

KLİNİK ARAŞTIRMALARDA FARMAKOLOGLARIN ROLÜ

Dr. Oğuz Akbaş

MONİTOR Medikal Araştırma ve Danışmanlık Ltd.Şti, İstanbul



Kütüphanemde bulunan en eski tarihli (1984, üçüncü baskı, yazarın imzalı kopyası) "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji" kitabı 1. Cildinde (1) Prof. Kayaalp, Farmakoloji tanımını aşağıdaki şekilde yazmıştır:

"Farmakoloji sözcük olarak ilaç (farmakon) bilimi demektir. İlaç ile biyolojik sistemlerin etkileşmesinin incelenmesi; farmakoloji'nin uğraşım alanını oluşturur. Bu inceleme amaca, duruma ve olanaklara göre, hücre, subselüler yapılar, biyoaktif moleküller, dokular, organlar üzerinde in-vitro olarak veya deney hayvanı ya da insan vücudu üzerinde in-vivo olarak yapılır..."

Görülebileceği gibi bu geniş tanım, günümüzde farmakoloji'nin, "ilaç tedavisi" geliştirmenin hem ilk aşamalarında (in-vitro) hem de son aşamalarında (in-vivo), insanlar üzerinde karşılaştırmalı olarak denenmesine kadar çok geniş bir aralıkta çalışan bir bilim dalı olduğuna işaret etmektedir.

Farmakologların klinik araştırmalarda rolü tanımlanmaya çalışıldığında ise, bu geniş kapsamlı farmakoloji tanımı, bilim dalını kendi içinde birimlere ayrılmayı zorunlu kılmış olduğunu düşünmekteyim. Örneğin "klinik farmakoloji" gibi.

Klinik Farmakoloji

Tanım olarak klinik farmakoloji, ilaçların etkililiği ve güvenliliğini inceleyen bir bilim dalıdır. Temelde, ilaçların insanlarda rasyonel kullanımı üzerinde çalışan bu disiplin, ilacın hem yeni buluş olarak geliştirilmesinde hem de düzenleyici otoriteler nezdindeki görevlerde (düzenleme veya ruhsatlama yönünde) çalışabilme potansiyeline sahip olmaktadır:

a) Geliştirmeyi yapanlar (veriyi oluşturanlar: çalışma protokolü tasarımıından sonuçların irdelenmesine)

b) Geliştirme çalışmaları sonucunda oluşan veri toplamı ve sonuç raporlarını inceleyerek bu ilacın insanlarda kullanılıp kullanılmayacağına karar verenler.

Bu iki yönlü, neredeyse karşıtmiş gibi görülebilecek pozisyonlandırmaya ek olarak, klinik farmakoloji, sağlık alanında çalışanlar ile hastaların, eş düzeyde olmasa da kendileri için gerekli olacak düzeyde, ilaçların OPTİMAL uygulanması yönünde eğitilmeleri konusunda da görev alabilmektedirler (Çeşitli eğitim programlarında/hasta dernekleri sosyal gruplarında eğitmen olarak).

Klinik farmakoloji, bağımsız bir farmakoloji dalı olarak nispeten yakın bir tarihte tanımlanmıştır. Erken 1960'larda Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan ve klinik araştırmalar tarihçesinde olumlu yankılar bırakmamış olan Willowbrook Okulu veya 'depo akıl hastanelerinde' yapılan ve zaman zaman psikiyatriden bağımsız çalışmalar, temelde bu ülkede klinik araştırmalar konusunda toplum bilincinin oluşmaya başlamasına neden olmuştur. Bu yıllar ABD'nin yükselme çağı olarak adlandırılmakta, toplum bilincinin oluşumuna paralel ülkede biriken zenginlik veya 'kapital' ilaç endüstrisinin de yeni ilaçlar geliştirerek sermaye birikiminde çok önemli ölçülerde katkı yapabileceklerini fark ettikleri zamanlar olarak görülmektedir.

İşte bu yıllarda, 1969 yılının 11 Eylül günü ABD'de, farmakolojinin yeni bir branşı olarak gelişmekte olan klinik farmakolojiyi bir organizasyon çatısı altında birleştirmeyi öngören" American College of Clinical Pharmacology" kurulmuştur. Bugün 1000'den fazla üyesi olan bu organizasyon farmakoloji'nin; ilaçların insanlar üzerindeki etkililik ve güvenilirlik profilleri üzerinde araştırma yapan yeni bir kolunu temsil etmektedir.

Etkililik ve Güvenlilik Profilleri: Klinik İlaç Araştırmalarının Temel İnceleme Alanları

Klinik araştırmalarda klinik farmakolojinin veya farmakolojinin rolü konusundaki ilk temel tanımlamalar Dr. Cochrane tarafından yapılmıştır (2). Randomize kontrollü klinik araştırma çalışma sonuçlarının, ilaçla ilgili diğer temel bilgilerin ışığında incelenmesinin önemine ilk kez önemle vurgu yapan Dr. Archie Cochrane'in ismini taşıyan The Cochrane Collaboration, İngiltere'de İngiltere Ulusal Sağlık Sistemi (NHS) Araştırma Geliştirme programı bünyesinde 1992 yılında kurulmuştur. Bu kuruluşun amacı, bünyesindeki

farmakolog, klinik farmakolog ve diğerklinik branşlardan araştırcıların oluşturduğu çalışma grupları aracılığı ile ilaç araştırmalarında sağlam temelli çalışma protokollerinin yazımı yanı sıra, çeşitli çalışma grupları ve 4 senede bir yapılan birleşik toplantılar temelinde klinik araştırma çalışmaların kritik incelemesini ve geleceğe yönelik çıkarımlar yapılmasını amaçlamaktadır.

