

Tegenero Olayı ve ALINACAK DERSLER

Prof. Dr. Hamdi Akan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Tegenero Çalışması

Mart 2006'da İngiltere'de yeni bir monoklonal antikorun insanlarda denenmesini amaçlayan bir Faz I çalışmaya başlandı. Bu çalışmada kullanılan monoklonal antikor "TeGenero (TGN1412)" CD28 monoklonal antijenine yönelik bir süperagonistti. Ajanın romatizmal hastalıklar ve kan kanserlerinde kullanılması öngörülmektedir. Etken madde Boehringer Ingelheim tarafından geliştirilmiştir. Bu madde klinik öncesi dönemde denendiği zaman T lenfositler üzerine etki ettiği ve özellikle yardımcı

(*helper*) T lenfositleri uyardığı; böylece bağışıklık sistemini de uyardığı görülmüştü. Ancak bu çalışmalarda geçici bir lenfosit artışı dışında herhangi bir toksik etki görülmemiştir. Preklinik dönemi başarı ile geçen ajanın klinik çalışmalarda kullanılması için planlanan ve Parexel International adlı Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu tarafından yönetilen Faz I çalışmaya sekiz adet sağlıklı gönüllü başvurdu. Gönüllülere çalışma için kişi başı 2000 Sterlin ödenmekteydi. Çalışmanın ilk günü bu olgulardan altısına maymunlarda verilen dozun 1/500'ü kadar TGN1412 verilirken, iki olgu plasebo aldı. İlacın verilmesinin ardından altı günde kısa

süre içerisinde çoklu organ yetmezliği gelişti ve 1 olgu 12. saatte, 5 olgu ise 16 saat içerisinde yoğun bakıma alındı ve çalışma sonlandırıldı. Gönüllülerdeki yakınmalar ciddi baş ağrısı ve bunu izleyen bel ağrısı, bulantı, kusma, ishal ile başlarken bazı kişilerde ciddi ateş ve hafıza kaybı gelişti. Bunu hipotansiyon, solunum yetmezliği, çarpıntı, akciğer bulguları, sistemik vazodilatasyon, idrar çıkışında azalma gibi çoklu organ yetmezliği bulguları izledi. Bir hastaya mekanik solunum ve entübasyon yapılması gerekti. Bu hastanın ağırlaşması nedeni ile tüm hastalar başka bir yoğun bakım servisine gönderildi. 16.-20. saatler arası tüm hastalarda solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve ciddi bir komplikasyon olan Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması (DIC) gelişti. Genel olarak alerji bulguları saptanmadı. Tüm hastalara yaygın damar içi sıvı tedavisi, anti-IL-2RA, kortikosteroid ve DIC'e yönelik tedavi verildi. Altı hasta böbrek sorunları nedeni ile diyalize alındı. Dört hasta iyileşmeye başlarken 5 ve 6 no'lu hastalarda sorunlar ilerledi ve 6 no'lu hastada el ve ayaklarda iskemi bulguları ortaya çıkmaya başladı. Bunu izleyen bir ayda tüm hastalarda cilt soyulması ve kas güçsüzlüğü oldu.

Tüm bu bulgular TGN1412'nin yol açtığı bir sitokin fırtınasına bağlandı. Gerçekten de ajanın verilmesinden 1 saat sonra kandaki Tümör Nekrozis Faktör (TNF) seviyesi çok yüksek düzeydeydi.

