

İLAÇ GELİŞTİRİLMESİ

Peter Van Brummelan

- ✧ Giriş ✧ İlaç Geliştirmedeki Güncel Değişiklikler ✧ Farmasötik Tıp ✧ İlaç Üretimindeki Kilit Aktörler
✧ İlaç Buluşları ✧ İlaç Geliştirme ✧ İlaç Geliştirmenin Geleceği

I. GİRİŞ

Bu bölümde, hem heyecan verici hem de karmaşık olan bir sürece, ilaç geliştirme sürecine dair genel bilgiler verilecektir. Özellikle, yeni moleküler maddeler (NME) adı verilen yeni ilaçların geliştirilmesi üzerinde durup, halihazırda bulunan ilaçlarla ilgili gelişmelere değinmeyeceğiz. Halihazırda bulunan ilaçlarla ilgili gelişmeler arasında, yeni ester (tuz ya da kovalent olmayan türevi) ile ilgili olanlar, geliştirilmiş kimyasal maddeler (örn. rasemik bir ilacın tek enantiomeri, ya da, ilaç öncesi fazın (pro-drug) aktif metabolitesi), yeni formülasyonlar, yeni kombinasyonlar ve yeni endikasyonlar vardır. NME'lerde gerçekleşmekte olan gelişmelerin çoğu kimyasal olarak sentezlenmiş küçük moleküller kategorisine aittir. Aralarında %10'u bioteknolojik yöntemler kullanılarak üretilmiş olup, biotek bileşikler olarak adlandırılmaktadır.

İlaç geliştirmekteki amaç; yeni bir ilacın tedavide ya da hastalık önlemekteki optimum (en çok faydayı sağlayacak şekilde) kullanımına ilişkin bilgi sağlamak ve tıbbi ürünün kalitesini resmi olarak belirlemektir. Her ne kadar etkililik ve güvenilirlik ürünün pazara resmi giriş izni için temel gereklilikler ise de, klinik çalışmaların yeni bir ilacın güvenilirliğini garanti etmekte genellikle yetersiz kaldığı da dikkate alınmalıdır. Aslında, klinik çalışmalar, ancak tıbbi kullanımdaki ilaçlara yeterince yansıtılabildiğinde değerlidir.

Görünen nedenlerden dolayı, molekül sentezi, ana maddenin üretimi ve bu maddenin geliştirilip tıbbi ürünün ortaya çıkarılmasından oluşan tıbbi ürünün geliştirilmesi sürecini ihmal etmeyeceğim. Buna rağmen, okur, en yüksek kalite standartlarına tabi olan tıbbi ilaç geliştirilmesi sürecinin, tüm ilaç geliştirme sürecinin büyük bir kısmını oluşturduğunu ve bu çalışmaların, ilacın tıbbi ve ticari başarısında baş etmen olduğunu takdir etmelidir.

II. İLAÇ GELİŞTİRMEDEKİ

GÜNCEL DEĞİŞİKLİKLER

Geçmiş yıllarda, ilaç geliştirmede ciddi değişiklikler gerçekleşmiştir. Sadece birkaç on yıl önce, ilaç geliştirme, ampirik bir şekilde, önde gelen şirketlerden ya da serbest çalışan bir farmakolog ya da klinisyen tarafından önyak olunan, bölgesel hatta yerel bir etkinlikti. Yardımcı disiplinlerden, farmakolojik gelişim, toksikoloji, farmakinetik ve ilaç metabolizma, klinik farmakoloji ve düzenleyici ilişkiler bağımsız ve umulmadık şekilde, ilaç geliştirilmesine katkıda bulundu. Karar alma mekanizması istikrardan yoksun, geliştirme süreci uzundu. Başarısız denemelerin çokluğu ve henüz üçüncü aşamasında fiyaskoyla sonuçlanan projeler dolayısıyla ilaç geliştirme, yavaş işleyen, öznel ve bazı durumlarda yozlaşan bir tescil sürecine tabi kılındı.

Şimdilerde, ekonomik faktörlerin, bilimsel gelişimin ve artırılan düzenlemelerin de etkisiyle, ilaç geliştirme süreci çok daha bilge ve rasyonel olmaya başladı (gelişim için hatırısayılır bir gereksinim varsa da). İlaç geliştirme süreci, büyük oranda, her yeni ilacı üç büyük markette (ABD, Avrupa ve Japonya), mümkün olduğunca eşzamanlı olarak piyasaya sürmek amacını güden küresel bir etkinliğe dönüştü. Zaten, yeni ilaçların geliştirilmesi için gerekli olan devasa yatırımların karşılığını maksimum düzeyde tutmak da ancak bu yolla mümkün kılınabilir. Aynı zamanda, ilaç tescil sürecinin hızı ve kalitesi de ileri derecede iyileştirildi. Bu gelişime katkıda bulunan etmenler arasında, gerekli düzenlemeleri küresel düzeyde uyumlulaştırma inisiyatifi, (ICH; Uluslararası Uyumlaştırma Konferansı), Besin ve İlaç İdaresi'nin (FDA) modernleştirilmesi, tescilin Avrupa Birliği bünyesinde merkezleştirilmesi (EMA; Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı) ve kullanıcıardan toplanan ücretlerin sürece dahil edilmesi gösterilebilir.

III. FARMASÖTİK TIP

İlaç geliştirme sürecinin iyileştirilen, kalitesine katkıda bulunan bir diğer gelişme de farmasötik tıbbın ortaya çıkışıdır. Farmasötik tıp, hastaların çıkarı doğrultusunda, ilaçların araştırılması, geliştirilmesi, değerlendirilmesi, tescili, denetlenmesi ve pazarlanmasının tıbbi yönleriyle ilgilenen bir disiplindir. Büyük Britanya'da, ilk farmasötik tıp diploması 1975 yılında düzenlendi ve 1989 yılında da 'Fizikçiler'in Kraliyet Koleji'nin (Royal College of Physicians) bir bölümü olarak farmasötik tıp fakültesi kuruldu. Buna bağlı olarak, diğer ülkelerde de benzeri gelişmeler görüldü.

Farmasötik tıp, genellikle akademisyenler ve ilaç endüstrisindeki kademi personel tarafından fizikçiler, farmakologlar ve farmasötik endüstrisinde

çalışan diğer akademik personel için yüksek lisans dersi olarak düşünülmektedir. Farmasötik tıbbın kapsadığı konular arasında farmakoloji, toksikoloji, eczacılık, klinik farmakoloji, tıbbi terapötikler, klinik deneme metodolojisi, biyostatistik, ters etkiler, düzenleyici ilişkiler, tıbbi bilgi, etik ve yasal boyutlar, farmakoepidemioloji, farmakoekonomi, proje yönetimi, satış ve pazarlama sayılabilir.

Okur, kapsamlı bilgi için, bölüm sonunda ifade edilen farmasötik tıp üzerine yeni basılmış iki kitaba ve kurumların ya da derslerin web sitelerine başvurabilir.

IV. İLAÇ GELİŞTİRMEDEKİ

KİLİT AKTÖRLER

Sektörün dışından biri için karmaşıklığı kolayca çözülebilir görünmeyen ilaç geliştirme sürecinin, hangi koşullarda gerçekleştiğini anlatabilmek için, işe çok yönlü bir çaba içerisindeki kilit aktörleri saymakla başlayacağım. Hemen her yeni ilacı bulup geliştiren farmasötik endüstrisinin karmaşıklığı dahil, hükümetin düzenleyici otoritesi, üniversiteler ve tıp uzmanlığı da kilit aktörler arasındadır. Bu farklı aktörlerin kültürlerinin birbirinden çok farklı olduğu açıktır: Bir uçta bazen sadece kenarları kesmeye dönüşen bilimi, çoğu zaman acımasız olan ticari etkinlikle birleştiren farmasötik endüstrisi; diğer uçta, son zamanlarda A.B.D'de ve Avrupa'da net gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, geleneksel olarak kamu hizmeti anlayışını sürdüren düzenleyici otoriteler ve bu iki uç arasında bir yerde duran üniversiteler.

