

Bir İlaç Yaratmak...

Doç. Dr. Alper B. İskit
Hacettepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi Farmakoloji AbD ve
T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve
Eczacılık Genel Müdürlüğü
Merkezi Etik Kurul Üyesi

Klinik (İlaç) Araştırma Dönemleri

Yeni ilaç geliştirmek için etkin maddenin bulunması, bulunan etkin maddenin klinik öncesi (preklinik) geliştirme aşamasını ve daha sonra klinik geliştirme aşamasını geçmesi gerekir. Bu yazıda bu üç aşamalı sürecin preklinik ve ağırlıklı olarak klinik aşamaları yazarın T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Merkezi Etik Kurul deneyimleri ile 3-4 Ekim 2005 tarihlerinde yapılan Yerel Etik Kurulların Standardizasyonu toplantısındaki konuşması doğrultusunda incelenecektir.

Klinik Öncesi Faz

Sentez veya doğal kaynaklar ile elde edilen herhangi bir ilacın (kimyasal maddenin), insanlarda ilk kez denenmesinden önce, preklinik araştırma dönemlerinden geçmesi zorunludur.

Bu amaçla deney hayvanları kullanılır. İlaç deneyecek olan araştırmacıların bu ilaç hakkındaki preklinik verileri çok iyi bilme ve değerlendirme zorunluluğu vardır. Ayrıca bazı etik kurul başvuru dosyalarında preklinik bulguları incelemek gerekebilir. Uygun preklinik çalışmalar insanda denemeyi haklı gösterecek başarı ve yeterlilikte olmalıdır. Preklinik inceleme kendi içinde üç farklı döneme ayrılır:

Tarama Testleri (Madde Belirleme)

Tarama testleri basit, kısa sürede sonuç alınabilen, ucuz, teknisyenlerce uygulanabilecek niteliktedir. Bu sayede, geliştirilme amacını oluşturan ve sahip olması öngörülen etki ya da etkileri gösteren maddeler belirlenir. Çok sayıda aday ilaç molekülle-

ri arasından gravimetrik etki gücü en yüksek, toksisite deneylerinde terapötik indeksi en büyük moleküller seçilir. Bu seçim izole organlar, reseptör ve enzim preparatlarında *in vitro* şartlarda yapılır.

Farmakolojik, Farmakokinetik ve Farmasötik İncelemeler

Bu aşamada terapötik etki (farmakolojik etki profili), doza bağımlı yan tesirler, toksik etkiler ve etki mekanizmaları canlı hayvan da (*in vivo*) deneylerde test edilir. Ayrıca en az iki hayvan türünde emilim, dağılım, metabolizma, itrah aşamalarındaki farmakokinetik özellikler araştırılır. Mümkünse deney hayvanında oral biyoyararlanım takip edilir.

Toksisite Deneyleri

Fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal (histopatolojik) toksik etkiler incelenir. Bu amaçla:

1. Rutin olarak sıçan ve fareler gibi kemiriciler (rodentler)
2. Kemirici-olmayan bir memeli türü (tercihen köpekler) kullanılır.

Toksisite incelemeleri üç aşamalıdır:

1. Akut toksisite deneyleri: En az iki hayvan türünde yapılır. Tek doz sonrası çabuk ortaya çıkan toksisite gözlenir.

İlaç deneyecek olan araştırmacıların bu ilaç hakkındaki preklinik verileri çok iyi bilme ve değerlendirme zorunluluğu vardır.

2. Subakut ve kronik toksisite deneyleri: Bu deneyler biri kemirici olmak üzere iki memeli türünde yapılır (örneğin sıçan ve köpekte). Tekrarlanan şekilde, uzun süre verilen ilacın tolere edilebilir en yüksek dozunu saptamayı ve toksisite halinde en fazla etkilenen organları belirlemeyi amaçlar.

3. Özel toksisite çalışmaları:
a) kanserojenik etki araştırması,
b) teratojenite araştırması,
c) genotoksisite araştırması (mutajenik etki).

Klinik Fazlar

Kullanılabilme potansiyeli gösteren, preklinik çalışmaları başarı ile tamamlanan herhangi bir ilacın insanlar üzerinde denenmesi, amaç ve kapsamı birbirinden farklı dört evrede gerçekleştirilmektedir. Bu evreler ilaç denemesinin dönemleri (fazları) olarak adlandırılır. İlk bakışta bu çalışma dönemleri birbirinden tamamen ayrı basamaklar gibi görünmekle beraber, genellikle iç içe geçmiş, aynı anda birden fazla dönemin yürütüldüğü çalışmalardır. Faz çalışmalarının başlaması ile ruhsat başvurusu arasında geçen süre 2-10 yıl, tüm faz çalışmalarının tamamlanması yaklaşık 10-15 yıl sürmektedir.