Olay Sonrası Gelişmeler

Olayın duyulmasının hemen ardından çok yönlü soruşturmalar başladı. Öncelikle ilacı üreten firma özür dileyerek tüm protokollerin doğru olarak uygulandığını belirtti. İngiltere ilaç düzenleyicisi bu olayın ilacın kontamine olması ya da yanlış doz uygulanması sonucu değil; ilacın hedefteki etkilerine bağlı olduğunu belirtti. İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünlerini Düzenleme Ajansı (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency-MHRA*) çalışmaya onay verdiğini bildirdi. Burada önemli bir sapma, MHRA tarafından onaylanan ilaç verme süresi 2 saat olduğu halde, plasebo alan hastalardan bir tanesinin ajanın 2 dakikada verildiğini belirtmesi idi. İlacın dozu da tartışma konusu oldu. Bu tip çalışmalarda memeli hayvanlara verilen dozun 500'de biri güvenilir doz olarak kabul edilirken; bu

çalışmada da aynı doz kullanılmıştı ancak bazı bilim adamları bu dozun vücuttaki tüm CD28 reseptörlerini doyurmaya yeterli olduğunu, bu nedenle aslında daha az doz verilmesi gerektiğini belirttiler.

5 Nisan 2006'da MHRA, TGN1412 çalışması ile ilgili bir ara rapor yayınladı. Buna göre TeGenero'nun klinik öncesi çalışmalarında bir sorun bulunamamıştı. Parexel'in tüm kayıt ve işlemleri hatasız idi. Aynı dönemde Alman otoriteleri, Boehringer Ingelheim'ın tesislerinde TGN1412'nin üretim, test, depolama ve dağıtım işlemlerini denetlediler ve hata bulmadılar.

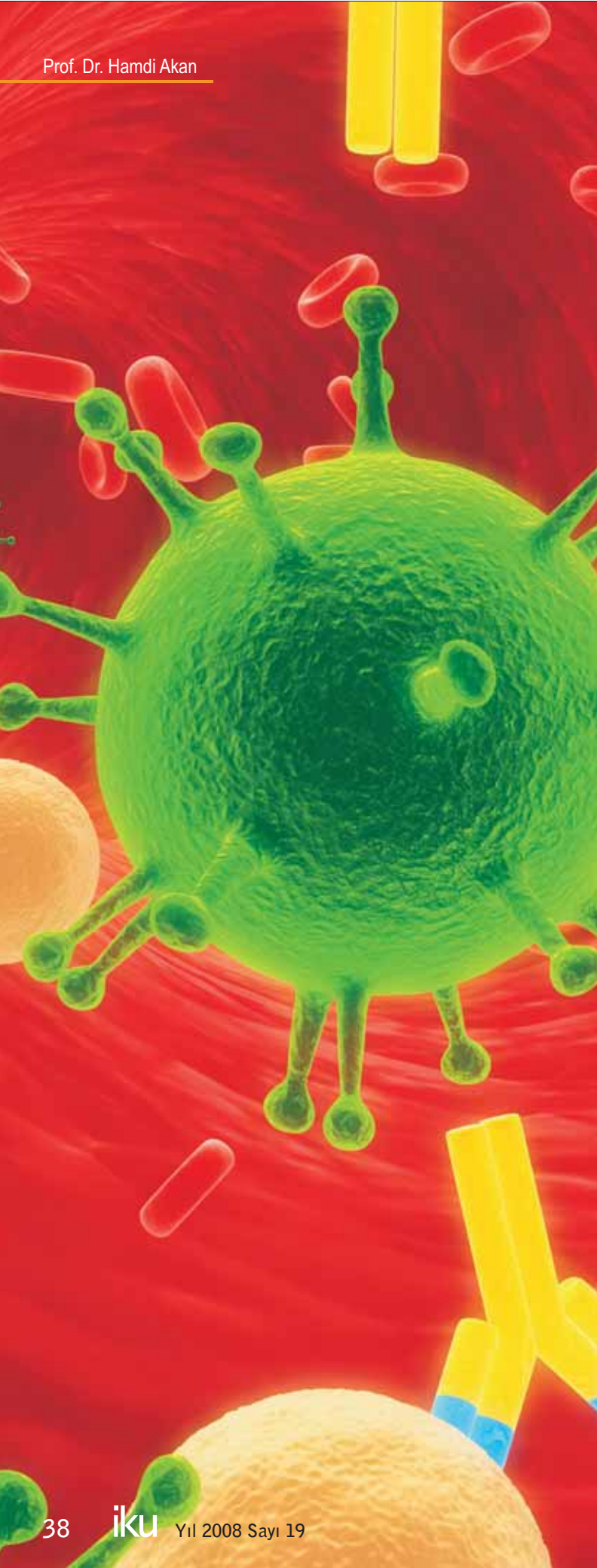
Bu ara rapor, sorunun kullanılan ilacın insanlarda beklenmeyen bir biyolojik etki yapmasına bağlı olduğunu belirtmekte ve konu ile ilgili önemli bilimsel ve tıbbi sorunların olduğunu vurgulamakta idi.

