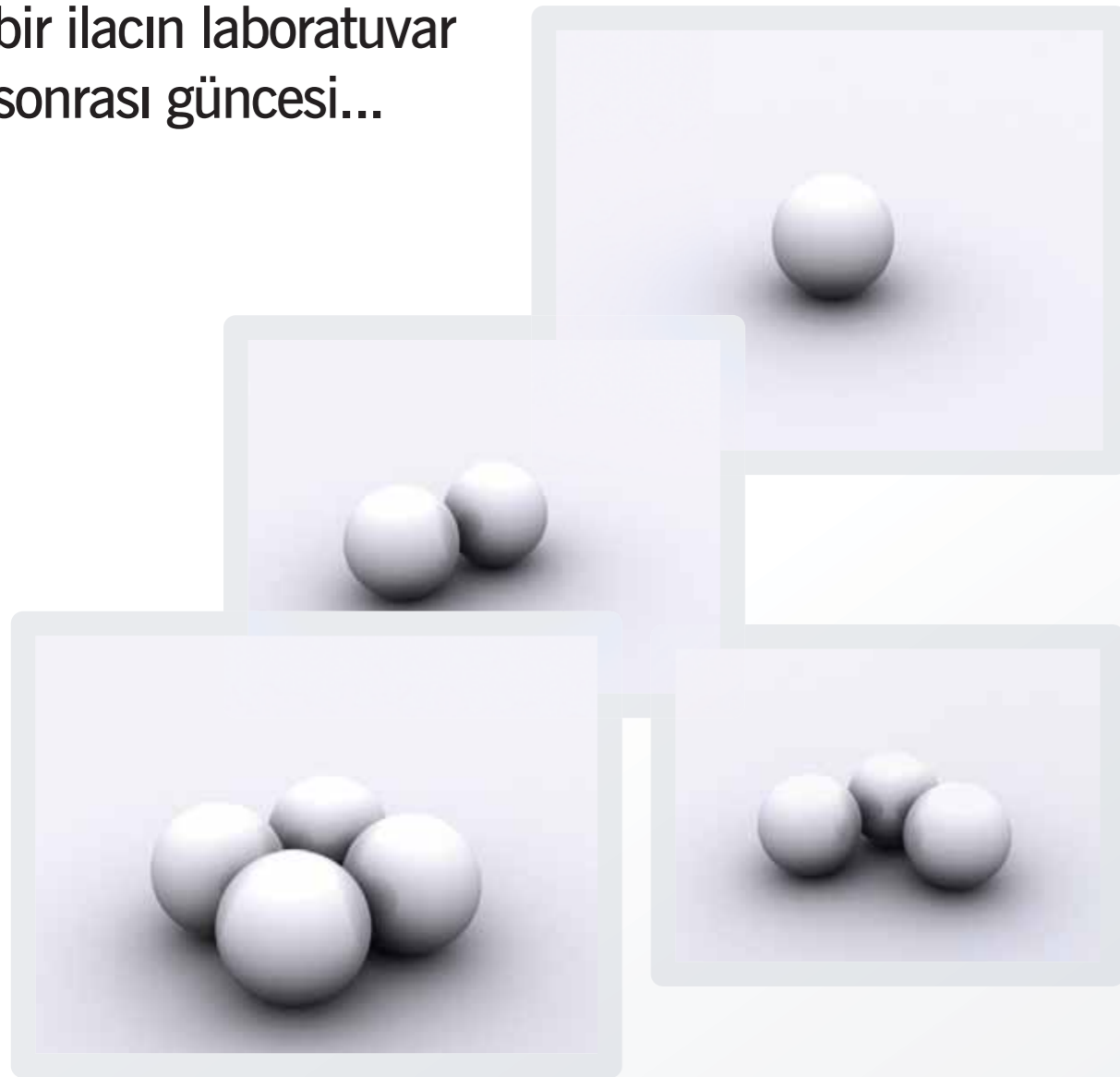


Klinik Çalışma Dönemleri

bir ilacın laboratuvar sonrası güncesi...



