

# Faz çalışmaları

## Dr. Ahmet İnal



1975 yılında Kırıkkale'de doğdu. 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu (1999). 1999-2003 yılları arasında Yozgat'ta Sağlık Grup Başkanlığı ve Başhekimlik gibi idari görevlerde bulundu. Erciyes Üniversitesi'nde tıbbi farmakoloji uzmanlığını tamamladı (2007). Halen aynı yerde görev yapan Dr. İnal, evlidir ve iki çocuk babasıdır.

## Yrd. Doç. Dr. Zafer Sezer



1974 yılında Gümüşhane'de doğdu. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra (1999) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde farmakoloji uzmanlığını tamamladı (2005). Halen aynı yerde görev yapan Dr. Sezer aynı zamanda Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Üyesidir.

## Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu



1961 yılında Erzurum'da doğdu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu (1985). Farmakoloji alanında 1991'de doktor, 1995'te doçent, 2001'de profesör oldu. 1997-2001 arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekan Yardımcılığı, 1998-2001 arasında Türk Farmakoloji Derneği Başkan Yardımcılığı yaptı. Halen Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı ve Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü görevlerini yürüten Erenmemişoğlu, evlidir ve bir çocuk babasıdır.

**T**eşhis, tedavi, profilaksi veya bir fizyolojik fonksiyonun değiştirilmesi için kullanılan ilaç, uzun süreli ve ayrıntılı bilimsel araştırmalar sonucu geliştirilmektedir. Klinik öncesi dönemde ve çeşitli klinik dönemler boyunca, ilacın etkili ve güvenli olup olmadığı incelenir. İlacın toplum sağlığı üzerindeki rolü nedeniyle bu araştırmaların, doğru sonuçların ortaya çıkmasını sağlayacak şekilde, uygun yerlerde yapılması, bilimsel kurallara uygun olarak tasarlanması, yürütülmesi, değerlendirilmesi ve yorumlanması hayati önem taşır. Ayrıca gerek klinik öncesinde deney hayvanları, gerekse klinik dönemlerde insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uyulması da bir zorunluluktur. Nitekim ilaç geliştirilmesi dönemlerinde uyulması gereken etik kurallar, günümüzde uluslararası standartlarla belirlenmiştir. İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzunda (İKUK) ve ilgili tüm mevzuata göre, etik kurul tüm faz çalışmalarında araştırmaya katılacak gönüllülerin hakları, sağlık yönünden

güvenliği ve esenliğinin korunmasını; araştırmacının mevzuata uygun şekilde yapılmasının ve takip edilmesinin sağlanması amacıyla araştırma protokolü, araştırmacıların uygunluğu, araştırma yapılacak yerlerin yeterliliği ve gönüllülerin bilgilendirilmesinde kullanılacak yöntem ve belgelerle bu kişilerden alınacak olurlar ve araştırmalarla ilgili diğer konularda bilimsel ve etik yönden görüş vermek üzere klinik araştırma alanlarına göre teşkil edilen ve Türk İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından onaylanan bağımsız bir kuruldur.

Herhangi bir ilacın (doğal ya da sentez yoluyla elde edilen) insanlar üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırmalara geçilmeden önce mutlaka deney hayvanlarıyla yapılan prelinik aşamasının tamamlanmış olması gerekir. Prelinik çalışmalar sonucu insanlarda kullanılmasının faydalı olacağı ve toksik olmayacağı düşünülen ilaçlar ile faz (I, II, III, IV) çalışmalarına başlanır. Faz çalışmalarının başlangıcından ruhsat

başvurusuna kadar geçen süre 2-10 yıl, faz çalışmalarının tamamlanması ise yaklaşık 10-15 yıl sürmektedir.

## Faz Çalışmalarına Genel Bakış

### Faz I Klinik Araştırmaları

İnsandaki etkisi bilinmeyen bir ilacın ilk defa uygulandığı dönemdir. Eğer insanda uygulanacak olan ilaç; etkileri ve etki mekanizması hiç bilinmeyen sınıfta ise risk yüksek, daha önce insanda uygulanmış olan bir ilaçla aynı sınıfta ise risk daha düşüktür. Bu çalışmaların yürütülmesinde sorumlu hekimin mutlaka tıp doktoru farmakoloji uzmanı olması gerekmektedir. Faz I klinik ilaç araştırmasına başlamadan önce araştırmacının elinde aşağıdaki veriler mutlaka olmalıdır.

