



Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) İlaç Ruhsatlandırılmasında Farklı Yaklaşımlar

Prof. Dr. Hamdi Akan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı,
Klinik Araştırmalar Derneği



Abstract

FDA has established a system with various flexibilities instead of a strict approach while regulating drug development. By this means, it has paved the way for numerous drugs, which are of vital importance in high mortal diseases such as cancer or AIDS, to be introduced to the patients in a short time. No doubt, such an approach may lead to an adventure results in clinical inefficacy, even though rare. In our country as well, there is an accelerated review process. This is generally implemented on the Sponsor's demand while submitting for Ethics Committee approval particularly for the studies on seasonal diseases.

It can be estimated that such type of approaches will gain currency in the event the number of new submissions for drug licensing is increased as the research-development (R&G) activities in developing new drugs are increased.

Hızlı ruhsatlandırma süreçleri özellikle son yıllarda AIDS gibi mortalitesi ve yaygınlığı yüksek enfeksiyonların ortaya çıkması veya sağ kalma şansı düşük olan kanserlerde ümit veren yeni ilaçların ortaya çıkması nedeni ile sıklıkla gündeme gelmektedir. Burada amaç bir an önce çaresiz durumda olan hastaların bu ilaçlardan yararlanmalarını sağlamaktır. Daha önceden ruhsatlı olan ilaçların bu yeni durumlarda kullanılmasını kolaylaştıracak endikasyon dışı kullanım ya da erken erişim programları gibi yaklaşımlar vardır. Yeni geliştirilen ilaçlarda ise uzun süren klinik araştırma dönemleri ve ardından da ruhsat alınması için harcanan sürelerin uzun olması nedeni ile hastaların bu ilaçlardan faydalanmaları mümkün olmamakta ve bu süre içinde pek çok hasta kaybedilmektedir.

Bu sıkıntıları gidermek ama bu sırada gönüllünün güvenliği ve esenliğini de tehlikeye atmamak için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında en çok kullanılanlar şunlardır:

1. Hızlı işlem (fast track)
2. Breakthrough tedavi (breakthrough treatment)
3. Hızlandırılmış onay (accelerated approval)
4. Öncelikli gözden geçirme (priority review)

Bu işlemlerin ortak amaçları hız olmakla birlikte çeşitli açılardan farklılaşmaktadırlar. Genellikle bağımsız yaklaşımlar olarak görülseler de, birbirlerini tamamlayan yönleri de vardır.

1. Hızlı İşlem (Fast Track)

Hızlı işlemde yapılan iş bazı ilaçların geliştirilme ve gözden geçirilme süreçlerini hızlandırmaktır. Hızlı süreç istemi ilacı üreten firma tarafından ya-

pılır. Bu istemin yapılacağı ilaçların özellikleri ciddi durumların tedavisinde kullanılmaları ve karşılanmamış sağlık gereksinimlerini karşılamalarıdır. Ciddi durumdan kastedilen özellikler şunlardır:

- ▶ Sağkalıma olumlu etki etmesi
- ▶ Günlük yaşam kalitesini olumlu etkilemesi
- ▶ Ciddi olmasa bile, tedavisiz bırakıldığı zaman ciddi soruna dönüşmesi beklenen hastalıkları tedavi etmesi

Alzheimer, AIDS, kalp yetmezliği, kanser, diyabet, epilepsi, depresyon bu grupta yer alan endikasyonlardır.

Karşılanmamış sağlık gereksinimleri ise herhangi bir tedavisi olmayan hastalıklara tedavi bulunması ya da zor tedavi edilen hastaların kolay tedavi edilmesi olanağının sağlanmasıdır. Eğer bilinen bir tedavi varsa, yeni ilaç ya bu tedaviden belirgin derecede etkili olacak (superiorite), ya piyasadaki ilacın ciddi yan etkileri yeni ilaçta olmayacak, tedavinin erken kesilmesine yol açacak sorunları olmayacak ya da erken tanıyı kolaylaştıran ve bu yolla sağkalımı arttıran bir ilaç olacaktır. O anda gündemde olan ve toplum sağlığını tehdit eden hastalıkları tedavi eden ilaçlar da bu gruba girer. Örneğin kuş gribi ve ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu (severe acute respiratory syndrome-SARS) ilaçları bu grupta yer alır.