Dr. Selda Emre Aydingöz
Serbest Tıbbi Yazar/Editör

Klinik öncesi çalışmalar sonrasında bir ilacın ruhsatlanmasına kadar ve daha sonrasında geçirdiği aşamalar heyecan verici ve zorlu bir serüvendir. Bu yazıda, yeni araştırma ilacının ruhsat alana kadar, ruhsat aldıktan sonra ve artık pazarlanıp kullanımına başlandıktan sonra geçirdiği aşamalar, klinik çalışma dönemleri ve faz 4 çalışma türleri özetlenerek izlenmeye çalışılmıştır.

Klinik öncesi çalışmaları tamamlanmış yeni araştırma ilaçları, çeşitli dönemlerden oluşan klinik çalışmalarla insanda denenmeye başlanır. İlk bakışta bu çalışma dönemleri birbirinden tamamen ayrı basamaklar gibi görünmekle beraber, gerçekte genellikle içiçe geçmiş, aynı anda birden fazla dönemin yürütüldüğü çalışmalardır.

Klinik ilaç geliştirme çalışmaları genel olarak 4 döneme ayrılır: Faz 1-4. Bu dönemler içinde faz 1-3 çalışmalar ruhsat ve pazarlama öncesi dönemde yeni araştırma ilacı ile yapılır. Faz 3 çalışmalarını takiben, ilacın pazarlama izninin alınması için ilaç üreticisi tarafından resmi makamlara başvuru-

ruda bulunulur. Faz 1 çalışmalarının başlaması ile ruhsat başvurusu arasında geçen süre 2-10 yıl arasında (ortalama 5 yıl) değişebilmektedir.

Türkiye’de yeni araştırma ilacı ile ilgili klinik çalışma ve ruhsat onayları Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından verilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde bu süreçten sorumlu resmi makam kısaca “FDA” olarak anılan “*Food and Drug Administration*”dır. Her ne kadar bu kurumun kararları ABD sınırları içinde geçerli ise de, ayrıntılı ve özenli inceleme süreçleri nedeniyle tüm dünyada FDA prosedürleri ve kararları dikkate alınmaktadır.

Yeni bir ilacın ruhsat almasını takiben devam etmekte olan faz 3 çalışmalarına ek olarak tamamı ruhsatlı ilaçlar üzerinde yapılan faz 4 çalışmalarına başlanır.

FAZ 1 ÇALIŞMALAR



Klinik öncesi aşamalardan geçmiş olan ilacın genellikle sağlıklı gönüllüler olmak üzere insan üzerinde ilk kez denendiği çalışmalardır. Faz 1 çalışmalarında esas olarak ilaç dozunun

Tablo 1. İlaç geliştirmede klinik çalışma dönemleri ve özellikleri.

Klinik Çalışma Fazı	Amaç	Gönüllüler	Çalışma Süresi
Faz 1	Sağlıklı gönüllülerde güvenlilik ve toksisite yönünden uygun doz aralığının saptanması	20-80 arası genellikle sağlıklı gönüllüler	9-18 ay
Faz 2a	Hasta gönüllülerde etkinlik ve güvenlilik yönünden uygun doz aralığının saptanması	100-300 arası hasta gönüllüler	1-3 yıl
Faz 2b	Kontrollü, randomize ve çift-kör çalışmalarla faz 3 çalışmalarının fizibilitesini ortaya koymak	100-300 arası hasta gönüllüler	1-3 yıl
Faz 3a	Resmi kuruluşa yeni ilaç başvurusu yapılanaya kadar geçen sürede, ilacın terapötik etkinliğinin, yan tesirleri ve yarar/zarar oranı gibi güvenlilikle ilgili parametrelerinin saptanması ve etkililik ve güvenlilik bakımından diğer ilaçlarla kıyaslanması	Birkaç yüz ila birkaç bin arası hasta gönüllüler	2-5 yıl
Faz 3b	Resmi kuruluşa yeni ilaç başvurusundan sonraki ve onaydan önceki aşamada, ilacın terapötik etkinliğinin, yan tesirleri ve yarar/zarar oranı gibi güvenlilikle ilgili parametrelerinin saptanması ve etkililik ve güvenlilik bakımından diğer ilaçlarla kıyaslanması	Birkaç yüz ila birkaç bin arası hasta gönüllüler	2-5 yıl
Faz 4	Ruhsat almış bir ilaç ile yapılan geniş amaçlı pazarlama sonrası izlem çalışmaları	İlacı kullanmakta olan geniş hasta toplulukları	Değişken

aşamalı olarak artırılması sırasında toksisitenin izlenmesi söz konusudur. Bu faz sonunda doz sınırlayıcı istenmeyen etkilerin belirlenmiş, en iyi doz şemasının ve tolere edilebilen en yüksek dozun tespit edilmiş olması beklenir.

