

İlaçta Araştırma-Geliştirme Çalışmaları

TEB 31. Dönem I. Bölgelerarası Toplantı gündeminde yer alan İlaçta AR-GE çalışmaları ile ilgili olarak Prof. Dr. Erdal Akalın tarafından aktarılan, bilgilere bu sayımızda yer veriyoruz.

Sayın Dr. Ecz. Gönül Üstün'ün aynı konudaki sunumuna dergimizin gelecek sayısında yer vereceğiz.

Son elli yıl içinde yüzlerce ilaç geliştirildi, bunların sayesinde ölümcül olabilecek hastalıkların bazılarında çok önemli sonuçlar alındı. Bazı hastalıklarda ise hastanın ve yakınlarının yaşam kalitesinin yükseltilmesi başarılıydı. İlaç geliştirmedeki durmayan dinamizm daha da iyiye gitme olanaklarını ortaya çıkardı.

İlaç geliştirmede ana amaç, insanların yaşamında daha iyiye doğru bir değişiklik yapabilmektir. Geliştirilen her ilaç veya aşının kullanımı ile koruyucu, tedavi edici veya hastalığın belirti ve bulgularını azaltıcı bir etkinin elde edilmesi gerekmektedir. Dünyada pek çok insan ilaç ve aşılarındaki gelişmelerin nimetlerinden yararlanabilmektedir. Geriye dönüp bakılınca; bundan 50 yıl önce tüberküloz tanısı ölüm fermanı gibi idi, bugün bu hastalığı olan pek çok hasta tamamen iyileştirilebilmektedir. Otuz yıl önce poliomyelit binlerce okul çocuğunun hayatını etkilerken, bugün tüm dünyada nerede ise kökünün kazınmasından bahsedilebilmektedir. Çocukluk dönemi akut lösemide elde edilen başarılar ortadadır. On yıl önce HIV enfeksiyonunda kullanılabilecek bir ilaç yok iken, bugün yaşam süresini uzatabilen tedavi olanakları uygulanmaktadır.

Ancak hastalıklarla mücadele bitmedi. Bugün hala pek çok kanser türünde ilaç tedavisi başarılı olmakta, pek çok bakteri antibiyotiklere direnç geliştirmekte, dünyanın büyük bölümünde ilaca dirençli sıtma kol gezmektedir.

Bugün, ilaç geliştirmede insan sağlığı en ön planda tutulmaktadır. Tüm dünyada üniversite ve farmasötik endüstrideki araştırmacıların ortak amaçları; koruyucu ve tedavi hizmetlerinde kullanılan aşı ve ilaçların daha iyiye getirilmesi ve tedavisi veya önlenmesi bugün için

mümkün olmayan hastalıklar için çözüm bulunmasıdır.

İlaç geliştirilmesi uzun, zor, riskli ve yüksek maliyetli bir süreçtir. Özellikle ABD'de bu süreç tüm dünyadan daha zordur. Tufts Üniversitesi, The Tufts Center For the Study of Drug Development" 1993-1995 yıllarında onay alan ilaçların laboratuvarından hastaya ulaşması için geçen sürenin ortalama 15 yıl olduğunu belirtmiştir. "Boston Consulting Group"un Ocak 1996 raporuna göre, yeni ilaç geliştirmesinin ortalama maliyeti 500 milyon dolardır.

İlaç geliştirme süreci birkaç ana bölümden oluşur.

1. Keşif (discovery)
2. İnceleme (assessment)
3. Değerlendirme (evaluation)
4. Onay (approval)

Keşif (discovery): Keşif ve ilaç geliştirme safhalarından önce, geliştirilmesi düşünülen ilacın kullanılabileceği hastalık /hastalıklar /bulgular ile ilgili yeterli bilgi edinilmesi gereklidir. Bu bilgiler uzun yıllar alan çalışmalar sonucunda elde edilir. Bu çalışmalar sırasında hastalığın etyolojisi, patogenezi, görülme sıklığı, topluma olan ekonomik yükü incelenir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu akademik kuruluşlarca yapılmaktadır.

Hastalığın etyolojisi ve patogeneziye yönelik araştırmalar, geliştirilmesi düşünülen ilaçla ilgili planların yapılmasına yardımcı olmaktadır. Bu bilgiler ışığında geliştirilecek ilaçla ilgili önemli stratejik kararlar alınabilir. Böylece bu ilacın aşağıdaki amaçlardan hangisine uygun olacağına karar verilir.