Bu aşamada Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı, önde gelen uluslararası uzmanlardan oluşan bir grup kurmaya ve onlara bu konuları inceletmeye karar verdi. Bu grubun raporuna kadar da bu tip çalışmalara izin verilmemesi kararlaştırıldı.

Uzman Grubu Çalışması

1. Bu grubun amacı, prelinik aşamalardan Faz I'de insanda ilk kez kullanıma geçecek olan bir ilacın denemesi için ne gerektiğini aşağıda belirtilen durumlarda saptamak:
 - Yeni mekanizmalı biyolojik moleküller
 - Türlerle yüksek derecede özgül etkiye sahip yeni ajanlar
 - Bağışıklık sistemi hedeflerine yönelik yeni ilaçlar
2. Konu ile ilgili otoritelere, bu tip çalışmaların bundan sonra onaylanması için rapor vermek.

Rapor başlangıçta çalışmayı bilimsel yönden özetlerken ilk vurguladığı konu bu tip ajanların insandaki *invivo* yanıtlarını daha iyi gösterebilecek *invitro* testler geliştirmek gerektiği oldu. Bunun ardından insanda ilk kez kullanılacak ilaçların hangilerinin “daha yüksek riskli” olduğunu tanımlandı.



7 Aralık 2006'da yayınlanan 600 sayfalık sonuç raporunda 22 tane öneri sunuldu. Bu öneriler 5 konuyu kapsıyordu:

- ▶ Preklinik geliştirme
- ▶ Kliniğe geçiş
- ▶ İnsanda ilk kullanım çalışmaları
- ▶ Düzenlemelerde değişiklikler
- ▶ Gelecekteki gereksinimler

İlk vurgulanan konu bu önerilerin tüm Faz I çalışmalarına değil insanda ilk kullanım çalışmalarına yönelik olduğu idi. Bu öneriler arasında önemli olanlar: preklinik verilere açık erişimin olması, öne sürülen terapötik etkiye ait hayvan modellerinde farmakolojik etki gösterilememiş ise çok dikkatli olunması, ilk dozun hesaplanmasında daha çok veri kullanılması, ilk dozun verilme yolu ve hızına özel önem verilmesi, doz verme aralıklarının makul olması, doz arttırmalarında makul süre tanınması, ilaç geliştiricileri ile düzenleyici otoriteler arasında çok erken dönemlerde ilişki sağlanması, bağımsız uzmanlardan görüş alınması, insanda ilk kez kullanılacak ilaçlarla ilgili çalışmalarda rol alan ana araştırmacılar için akreditasyon sistemi kurulması, bu konu ile ilgili özel merkezler kurulması ve bunların ulusal akreditasyonunun sağlanması olarak özetlenebilir.

EMA (Avrupa İlaç Ajansı) Kararları

EMA bu gelişmeler üzerine bir çalışma grubu kurarak insanda ilk kez denenilen ilaçlarla ilgili bir kılavuz taslağı hazırladı ve bunu internet sitesinde yayınladı. Kılavuzun amacı klinik öncesi çalışmalardan insanda ilk kez kullanıma geçecek olan ilaçların kullanımı ile ilgili destekleyiciye yol göstermektir. Bu kılavuz özellikle yüksek riskli tıbbi ürünleri ele almakta ve insanda kullanılacak ilk dozu, izleyecek doz artırımlarını ve risk idaresine yönelik konuları vurgulamaktadır. Gen tedavisi ve hücre tedavileri ile ilgili çalışmalar bu kılavuzun kapsamı dışındadır.