IV. a. Farmasötik Endüstrisi

İlaç geliştiriminin neredeyse tamamen ticari sürümlü bir etkinlik olduğunu anlatabilmek için, farmasötik endüstrisi ile ilgili birkaç önemli veriye işaret edeceğim

Dünya pazarlarındaki farmasötik ürünlerin toplam satışı yaklaşık olarak 250 milyon dolar değerindedir ve bu hasılatın yıllık ortalama %7-8'lik artması beklenmektedir. Dünya pazarının yaklaşık %40'ı ABD'ye, %25'i Avrupa'ya %15'i ise Japonya'ya aittir. Dünya pazarında, hala 1 milyon dolardan fazla hasılat yapan 30 ilaç vardır, satışlarla en üst iki sırayı paylaşan ilaçların hasılatı 4 milyon doları geçmektedir (Bkz. Tablo 9.1). Tablo 9.1'den de anlaşılacağı

gibi, en çok satan ilaçlar şu terapi alanlarına aittir: kardiyovasküler (yağ azaltıcı, yüksek tansiyon, anjina pectoris ve kalp yetmezliği), gastro-enteroloji (ülser, gastrit, reflü) ve enfeksiyon hastalıkları.

Dikkat edildiğinde, ilk otuz sıradaki ilaçların sadece üçünün biyotek bileşikler olduğu, kalanlar ise geleneksel ilaçlar (küçük moleküller) olduğu görülecektir. Dikkate alınması gereken bir diğer noktaysa, tablodaki ilaçlar arasında, gelişmekte olan dünya

Tablo 9.1 1998 yılında 1 milyar dolardan fazla hasılatı olan ilaçlar

Sıra	Kimyasal Adı	ABD/ABD dışı marka adı	Esas endikasyon (lar) ı
1	Omeprazol	Losec/Prilosec	Ülser
2	Simvastatin	Zocor	Kolesterol düşürücü
3	Fluoksetine	Prozac	Depresyon
4	Amlodipin	Norvasc	Hipertansiyon ve anjin
5	Enalapril	Renitic/Vasotek	Hipertansiyon ve kongestif kalp yetmezliği
6	Loratadin	Claritin/Claratin	Allejiler
7	Atorvastatin	Lipitor	Kolesterol düşürücü
8	Sertralin	Zoloft	Depresyon
9	Paroksetine	Seroxat/Paxil	Depresyon
10	Eşlenik östrojen ve medroksiprogesteron	Premarin, Prempro, Premphase	Menopoz sendromları ve osteoporoz
11	Pravastatin	Lipostat/Pravachol	Kolesterol düşürücü
12	Amoksisilin ve K-klavulanat	Augmentine	Enfeksiyonlar
13	Olanzapin	Zyprexa	Psikolojik bozukluklar
14	Ciprofloksasin	Ciproxin/Cipro	Enfeksiyonlar
15	Epoetin alfa	Epogen	Anemi ve böbrek yetmezliği
16	Epoetin alfa	Procrit	Anemi ve böbrek yetmezliği
17	Lansoprazol	Prevacid	Ülser
18	Siklosporin	Neoral/Sandimmun	Organ rejeksiyonunun engellenmesi
19	Ranitidin	Zantac	Ülser
20	Clarithromisin	Klacid/Biaxin	Enfeksiyonlar
21	Paklitaksel	Taxol	Overyen ya da göğüs kanseri
22	Seftriakson	Rocephin	Enfeksiyonlar
23	Sumatriptan	Imigran/Imitrex	Migren
24	Lisinopril	Zestril	Hipertansiyon
25	Filgrastim	Neupogen	Nötropeni
26	Famotidin	Pepcidine/Pepcid	Ülser
27	Diklofenak	Voitaren-XR	Eklem ve kemik romatizması
28	Losartan	Cozaar/Hyzaar	Hipertansiyon
29	Nifedipin	Adalat	Hipertansiyon ve anjin
30	Azitromisin	Zithromax	Enfeksiyonlar

da sıklıkla görülen malarya gibi yeni hastalıklar için üretilmiş ilaçların yer almamasıdır.

Yeni bir ilacın geliştirilebilme maliyetinin 300-600 milyon dolar arasında olduğu hesaplanmaktadır. 1960'dan bu yana, bu maliyetin, artırılan denetim icapları, ilaç geliştirme sürecinin giderek daha karmaşık bir hal alması ve ilaç pazarında artan rekabete bağlı olarak, süratle arttığı gözlenmiştir. Kabul edilmiştir ki, eğer klinik öncesi aşamada ya da klinik geliştirme sırasındaki başarısızlıklar azaltılabıyorsa, başarılı bir ilaç geliştirmenin maliyeti yukarıda belirtilen rakamların çok daha altında olurdu. Diğer bir deyişle, yeni bir ilaç geliştirmenin maliyetini belirleyen en önemli faktör, düşük başarı olasılığı ya da yüksek kayıp olasılığıdır. Güncel bir araştırmaya göre görünen o ki bileşiklerin sadece %10'u klinik öncesi aşamaya ulaşmış tamamen işlenebiliyor. Bu oran, birinci aşamanın başlangıcındaki bileşikler için %20'ye, ikinci aşamanın başlangıcındaki bileşikler için %30'a, üçüncü aşamanın başlangıcındaki bileşikler için %60-70 dolayına ve evrakın tescile sunulması aşamasındaki bileşikler için %90'a ulaşıyor.

Farmasötik şirketleri satıştan elde ettikleri gelirin %15'ini araştırma ve geliştirmeye (AR-GE) harcadıkları bilinmektedir. Biotek şirketleri için bu oran bazen daha da yüksektir. Kabul edilmelidir ki, birçok biotek şirketi halihazırda satış yapmamakta veya limited şirketlerin gelirleriyle ya da limited sermayelerce finanse edilmektedirler.

Hesaplamalara göre, araştırma-geliştirme aşamasındaki farmasötik ürünlerin sayısı 8000'dir ve bunların %90'ı küçük moleküller olup %10'u biotek teknoloji projeleridir. Aralarından 5000'i klinik öncesi aşamada olup, kalan 3000'i klinik çalışmalar aşamasındadır (Kabaca, %30'u birinci aşamada, %50'si ikinci aşamada, %20'si üçüncü aşamada). Araştırma-geliştirmenin sürdürüldüğü ana dallar, onkoloji,

kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, CNS, endokrinoloji, immunoloji, iltihaplanmalar ve dermatolojilerdir. Tescil edilen yeni ilaç sayısı yıllık olarak 30-40 arasında değişmektedir. 1998'de ABD.'de 45 yeni ilaç tescil ettirilmiştir (30'u yeni moleküler madde, 15'i biotek ürün olmak üzere).

Sözleşmeli araştırma kuruluşlarının (CROs) geleneksel farmasötik şirketleri ve biyotek şirketleri tarafından kullanılmalarında büyük artış gözlenmektedir. Son durumda, araştırma-geliştirme giderlerinin %25'inden fazlası sözleşmeli araştırma kuruluşlarına gitmektedir ve klinik geliştirme işlerinin neredeyse %50'si sözleşmeli araştırma kuruluşlarıncı yürütülmektedir. Bu kuruluşların kullanılmasında amaç genel giderleri azaltmak ve geliştirmeyi hızlandırmaktır.

Manzaradan anlaşılacağı gibi, ilaç geliştirme sürecinin trilyon dolarlık bir faaliyet olduğu kesindir.