Firma, ilaç geliştirme sürecinin herhangi bir aşamasında hızlı işlem başvurusu yapabilir. Bu başvuruya Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) 60 günde yanıt vermek zorundadır.

Hızlı işlemin avantajlarına aşağıda yer verilmiştir:

- ▶ FDA ile normalden daha sık toplantılar yaparak ilacın geliştirilme planının gözden geçirilmesi ve uygun veri toplanmasının sağlanması.
- ▶ Klinik araştırmanın tasarımı ve biyomarker kullanımı gibi konularda FDA ile sık yazışma yapılması.

2. Breakthrough Tedavi (Breakthrough Treatment)

Breakthrough tedavi başvurusu ilaç geliştirilmenin herhangi bir aşamasında yapılmaz. Bu başvuruyu yapabilmek için, elinizde bu ilacın ciddi bir durumu tedavi ediyor olması ve bu tedavi edici özelliğinin o anda var olan tedavilerden belirgin üstün **olduğuna dair** ön klinik kanıt bulunması gereklidir. Bu başvuru da firma tarafından yapılır. Burada ilginç olan, FDA bir dosyayı inceledikten sonra, o ilacın *breakthrough* başvurusuna uygun olduğunu belirlerse, firmadan böyle bir başvuru yapmasını isteyebilir. FDA başvurulara 60 günde yanıt verir.

İlacın üstünlüğünün, mortalite veya geri dönmeyen morbidite alanında olması beklenir. Ayrıca ilacın etkinliği diğer ilaçlara benzer olsa da, belirgin güvenlik avantajı olan ilaçlar da bu gruba girer.

Breakthrough tedavi başvurusu kabul edilen ilaçlar hızlı işlem başvurusunun tüm avantajlarına ek olarak, Faz I'den başlayarak tüm aşamalarda yakından ve yoğun kılavuzluk hizmeti alırlar.

3. Hızlandırılmış Onay (Accelerated Approval)

Yeni bir ilacın klinik çalışması başlatılırken, karşılaşılan önemli sorunlardan bir tanesi, o ilacın etkinliğinin görülmesi için mortalitenin son nokta olması ve bunun için bazen çok uzun yıllar geçmesinin gerekmesidir. Bu durumda o ilacın ruhsat alıp, hastalara sunulması çok zorlaşır. Bu sorunu göz önüne alan FDA 1992'de aldığı kararlar, mor-

talite yerine klinik yararı dolaylı olarak gösterebilen güçlü biyomarkerların kullanılması durumunda erken ruhsat verebileceği kararını almıştır. Bu tip bir onay için, o ilacın ciddi bir klinik sorunda karşılanmamış bir tıbbi gereksinimi karşılıyor olması gerekir. Kullanılan marker, genellikle radyolojik görüntü, laboratuvar bulgusu, fizik muayene bulgusu gibi doğrudan klinik yararı göstermese de, dolaylı olarak buna işaret eden bir bulgudur.

Örneğin tümör kitesinin küçülmesi, böyle bir bulgudur. Bu durumda, ilaç ruhsat alsa da Faz IV çalışmalarla sağkalımın gerçekten uzadığı gösterilmelidir. Bu gösterilemezse ruhsat onayı kaldırılabilir.

4. Öncelikli Gözden Geçirme (Priority Review)

Onay öncesi FDA tarafından yapılan inceleme iki şekilde olabilir: Standart Gözden Geçirme ve Öncelikli Gözden Geçirme. Standart gözden geçirme başvuru sonrasında 10 ayı kapsarken, öncelikli gözden geçirmede bu süre 6 ayda tamamlanır.