Yüksek riskli tıbbi ürün tanımı ilacın bilinen veya az bilinen etki yolu, hedefin özelliği, hayvan

deneylerinden çıkarımlar gibi özelliklerine göre yapılır.

Etki yolu açısından yüksek riskli olabilecek tıbbi ürünler olarak:

- ▶ Değişik fizyolojik etkilere sahip ya da hedefleri tüm vücutta her yerde eksprese olan ürünler
- ▶ Fizyolojik kontrol mekanizmalarını bypass eden ajanlar, örnek. CD3 veya CD28 (supra-) agonistler gösterilebilir.

Etki yolundan bağımsız olarak hedefin yapısı da riski belirleyebilir. Bu nedenle hedefin yapısı, doku dağılımı, hücre özgüllüğü, hastalığın özellikleri ve biyolojik fonksiyonu gibi durumlar dikkate alınmalıdır.

Bu taslak ilacın ilk doz hesaplanması üzerinde özellikle durmaktadır. Normalde ilacın insanda ilk kullanılacak dozunun hesaplanmasında Advers Etki Gözlenmeyen Düzey (*No Observed Adverse Effect Level-NOAEL*) yaklaşımı kullanılmaktadır. Yüksek riskli ilaçlarda ise önerilen, Minimal Beklenen Biyolojik Etki Düzeyi (*Minimal Anticipated Biological Effect Level-MABEL*) yaklaşımının kullanılmasıdır.

Ayrıca insanlarda ilacın ilk kullanımında gönüllülerin güvenliğini sağlamak için çalışma tasarımı,

- ▶ Çalışma popülasyonunun seçimi
- ▶ İlk doz
- ▶ Her doz arttırımı için seçilecek gönüllü sayısı
- ▶ Dozlar arasında geçen süre
- ▶ Doz arttırım basamakları
- ▶ Bir sonraki doza geçiş
- ▶ Durdurma kuralları üzerinde ayrı ayrı durulmalıdır.

Bu taslak değerlendirmeye açılmış olup henüz kesin şekli ile yayınlanmamıştır.

MHRA ve Akreditasyon

İngiltere İlaç ve Sağlık Ürünlerini Düzenleme Ajansı kasım ayı sonunda ulusal planda uygulanacak “Faz I Akreditasyon Şeması” başlığı ile bir duyuru

yayınladı. Bu şema Faz I çalışma yapan kurumlar için geçerliydi ve vurgulanan temel nokta bu şemanın uygulanmasının zorunlu değil, gönüllü olması idi. Bu şemada 2 tip akreditasyon önerilmektedir. Birincisi standart akreditasyondur ve insanda ilk kullanım çalışmaları dışında yapılan Faz I çalışmaları için geçerlidir. Ek akreditasyon ise riskin ayrı bir değerlendirme gerektirdiği tüm risk düzeylerindeki ilaçların insanda ilk kez kullanıldığı ilaç çalışmaları için gereklidir.

Sonuç

TGN1412 çalışmasının beklenmeyen sonuçları, çalışmanın nedeni ve uzun vadede doğurduğu sonuçlar doğrultusunda, erken faz klinik araştırmaların tasarımı ve kurallarını etkileyecek bir olay olarak görülmelidir. Bu çalışmanın bize öğrettiği, bir ilacın insanda ilk kez kullanımı için daha çok veri ve dikkat gerektiği ve çalışmanın her aşamasının dikkatle değerlendirilmesinin çok önemli olduğudur.

Kaynaklar:

1. Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412.
2. Suntharalingam G, RM. Perry, Ward S, Brett JS, Castello-Cortes A, Brunner DM, Panoskaltsis N, N Engl J Med 2006;355:1018-28.
3. Uzman Bilimsel Kurul Resmi Raporu.
4. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063117.
5. EMEA Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products (Draft) London, 22 March 2007.
6. MHRA Phase I Accreditation Scheme Final Version 1, 16th November 2007.