Buna göre bir faz 1 çalışmasının amaçları şöyle sıralanabilir:

- Tolere edilebilen en yüksek dozun (*Maximum tolerated dose* = MTD) belirlenmesi,
- Doz sınırlayıcı toksisitenin (*Dose limiting toxicity* = DLT) belirlenmesi,
- Faz 2 çalışmalar için güvenli doz aralığının tanımlanması,
- İlacın insandaki farmakokinetik profilinin gösterilmesi

Bu dönem çalışmalarda ilk aşama insana verilecek olan ilk dozun tespit edilmesidir. İlk dozun tespiti ve sonrasında uygulanacak olan doz artış şemasının belirlenmesi genellikle klinik farmakologlar tarafından gerçekleştirilir.

Faz 1 çalışmaları gerekli sağlıklı gönüllü sayısı ilacın türüne göre genellikle 20-80 arasında değişir. Faz 1 çalışmalar bazı durumlarda hasta gönüllüler üzerinde de yapılabilir. Bu duruma örnek olarak toksisitesi yüksek olan kanser ilaçları ile yapılan çalışmalar örnek verilebilir.

Bu fazda ayrıca faz 2'de hastalara verilecek farmasötik şeklin geliştirilmesi, biyoyararlanım çalışmaları, ilaç metabolizmasına yönelik çalışmalar, yapı-aktivite ilişkileri ve insanlarda etki mekanizmasına yönelik çalışmalar da yapılır.

FAZ 2 ÇALIŞMALAR



Faz 2 çalışmalar, esas amacı hedef hasta grubunda ilacın terapötik etkinliğini ortaya çıkarmak olan yoğun klinik çalışmaların ilk aşaması olarak kabul edilirler. Faz 1'de genellikle sağlıklı gönüllülerde saptanan tolere edilebilir dozla kısıtlı sayıdaki (100-300) hasta grubu üzerinde ilacın etkililiği ve güvenliliğini kanıtlamak için yapılan çalışmalardır. Faz 2 çalışmaları mümkün olduğunca homojen hasta grubu üzerinde ve yakın izlem ile yürütülür. Bu dönem çalışmalarının birincil amacı hastalarda etkili doz aralığını saptamak, bu dozların klinik uç-noktalar üzerinde yaptığı değişimin boyutuna bakarak ilacın etkililik derecesini ve bu dozların neden olduğu yan tesirleri ortaya çıkarmaktır. Faz 1'de saptanan dozlar çoğu zaman sağlam gönüllülerdeki tolere edilebilir dozlardır. Faz 2'de saptanan dozlar ise hastalardaki terapötik doz aralığıdır. Bu amaçla

yapılan çalışmalar genellikle erken faz 2 çalışmalar ya da faz 2a olarak adlandırılır ve tek kollu olarak planlanır.

Faz 2 çalışmaların diğer bir amacı ilacın etkililiğini, güvenliliğini ve faz 3 çalışmalarının fizibilitesini ortaya koymaktır. Bu amaçla yapılan çalışmalar çoğunlukla kontrollü, randomize ve çift-kör olarak tasarlanır. Bu çalışmalara geç faz 2 ya da faz 2b çalışmalar denir.

Faz 2 çalışmaların diğer bir özelliği kısa süreli olmalarıdır. Daha uzun süreli çalışmalar faz 2 bulgularına dayanarak faz 3 döneminde yapılacaktır.

FAZ 3 ÇALIŞMALAR



Faz 3 çalışmalar, faz 2 çalışmalarını takiben ruhsat almadan önceki aşama olarak ilacın hedef hasta grubu üzerinde denendiği klinik çalışmalardır. İlacın terapötik etkinliği, yan tesirleri ve yarar/zarar oranı gibi güvenlilikle ilgili parametrelerinin saptanması ve etkililik ve güvenlilik bakımından diğer ilaçlarla kıyaslanmasına yöneliktir. Temel özellikleri; geniş hasta topluluklarında yapılması, yeni tedavi ile standart tedavi ya da plasebonun karşılaştırıldığı çalışmalar olması ve yaklaşık 2-5 yıl sürmesidir. Bu dönemde yapılan çalışmalarda ilacın uygulama şekli ve dozu, ruhsat alacağı ve pratikte kullanılacağı şekilde olmalıdır.