Faz 1 (Klinik Farmakolojik Çalışmalar)

Genellikle sağlıklı gönüllülerde (tercihen erkek), 20-80 kişide, güvenlilik ve toksisite yönünden uygun doz aralığının saptanması amaçlanır. Yaklaşık 9-18 ay sürede özel hastane birimlerinde gerçekleştirilir. İlacın tek dozu ile insanda ortaya çıkan etkileri belirlenirken, ilaç dozunun aşamalı olarak artırılması sırasında farklı dozlarda toksisitenin izlenmesi söz konusudur (kademeli doz artışı). Bu fazın ana amacı "güvenlilik" araştırmasıdır. Faz 1 çalışmalarının diğer amaçları:

1. Doz sınırlayıcı istenmeyen etkilerin belirlenmesi,
2. Doz sınırlayıcı toksisitenin belirlenmesi (*dose limiting toxicity*),
3. Tolere edilebilen en yüksek dozun belirlenmesi (*maximum tolerated dose*),
4. İnsanlarda etki mekanizmasının, yapı-aktivite ilişkisinin incelenmesi,
5. İlacın insandaki farmakokinetik profilinin gösterilmesi:
 - Emilim, dağılım, metabolizma ve itrah düzeyinde inceleme
 - Biyoyararlanım çalışmaları
6. Faz 2 çalışmalar için hastalara verilecek farmasötik şeklin geliştirilmesi,

7. Faz 2 çalışmalar için güvenli doz (en iyi doz) aralığının tanımlanmasıdır.

Bu çalışmalar için gönüllü olacak insanlarda, ilacın yarar/risk oranı "yararsızlık" yönünde olduğundan, risk (veya emniyet) parametresi konusunda araştırıcının maksimum dikkat göstermesi zorunludur. Faz 1 çalışmalar bazı durumlarda hasta gönüllüler üzerinde de yapılabilir. Bu duruma örnek olarak toksisitesi yüksek olan kanser ilaçları ile yapılan çalışmalar örnek verilebilir.

Faz 2 (Erken Terapötik Çalışmalar)

Faz 2 çalışmalar, 100-300 arası hasta gönüllüde, sağlıklı gönüllülerde Faz 1'de saptanan tolere edilebilir dozla yapılır. Homojen hasta grubu üzerinde 1-3 yıl (ortalama 2 yıl) devam eden nispeten kısa süreli çalışmalardır. Genellikle açık ama çok katı protokoller yakın izlem ile yürütülür. Ana amaç "etkililik ve güvenlilik"tir. Faz 2 çalışmalarının diğer amaçları hedef hasta grubunda ilacın:

1. Terapötik endikasyondaki etkinliğini
2. Etkili optimal dozunu (terapötik doz aralığı)
3. Yan etki profilini
4. Güvenliliğini anlamaktır.

Bu amaçlar için yapılan çalışmalar genellikle "erken Faz 2 çalışmalar" ya da Faz 2a olarak adlandırılır ve tek kollu olarak planlanır. Bu çalışmalar Faz 3 çalışmalarının fizibilitesini ortaya koymak amacıyla kontrollü, randomize ve çift-kör çalışmaya dönüşürse Faz 2b (geç Faz 2) adını alır.

Faz 2 çalışmalarda mutlaka klinik veya tıbbi farmakolog olmalıdır. Bazen Faz 2 çalışmalardaki ön sonuçlarla, özellikle onkoloji çalışmalarında, Faz 3 talebi olmaktadır. Bu gibi durumlarda etik kurullarda temel prensip her faz için ayrı kapsam ve nitelikteki dosya hazırlanmasıdır.

Faz 3 (Yaygın Terapötik Çalışmalar)

Faz 3 çalışmalar, 1000-3000 hasta gönüllüde 3-4 yıl süren, genellikle çok merkezli, çok uluslu, randomize, çift kör nitelikteki çalışmalardır. Resmi kuruluşa yeni ilaç başvurusu yapılabildiği kadar ürünün klinik etkinliğinin ve yan etkilerinin daha geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirilmesi söz konusudur. Ana amaç, "etkinliğin kanıtlanması ve yan etkilerin monitörizasyonu"dur. Etkililik ve güvenlilik bakımından tedavi amacıyla kullanılan diğer ilaçlarla kıyaslama da Faz 3 çalışmalarda yapılabilir.

Faz 3 çalışmalarda yeterli veriler elde edildikten sonra ürünün ilaç olarak kullanılabilmesi için "onay" alınması gerekir. Her ülkenin klinik araştırmala-

Etik kurul incelemelerinde "Doğru Araştırma Faz Tespiti" dosya incelenmesi için gereklidir (vazgeçilmezdir).

Hangi çalışmalar Faz 3b'dir?