IV.b. Düzenleme Otoriteleri

Hükümetler de ilaç geliştirmenin kilit aktörlerindedir. Hükümetler yeni ilaçların pazarlanması için gerekli olan tescil sürecini düzenleyip gelişim için rehberlik yapar. Bazı ülkelerde fiyat belirleme ve geri ödeme etkinlikleriyle de ilgilenir. Hükümetler yeni bir ürünün pazara girişinden sonra, güvenilirliğini, kalitesini ve yanlış kullanım ve tanıtımı gibi birçok diğer yönünü yakın olarak takip eder.

ABD'de geliştirilmekte olan ya da pazarda bulunan ilaçların denetimini FDA yürütmektedir. FDA'nın biri geliştirme diğeri tescil süreciyle ilgilenmek üzere kurulmuş iki birimi vardır. İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi'nin (CDER) uğraş alanı küçük moleküller kategorisine dahil ilaçlar, Biyolojik Değerlendirme ve Araştırma Merkezi'nin (CBER) uğraş alanıysa biotek bileşiklerdir. FDA uzun zamandır, incelenme amaçlı yeni ilacın (IND; investigational

new drug) klinik çalışmalar başlamadan önceki bildirme sürecinden pazara sunulmadan önceki tescil (NDA; new drug application) sürecine kadar her aşamasında farmasötik endüstrisinin işbirlikçisi olmak yönünde bir politika izlemektedir.

Avrupa'da, en azından AB'nin bildirdiği kadarıyla, ulusal düzenleme kurumlarına dayalı eski sistem yerini, kademeli olarak, gereklilikleri tek çatı altında toplayan ve birçok ülkenin işbirliği içinde çalıştığı merkezi bir sisteme bırakmaktadır. EMEA, AB bünyesinde, merkezi prosedürler ya da müşterek tanıma prosedürü izlenerek, yeni ilaçların pazarlama izin başvurularının (MAAs) onayı yoluyla tescilinden sorumlu kuruluştur. Tescilli Tıbbi İlaçlar Komitesi (CPMC) EMEA'ya teknik ve bilimsel destek sağlamaktadır. İstisnalar dikkate alınmazsa, Avrupa ajansları FDA'ya göre çok daha güçlüdür ve bu nedenle çok daha güvenilirdir. Buna rağmen, son zamanlarda farmasötik firmalarına daha açık ve işbirlikçi bir tutum sergilenmektedir.

Japonya'nın düzenleyici otoritesi ise Sağlık ve Refah Bakanlığı'na (MHW) bağlı Farmasötik İşleri Bürosu'nun bir bölümü olan Farmasötikler ve Kozmetikler (Koseisho) birimidir. Japonya'da da, ABD, Avrupa ve Japonya'nın ilaç geliştirilmesi ve tescilini düzenleyen kuralların uyumlaştırılması için beraber çalıştıkları ICH'den esinle, ilaç tescil sisteminde belirgin değişiklikler olmuştur. Bu değişimlerin bir örneği, artık yeni bir ilacın Japonya'da tescil edilebilmesi için, belli koşullar altında, yabancı verilerin kullanılabilir olmasıdır.

ICH'nin çabalarına rağmen, düzenleyici gereklilikler bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin, sadece ABD'nin, ölümcül ya da ciddi şekilde hayatı tehdit eden hastalıklara karşı geliştirilen ilaçların tescil sürecini hızlandırma olanağı vardır.

IV.c. Akademi ve Tıp Uzmanlığı

İlaç geliştirme, en başta farmasötik endüstrisinin işi olmakla beraber, farmasötik endüstriyi tıbbi ve akademik verilerin yardımı olmaksızın başarı sağlayamaz. İlaç buluşlarında uygulanan birçok basit araştırma akademiden kaynaklanmaktadır ve araştırmaya dayalı farmasötik şirketlerin büyük çoğunluğu, örneğin hastalık mekanizmaları ya da ilaç buluşu için yeni hedefler konusunda, akademik birimlerle işbirliği içindedir. Geliştirme aşamasında da, araştırma projelerinde yer almaktan tutun da geliştirme sürecine danışmanlık etmeye kadar, bu işbirliğinin sayısız örneğine rastlanmaktadır. Bunun bir sonucu olarak, birçok akademik bölüm, bilim adamı ve klinisyen, farmakoloji şirketlerinden hatırısayılır finansal destek görmektedirler. Bu ilişkinin potansiyel bir çıkar çatışması belirttiği ve hatta suiistimale neden olabileceği açıktır. Bu nedenle, FDA henüz çıkarttığı rehberde araştırmacıların ilaç şirketleri için yürüttüğü araştırmalarından sağladıkları maddi çıkarları ifşa etmeleri gerektiği belirtilmiştir. Şimdi de aynı kuralın önde gelen bilimsel dergilerin editör kurulları için de geçerli olması istenmektedir.

V. İLAÇ BULUŞLARI

Geçtiğimiz yirmi yılda, farmasötik endüstrisinin ilaç buluş sürecinde birçok temel değişiklik gerçekleşmiştir. Biyoloji ve tıp alanındaki moleküler devrimin ve geniş bir alanı kapsayan teknolojik gelişmelerin sürece dahil edilmesiyle, ilaç buluş süreci çok daha sofistike bir duruma gelmiştir. Hastalıkların patofizyolojilerinin daha ayrıntılı kavranması ve moleküler biyoloji teknolojilerine dayalı olarak, varolan laboratuarlardan birçok molekülün robot sistemler kullanılarak test edilmesi için, yeni hedefler (reseptörler, enzimler, iyon kanalları, genler) ve analiz sistemleri tanımlanmıştır. HTS (High throughput screening) ya da UHTS (Ultra high throughput

screening) adı verilen sistemlerle, hedef için uygun moleküller gibi, hedefler tanımlanmaktadır. Tıbbi kimyager, maksimum seçiciliği ve etkiyi amaçlayarak, hedef molekülü optimize etmeye çalışır, başarı sağlandığında sonuç in vivo (yaşayan) sistemde test edilebilir bir ya da daha çok hedef bileşiktir. Nükleer manyetik rezonans (NMR), kitle spektroskopisi, bilgisayar tarafından desteklenen SAR (Structure-activity relation) teknikleri öncü bileşiklerin optimizasyonu sürecinde kullanılır. İlaç buluşundaki son gelişmeler arasında, geliştirilmiş bilgi teknolojilerinin ulaşılabilirliği (farmakoinformatik) ve genetiğin yeni ilaç hedefleri tanımlamaktaki (farmakogenomi) rolünün artması sayılabilir. Bu gelişmeler, daha belirli ve etkin ilaçlar bulunmasına yol açacaktır.

İlaç buluşu artık büyük farmasötik kimya şirketlerinin tekelinden çıkmıştır. 1980'lerde çok sayıda küçük biotek şirketinin ortaya çıkışı, akademik dünya dan girişimci ruhu bilim adamlarının dikkatini çekmiş ve bu küçük şirketler yalnız ya da geleneksel farmasötik şirketleriyle işbirliği içinde ilaç buluşlarına katkıda bulunmuşlardır.

Diğer bir gelişme ise ilaç buluş çabalarının farmasötik şirketlerinin diğer önemli fonksiyonlarına entegre edilmesidir (örn. İlaç geliştirme ve pazarlama). Buluş, artık fildişi kulelerde bilim adamlarının araştırma konusuna sınırsız bir özgürlükle karar verdikleri bir etkinlik alanı değildir. Şimdilerde, birçok büyük farmasötik şirketi araştırma alanlarını, kapsamlı terapitik alan stratejisi dahilinde, pazarlama ve geliştirme alanlarıyla işbirliği içinde belirlemektedir. Bu yöntemin yaratıcılığı riske attığı açıktır. Son olarak, ileri evrelerdeki başarısızlığı engellemek için fizikokimya, metabolik istikrar, farmakokinetik ve özgün toksiklik gibi geliştirme elemanları, geçmişe oranla buluş sürecinin daha erken aşamalarında dikkate alınmaktadır.