Bu çalışmalar iki alt döneme ayrılıp incelenebilir: Faz3a (resmi kuruluşa yeni ilaç başvurusu yapılmaya kadar geçen sürede yapılan çalışmalar) ve faz3b (başvurudan sonraki ve onaydan önceki aşamada yapılan çalışmalar).

Bu çalışmalar iki alt döneme ayrılıp incelenebilir: Faz3a (resmi kuruluşa yeni ilaç başvurusu yapılmaya kadar geçen sürede yapılan çalışmalar) ve faz3b (başvurudan sonraki ve onaydan önceki aşamada yapılan çalışmalar).

FAZ 4 ÇALIŞMALAR



Genel ifade ile bir ilaç ruhsat aldıktan sonra yapılan bütün çalışmalar Faz 4 çalışması kapsamına girer. Faz 4 çalışmaları genel olarak 3 ana başlık altında incelenebilir:

- Pazarlama sonrası gözlem çalışmaları ve diğer farmakoepidemiolojik çalışmalar,
- “*Marketing-oriented seeding*” çalışmaları,
- Klinik merkezli çalışmalar (bu başlık altında ilacın etki mekanizmasını, güvenliliğini, yaşam kalitesi üzerine etkisini ve önceki fazlarda ortaya atılan sorulara cevap bulmayı amaçlayan çalışmalar sayılabilir).

Faz 4 çalışmalarının çok çeşitli olabilen amaçları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Faz 1-3 dönemlerinde ortaya atılan ve henüz tam olarak cevaplanmamış soruların cevaplanması (Yeni tedavi indikasyonları, uygulama yolları ve dozaj formlarının değerlendirilmesi faz 1-3'de yapılır),
2. Faz 3'de başlamış olup tamamlanmamış olan çalışmaların tamamlanması,
3. Yeni ilacın diğer ilaçlar ile etkileşimlerinin incelenmesi,
4. Yeni ilacın etkinliğinin daha geniş hasta gruplarında gösterilmesi,
5. Yeni ilacın güvenliliğinin daha geniş hasta gruplarında gösterilmesi (ilacın yeni hasta gruplarında denenmesi de bu başlık altında kabul edilmektedir),
6. Faz 1-3'de elde edilen verilerin daha geniş hasta gruplarında elde edilebilirliğinin gösterilmesi,
7. Ender rastlanan ciddi advers reaksiyonlarının belirlenmesi,
8. Yeni tedavi indikasyonlarının belirlenmesi (Faz 4 çalışmalar sırasında ipuçları elde edilen yeni indikasyonlar için faz 2 ve faz 3 çalışmaları düzenlenebilir),
9. Özel bir grupta ya da genel popülasyonda ilacın kullanım paterninin belirlenmesi,
10. Yüksek dozda kullanımın klinik sonuçlarının ve tedavi yollarının belirlenmesi,
11. İlacın kullanımının ekonomik boyutlarının incelenmesi.

Bu durumda farmakoepidemiolojik çalışmalar, pazarlama sonrası izlem çalışmaları (*postmarketing surveillance studies*), farmakovijilans çalışmaları, tohumlama (*seeding*) çalışmaları, tedavi uygulama (*practice pattern*) çalışmaları, yeni indikasyon çalışmaları, özel hasta grubunda klinik araştırma ve yüksek doz çalışmaları faz 4 çalışmasının farklı amaçlara yönelik düzenlenmiş çeşitleridir. Sıklıkla birbirine karıştırılabilen bu çalışmalar aşağıda genel hatları ile tanımlanmıştır.

Farmakoepidemiolojik Çalışmalar, Farmakovijilans Çalışmaları, Pazarlama Sonrası İzlem Çalışmaları (Postmarketing Surveillance Studies)

Bu 3 çalışma türü, birbiri ile örtüşen veya ilişkili olan faz 4 çalışmalardır. Farmakovijilans ve pazarlama sonrası izlem çalışmaları farmakoepidemiolojik çalışmalar başlığı altında değerlendirilebilir.