- Yeni endikasyon, yeni doz, yeni (özel) hasta popülasyonunda ilaç araştırmaları,
- Yeni farmasötik şekil için ilaç araştırmaları,
- Kombine kullanım (Prospektüste olmayan) için ilaç araştırmaları,
- Yurtdışında ruhsatlı, Türkiye'de ruhsatsız ilaçlarla yapılan ilaç araştırmaları.

yaklaşık 1-1.5 yıldır. ABD'de FDA tarafından özellikle yeni onkoloji ilaçları ve mevsimsel çalışmalar için "fast track (hızlı geçiş)" hızlı onay işlemi uygulanabilmektedir.

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 için araştırmalar devam edebilir. Bu çalışmalara Faz 3b denir.

Faz 3 çalışmalar için sıkça sorulan sorulara cevaplar:

- Faz 3 maddeyi Faz 3 madde ile karşılaştırmak etik değildir,
- Sponsor şarttır,
- "Ölüm dahil" içerikli sigorta gereklidir,
- Hasta ve merkez ilavesinde bütçe ve sigorta değişir,
- İlaçlar ve tetkikler sponsor tarafından ödenir,
- Kombine tedavide araştırma ilacı haricindeki diğer ilaçlar dahil hepsi ödenir.

Faz 4 Çalışmalar (Pazarlama Sonrası Çalışmalar)

Ruhsat almış bir ilaç ile yapılan geniş amaçlı pazarlama sonrası izlem çalışmalarıdır. İlacı kullanmakta olan geniş hasta toplulukları söz konusudur. Bu çalışmaların ana amacı "uzun süreli güvenlilik" verilerinin toplanmasıdır.

Faz 4 çalışmaların diğer amaçları;

1. İlacın kullanımının ekonomik boyutlarının incelenmesi,
2. İlacın maliyet-yarar-risk oranlarının analiz edilmesi,

rı onaylayacak kendi resmi makamları vardır. Türkiye'de yeni araştırma ilacı ile ilgili klinik çalışma ve ruhsat onayları T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından verilmektedir. Avrupa Birliği'nde Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı (*European Medicines Agency; EMEA*)'na, ABD'de Gıda ve İlaç İdaresi (*Food and Drug Administration; FDA*)'ne Yeni İlaç Başvurusu (*New Drug Application; NDA*) yapılması gerekir. Onay süresi



3. İlaçla ilgili cevaplanmamış soruların cevaplanması,
4. Faz 3'de başlamış olup tamamlanmamış olan çalışmaların tamamlanması,
5. Yeni ilacın etkinliğinin daha geniş hasta gruplarında gösterilmesi,
6. Ender rastlanan ciddi advers olayların ve ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi, (ancak advers olayları merkeze bildirme zorunluluğu yoktur - ölüm hariç)
7. Yeni tedavi indikasyonları için ipuçları sağlanmasıdır.

Faz 4 çalışmalarının bütçesi yerel etik kurullarca değerlendirilir. Yönetmeliğin 8f maddesi gereği olarak, araştırmanın her türlü hukuki ve mali sorumluluğu, araştırmayı yapan ve destekleyen kişi, kurum ve kuruluşlara aittir. Bu çalışmalar araştırmacı ve sağlık sistemine ek yük getirmemeli, ticari firmaları öne çıkarmamalı, araştırmacı ve ilaç firmalarına ticari avantaj sağlamamalıdır.

Diğer Pazarlama Sonrası Çalışmalar

Genel ifade ile, ruhsat aldıktan sonra bir ilaç ile yapılan bütün çalışmaların Faz 4 kapsamına girdiğini belirten kaynaklar olmakla birlikte; yanda anlatılan pazarlama sonrası çalışmalar, İlaç Araştırmaları

Hakkında Yönetmelik kapsamında değildir.

1. Farmakoepidemiolojik çalışmalar: Farmakoepidemiolojik çalışmalarda epidemiyolojik tekniklerin klinik farmakolojide uygulanması ile kullanım ve etkinlik araştırılır.
2. Farmakovijilans çalışmaları: Farmakovijilans, ruhsatlı olan ilaçların istenmeyen etkilerinin ve güvenlilik ile ilgili diğer konuların sürekli olarak izlenmesidir. Pazarlama sonrası izlem çalışmaları (*postmarketing surveillance studies*)
3. Tohumlama çalışmaları (*marketing-oriented seeding*)
4. Tedavi uygulama çalışmaları: Hekimin ilacı doğru şekilde kullanıp kullanmadığı sorgulanır (gözlemsel).

Tohumlama Çalışmaları

Tohumlama, 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 çalışma şeklidir.

