiplerini yapan kurumlar bulunmaktadır. Amerika'da ilaçların ruhsatlarını düzenleyen ve denetleyen en üst kurum olan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration -FDA-), dünya çapında saygınlığı olan bir kuruluştur. FDA

ise, kurum dışından oluşturduğu çeşitli bilimsel komisyonlardan görüşler alarak kararlarını verir çünkü kendi içinde bu kadar geniş spektrumdaki bilim adamlarını çalıştırması olanaksızdır. Teorik olarak, bu kişilerin herhangi bir etki altında kalmaksızın, tamamen bilimsel kriterlere göre, bağımsız karar verdikleri kabul edilir.

Ancak son yıllarda FDA, komitelerde yer alacak bilim adamlarının ticarî çıkar ilişkilerini çok fazla sorgulamaktadır. Bu durum da, bilim-ticaret-politika üçgenindeki ilişkilerin güvenilirliğini tartışmaya açmaktadır. Çünkü





aynı ilaçlar hakkında zaman içinde yapılan farklı yorumlar ve farklı kararlar bazen kafaların karışmasına neden olmaktadır.

Örneğin; 1999 yılında incelenen rofecoxib (Vioxx, Merck) ilacı için, FDA'nın kurum içi komitesi, olası kardiyovasküler riskler hakkında uyarıda bulunmuştu. Ancak bilimsel komite, bu riski değerlendirmek yerine, ilacın daha az gastrointestinal yan etkiye sahip olduğu konusunu ön plana çıkarmayı yeğlemişti. Rofecoxib ile naproksenin karşılaştırıldığı bir klinik araştırmanın birinci yılında myokard infarktüsü riskinin 4 kat fazla olduğu gösterilmişti ancak firma bu durumu, naproksenin kardiyoprotektif etkisine bağlamıştı. Daha sonra, 2007 yılında aynı firma, aynı grupta yer alan etoricoxib (Arcoxia) için ruhsat istemiş ve etoricoxib ile diklofenak karşılaştıran çalışmalar göz önüne alınarak, ruhsat verilmişti. Yıllar boyu milyonlarca dolar harcayan firma, etoricoxibin, diklofenak ile aynı sayıda kardiyak komplikasyonlara yol açtığını ortaya koyarak ruhsatı almıştı. Ancak, FDA içinden bilimsel kurula sunulan bir raporda, başka bir ilaç, yani naproksen ile aynı çalışmanın yapılması halinde, kardiyovasküler riskin 3 kat daha artmış bulunacağı gösterilmişti. Komite, eğer diklofenak da aynı kardiyak riski taşıyorsa, o zaman bir üstünlüğü olmayan yeni ilacın FDA tarafından onaylanmaması gerektiğini söylüyordu. Halbuki FDA'nın geleneksel tavrı, aynı kategorideki bir ilacın diğerlerinden daha güvenli veya etkili olmasının beklenmemesi gerektiği şeklindeydi. Ancak FDA, daha önce rofecoxibin 5 yıl kullanılmasından sonra kardiyak riskinin ortaya çıkmış olmasının verdiği rahatsızlığı da göz önüne alarak, komite kararına uymak zorunda kaldı.

Bir başka ikircikli durum, 1995'te, bir diyet ilacı olan dexfenfluramin'de (Re-

dux) yaşandı. Ana molekül olan fenfluramin, ihmal edilebilir bir kilo kaybına neden olmakla beraber ölümcül pulmoner hipertansiyona yol açabiliyordu ve bu yeni izomerinin daha iyi olacağına dair bir kanıt da yoktu. Üretici firmanın yaptığı tek bir klinik çalışmada, ilacı alan hastaların, plasebo kullananlara kıyasla 3 kilo daha fazla verdiği ortaya konmuştu. Firma, bu kilo kaybının, hipertansiyon, diyabet ve kalp hastalığı gibi birçok hastalığın insidansında azalmaya yol açacağını iddia ediyordu ancak bu konuda bir çalışma yoktu. Bu nedenle, bilimsel komite, ilaca onay vermedi. Ancak 2 ay sonra FDA, komiteyi tekrar toplantıya çağırdı. Yeni bir veri sunulmadı, ancak komitenin birçok üyesi, toplantıya katılmamıştı ve ilaç bu kez komiteden onay aldı. İlaç, piyasada yeteri kadar ilgi görmedi, buna karşılık, beklenen pulmoner hipertansiyon olguları gerçekten görüldü; ayrıca beklenmedik şekilde kalp kapak bozuklukları da ortaya çıktı ve ilaç 1 yıl sonra piyasadan çekildi. Üretici firma, o günden bugüne, ilaçtan zarar görenlere ve avukatlarına 20 milyar dolardan fazla tazminat ödedi.

Antidiyabetik ilaçların yeni bir grubu olan glitazon grubundan troglitazon (Rezulin, Parke Davis), 1997'de piyasaya girmesinden kısa bir süre sonra, bazen ölümcül olabilen fulminan karaciğer nekrozuna yol açtığına dair raporlar yayınlanmaya başlandı. Bunun üzerine, birçok ülkedeki idareciler, bu ilacı yasaklama kararı aldılar. Ancak FDA ve bilimsel komitesi, üretici firmanın da gayretleri ile, ilaç tüm dünyada piyasadan çekildikten sonra 2 yıl daha herhangi bir işlem yapmadılar. Bu olaydan yaklaşık 10 yıl sonra, aynı gruptan bir başka ilaç olan rosiglitazon'un (Avandia, GlaxoSmithKline) konjestif kalp yetersizliği ve myokard infarktüsü riskini artırdığına dair çalışmalar ortaya çıktı. 30 Temmuz 2007'de toplanan bilimsel kurul,

20'ye karşı 3 oyla, rosiglitazonun tip 2 diyabetli hastalarda kalp iskemisi riskini artırdığını kabul etti, ancak yine aynı kurul, ilacın piyasada kalmasını da 22'ye karşı 1 oyla onayladı. Bu ilaç, 1999 yılından beri piyasada olmasına rağmen, birçok bilim adamı, ne üretici firmanın ne de FDA'nın yeterli kadar güvenlik çalışması yapmadığının altını çizdi.

Bir ilacın ruhsatlandırılması, yazılması ve güvenlik incelemesi süreçleri, bilimsel, idari, hukuki, klinik, ticari ve politik olaylardan etkilenmektedir. Bu karmaşıklık içinde, yalnızca bilimin ön plana çıkmasını ve yol gösterici olmasını sağlamak her zaman mümkün gözükmemektedir. Ancak, olayların şeffaf bir şekilde ele alınması herhalde daha doğrudur. Bilimin de, tüm bu süreçlerde bağımsız kalması, ciddi araştırmalar yapması ve verilerini kanıta dayandırması, herhalde saygınlığını artıracak ve sesinin daha gür çıkmasını sağlayacaktır.

Kaynak

Avorn J. Keeping science on top in drug evaluation. *N Engl J Med* 2007; 357: 633-635