Genel olarak farmakoepidemiolojik çalışmalar geniş hasta gruplarında ilaçların kullanımının ve etkinliğinin incelendiği çalışmalar olarak tanımlanabilir. Adından da anlaşılacağı gibi farmakoepidemioloji, epidemiyolojik tekniklerin klinik farmakolojide uygulanmasını kapsar. Farmakoepidemioloji başlığı altında farmakovijilans ve pazarlama sonrası izlem çalışmaları ve uyum çalışmaları gibi özel çalışma türleri de vardır. Buna göre farmakoepidemiolojik çalışmalar oldukça geniş ve farklı çalışma türlerini kapsayan genel bir tanımdır.

Farmakovijilans, ruhsatlı olan ilaçların istenmeyen etkilerinin ve güvenlilik ile ilgili diğer konuların sürekli olarak izlenmesidir. Daha geniş tanımla farmakovijilans, ilaçların istenmeyen etkilerini izleme, önleme ve bu etkilerin gerçekten ilacın alınmasıyla nedensel ilişkisinin olup olmadığını, ilişki varsa bunun derecesini araştırma ile uğraşan bir çalışma alanı veya disiplindir.

Benzer şekilde yeni ilaçların genellikle güvenlilik yönünden izlenmesi için pazarlama sonrası izlem çalışmaları da yapılabilir. Bu çalışmalara genişletilmiş güvenlilik çalışması da denir. Bu çalışmalara gerek duyulmasının en önemli nedeni, yeni ilacın en yoğun şekilde incelendiği faz 3 denemeleri sırasında bile görece kısıtlı sayıda ve seçilmiş hasta gruplarında denenmiş olmasıdır. Bu nedenle rutin kullanım durumunda yeni ilacın ters reaksiyonlarının insidansı ve şiddeti artacaktır. Pazarlama sonrası izlem çalışmalarında yeni ilacın rutin olarak kullanıldığı geniş hasta popülasyonlarında ilacın istenmeyen etkilerinin izlenmesi söz konusudur.

Yeni İndikasyon, Özel Hasta Grubu ve Yüksek Doz Çalışmaları

Genel olarak ruhsat almış olan bir ilacın, ruhsat almış olduğu indikasyon, hasta grubu ve kullanım dozu dışında kullanıldığı çalışmalardır.

İlacın yeni bir indikasyonda kullanımına yönelik çalışmalar faz 2'den itibaren başlamalıdır. Ancak öyle olsa bile bazı pratik nedenlerden dolayı ilaç, faz 3'de hastası en fazla indikasyonda çalışılır ve bu indikasyonda ruhsatlanır. Daha sonra yeterli ön çalışmalar (faz 2 ve 3) varsa, bir faz 4 çalışması olarak ilacın primer indikasyonundan farklı sekonder indikasyonlarda kullanımına yönelik çalışmalar yapılır.

İlacın ruhsat almış olduğu kullanım dozundan daha yüksek dozda kullanımına yönelik çalışmalar ve benzer şekilde ruhsat aldığı hasta grubundan farklı bir grupta kullanımına yönelik çalışmalar faz 4 çalışması olarak değerlendirilir. Özel hasta gru-

bu ile kastedilen, özel hasta popülasyonu (örneğin immünoşüpresif hastalar), yeni yaş grubu (örneğin çocuklar ve yaşlılar) veya gebe ve emziren kadınlar gibi özel hasta grupları olabilir.

İlacın ruhsat aldığı şekliinden farklı kullanımlarına yönelik çalışmalar, (örneğin; yeni indikasyon, yeni uygulama şeması, yeni uygulama yolları ve yeni hasta grubu çalışmaları) bazı kaynaklarda faz çalışmalarından ayrı başlık altında değerlendirilir. Bu çalışmaların özel dikkat gerektirdiği ve ancak yeterli ön çalışmalar varsa faz 4 kapsamında değerlendirilebileceği vurgulanmalıdır. Aksi takdirde bu çalışmalar, özel izne tabi ve çalışmanın karakterine göre daha erken fazlara dahil edilmesi gereken çalışmalardır.