Özellikle iki tür araştırmanın tohumlamaya (pazarlamaya) dönüşme ihtimali yüksektir:

- a) Pazarlama sonrası gözlem çalışmaları: Sponsorsuz, ticari olmayan (*non-commercial*) ihtisas tezi niteliğindeki, esasen rutin reçeteleme ile gerçekleştirildiği için gözlemsel kategorisinde olması gereken çalışmalar, gösterilen tolerans nedeniyle pazarlama çalışmasına dönüşebilir. Gözlem çalışmaları, pazarlama birimlerinin elinde bir pazarlama/promosyon faaliyetine dönüşebilmektedir. Gözlem çalışmaları ile ilgili yapılacak yeni düzenlemelere ihtiyaç vardır.
- b) Faz 3-Faz 4 dönüşüm çalışmaları tohumlama olabilir: Ruhsat müracaatı esnasında Faz 3 tasarımlı çalışma başlatmak ve ilaç ruhsatlandığında aynı çalışmayı Faz 4'e çevirmek, çalışmanın pazarlama çalışması olarak algılanması riskini artırır.

İnsan Üzerindeki İlaç Dışı Araştırmalar

Türkiye'de üniversitelerin büyük bir çoğunluğu "Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu" ismi altında ilaç araştırmaları dışında kalan araştırmalara da etik onay vermektedirler. Üniversiteler bu fonksiyonu yerine getirerek ABD'de yıllardır faaliyet



Türkiye'de İzin Gerektiren Çalışmalar

İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Madde 6,10 ve 15'e göre:

1. Faz 1, 2 ve 3 klinik çalışmalar ile faz tanımları dışında tutulan, ülkemizde ruhsatlanmış ilaçlarla yeni indikasyon, yeni hasta grubu ve yüksek doz çalışmaları için yerel etik kurul onayını takiben Merkezi Etik Kurul onayı alma zorunluluğu vardır.
 2. "Ruhsatlı ilaçların kabul edilen indikasyonları üzerinde emniyeti, doz farklılıkları ve yan etkileri gibi konuları araştıran çalışmalar..." olarak tanımlanan Faz 4 klinik çalışmalarının yapılabilmesi için sadece yerel etik kurul onayı yeterlidir.
- T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Merkezi Etik Kurulu'na başvuru için hazırlanan Faz 1 dosyalar **kırmızı**, Faz 2 dosyalar **sarı**, Faz 3 dosyalar **mavi**, Faz 4 dosyalar **siyah**, Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlik dosyaları **turuncu**, diğer dosyalar beyaz renktedir.

halinde olan "Institutional Review Boards (IRB; Etik kurul benzeri oluşum)" görevini üstlenmişlerdir.

İnsanlar üzerinde yapılan ve "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" kapsamı dışında kalan ilaç dışı:

- Araştırma projeleri,
- Genetik araştırma projeleri,
- Arşiv materyali (dosya, patoloji preparatı, serolojik örnek, vb.) ile yapılacak araştırma projeleri için etik onay alınabilir.

Bu kurullardan aşağıda özetlenen gözlemsel çalışmalar için de onay alınabilir:

Gözlemsel çalışmalar:

- I. Kohort çalışmaları: İleriye dönük (prospektif)
- II. Olgu kontrol çalışmaları: Geçmişe dönük (retrospektif)
- III. Enine kesitli sürveyler: Belirli bir zaman aralığını içeren çalışmalar.

Teşekkür:

Doç. Dr. Alper B. İskit, Türkiye Bilimler Akademisi Genç Bilim İnsanlarını Ödüllendirme Programı (TUBA-GEBİP) tarafından desteklenmektedir. (EATUBA-GEBIP/2001-2-11)

Kaynaklar:

- 29.1.1993 tarihli "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik", 21480 Sayılı Resmi Gazete.
- 29.12.1995 tarihli "İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu", T.C. Sağlık Bakanlığı 51748 sayılı genelge eki.
- Spilker B: Drug Development and Approval Processes. In: Avery's Drug Treatment 4th Edition. Ed. Speight M. ve Holford NHG 1997.
- Mamelok RD: Drug Discovery and Development. In: Clinical Pharmacology, Basic Principles in Therapeutics. Ed. Melmon KL, Morelli HE, Hoffman BB, Nierenberg, D.W. 2000.
- Kayaalp S.O. Klinik Farmakolojinin Esasları. 3. basım. Ankara: Hacettepe-TAŞ 2005.
- Ayhan İ.H. Etik Değerlendirme. Prospekt 4(1): 2000; 10-16.
- Güç M.O. İnsan deneklerde ilaç araştırmaları. Hacettepe Tıp Dergisi 28: 1997; 58-60.
- İlbaras H, Yazgan S, Dağistanlı S. Türkiye'de Klinik İlaç Araştırmaları. İyi Klinik Uygulamalar Dergisi 7: 2003; 3-12.
- Emre-Aydingöz S. Klinik Çalışma Dönemleri. İyi Klinik Uygulamalar Dergisi 6: 2003; 38-43.