VI. İLAÇ GELİŞTİRME

VI.a. Marka Sürümlü Geliştirme Planı

İlaç geliştirme hedef bileşik profilinin tanımlandığı bir geliştirme planı ile başlar. Hedef profil belirlemeyi, içinde ilacın endikasyonları, hasta profili, kullanımı, güvenilirliği, dozajı ve uygulanma şeklinin temel unsurlar olarak yer aldığı paket formatını tanımlama süreci takip eder. Marka sürümlü (label-driven) planın avantajlı yanı, hedefteki geliştirilenin sürekliliğinin korunmasına yardım edecek olan toplanması gerekli bilgileri belirlemesidir. Buna rağmen, marka sürümlü geliştirme planı, bilim adamlarının çok da alışık olmadığı sağdan (arzu edilen sonuç ürünü) sola (geliştirme sürecindeki etkinlikler) düşünmeyi öngören bir yöntemdir. Plan klinik ve klinik olmayan birçok fonksiyonun projenin evrelerine göre gösterildiği bir grafik içerir (Gantt Chart). Projenin süresini belirleyen zaman-kritik aktiviteleri tanımlamak için kritik yol analizlerinin yapılması önemlidir. Bu analiz genellikle, klinik çalışmalar dışındaki aktivitelerin, bileşiğin üretimi ya da toksikoloji çalışmaları gibi, kritik yolda olduklarını ortaya koyar.

VI.b. İlaç Geliştirmede Dönüm Noktaları

Projenin süresi, artan yatırım gereksinimiyle, projenin gerçekleştirilmesi sürecinde dönüm noktaları olmasını zorunlu kılmaktadır (Bkz. Tablo 9.2). Dönüm noktalarında esas veriler tekrar gözden geçirilerek, hedef profile uygunluk sürüyorsa devam etmeye, uygunluk kaybedilmişse sonlandırmaya karar verilir (go/no-go decision). Pratikte, üçüncü seçenek olan planı uygunlaştırma da uygulanan bir yöntemdir. Bu yöntem şüpheliler tarafından her aşamada bir hedef koymak gibi görülse de, bu yöntem bazı durumlarda değerli projeyi kurtarabilir. Ancak bu yöntemin riski de şüpheli bir projeye uzun süre ilgilenip para kaybına neden olabilmektir. Bir şirketin başarısının surlarından biri de karar alma

mekanizmasının kalitesidir. Öngörülen bazı güncel başarısızlıkların da ifade ettiği gibi, bu alan hala geliştirilmeye çok açık bir alandır. Özellikle proje ilerledikçe, ekonomik kaygılar karar alma sürecine yön veren önemli bir etmene dönüşür. Birçok şirkette dönüm noktası kararlarının bilimsel ya da tıbbi bir altyapısı olmayan elemanlardan oluşan kurullarla verilmesi okuyucunun ilgisini çekebilir.

İlaç geliştirme sürecince, şirketten şirkete sayıları ve adları küçük farklılıklar göstermekle birlikte, birçok tabii dönüm noktası vardır. İlaç geliştirme sürecinin ilk dönüm noktası buluş aşamasındaki bileşiğin seçilmesidir. Geçmişte bu seçim tamamen bileşiğin farmakolojisine (etkililiği ve seçiciliği) göre yapılırdı. Artık, başlangıçta cazip farmakolojik özelliklere sahip bir bileşiğin sonradan zayıf çözünebilirlik ya da genişleyen metabolizma gibi sorunlarla faydasızlaşacağına dair bilinc arttığından, bileşiğin kimyasal, ön-farmakinetik (PK) ve metabolizmasına ilişkin özellikleri de dikkate alınmaktadır. Geliştirme süre-

ci, klinik öncesi çalışmalar ve erken klinik aşamalar için formülasyonlar hazırlamakla başlar. Bu erken klinik öncesi evreye Aşama 0 denir (Phase 0).

Aşama 0'ın sonunda, klinik çalışmaya başlamakla ilgili kararın verileceği ikinci dönüm noktası yer alır. Kararı belirleyen temel kriterler, bileşiğin in vivo farmakolojisi, ve toksikolojisinin, mutagenliğinin ve farmakoloji çalışmalarının güvenilirliğidir.

Üçüncü dönüm noktasıysa Aşama 2'nin sonunda karşılaşılan pahalı ve yoğun kaynak kullanımını gerektiren Aşama 2b ve Aşama 3 denemeleri için verilecek karardır. Bu dönüm noktası, sadece bileşiğin beklenen profilye ilgili kapsamlı bir tıbbi-bilimsel analizi değil, aynı zamanda bütün bir finansal analizi de içerir.

Aşama 3'ün bitiminden önce, bileşiği dosyalaştırma, NDA/MAA'nın içeriği ve iletili, ve bileşiğin düzenleyici stratejisi ile ilgili karar verilir. Ayrıca pazarlama için üretim ve tahmin edilen pazarlama öncesi ge-

Tablo 9.2 Klinik ilaç geliştiriminin aşamaları ve temel karar noktalarının zamanlaması

Geliştirme Aşamaları	Ana kara noktası	Temel hedef	Çalışma popülasyonu
Aşama 0	Geliştiriminin başlaması	Hayvanlarda güvenilirlik, Hayvanlarda PK, In vitro metabolizmalar	Hayvanlar
Aşama 1	İnsana geçiş	Tahammül, Güvenilirlik, PK, PD (mümkünse)	Genellikle sağlıklı erkek gönüllüler, Kalıtsal olarak toksik bileşikli hastalar (örn.anti-tümör ajanları)
Aşama 2		Erken etkinlik ya da kavram ispatı, Aşama 3 için doz rejimi, Güvenilirlik, PK	Hedef hastahğı taşıyan hastalar, genellikle eşlik eden komplikasyonları olanlar hariç
Aşama 3a	Tam geliştirme	Güvenilirlik ve etkinliğin onaylanması (risk-fayda), Standart terapiyle karşılaştırma, Uzun vade güvenlilik	Hedef hastahğı taşıyan hastalar, eşlik eden komplikasyonları olanlar dahil
Aşama 3b	Ön-NDA	Bileşiğin ileri profilinin çıkarılması	Hastalar; nadiren sağlıklı gönüllüler
Aşama 4	Pazara sürme	Araştırmacı sürümlü çalışmalar, Yerel pazar destek çalışmaları	Hastalar; nadiren sağlıklı gönüllüler

reksinimler üzerine nihai karar verilir. Bu sürece de ön-NDA (pre-NDA) süreci denir.

Nihai karar, resmi tescili yapılan ürünü pazara sürmek ya da sürmemek konusunda verilecek karardır. Bu durum irrasyonel görünmekle birlikte tescili yapılan her ilaç piyasaya sürülmemektedir. Bu karar, pratikte uzlaşan etiketlendirmeye, bazı ülkelerdeyse fiyata ve iade müzakerelerine bağlı olarak alınır.

VI.C. Klinik Öncesi Geliştirme

VI.C.1. Toksiklik ve Güvenirlilik Çalışmaları

İleri geliştirme için bir ya da daha çok hedef bileşik seçildikten sonra, insanlar üzerinde çalışmalar başlatılmak için daha çok klinik öncesi araştırma yapmak gereklidir. Bu süreçte yürütülen temel çalışmalar hayvanlar üzerindeki toksiklik çalışmalarıdır. Vurgulanmalıdır ki, bu çalışmaların birincil amacı güvenli bileşikler bulup güvenli olmayanları ayırmaktan ziyade, potansiyel yararlı bileşiklerin hangi koşullar altında zararlı olabileceklerini öğrenmek ve eğer kullanılabilirse, güvenli bir şekilde nasıl kullanılacaklarını belirlemektir. Gerekli toksiklik çalışmalarının çeşidi, süresi ve boyutuna ilişkin ayrıntılar ICH, FDA ve EMEA tarafından yayımlanan çeşitli düzenleyici rehberlerde bulunabilir ve bu bilgilere adı geçen kuruluşların internet sitelerinden erişilebilir. Koşullarda ülkelerarası veya bölgesel farklar hala gözlenmekteyse de, ICH uyumlaştırma önemli bir rol oynamaktadır.

