

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

Tablo 1. Mikrodoz çalışmaları için öneriler.

	EMA Durum Raporu	Avrupa ICH M3 Kılavuzu	ABD: Tek Doz Akut Toksikite Kılavuzu (+ ICH M3)
<b>Toksikoloji</b>			
Çalışma Tasarımı ve Süresi	Bir türde (species) uzatılmış gözlemlenir tek doz (sınır doza kadar) insanla karşılaştırılabilir olmalı (1000x)	2 türde (biri kemirici olmayan) 2 haftalık tekrarlanan toksisite	İki türde (biri kemirici olmayan) uzatılmış gözlemlenir tek doz
Klinik Yol	[Genellikle] klinik yolu da kapsayan 2 yol (biri IV)	Klinik yolu da kapsayan 2 yol (biri IV)	Klinik yolu da kapsayan 2 yol (biri IV)
<b>Güvenlilik Farmakolojisi</b>			
	Toksikite çalışması verileri artı "taramadan elde edilen tüm bilgi"	Standart (SSS, KVS, solunum)	Standart (SSS; KVS; solunum)
<b>Genotoksikite</b>			
	Mutasyon ve kromozom hasarı	Mutasyon ve kromozom hasarı	Mutasyon ve kromozom hasarı

fazla bir ya da iki doz kullanılmalı, doz artırımı gerekiyorsa çok yavaş yapılmalıdır.

Bu rapora göre, kılavuz çalışmaları devam etmekte olup, raporun kabul edilmesini izleyen 12 ay içerisinde kılavuz da çıkacaktır.

#### FDA Düzenlemeleri

FDA, 2000'li yılların başında ilaç gelişme süreçlerindeki sorunları azaltmak ve bu sorunların getirdiği yeni ilaç geliştirilmesinin yavaşlamasını önlemek amacı ile bir yol haritası çizdi. Kritik Yol (*Critical Pathway*) girişimi adı verilen bu çalışma tıbbi ürünlerin keşfi, geliştirilmesi ve sunumu alanındaki araç ve teknolojileri yenilemek amacı taşımakta idi. Bu girişim planlanırken öngörülen yeniliklerden bir tanesi de yeni geliştirilen ajanların çok ufak dozlarda insan üzerinde denenmesi idi. Özellikle onkoloji alanında bu tip ilaçların geliştirilmesi ön planda olduğu için National Cancer Institute (NCI) ve FDA bu konuda ortak çalışmalar yapmaya başladı. FDA, 2006 yılında bu konuları ilgilendiren iki kılavuz yayınladı.

Bu kılavuzların ilki "Erken Faz I Yeni Araştırma İlacı Çalışmaları" adı altında yayınlandı ve daha büyük çalışmalar yapılmadan önce bir ilacın dağılımı, farmakokinetiği ve hedef yerleşimi konusunu daha iyi anlamalarını sağlamak amacı ile yazılmıştı. İkinci kılavuz ise bu tip çalışmalarda kullanılan çok ufak dozda ilaçların İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'na nasıl uyum sağlayacağı konusunda bilgi

vermekte idi. Bununla birlikte NCI bünyesinde bu tip çalışmaları yapacak bir birim kuruldu.

Görüleceği gibi bu çalışmalar insanlar için uygun ilacın seçimini kolaylaştıracak; daha güvenilir ve etkin ilaçlara ulaşmada sorunları erkenden saptayacak özelliklere sahiptir. Özellikle hematoloji-onkoloji alanında hedeflenmiş moleküler tedavilerin de hızla arttığı bir dönemde yeni ilaçlara daha çabuk ve belki de daha ucuz ulaşmamızı sağlaması en başta gelen beklentimizdir. ■

#### Kaynaklar

1. Nenad Sarapa. Early Human Microdosing to Reduce Attrition in Clinical Drug Development. 2005, American Pharmaceutical Outsourcing. www.americanpharmaceuticaloutsourcing.com
2. Lesko L.J., Rowland M., Peck C.C., Blaschke T.F. Food and Drug Administration Guidance for Industry: Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals. Center for Drug Evaluation and Research, Ağustos 1996.
3. Lappin G., Garner R.C. Big Physics, Small Doses: The Use of AMS and PET in Human Microdosing of Development Drugs. Nature Reviews Drug Discovery 2003;7:233.
4. European Agency for the Evaluation of Medicines for Human Use (EMA) Position Paper on the Nonclinical Safety Studies to Support Clinical Trials with a Single Microdose. CPMP/SWP2599/02, 28 Ocak 2003.
5. European Agency for the Evaluation of Medicines for Human Use (EMA). Concept Paper On The Development Of A CHMP Guideline On The Non-Clinical Requirements To Support Early Phase I Clinical Trials With Pharmaceutical Compounds. MEA/CHMP/SWP/91850/2006
6. FDA 2006 Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers. Exploratory IND Studies. www.fda.gov
7. Tiina Koivisto. Study planning on general level. MİLAD Toplantısı, 2 Haziran 2006, İstanbul

# Bir Konferansın Düşündürdükleri

"Aydınlatılmış Onam/Rıza"  
"Sözde Onam" Olmasın?

**Doç. Dr. Hayriye Erbaş**  
Ankara Üniversitesi, DTCF Sosyoloji Bölümü  
ve Biyoteknoloji Enstitüsü

Bilindiği üzere AB'ye girme çabasında olan ülkemizde, şimdilerde bu çaba doğrultusunda ekonomik, siyasal ve sosyal alanları kapsayacak şekilde düzenlemelere gidilmektedir. Bu süreç, belirli alanlarda mevcut düzenlemelerin yerine AB standartlarına uyumu sağlayacağı varsayılan düzenlemelerin getirilmesi anlamını taşımaktadır. Söz konusu düzenlemeler ülkenin makro-ekonomik politikalarını kapsamakta, yasa ve yönetmelikler aracılığıyla da pek çok alanda uyulacak standartları belirlemektedir. Elbette, pek çok alanda AB standartlarına ulaşma Türkiye'nin demokratikleşmesi ve gelişmesi açısından istenen ve arzulanan bir süreçtir. Ne var ki, düzenlemeler çoğu zaman beklenen sonuçların gerçekleşmesi ile sonuçlanmamaktadır, çünkü beklenen sonuçların

gerçekleşmesi toplumun tarihsel ve yapısal özelliklerinden kaynaklı makro düzenlemeleri ve bu düzenlemelerle birlikte gerçekleşecek tabandan gelen bir katılımcılığı da gerektirmektedir. Oysa düzenlemelerin pek çoğu bir anlamda "tepeden inme" ya da "üstten belirlenimci" bir anlayışla gerçekleştirilmektedir.

30-31 Mart 2006 tarihinde Ankara, Gazi, GATA ve Hacettepe Üniversiteleri Tıp Fakülteleri Deontoloji Tıp Etiği ve Tarihi Anabilim dallarının katılımıyla Ankara Tıp Deontoloji Anabilim Dalı tarafından, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde "Ankara Etik Günleri" adlı konferans gerçekleştirildi. Bildiriler ve tartışmalar (izleyebildiklerim) farklı konuları içerse de daha çok hastaların kendilerine uygulanacak tüm müdahaleler hakkında