1. Hastalığın nedeninin elimine edilmesi,
2. Hastalık nedeni ile bozulan fizyolojik fonksiyonların yerine konulması,

3. Hastalığın olası komplikasyonlarının önlenmesi,

4. Hastalığın semptomlarının azaltılması.

Rasyonel ilaç geliştirme; hastalık veya biyolojik prosesin temel mekanizmalarının anlaşılması ve random tarama ve geniş biyolojik tarama işlemlerinin yapılması ile olur. Genel olarak kabul edilen 10.000 kimyasal antiteden ancak birinin hastaya ulaşabileceğidir. Keşif safhasında moleküler biyoloji, biokimya, süper bilgisayar kullanımı ve "medicinal" kimya önemli rolü olan bilim dallarıdır.

Hastalık ile ilgili temel bilgilerin artması, moleküler biyoloji, bioteknolojideki gelişmeler daha iyi laboratuvar ve hayvan modellerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Bu da kimyasal antite taramalarının daha hızlı yapılmasına ve prelinik dönemde daha az hayvan kullanılmasına olanak sağlamıştır. İnsan genlerinin bakterilere transferi de özellikle metabolik çalışmalarda önemli bir yenilik ve kolaylık getirmiştir.

Keşif döneminde seçilen kimyasal antiteler "prelinik faz"a alınırlar. Son yıllarda "prelinik ve klinik fazlar"da yapılması gereken çalışmalar yasa koyucular tarafından harmonize edilmeye çalışılmaktadır. "International Conference on Harmonization (ICH)" olarak bilinen bu süreç, bu alandaki tüm çalışmaları standardize etmek amacı ile geliştirilmiştir.

Prelinik faz çalışmalarının amacı potansiyel kimyasal antitenin (yeni ilaç) etkinlik ve güvenilirliğinin insanlarda denenmeden önce değerlendirilmesidir. Bu çalışmalar hayvanlarda ve laboratuvar modellerinde gerçekleştirilir. Güvenilirlik çalışmalarında akut, subakut ve kronik toksisite çalışmaları, genel ve spesifik organlara olan etkileri, reproduktif

toksisite testleri, mutagenisite ve karsinogenisite araştırmaları yapılır. Hayvanlarda yapılan bu çalışmalar sırasında "Institutional Animal Care and Use Committee" kurallarına uyulması zorunludur.

Hayvanlarda yapılan deneyler arasında biyolojik testler de yer almaktadır. Bu testlerde olası ilacın farmakolojik özellikleri (farmakodinamik ve farmakokinetik) araştırılır. Bu çalışmaların tümünün "Good Laboratory Practice (GLP)" klavuzuna uygun olması gerekmektedir.

Bu fazda devreye giren bir diğer çalışma da "üretim" ile ilgilidir. Teknik değerlendirme ve geliştirme de bu dönemde başlar. Kimyasal (yeni üretim metodları, degradasyon ürünleri), analitik (stabilite, kalite güvencesi), farmakolojik (formülasyon) ve ambalajlama ile ilgili geliştirilmesi gereken konular bu çalışmalarda yer alır. Teknolojik çalışmaların "Good Manufacturing Practice (GMP)" kurallarına uygun olması şarttır.

Preklinik faz çalışmaları sonrasında geliştirilmesine karar verilen ürünler "klinik geliştirme fazı"na girerler. Bu dönemden önce Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA'ya "Investigational New Drug (IND)" başvurusunun yapılması gerekir.

Bu başvuruda;

- 1.Ürünün kimyasal yapısı ve kaynağı,
- 2.Üretim ile ilgili bilgiler,
- 3.Hayvan çalışmalarında elde edilen tüm sonuçlar,
- 4.Klinik plan ve protokoller,
- 5.Klinik çalışmaları yürütmesi düşünülen araştırmacılar ile ilgili bilgiler sunulur.

IND başvurusuna bir itiraz gelmez ise ürün "klinik geliştirme fazı"na geçer.

Klinik geliştirme fazı: Klinik çalışmalar verilerinin toplanması, doz aralığının saptanması ve farmakokinetik özelliklerin incelenmesidir. Çalışmalar genellikle sağlıklı erkek gönüllülerde yapılır. Denek sayısı 20-80 arasındadır. Bu

çalışmalar ortalama 1-1.5 yılda tamamlanır. Bu fazın ana amacı "güvenilirlik"tir.