Toksiklik çalışmaları sağlıklı hayvanlar üzerinde yürütülür. Küçük moleküller için iki tür hayvan kullanılır: Birincisi kemirgen tür (genellikle sıçanlar veya fareler), ikincisiyse kemirgen olmayan (tavşan, köpek, maymun ya da diğerleri) türdür. Biotek bileşikler farmakolojik olarak aktif olacağı bir tür, genellikle maymun, üzerinde denenmelidir. Uygula-

lamada izlenen yol klinik çalışmalarda amaçlanan kullanımın uygulanmasıyla aynıdır.

Toksiklik çalışmalarıyla yanıtlanması amaçlanan ilk soru, bileşiklerin denendiği tür üzerindeki etkilerinin ve hedef organın ne olduğudur. Çalışmalar süresince hayvanlarda, davranış, görünüm, besin tüketimi ve ağırlık değişimi gözlenir. Eğer belirtildiyse, kan ve ürün testleri de ve diğer özel denemeler gibi yapılmalıdır. Çalışmanın sonunda söz konusu hayvanlar öldürülür ve çeşitli doku ve organlarının mikroskopisini içeren tam bir otopsi yapılır. Cevap aranan diğer sorular gözlemlenen toksik bulguların geri döndürülebilir olup olmadığı ve toksiklik varlığının klinik çalışmalarda kolaylıkla tespit edilip edilemeyeceğidir. Açıkça görüldüğü gibi, bu soruların yanıtları klinik endikasyonlar ve umulan risk-fayda oranına bağlı olarak bileşiğin kaderini belirleyebilir.

Prensip olarak, toksiklik çalışmalarında kullanılan maksimal dozlar, sonrasında insanlarda kullanılacak dozlardan (çok) daha fazla olmalıdır. Tarımsal toksiklik çalışmaları için, iyi bir laboratuvar pratiğine (GLP) göre belirlenen dozlar, aynı isimli doz aralığı bulma çalışmalarından sonra seçilir. GLP çalışmalarının ardından, dozlar hakkında şunlar bilinmelidir: 1) Etkisiz doz, yani yan etki üretmeyen en yüksek doz; 2) Baraj dozu, yani yan etki üreten en düşük doz; 3) Müsaade edilen en yüksek doz ve; 4) Terapötik endeks (mümkünse), yani medyan toksik doz (TD_{50}) ve medyan etkin doz (ED_{50}) arasındaki oran ve güvenli aralığın endikasyonu.

Geçmişte toksikoloji çalışmalarının sonuçları insan durumuna, doz/kg veya doz/m², temel alınarak öngörülmüş ve uyarlanmıştır. Fakat uzun zamandır bilinmektedir ki bileşikler ve metabolitlerinin plazma yoğunluklarının ölçülmesi, sıklıkla yayılımın daha iyi bir belirleyicisidir ve bu yüzden zorunludur. Plazma yoğunluğu/zaman eğrisinin altında kalan

alan (AVC) ve en yüksek plazma yoğunluğu (C_{max}), en sık kullanılan parametrelerdir ve klinik duruma daha güvenilir bir uyarılma için bir önceki paragrafta belirtilen doz miktarları bu parametrelerle ilişkilendirilmelidir.

Toksikokinetik olarak adlandırılan emilim, dağıtım, metabolizma ve boşaltım şeklindeki toksikoloji çalışmaları bileşiğin yinelenen dozları ve yüksek dozlarının farmakokinetiği hakkında çok önemli bilgiler sağlamaktadır. Enzim indükasyonuna bağlı etkilenmenin zaman içindeki düşüşü gibi, farmakokinetiğin doza bağımlı oluşu ve olası zaman etkileri, toksiklik bulgularının yorumlanmasında ve planlanan klinik çalışmalarda gerek duyulan temel bilgilerdir.

Sadece kadınlarda, sadece erkeklerde ve her iki cinsten de kullanılabilen nitelikte geliştirilmiş ilaçların tümü klinik çalışmalara dahil edilmelidir. Özellikle ABD’de, ilk klinik çalışmaların kadınlar üzerinde yapılması için bir baskı varsa da, ilacın güvenilir olduğunu göstermek için gerekli olan çalışmaların Aşama I’in başında henüz yapılmamış olması, projeyi geciktirici bir etki yapabileceğinden, bu yöntem yaygın olarak uygulanmamaktadır. Üremeye ilgili toksikoloji çalışmalarının standart NDA paketi, çiftleşme öncesi dişi ve erkek farelere ilaç verilmesiyle gerçekleşen, farelerde doğurganlık ve erken embriyonik gelişim çalışmalarını; dişi fareler ve tavşanlara uygulanan teratogenetiklik çalışması (bölüm 2 çalışması), dişi farelerde gebelik ve doğum sonrası gelişim çalışmalarını kapsar.

Toksikliğin bir diğer safhası da genetik materyal (DNA) üzerindeki olası zararların araştırıldığı genotoksitlik çalışmalarıdır. Rutin olarak üç test yapılmaktadır: 1) bakterilerdeki gen mutasyonu için test (Ames-test); 2) memelilerin hücrelerindeki kromozomik zararların tespiti için in vitro test ya da in vitro fare limfoma TK testi; 3) rodent hemotopoitik

hücreler kullanılarak yapılan kromozomik zarar için in vivo test (ICH rehberi S2B). İstisnai durumlar da (antibakteriyel bileşikler; şüpheli kimyasal yapılu bileşikler gibi) ek testlere de ihtiyaç duyulabilir, ancak biotek ürünlerde bu ek testlere ihtiyaç duyulmaz.

Son olarak, farmakolojik güvenilirlik çalışmalarında, bileşiğin çeşitli vücut fonksiyonları üzerindeki etkileri araştırılır. En önemlileri solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve CNS üzerine olanlardır. Bu çalışmalar genellikle rodentler, köpekler ya da primatlar üzerinde yapılır. Sonradan yeni ilaçların ECG parametrelerine, özellikle Q-Tc aralığındaki uzatmasına, etkilerine olan ilgi, zaman zaman ölümcül aritmi riskiyle ilgili olduğundan, artmıştır.

VI.c.2. Diğer Preklinik Çalışmalar

Toksiklik ve güvenilirlik verilerine ek olarak, klinik çalışmalara başlamak için gereken preklinik paket farmakoloji bilgisini, farmakokinetiği, metabolizmayı ve bileşiğin galenikal yönlerini de içerir. Kural olarak, farmakoloji aktivitesinin kanıtlarını, ve eğer mümkünse, bir ya da daha çok hayvan modeli üzerindeki hastalığın terapötik aktivitesinin kanıtlarını da içerir. İdeal olarak, in vivo konsantrasyon etki ilişkisi üzerine de bilgi içermelidir.

Değişik hayvan türleri üzerindeki farmakokinetik çalışmalar ve ek in vitro çalışmalar, bileşiğin doza ve zamana tabi durumu, protein bağlama durumu, besinin PK’ya etkisi, metabolizmadan sorumlu kitokrom P (CYP) -izoenzimlerin durumu kadar, temel metabolizmanın aktivitesi ve yapılmasını da içeren, bileşiğin öngörülen insan PK değerleri hakkında bilgiler sağlar. Bununla birlikte, bileşiğin ve insan kanı ve ürünü üzerindeki metabolitesini de niceliklendirmek için yapılan hassas tahliller geçerli kılınmalı ve geliştirilmelidir. Galenikal bilgi bileşiğin formülasyonu (safılık, sabitlik, v.b.) ve analitik metod ile ilgili bilgi sağlar. Iv formülasyonu için infüzyon

solüsyonlarıyla uygunluk ve infüzyon set materyali de bilinmelidir.