- Güvenlik verileri: Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi gibi herhangi bir sistem



üzerinde meydana gelen istenmeyen yan etkiler

- Farmakokinetik veriler: Emilim, dağılım, metabolizma, atılım düzeyindeki değişiklikler
- Akut, subakut ve kronik toksisite verileri
- Teratojenik etkiler
- Mutajenik etkiler

Faz I çalışmalarında sağlıklı bir insanın ilaca karşı reaksiyonlarını saptamak amacıyla maksimum tolere edilebilir doz, ilacın vücuttaki farmakokinetiğini, en yüksek biyoyararlanımı sağlayan formülasyonu belirlemek, ilacın sistemlere etki ve yan etkilerini belirlemek amaçlanır.

Faz I klinik araştırmalarına başlamadan önce insana verilecek ilk dozun klinik öncesi ilaç araştırmalarında mutlaka saptanması gerekir. Belirlenen ilk doz uygulanarak ilacın farmakokinetiği araştırılır. Denenen farklı dozlardan sonra belirli aralıklarla etki ve yan etki incelemeleri yapılır. Bu dönemde ayrıca, prelinik deney sonuçlarının tutarlılığı, ilacınmetabolizması ve karaciğer enzimleri ile ilişkisi, ilacın fizikokimyasal özelliklerine ve ait olduğu farmakolojik gruba göre beklenen ilaç etkileşmelerine de bakılmaktadır. Bu aşamada minimum ve maksimum terapötik etki sağlayacak dozlar belirlenmektedir. Doz genellikle ikiye katlanarak artırılır. Doz-cevap eğrisi dik olan ilaçların dozu ise eşit eklemeler yapılarak aritmetik olarak artırılır. Doz artırılırken her bir dozun Faz 1'in başlangıç döneminde tek doz olarak verilmesi gerekir. Her dozdan sonra da uygun süre

gözlem ve eliminasyon süresi bırakılması gerekir. Bu süre zarfında kümülatif doz olmamasına dikkat edilir. Faz 1'in ilerleyen döneminde ise tekrarlayan doz uygulamasıyla kümülatif etkiyle kararlı durum oluşturulması amaçlanır. Bunlar sonucunda ilacın insandaki farmakokinetiği hakkında veriler elde edilir. Plazma ilaç konsantrasyonu-zaman grafiği çizilerek, eğri altında kalan alan (EAA), C-maks, t-maks hesaplanır. Ayrıca biyoyararlanım, sanal dağılım hacmi, klirens, eliminasyon yarı ömrü, eliminasyon hız sabitesi belirlenir.

İlacın güvenliği hakkında EKG, gerekirse EEG, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, solunum fonksiyonları, hematolojik parametreler, biyokimyasal laboratuvar incelemeleri, karaciğer, böbrek, pankreas fonksiyonları ve metabolizma ile ilgili testler yapılır. Faz I klinik ilaç araştırmalarında genellikle 20-80 arası sağlıklı gönüllü yeterli olmaktadır. Çalışmalara tüm sağlıklı erişkin bireyler katılabilir. Çocuklar, gebeler, lohusa ve emziren kadınlar ile kısıtlılar üzerinde klinik araştırma yapılamaz. Ancak çocuklarda, hamilelik, lohusalık ve emzirme dönemlerinde ve kısıtlılık durumunda; gönüllüler yönünden araştırmadan doğrudan fayda sağlanacağı umuluyor ve araştırma gönüllü sağlığı açısından öngörülebilir ciddi bir risk taşıyor ise, ilgili etik kurulun onayı ve bakanlık izni alınmak suretiyle araştırmaya izin verilebilir. Gönüllüler çalışmaya katılmadan önce mutlaka bilgilendirilmiş gönüllü oluru doldurmalıdırlar. Bu olurdaki gereken bilgiler aşağıda verilmiştir.

Herhangi bir ilacın (doğal ya da sentez yoluyla elde edilen) insanlar üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırmalara geçilmeden önce mutlaka deney hayvanlarıyla yapılan prelinik aşamasının tamamlanmış olması gerekir. Prelinik çalışmalar sonucu insanlarda kullanılmasının faydalı olacağı ve toksik olmayacağı düşünülen ilaçlar ile faz (I, II, III, IV) çalışmalarına başlanır. Faz çalışmalarının başlangıcından ruhsat başvurusuna kadar geçen süre 2-10 yıl, faz çalışmalarının tamamlanması ise yaklaşık 10-15 yıl sürmektedir.



Yeni ilaç geliştirilirken klinik araştırmalar önce sağlıklı gönüllülerde sonra ise sayısı giderek artan hasta gönüllülerde denenmektedir. Unutulmamalıdır ki yeni bir ilacın tüm fazları geçip ruhsat aşamasına gelme başarı oranı yaklaşık %10 dur. Bu da araştırmaların gerek maliyet ve gerekse emek açısından ne kadar zorlu olduğunu göstermektedir.