Tedavi Uygulama (Practice Pattern) Çalışmaları

İlacın tıbbi bakımdan uygun şekilde kullanılıp kullanılmadığının araştırıldığı gözlemsel çalışmalardır. Örnek olarak Mangione-Smith ve ark. (2002) tarafından yapılan hekimlerin antibiyotik reçeteleme davranışlarının izlendiği gözlemsel çalışma verilebilir.

Tohumlama (Seeding) Çalışmaları

Üretici firmaların yeni çıkan ilaç ürünlerini, özellikle aynı indikasyonda kullanılan fazla sayıda alternatif ilaçların ya da ilaç ürünlerinin bulunduğu durumlarda hekimlere reçetelemek için başvurdukları, bilimsel bir değeri olmayan, genellikle her zaman ticari amaçla yapılan bir faz 4 çalışması şeklindedir.

Türkiye’de İzne Tabi Çalışmalar

Ülkemizde yürürlükte olan İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, madde 6’ya göre Bakanlık tarafından ruhsatlandırılmamış ilaçlarla yapılan tüm klinik çalışmalar için Yerel Etik Kurul onayı sonrası Merkezi Etik Kurul (Sağlık Bakanlığı) onayı gerekmektedir.

Ayrıca aynı maddeye göre Bakanlık tarafından ruhsatlandırılmış ilaçlar ile yapılan yeni indikasyon çalışmaları, daha önce çalışılmamış bir hasta grubu üzerinde yürütülecek uygulama çalışmaları ve öngörülen dozun üstünde yüksek doz çalışmaları için de Sağlık Bakanlığı onayı alınmalıdır.

Buna göre faz 1, 2 ve 3 çalışmaları ile faz tanımları dışında tutulan yeni indikasyon, yeni hasta grubu ve yüksek doz çalışmaları için Yerel Etik Kurul onayını takiben Merkezi Etik Kurul onayı alma zorunluluğu vardır. Aynı yönetmelik madde 10’da “Ruhsatlı ilaçların kabul edilen indikasyonları üzerinde emniyeti, doz farklılıkları ve yan etkileri gibi konuları araştıran çalışmalar...” olarak tanımlanan faz 4 çalışmalarının yapılabilmesi için ise, madde 15’e göre sadece Yerel Etik Kurul onayı yeterlidir.

Genel olarak tanımlanmaya çalışılan klinik çalışma dönemleri ve diğer çalışma türlerinin ilaç geliştirilme ve pazarlama sonrası dönemde çok farklı amaçlara hizmet ettiği açıktır. Ancak zaman zaman, karşılaşılan çalışmaların hangi döneme ait olduğu, hangi çalışma türüne ya da türlerine dahil edilebileceği tartışma konusu olabilir.

Ayrıca bazı özel alanlarda yapılan klinik çalışmaların (örn. onkoloji çalışmaları), dönem tanımlarının klasik tanımlardan farklı olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Bu noktada genel tanımların sınırlarını zorlamak yerine her bir çalışmayı özel olarak değerlendirmenin daha sağlıklı olacağı düşünülmektedir. ■

Kaynaklar

1. Kayaalp O. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. (2001) 2. Baskı. Hacettepe Taş Kitabevi, Ankara.
2. Spilker B. Guide to Clinical Trials. (1996) Lippincott-Raven Publishers Philadelphia, New York.
3. Mangione-Smith R, Elliott MN, McDonald L, McGlynn EA. An observational study of antibiotic prescribing behavior and the Hawthorne effect. Health Serv Res 2002 Dec;37(6):1603-23.
4. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration E8 General Consideration for Clinical Trials. Federal Register vol.62, no.242, 17/12/1997, pp.6613-6619.
5. A practical guide to EORTC studies (1996) EORTC, Brussels. Trial Methodology. pp.57-89.
6. Liu MB, Davis K. “Lessons from a horse named Jim” A clinical trials manual from the Duke Clinical Research Institute. pp 14-31.
7. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (29.01.2003 gün ve 21480 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanmıştır).