VI.d. Klinik Geliştirme

Klinik ilaç geliştirme çalışmaları, Aşama 1, 2 ve 3a'da yapılan geliştirme çalışmalarını, 3b aşamasında şirketçe sürdürülen profil çıkarma çalışmasını ve Aşama 4'te şirket ve araştırmacı tarafından yürütülen pazarlama desteği çalışmalarını içerir (Bkz. Tablo 9.2). Burada, NDA'nın klinik verilerini sağlamak için yapılan çalışmalar gibi geliştirme çalışmaları tartışılacaktır. Terminoloji, ilaç geliştirmenin aşamalarının sıralı olarak gerçekleştirilmesini öngörse de, bu durum, ilaç geliştirmenin sadece birinci aşamasında değil terapötik olmayan (klinik farmakoloji) daha sonraki aşamalarında da kullanılan Aşama 1 uygulamaları için geçerli değildir.

Bazen, Aşama 1, 2, ve 3 yerine klinik geliştirmenin erken ve geç evreleri deyimi kullanılır. Erken geliştirmeden tam geliştirme karar noktasından önceki her türlü çalışma anlaşılırken, geç klinik geliştirmeden anlaşılın bundan sonraki her türlü çalışmadır.

Yeni ilaçların klinik geliştirilmesine üç temel disiplinin dahil edilir: klinik farmakoloji, klinik geliştirme ve biometri. Her üç disiplinin de ayrı uzmanlık ve sorumluluğu varsa da, ilaç geliştirmenin başarılı olması için disiplinler arasında yakın, uyumlu ve karşılıklı anlayış ve kabule dayalı bir işbirliğine ihtiyaç olduğu yeterince vurgulanmamaktadır.

Klinik farmakoloji tüm Aşama 1 çalışmalarını ve bazı şirketlerde baş çalışmaların kanıtlanmasını içerir. Genellikle, klinik farmakokinetik (PK farmakodinamisi, modelleme, simülasyon ve popülasyon farmakokinetiği) klinik farmakolojiye dahil edilir. Klinik geliştirme geç geliştirmeden sorumludur. Pratikte, bu, tıp uzmanlığı, klinik bilim, organizasyon ve büyük klinik denemeler konusunda bütünüyle farklı

bir ustalığı gerektirir. Bu durum bazı şirketlerde farklı birimlerin oluşturulmasına neden olmuştur (Bilim grubu ve operasyon grubu gibi). Klinik ilaç geliştirilmesinde üçüncü aktör, biyostatik ve veri yönetiminden oluşan biometridir. İlaç geliştirilmesi sürecinde biyometrinin önemi ihmal edilemez ve birçok şirkette klinik geliştirmenin en büyük birimlerinden biri biyometridir. Biyostatik tüm geliştirme planına ve bireysel çalışmaların tasarım ve analizine katkıda bulunur; veri yönetimi de geliştirme programı süresince verilerin etkin bir şekilde toplanmasına ve bunların aynı şekilde depolanmasına katkıda bulunur.

VI.d.1. Aşama 1

Kural olarak, Aşama 1'in temel çalışmaları sağlıklı gönüllülere yapılan tek yükselen doz (SRD) ve çoklu yükselen doz (MRD) uygulamalarıdır. Sabit şekilde bileşiğin farklı oranlarının verildiği sürekli i.v. infüzyonuyla verilen bileşikler için tek çalışma yeterlidir. SRD ve MRD'nin amacı bileşiğin tolere edilebilirlik düzeyini, güvenliğini, farmakokinetiğini ve mümkünse farmakodinamisini araştırmaktır. Bu çalışmalarda kullanılan denekler istatistiksel hesaplardan çok ampirik temellerle seçilir. Aşama 1'in sonunda optimal doz aralığı ve doz rejimi, takip eden hastalardaki ilk etkililik denemeleri için kesinlik kazanmış olmalıdır.

SRD çalışmalarında birçok tasarım kullanılmaktadır. Ben, en sık kullanılan iki çalışma tasarımını tartışacağım: 1) Gönüllü gruplara içeriğinden haberdar olmayacakları şekilde aktif bileşiğin ya da plasebonun 6'ya 2 ya da 6'ya 3 oranında dağıtılmasıdır. Bu dizaynın avantajlı yanı gönüllülerin sadece bir doz alması ve önceki oturum için ters etkilerin rapor edilmesini etkilememesidir. Diğer yandan, gönüllü toplanması problemini yaratabilecek olan daha çok gönüllüye ihtiyaç duyulacaktır. 2) Dört ile altı arasında sayıları değişen bir ya da daha çok gönüllü

grubuna habersiz şekilde nadiren plasebo verilmesi ve değişik dozlarda aktif bileşik verilmesinden oluşan çaprazlama çalışmaları. Bu tasarımın avantajı yüksek doz vermeden önce, abartılı tepkileri önlemekte faydalı olan, aynı deneğin düşük doza tepkisinin bilinmesidir. Bu tasarım, aynı zamanda, doza verilen tepkiyle ilgili bilgilerin bir denekle elde edilebilir olmasıdır. Bu tasarımın potansiyel olumsuz yanları ise dozlarda artış olması ve deneğin çalışma sonlanmadan çalışmayı bırakmasıdır.

İnsanlar üzerindeki SDR çalışmaları için, doz aralıklarıyla birlikte başlangıç dozu da seçilmelidir. Eğer, izin verilen en yüksek doz şeklinde bir sınırlama varsa, çalışma başlamadan önce en yüksek doz da belirlenmelidir. Başlangıç dozu toksikolojik bulgulara, maruz kalınacak doza, AUC ve C_{max} 'a, ve tahmin edilen insan farmakokinetiğine göre belirlenir. Lineer olmayan farmakokinetik benzerliğine ve umulan toksiklik tipine göre doz aşamaları dozun iki kez ya da üç kez uygulanması şeklindedir. Kural olarak, bir önceki dozun farmakokinetiğini, katlanılabilirliği ve güvenliği dikkatlice gözden geçirilmeden yeni bir doz verilmez. İnsanlar üzerindeki ilk çalışmalarda, doz esnek biçimde yani koşullar gerektirdiğinde yinelenebilir, eklenebilir ya da iptal edilebilir olabilir. Şirketler oral bileşiklerde esnekliği sağlamak için Aşama 1'in erken safhalarında katı formüller (kapsül, tablet) yerine içilebilir sıvıları tercih etmektedirler.

MRD çalışmalarında bileşik günler boyunca durum sabitlenene kadar uygulanır. Dozlar SRD çalışmalarının sonuçlarına göre seçilir.

Aşama 1 çalışmalarındaki PD parametrelerinin ölçümü çok faydalı olabilir. Öncelikle, bu ölçüm, hastalarda daha sonra yapılacak çalışmalarda başlangıç dozunun belirlenmesine yardımcı olabilir. Aynı zamanda, ileri çalışmaların iskeletini belirlemekte

kullanılabilecek olan bir PK-PD modeli oluşturmaya da yardımcı olabilir.

Aşama 1 boyunca, oral bileşikler için, sıklıkla bioyararlanım çalışması ve bileşiğin PK'sına besinin etkisinin bir başlangıç değerlendirilmesi yapılır. Buraya kadar toplanan bilgiler Aşama 2'de yapılacak olan ilk hasta çalışmaları için uygun doz rejiminin seçmekte yeterli olacaktır.