Faz çalışmalarında çalışmaya katılan gönüllü tarafından okunup imzalanması zorunlu olan bilgilendirilmiş gönüllü olur formunda olması gerekenler:

- Bilgilendirilmiş gönüllü olunur gönüllüye hitaben ve onun anlayacağı dilden yazılmış olması

- Çalışmanın bir araştırma olduğu

- Sorumlu araştırmacının ad-soyad ve 24 saat ulaşılabilecek telefon numaraları,

- Araştırmanın adı, amacı

- Araştırmadaki tedaviler, uygulanacak olan ve invazif işlemleri de içeren yöntemler

- Gönüllünün sorumlulukları

- Araştırmanın deneysel kısımları, gönüllü için söz konusu olabilecek riskler veya rahatsızlıklar

- Beklenen yararlar (gönüllü için amaçlanan bir klinik yarar yoksa gönüllü bu konuda da bilgilendirilir.)

- Gönüllüye uygulanabilecek alternatif işlemler veya tedaviler, bunların olası yararları ve riskleri, araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda gönüllüye, bunun nasıl tazmin edileceği, tedavinin nasıl yapılacağı

- Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle, öngörülüyorsa, yapılacak ödeme

- Gönüllüler için araştırmada yer almaları nedeniyle öngörülüyorsa, karşılanacak masraflar

- Gönüllünün araştırmada yer almasının isteğine bağlı olduğu, araştırmada yer almayı reddedebileceği veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilceği, bu durumun bir cezaya veya gönüllünün yararlarına engel duruma yol açmayacağı

- İzleyicilerin (yoklama yapanların), etik kurulların, resmi makamların gönüllüye ait tıbbi bilgilere ulaşabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, gönüllünün veya yasal temsilcinin bilgilendirilmiş olur formunu imzalamakla bunu kabul ettiğini

- Gönüllünün kimliğini ortaya koyacak kayıtların gizli tutulacağı

- Araştırma sırasında ortaya çıkan, gönüllüleri ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bunun, gönüllüye veya yasal temsilcisine derhal bildirileceği

- Araştırma hakkında ek bilgi alınabilecek kişiler, gönüllülerin hakları ve araştırmaya bağlı bir zarar olduğu takdirde başvurulacak kişiler

- Gönüllünün isteği dışında araştırmadan çıkarılacağı durumlar

- Gönüllünün araştırmada yer alması öngörülen süre

- Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı

Bazı ilaçların Faz I klinik araştırmaları ise (kanseri tedavisinde kullanılan toksisite riski yüksek olan ilaçlar, terapötik dozunun saptanması mümkün olmayan ilaçlar gibi) hasta bireyler üzerinde yapılabilir. Faz I çalışmalarda genellikle iki aşamalı bir yaklaşım benimsenir (faz Ia ve Ib). Faz Ia, daha uzun ve daha kapsamlı olan faz I b'ye geçmeden önce daha çok güvenlik açısından verilerin toplandığı aşamadır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan biyoeşdeğerlik çalışmaları da faz I klinik araştırmalardır. Biyoeşdeğerlik, karşılaştırılabilir biyoyararlanım çalışmasıdır. Farmasötik olarak eşdeğer olan ürünlerin biyoyararlanımlarının benzer olup olmadığının

araştırıldığı çalışmalardır. Bu alışmalar aprazlamalı (cross-over) tasarım, paralel tasarım, iki evreli (two-stage) tasarım olarak planlanmaktadır. İlaçlar gerek tek doz gerekse çoklu dozlamalı olarak verilebilmektedir. Aynı Şekilde besin etkileşimlerinin biyoyararlanımı değiştirip değiştirmedeğini incelemek amacıyla bu çalışmalar açlık veya tokluk koşullarında yapılabilir.

## Faz II Klinik Araştırmaları

Faz I'de sağlıklı gönüllüler üzerinde tolere edilebilen dozu belirlenen ilaç ile klinik etkinlik ve güvenliğinin belirlenmesi için sınırlı sayıdaki hasta gönüllü üzerinde denendiği ve tek merkezli olarak yürütölen Faz II aşamasına geçilir. Bu dönemde amaç etkili tedavi edici doz aralığının belirlenmesi ve bu dozlara bağlı ortaya çıkan yan etkilerin değerlendirilmesidir. Bunlara ilave olarak ilaç farmakokinetiği ile de ilgili veriler toplanmaya devam edilir. İlaç tek başına veya rutinde kullanılan başka bir ilaca ilaveten karşılaştırılabilir olarak denenmektedir. Faz II'de az sayıda ve kısa süreli çalışmalarda alınan sonuçlar, Faz III için yeterli bir temel gerekçe sağlamışsa, faz II denemeleri çok daha fazla hasta (200-300 hasta) ve daha uzun sürede yapılabilir. Faz II'nin başlangıçta az sayıda ve kısa sürede yapılan çalışma kısmına faz IIa, burada belirlenen dozların daha büyük hasta grubunda ve daha uzun süre kullanıldığı kısmına ise faz IIb denilmektedir.