Klinik Araştırmalarda Yeni Bir Aşama Faz 0 ya da Mikrodoz Çalışmaları

Prof. Dr. Hamdi Akan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı



İlaç araştırmalarının son yıllarda karşılaştığı en önemli sorunların başında yeni moleküllerin giderek azalması ve ruhsatlanan yeni ilaç sayısının oldukça sınırlı olması gelmektedir. Bunun nedenlerinin başında, moleküllerin özellikle insan üzerinde denenmesi aşamasının yani faz çalışmalarının çok uzun sürmesi ve çok masraflı olması gelmektedir. Ayrıca ilaç olması amacı ile geliştirilen her 10 molekülden 9’u insan çalışmalarında başarısız olmaktadır. Bu dönemin kısaltılması, ve belki de bu kısalmanın hayvan deneyleri dönemine de (preklinik dönem) yansımaları amacı ile son 4 yıldır bazı gelişmeler olmaktadır.

Mikrodoz çalışmaları ya da diğer adı ile Faz 0 (sıfır) çalışmaları bu gelişmelerin temelini oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda amaç, bir ilaç molekülünü, etkisini gösterdiği ya da metabolize edildiği moleküler düzeyde izleyebilmektir. Bu yolla, ilacın farmakolojik dozları verilmeden, çok ufak dozlarda ilaç molekülü hakkında bilgi edinilebilir. Tanım olarak mikrodoz çalışmaları bir ilacın insanda farmakolojik etki gösterdiği dozun 1/100’ünün altında doz kullanılarak genellikle 6 sağlıklı gönüllüde yapılmaktadır. Maksimum doz 100 mikrogramın altında olacaktır. Bu doz her ne

kadar az gözükse de, ileri görüntüleme yöntemleri kullanılarak, metabolize olduğu ya da hedeflediği moleküler düzeyde etkiyi incelemek için yeterlidir. Bu çalışmaların başlangıcı, İngiltere’de Colin Garner adlı bir mühendisin bir kitle spektrofotometresi akseleratörü (KSA) satın alması ile olmuştur denebilir. Bu aletle, arkeolojik çalışmalarda olduğu gibi, Carbon 14 işaretli ilaç adayları moleküller, insan vücudunda tek molekül düzeyinde izlenebilmektedir. İlaç dozu çok düşük olduğu için, bekleneceği gibi ilacın etkinlik ya da riski hakkında bilgi edinmek mümkün değildir. Bu yolla, ancak ilacın insan vücudunda nasıl metabolize edildiği gösterilebilir. Ayrıca, hedefte yeterince konsantrasyon olmayan ilacın etkinliğinin az olacağı, fazla konsantrasyon olan ilacın ise toksisitesinin fazla olacağı öngörülebilir. İyi bir mikrodoz çalışması çok kısa sürede, az masrafla sonuç verip, 2-3 yıl sürebilecek bir hayvan çalışmasının yerini alabilir ya da hangi hayvan modelinin çalışmaya uygun olduğunu gösterebilir. Yalnız İngiltere’de değil, ABD ve İsviçre’de de KSA çalışmaları başlamıştır. Ayrıca giderek yaygınlaşan pozitron emission tomography (PET) aleti de, mikrodoz çalışmalarında kullanılabilir.

Mikrodoz çalışmaları, uygulamaya geçmesine rağmen, büyük ilaç firmaları bu konuya çekingen yaklaşmaktadır. Bunun en önemli nedeni, yasal düzenlemelerin yerine oturmasının beklenmesidir.

Faz 0 Çalışmaları ile İlgili Düzenlemeler

Avrupa Düzenlemeleri

Avrupa Birliği bünyesinde bu konudaki çalışmalar Avrupa İlaç Ajansı (EMA) bünyesinde kurulmuş olan İnsanda Kullanılan Tıbbi Ürünler Komitesi (CHMP) tarafından yapılmaktadır. Bu komite yaptığı çalışmaları önce 2003, daha sonra da 2006 yılında bir durum raporu (*position paper*) ve kavram raporu (*concept paper*) şeklinde yayınlamıştır. Bu raporda Faz 0 çalışmaları yerine “erken faz 1 çalışmaları” terimi kullanılmıştır. Buna göre, bu çalışmalar ilacı tolere edebilmeyi ölçmeye değil, farmakokinetik ve farmakodinamik veri üretmeye yönelik olmalı, çok düşük dozlar uygulanmalı, en