VI.d. 2. Aşama 2

Aşama 2 ilaç geliştirme sürecinde kritiktir. Bu aşama boyunca ilaç, üzerinde çalışılmaya değer mi değmez mi sorusunun yanıtı kesinlik kazanır. Bu nedenle Aşama 2 çalışmalarının amacı, ilacın etkinliğini kanıtlamak ve Aşama 3 için doz ya da doz aralığı belirlemektir. Buna ek olarak, bileşiğin güvenilirliği dikkatli bir şekilde değerlendirilir, fakat üzerinde çalışılan hasta sayısının sınırlı olması çoğu zaman kesin sonuçlar çıkarmayı engeller. Aşama 2, bileşiğin niteliğine ve az ya da çok şirketin girişken geliştirme stratejisine bağlı olarak, bir ya da iki adımda gerçekleştirilebilir (2a ve 2b gibi). Buna göre, tam geliştirme kararı ya Aşama 2'nin sonunda ya da Aşama 2a ile 2b arasında verilir.

Birçok şirket, maliyeti yüksek Aşama 2b ve Aşama 3 çalışmalarına başlamadan önce, yeni bir tedaviyi amaçlayan yenilikçi bileşiklerin etkinliği ve güvenliliğinin belirsizliği nedeniyle, Aşama 2'nin başında kavram ispatı ya da prensip ispatı gibi çalışmalara özenle yaklaşır. Bu çalışmanın amacı ikna edici bir şekilde bileşiğin söz konusu hastalığı iyileştirmedeki etkinliğini göstermektir. Bu çalışmada başarı sağlanırsa projenin devamına, sağlanamazsa projenin bitirilmesine ya da yeni bir hedef belirlenmesine karar verilir. Prensip ispatı çalışması, aktif tedaviyi, plaseboyu ve bazen aktif kontrol kolunu içeren, genellikle gizli ve paralel şekilde yürütülen iki ya da üç aşamalı bir çalışmadır. Aktif kontrol kolu çalış-

mayı dahili olarak geçerli kılmak ve kısmi olarak ilk karşılaştırmalı bilgileri toplamakta kullanılır. Kabul edilmelidir ki, ancak az sayıda standart tedavinin güvenilirliği tutarlı olarak göstermesi nedeniyle, aktif kontrolün sağlandığı olumlu sonuçla ya da araştırmalarla bileşiklerle ilgili olumsuz sonuca ulaşılmasıyla kesin yargılara varılabilmektedir.

Prensibin ispatı çalışmasının başarısı için aktif tedavi kolunun doz seçimi kritik olabilir. Ulaşılabilir bilgiye ve bileşiğin niteliğine bağlı olarak, doz seçimi şu şekillerde olabilir: 1) İzin verilen en yüksek doz (dozla konsantrasyon ve etki arasında varsayılan log-linear ilişki) 2) Belirli bir PD etkisi yaratan doz (örn. trombosit inhibasyonu için öngörülen trombosit toplanma yüzdesi), 3) Tahmini klinik güvenilirliğe ve/ya insanlardaki etkinlik verilerine uygun olarak seçilen, belirli bir etki yaratacak doz. İleri aşamalarda oluşacak hayal kırıklıklarını engellemek için, prensibin ispatı çalışması tam olarak güçlendirilmeli ve sonuç, klinik olarak anlamlı bir gelişim için istatistiki yönden kaydedilebilir olmalıdır. Bu aşamada, (çıkartıcı güden akademik fikir liderlerinin kötü tavsiyesi üzerine) sınırlı ve çoğunlukla tek merkezli bir denemeye para tutmak isteyen şirketler, Aşama 2b ve Aşama 3'te, bu aşamada vaat edilen sonuçlar tasdik edilmediğinde pişman olabilirler.

Daha girişken olarak tanımlanabilecek Aşama 2 stratejisi, prensip ispatı çalışmalarının doz bulgularıyla birleştirilmesidir. Bu aşamada, gizli (çift kör) şekilde paralel sabit doz tasarımı kullanılarak, araştırılan ilacın dozu (genellikle, 10-20 kez katlanan doz aralığıyla, üç ya da dört), plasebo ve bazen pozitif kontrol çalışılır. Bu çalışmanın sonucu olumluysa, değerli zamanı kazanmak için, proje hızlıca Aşama 3'e geçirilir. Tedavi edici etkisi bilinen bileşikler için (takdit tip) prensibin ispatı çalışmasına gerek olmadığından, doğrudan Aşama 2 doz bulma çalışmalarına geçilebilir. Yeterince vurgulanmamakla birlikte, büyük

bir yatırım yapılmasına ya da projenin sonlanmasına neden olacak kesin yargılara varabilmek için, Aşama 2 çalışmalarının uygun şekilde yürütülmesi şarttır.

Önceki bölümlerde, birçok kez dozun bulunmasına değindim. Bu konu, yeni bir ilacın güvenilir ve etkin kullanımı için gerekli olması dolayısıyla, özel bir tartışmayı hakketmektedir. Kısa bir süre önce fark edilmiştir ki, genişletilmiş geliştirme programlarına rağmen, basitçe elli klinik çalışmada, ilaçlar sonradan tamamen yanlış olduğu anlaşılan tavsiye edilen doz önerisiyle piyasaya sürülmüştür. Klasik örneklerini kaptopril ve tiyazid diüretiklerin oluşturduğu birçok ilaç için tavsiye edilen doz, genellikle olmas gerekenin çok daha üstündedir. Bu şaşkınlık verici gözlemi, geçmişte doz bulma çalışmalarının her zaman yapılmaması ya da sıklıkla yanlış şekilde yapılmasıyla açıklayabiliriz (paralel tasarım yerine doz titrasyonunun kullanılması gibi). Bundan da öte, pazarlama departmanları kendilerine ürünün reklamının yapılmasında faydası olan, 'bir doz tüm diğerlerine uyar' türden bileşikler için baskı yapmışlardır.

Son zamanlarda, uygun dozun bulunmasına ilişkin çalışmalara çok daha fazla dikkat edilmektedir, ve bir ICH uzman çalışma grubu tarafından 'ilaç tescilli için doz-tepki bilgisi' başlıklı bir rehber yayımlanmıştır (bu ve diğer rehberler bölüm sonunda verilecek web sitelerinden bulunup edinilebilirler). Bu rehberdeki temel mesajlar şunlardır:

- Yararlı etkiler ve ters etkiler için doz-tepki bilgisi, pazara giren neredeyse tüm NME'ler için istenmektedir (Yaşamı tehdit eden hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar için gereklilikler daha azdır)
- Veri, tüm veritabanının meta-analizinden elde edilebileceği gibi uygun biçimde tasarlanmış denemelerden de elde edilebilir.

- Veri kullanımı, başlangıç dozunu, titrasyon aşamalarını ve maksimal dozu belirlemede gerekli olduğu kadar, bunların demografik çeşitliliğe ve klinik koşullara uydurulması için de gereklidir (eşlik eden hastalık, eşlik eden tedavi).
- Bitiş noktaları geliştiriminin farklı aşamalarına göre çeşitlilik gösterir (örn. geliştiriminin erken aşamalarında PD ve geç aşamalarında klinik)
- Bir kaç aktif tedavi dozu ve plaseboyla, rasgele yapılan paralel doz-tepki çalışması, ortalama doz-tepki bilgisine ulaşmak için en uygun tasarımıdır.
- Düzenleyici ajanslar ve ilaç şirketleri, doz-tepki bilgisinin araştırılmasında yeni yaklaşımlara açık olmalıdır (örn. Bayesian metod ve popülasyon metodu, modelleme ve PK-PD teknikleri).