## Faz III Klinik Araştırmaları

Çok sayıda hastada (3000-10000) birden fazla merkezde yapılan klinik



Tablo: Faz çalışmalarının karşılaştırması

	FAZ I	FAZ II	FAZ III	FAZ IV
Araştırılan Konu	Sağlıklı gönüllülerde maksimal tolere edilebilir dozda farmakolojik ve metabolik etkilerin belirlenmesi	Hastalar üzerinde tek merkezde ilacın etkinliğinin ve kısa dönem yan etkilerinin belirlenmesi	Birden Çok merkezde hastalar üzerinde ilacın etkinliğinin ve güvenliğinin belirlenmesi	Ruhsatlandırma sonrası ilacın etkinliğinin ve güvenliğinin takip edilmesi
Tanımlanan Faktörler	- Biyoyararlanım - Biyoşekerlik - Doz belirlenmesi - Metabolizma - Farmakokinetik - Farmakodinamik	- Biyoyararlanım - İlaç- Hastalık etkileşimleri - Değişken dozda etkiler - Farmakodinamik - Farmakokinetik - Etkinlik - Hasta güvenliği	- İlaç- Hastalık etkileşimleri - Minimal, ilaç- ilaç etkileşimleri - Dozaj intervalleri - Risk- yarar bilgisi - Etkinlik ve güvenlik	- Epidemiyolojik veri - Geniş ve çeşitli popülasyonlarda etkinlik ve güvenlik - Farmakoekonomi
Veriler	- Vital bulgular - Plazma ve serum seviyeleri - Yan etkiler	- Doz cevabı ve tolerans - Advers etkiler - Etkinlik	- Laboratuvar verileri - Etkinlik - Advers etkiler	- Etkinlik - Farmakoekonomi - Epidemiyoloji - Advers etkiler
Dizayn	- Tek, artan dozlarda - Körleme olmaksızın - Kontrol olmadan	- Plasebo ile karşılaştırma - Başka ilaç ile karşılaştırma - İyi tanımlanmış giriş kriterleri	- Randomize - Kontrollü - 2- 3 tedavi kolu - Geniş uygunluk kriterleri	- Kontrolsüz - Gözlemsel
Süre	1 ayın üzerinde	Birkaç ayda	Birkaç yılda	Devam eden
Popülasyon	Sağlık gönüllüler veya hedef hastalığı olan bireyler	Hedef hastalığı olan bireyler	Hedef hastalığı olan bireyler	Hedef hastalığı olan bireyler, yeni yaş grupları
Örneklem büyüklüğü	20- 80	200- 300	3000- 10000	Binler ve üzeri
Örnek	İlaç X'in normal kişilerde tek doz çalışması	Hipertansiyonlu hastalarda ilaç X'in çift kör, plasebo karşılaştırmalı etkinlik ve güvenliğinin değerlendirilmesi	Hipertansiyonda ilaç X'in standart tedavi ile karşılaştırdığı çalışma	Hipertansiyon tedavisinde Yeni geliştirilen ilaç X'in standart tedavi ile karşılaştırmasının farmakoekonomik yararlarının bulunması