Öncelikli gözden geçirme yapılabilmesi için o ilacın belirgin yararı olması gerekir. Bundan kastedilen:

- ▶ Bir hastalığın tanı, korunma ve tedavisinde belirgin farklılık yaratma
- ▶ Tedaviyi kısıtlayan ilaç reaksiyonunun ortadan kalkması
- ▶ Hasta uyumunun artması ile yararın belirgin artışı
- ▶ Yeni bir hasta alt grubunda etkisinin gösterilmesi

FDA tüm başvurularda gözden geçirme şeklini seçmektedir. Ancak, başvuruyu yapan firma da öncelikli gözden geçirme isteyebilir. Bu işlem klinik araştırma sürecini ve süresini etkilemez.

FDA Gözden Geçirme ve Değerlendirme Süreçlerine Eleştiriler

FDA'nın yukarıda açıklanan gözden geçirme ve değerlendirme süreçlerine bazı eleştiriler gelmektedir. Bunlar genellikle iki başlık altında toplanabilir:

1. Yetersiz sayıda klinik çalışma ile onay verilmesi
2. Biyomarker sonuçları ile onay verilmesi

1. Yetersiz Sayıda Klinik Çalışma ile Onay Verilmesi

Amerikan Tıp Derneği Dergisinde (Journal of the American Medical Association-JAMA) 2013 yılında yayınlanan bir incelemede 2005-2012 yıllarında FDA'ya yapılan 188 yeni ilaç başvurusu değerlendirilmiştir. Toplam 448 etkinlik çalışması bu değerlendirmede yer almaktadır (% 89,3 randomize). Onayın tek bir çalışma ile verildiği 68 endikasyon bulunmuştur. Biyomarker sonuçlarına göre onay verilen 91 endikasyon, klinik sonuçlarına göre onay verilen ise 67 çalışma bulunmuştur. Bu sonuçların yorumunda FDA'nın yeni ilaç başvurularında kullandığı klinik araştırmaların kalitesinin çok değişken olduğu belirtilmektedir. Bu yaklaşımın ilaç onaylarında FDA'ya belirgin bir esneklik getirdiği ve önemli ilaçların topluma sunulmasında hız kazandırdığı ancak bazı durumlarda hasta ve doktorlarda o ilaçların etkinliği hakkında soru işaretleri yarattığı vurgulanmaktadır.

2. Biyomarker Sonuçları ile Onay Verilmesi

FDA'nın bazı çalışmalarda klinik etkinliğe bakması, bazı ilaçlara ise yalnız biyomarker sonuçlarında olumlu gelişme görülmesi nedeni ile onay

vermesi de eleştiri konusu olmaktadır.

Ancak, özellikle AIDS gibi hastalıklarda virüs yükünün hastalığın geleceğini belirlemede çok etkili olduğunun gösterilmesi, bazı durumlarda biyomarker sonuçlarının randomize klinik çalışmalar kadar etkili olabileceğini göstermektedir. Bu durumda bile yukarıda bahsettiğimiz "Öncelikli Gözden Geçirme" sürecinde olduğu gibi FDA, firmalardan gerçek klinik etkinliğin gösterileceği Faz IV çalışmalar istemektedir. Bu yaklaşım ilaç geliştirme süreçlerinin en masraflı aşaması olan Faz III çalışmaların da masrafını azalttığı için destek görmektedir.

Yorum

FDA, ilaç geliştirilmesini düzenlerken katı bir yaklaşım yerine çeşitli esneklikleri olan bir sistem oluşturmuştur. Bu sayede yaşamsal önemi çok yüksek olan, kanser veya AIDS gibi yüksek mortaliteli hastalıklarda pek çok ilacın hastalara kısa sürede sunulmasının önünü açmıştır. Şüphesiz ki, böyle bir yaklaşım, nadir de olsa klinik etkisizlik ile sonuçlanan bir maceraya da yol açabilir. Ülkemizde de hızlandırılmış gözden geçirme süreci vardır. Bu genellikle destekleyicinin isteği üzerine özellikle mevsimsel hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda Etik Kurul başvuruları sırasında uygulanmaktadır.

Ülkemizde yeni ilaç geliştirmeye yönelik araştırma-geliştirme (AR-GE) desteklerinin hızla artması sonucu, yeni ilaç başvurularının sayısı artarsa, bu tip yaklaşımların gündeme geleceği öngörülebilir.