VI.c.3. Aşama 3

Daha önce de belirtildiği gibi, NDA'nın teslimiyle sonlanan 3a Aşaması ilaç geliştiriminin son aşamasıdır ve Aşama 3b burada tartışılmayacaktır. Aşama 3a'nın esas amacı Aşama 2 bulgularını onaylamak ve uygun fayda-risk oranıyla ilgili ikna edici bir kanıt sağlamaktır. Gerek duyulması halinde, düzenleyici gereklilikleri karşılamak (uzun vade güvenilirliği gibi), etiketteki özel iddiaları desteklemek (örn. alt-popülasyonlar üzerindeki çalışmalar ya da ilaç-ilaç etkileşimi ya da kombinasyon tedavisi üzerine çalışmalar), ya da bileşiğin kendi sınıfındaki profilini çıkartmak, için ek çalışmalar yapılabilir (karşılaştırılmalı denemeler).

Birçok durumda, Aşama 3a geliştirme projesinin en uzun, en geniş ve maliyeti en yüksek bölümüdür. İlaça bağlı olarak, Aşama 3a çalışmaları birkaç

yüz hastadan binlerce hastaya kadar çıkan bir boyut aralığında ve tek dozdan dört yıllık tedaviye kadar uzanan bir zaman aralığında gerçekleşebilir. Aşama 3a çalışmaları ulusal olarak (özellikle A.B.D ve Japonya'da), uluslararası olarak (özellikle Avrupa'da) ve kıtalararası olarak (Amerika, Avrupa ve Avustralya) yürütülebilir. Kural olarak bu çalışmalar, akademiden ve sponsor firmadan temsilcilerin yer aldığı bir ya da daha çok yönetim kurulunun gözetimi altında yürütülen çok-merkezli çalışmalardır. Genellikle, hastalara zararlı etkilerinin kanıtlanması durumunda, tüm güvenilirlik verilerine ve randomizasyon kodlarına sürekli erişebilen ve projenin tümünü ya da herhangi bir bölümünü iptal etmeye yetkili özel bir komite vardır.

Geniş Aşama 3a denemelerinin lojistiği bütünüyle karmaşık olup, merkezde ve sahada hatırısayılır bir insan gücü gerektirmektedir. GCP'ye (good clinical practice; iyi klinik uygulama) tam uygunluk ve bilimsel entegrasyon bu denemelerin düzenleyici otoriteler tarafından kabul görmesi için sağlanması gereken önkoşullardır ve 'kilit' denemeler bu önkoşulları güvence altına almak için detaylı bir gözetime tabi tutulur. Birçok şirket bu denemeleri, gereken uzmanlığa ya da kaynaklara sahip olmamaları nedeniyle, geç klinik geliştirme konusunda uzmanlaşmış sözleşmeli araştırma kuruluşlarına yaptırmaktadır.

VI.e. Klinik Denemelerde Etkinlik

Son Noktaları

Bir diğer itina gösterilmesi gereken alansa Aşama 2 ve Aşama 3 klinik denemelerinde son noktaların seçimi ve kabul edilebilirliğidir. Klinik son nokta, bir hastanın nasıl hissettiği, işlevselleştiği ya da fayda gördüğü şeklinde tanımlanmakta birlikte, kural olarak, yeni bir ilacın onaylanması, bu ilacın bir ya da daha çok klinik son noktada iyileşmeye neden olduğunun kanıtlanmasına bağlıdır. Bu çalışmalar bazı

ilaçlar için (örn. ağrıkesiciler, akut enfeksiyonlar için geliştirilmiş antibiyotikler) nispeten kolayken, yıllar süren denemeleri gerektirmesi nedeniyle bazı ilaçlar için çok daha zordur. Bu çalışma, kavram ispatında önce, özellikle Aşama 2 çalışmaları sırasında uygulanamayabilir. Bu engelin üstesinden gelmek için, son zamanlarda ilaç geliştirmede yedek son noktalara büyük ilgi gösterilmektedir. Yedek son nokta, klinik son noktaların yerine kullanılabilen biyolojik işaretleyiciler olarak tanımlanır. Kardiyovasküler komplikasyonları önlemek amacıyla, yüksek tansiyonun kan basıncı düşürülerek tedavi edilmesi, yaygınlıkla kabul gören, klinik son nokta yerine kullanılan yedek son noktanın en klasik örneğidir. Bunun güncel bir örneği ise, HIV enfeksiyonunun tedavisinde yedek son nokta olarak CD4 sayımındaki değişikliklerin ya da viral yüklemenin kullanılmasıdır. Özellikle Sınıf 1 antiaritmik flekainid ve enka-inid ile yapılan ve proaritmik bir etkiye bağlı olarak yedek son nokta üzerine olumlu bir etkinin, yüksek ölüm tarafından eşlik edildiğinin gösterildiği denemelerin sonuçları dolayısıyla, kural olarak, yedek markırların, klinik çalışmaların son noktası olarak kabul edilebilmesi için, geçerliliğinin denetlenmesi gerektiği de açıktır.

VII. İLAÇ GELİŞTİRMENİN GELECEĞİ

Buraya kadar netleşmiştir ki ilaç geliştirme, üzerinde yoğun ilginin olduğu dinamik bir etkinliktir. İlaç geliştirme hastalar için daha etkin ve katlanılabilir ilaçlara ulaşılabilirlik anlamına gelirken, ecza şirketleri için, ihtiyaç duyulan yeni ilaçlar bulmak ve geliştirmek için büyük yatırımlar yapmak demektir. Geliştirme sürecini hızlandırmak, geliştirme ve tescilin sürecinin kalite ve verimliliğini arttırmak için devam eden bir çabanın olacağını tahmin etmek güç değildir. Örneğin, bazı aydın çevrelerde halihazırda denenmiş olan PK-PD sürümlü geliştirme planları,

klinik denemelerin modelleme ve simülasyonu ve klinik deneylerdeki farmakogenomi uygulamaları heyecan verici yeni araçlardır. Aynı durum, yenilikçi biyostatistik metodoloji, elektronik yenilikler ve NDA'nın elektronik incelenmesi için de geçerlidir. Aralarında klinik farmakologların önemli yer tuttuğu, birçok bilim adamına, ilaç geliştirmedeki şartıcı ve denenmeye değer bu ve benzeri trendler önemli bir rakip olmaya devam edecektir.

TESEKKÜR

PhD John Burns'e değerli yorumlarından dolayı teşekkür ederim.

İLERİ OKUMALAR

Griffin JP, O'Graddy J, D'Archy PF (der) (1998) *The Textbook of Pharmaceutical Medicine*, 3rd edition. The Queens University of Belfast, UK.

Mann RD, Rawlins MD, Auty, RM (der) (1993) *A Textbook of Pharmaceutical Medicine*, Current Practice. The Phartenon Publishing Group, Carnforth, UK.

Hobbinger S, Gibbs T (der) (1993) *An Introduction to Pharmaceutical Medicine*. The Wellcome Foundation, London.

Drews J (1998) *In Quest of Tomorrow's Medicines*, Springer-Verlag New York.

Yacobi A, Skelly JP, Shah VP, Benet LZ (der) (1993) *Integration of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicokinetics in Rational Drug Development*. Plenum Press, New York.

The Pharmaceutical R&D Compendium: CMR International/ Scrip's Complete Guide to Trends in R&D. 1999.

Reigner BG, Williams PE, Patel IH, Steimer JL, Peck C, van Brummelan P (1997) An evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in clinical drug development. Experience within Hoffmann La Roche. *Clin Pharmacokinet* 33 (2), 142-52.

BAZI YARARLI WEB SİTELERİ

ICH

<http://www.ich.org/>

FDA

<http://www.fda.gov/>

<http://www.fda.gov/cder/>

<http://www.fda.gov/cber/>

EMEA

<http://www.eudra.org/en/home.htm>

Pharmaceutical Medicine

http://www.ccpm.ch/html/pg_home.html,

<http://www.dml.georgetown.edu/depts/pharmacolgy/cdds/index.html>

<http://tufts.edu/med/research/csdd/>

Biyolojik İşaretleyiciler ve Yedek Son Noktalar (Biomarkers and Surrogate Endpoints)

<http://www4.od.nih.gov/biomarker>