araştırmalarıdır. Faz II'de belirlenen etkinlik ve güvenlik parametrelerinin birden fazla merkezde ve çok daha fazla sayıda hasta üzerinde denendiği araştırmalarıdır. İlaç denemelerinin süresi faz II'den daha uzundur. Özellikle ilacın ruhsatlanması için yapılan başvuruların değerlendirmesinde faz III'e kadar elde edilen tüm veriler dikkate alınır. Bu klinik araştırmaların; plasebo veya standart tedaviye karşı, çift kör, randomize çalışmalar olması istenir, örneklem büyüklüğünün istatistiksel gücünün yeterli olması şarttır. Faz III klinik araştırmaları da faz IIIa ve faz III b olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Faz IIIa, ilacın birden fazla klinik merkezde denemesinden ruhsatlanma için başvuru kısmına kadar geçen süreyi, faz IIIb ise başvuru aşamasından pazarlama aşamasına kadar geçen süreyi kapsamaktadır. Faz III denemeleri sırasında, ilacın birden fazla endikasyonda yararlı olduğu görülürse öncelikle hasta sayısı en fazla olan endikasyondaki denemelere yoğunlaşılır. Diğer endikasyonlardaki denemeler ise ruhsatlandırmadan sonra ayrıca değerlendirilmelidir. Pazarlamadan sonraki tıbbi kullanım sırasındaki veriler ve yeni bulgularda gerekirse faz III klinik araştırmaları ile tekrar araştırılabilmektedir. Ruhsatlandırmadan sonra eğer yeni hasta popülasyonunda veya yeni yaş grubunda (yaşlı ve çocuklar gibi) araştırma yapılmak isteniyorsa bu denemeler de faz III'te yapılmaktadır. Eğer daha önceki denemelerde ilaç dozu düşük düşük tutulmuşsa, yüksek

doz ilaç uygulamaları da faz III'te yapılmaktadır.

#### Faz IV Klinik Araştırmaları

İlacın ruhsatlandırma aşaması sonrası, uygun endikasyonda hastalara verilmek üzere pazarlama sonrası gözetim çalışmalarıdır. Farmakovijilans çalışması olarak yapılmaktadır. Yeni pazarlanan ilacın rutin tedavide kullanılan ilaçla karşılaştırması amacıyla da yapılmaktadır. Bu çalışmalarda amaç, güvenlik bakımından yeni ilacın takip edilmesidir. Eğer bu çalışmaları ruhsatlandırma öncesi yapılırsa, o zaman faz IV değil uzatılmış faz III çalışmaları adı verilir. Günümüzde Türkiye'de (TÜFAM: Türkiye Farmakovijilans Merkezi) ve diğer birçok ülkede ulusal farmakovijilans izleme merkezleri kurulmuştur. Faz III araştırmaları sırasında hastalara mümkün olabildiğince diğer ilaç tedavileri verilmeyip yeni ilacın denemesi yapılmaktadır. Bu da olası ilaç etkileşimleri hakkında bilgi edinilmesini kısıtlamaktadır. Faz IV araştırmaları sırasında hasta diğer tedavileri de kullanabileceğinden farmakokinetik veya farmakodinamik ilaç etkileşimleri hakkında daha fazla bilgi edinilmesi mümkün olmaktadır. Faz IV araştırmaları kapsamında yeni ilaç, ruhsat aldığı endikasyonda başka ilaçlarla kombine olarak ta kullanılabilir. Ruhsat aldığı endikasyondan başka endikasyonda kullanıldığına ise faz III çalışmaları yapılması gerekir.

#### Sonuç

Yeni ilaç geliştirilirken klinik araştırmalar önce sağlıklı gönüllülerde sonra ise sayısı giderek artan hasta gönüllülerde denenmektedir (Tablo). Unutulmamalıdır ki yeni bir ilacın tüm fazları geçip ruhsat aşamasına gelme başarı oranı yaklaşık %10 dur. Bu da araştırmaların gerek maliyet ve gerekse emek açısından ne kadar zorlu olduğunu göstermektedir.

#### Kaynaklar

- Alper B. İskit, Klinik ilaç araştırmaları, Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37:78-83
- Aydınöz S. Klinik çalışma dönemleri. İyi Klinik Uygulamalar Dergisi 2003; 6:38-43.
- [https://www.clinicalresearch.pitt.edu/Content/docs/Comparison\\_of\\_Clinical\\_Trial\\_Phases.pdf](https://www.clinicalresearch.pitt.edu/Content/docs/Comparison_of_Clinical_Trial_Phases.pdf) (Erişim Tarihi: 21.10.2015)
- İlbars H, Yazgan S, Dağistanlı S. Türkiye'de klinik ilaç araştırmaları. İyi Klinik Uygulamalar Dergisi 2003;7:3-12.
- İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye ilaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2014
- Kayaalp SO. Klinik farmakolojinin esasları. 4. Baskı. Ankara: Hacettepe-TAŞ, 2008: 47-65.
- Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, Birinci Bölüm, Madde 4, 1 bendi, 19.8.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete.
- Spilker B. Drugdevelopmentandapprovalprocesses. In: Speight M (ed). Avery'sDrugTreatment. 4th ed. Speight M. &Holford NHG, 1997
- Sezer Z, İnal A, Erenmemişoğlu A. Biyoyararlanım/ Biyoşekerlik çalışmaları. Klinik araştırmalar kitabı-2014. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014:221-232