Faz II: Amaç; ilacın etkinliğinin hastalarda belirlenmesi, yan etkisi profilinin araştırılması ve doz-cevap verilerinin toplanmasıdır. Çalışmalar hedef hastalığı olan 100-300 hasta gönüllüde yapılır. Bu çalışmalar genellikle açık ve çok katı protokollerle uygulanır. Bu fazdaki çalışmaların tamamlanması ortalama 2 yıl alır. Bu fazın ana amacı "etkinlik" ve "güvenilirlik"tir.

Faz III: Amaç; ürünün klinik etkinliğinin ve yan etkilerinin daha geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirilmesidir. Hedef hastalığı olan 1000-3000 gönüllü bu çalışmalarda yer alır. Çalışmalar genellikle çok merkezli, çok uluslu, randomize ve çift kör olarak planlanır. Klinik çalışmaların bu fazının tamamlanması 3-4 yıl sürer. Bu fazın ana amacı "etkinliğin kanıtlanması ve yan etkilerin monitorizasyonu"dur.

Faz III çalışmalarda yeterli veriler elde edildikten sonra ürünün ilaç olarak kullanılabilmesi için "onay" alınması gerekir. Bunun için Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA'ya "New Drug Application (NDA)" başvuru yapılması gerekir. Benzer başvuru Avrupa Birliği için "European Medicines Evaluation Agency (EMA)"e yapılır. Bunlar dışında ise her ülkenin yasal olarak sorumlu olan kuruluşuna gerekli başvuruyu yaparak onay alması gerekir. Onay alınma süresi FDA'ya yapılan başvurularda ortalama 1.5 yıldır. Bu süre 1997'de **16.2 AY OLARAK BELİRLENMİŞTİR.** Ürünün onayı alındıktan sonra ilaç olarak kullanımına başlanabilir.

Faz IV: Ürün ilaç olarak kullanılmaya başlandıktan sonra yapılan klinik çalışmalar Faz IV çalışmalar olarak kabul edilir. Bunlara genel olarak "postmarketing surveillance"

çalışmaları adı verilir. Bu çalışmaların ana amacı "uzun süreli güvenilirlik" verilerinin toplanmasıdır. Klinik çalışmalar sırasında ortaya çıkmayan yan etkiler bu araştırmalar sırasında rapor edilebilir. Bunun yanı sıra; ilaçla veya kullanıldığı hastalık ve hasta grubu ile ilgili ekonomik çalışmalar ve yaşam kalitesi çalışmaları bu fazda uygulanabilir.

İlaç geliştirme süresi ilacın patent ömrü boyunca sürer. İlaç kullanıma girdikten sonra yeni indikasyonlarda kullanılması için yapılan çalışmalar Faz III çalışmaları olarak kabul edilir ve aynı kurallara uyularak yapılır. Yeni doz ve formülasyon geliştirilmesi de onaydan sonra araştırılabilir. Bütün bunlar "evergreening" adı altında yapılan çalışmalardır.

İlaç geliştirmede beklenen ve alınan sonuçlar birbirinden oldukça farklıdır. FDA'ce 1990-1994 yılları arasında onaylanan ilaçların preklinik dönemden hastaya ulaşması arasında geçen ortalama süre 12 yıl olmuştur. Preklinik çalışması yapılan her 1000 maddeden 1 tanesi klinik fazları tamamlayabilmektedir. Klinik faza ulaşan maddelerin % 30'u Faz I'de, % 37'si Faz II'de, % 6'sı ise Faz III'de devre dışı kalmaktadır. İlaç geliştirme maliyeti 1976 yılında 130 milyon dolar iken, 1996 yılında 500 milyon dolara yükselmiştir. ABD'de 1981-1990 yılları arasında onaylanan 196 yeni ilacın 181'i (% 92.4) ilaç endüstrisinde, 7'si akademik kuruluşlarca ve 1'i devlet tarafından geliştirilmiştir.

Sonuç olarak, sağlık hizmetlerinde ve yaşam kalitesinde iyileştirmenin ana amaç haline geleceği 21.Yüzyılda da ilaç geliştirme çok önemli bir süreç olmaya devam edecektir. Uzun, zor, riskli ve yüksek maliyetli bu süreç, son derecede kontrollü (regülasyonlar olarak), etik ve bilimsel bir süreç olarak kalacaktır. İlaç endüstrisinin bu alanda yaptığı yatırım, 1997 yılında 20.6 milyar dolardır ve artarak devam edecektir."