Cochrane Collaboration her 4 senede bir uluslararası konferans toplamaktadır. 2010 yılı toplantısı ABD’de Colorado’da gerçekleştirilecek olup, klinik araştırmalarda önem kazanmış toplam 42 başlık tartişılacaktır. Yetim ilaçların geliştirilmesi veya Jinekolojik Kanselerde elde edilen klinik başarılar, bu tartişma başlıklarından sadece bir tanesidir.

Klinik araştırmalarda farmakoloji disiplinin rolünü ilk kez tanımlayan Dr. Cochrane’in adını taşıyan bu birleşik çalışma grubunun 2010 yılı ortak toplantı programı incelendiğinde, ilaç araştırmaları da dahil, tüm klinik araştırmaların 21. yüzyıla geçişinin planlanmasının yapıldığını ve bunun sosyal gruplarla bilimsel grupların ortak işbirliği olduğu görülmektedir.

Farmakoloji disiplininin ve geniş anlamda biyo-medikal biliminin ilaç araştırmalarındaki rolleri tartişılmazdır. Klinik ncesi deney hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda farmakologların bilgi ve deneyim birikimi sayesinde ilaç olmaya aday kimyasal moleküllerin n incelemelerinin tamamlaması aşamaları gerçekleşmekte, bir ilacın geliştirilme programında tüm “klinik öncesi” aşamalarının değerlendirme ve incelenmesi temel farmakologlar ile toksikologların ilgi alanına girmektedir.

Klinik farmakoloji ise klinik ilaç araştırmalarının farklı aşamalarında rol alabilen bir bilim dalıdır. Bu yazıda aşağıdaki 2 başlıkta tartişılacağı Şekilde klinik araştırmalarda önemli görevler yerine getirmeleri beklenmelidir:

1) Klinik ilaç araştırmalarının optimizasyonu (genel)

Günümüzde hastalar ve yakınları, yeni ilaçlara ulaşabilmeyi ve hatta mümkün olduğunca hızlı ulaşabilmeyi istemektedirler. Bu sadece ilaçlar için değil, tıbbi cihazlar ve yeni biyolojik ürünler için de geçerli bir durumdur. Öte yandan bu haklı istek bu yeni ilaçların hem güvenli olmaları ve hem de risklerinin yararlarına kıyasla az olması yönünde sürmektedir. Bu ‘yeni’ ilaç veya tedavilerin güvenli ve etkili olduğunu gösterebilecek çalışmalar ise sadece randomize kontrollu, var olan en etkin tedavi ile karşılaştırmaların yapıldığı çalışmalardan elde edilebilmektedir, ancak günümüzde bu işlem hala oldukça

yavaş, kağıt Olgu Rapor Formları (ORF) kullanan bir sistemdir. Sonuçların oluşumu en azından hasta ve yakınlarının beklediklerinden yavaş gerçekleşmektedir. Ancak sorun burada bitmemekte, hatta yeni başlamaktadır.

2004 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Otoritesi (FDA) biomedikal alanda özellikle de üniversitelerde gerçekleşen önemli ölçüde devlet destekli projelerden çıkan olumlu sonuçlara karşı, hastalıkların tedavisi ve hatta ortadan kaldırılmasına yönelik ilaç veya daha geniş anlamda "medikal ürünlerin" sayısındaki süregelen azalmanın önüne geçebilmek amacıyla "**Critical Path Initiative (CPI)**" olarak adlandırılan çalışma grubunu başlatmıştır. Bu çalışma grubunda amaç başlangıçta sadece iki noktada yoğunlaştırılmıştı (2004):

- Yenilikçi çalışma tasarımları (etkin sonuca ulaşabilmeyi hızlandırma)
- Etkililik ve güvenliliğin tanınabilmesi için bilgi teknolojilerinin kullanılmasının artırılması

CPI, ilk raporun yayınlanmasından sadece 2 yıl sonra, 2006 yılında hemen hepsinde farmakologların ve klinik farmakologların yönetim kararlarını alabileceği, aşağıda sıralanan 6 temel gelişme alanı belirlemiş ve bu alanlarda tüm ilgili kurumların çalışmalarını yoğunlaştırmasını istemiş, doğrudan mali araştırma desteği sağlanmasını getirmiştir (3):

- a) Klinik çalışmaların daha iyi değerlendirilebilmesi için yöntemler geliştirmek
- b) Klinik araştırmaları hızlandıracak yöntemler bulmak/yerleştirmek
- c) Genel klinik araştırma sonuçları ve advers olayların tanımlanması konularında bilgi akışını optimize etmek
- d) Oluşturulan yeni ürünlerin üretimini 21. yüzyıl gereklerince yapacak yöntemler geliştirmek
- e) İnsanların henüz karşılanamamış tıbbi gereksinimlerine en hızlı biçimde çözümler bulmak
- f) Risk gruplarını daha iyi tanımlamak (çocuklar, yaşlılar ve diğer) ve bu risk gruplarının karşılanmamış tıbbi ihtiyaçlarının karşılanmasını sağlamak

FDA'nın 2009 yılında yayınladığı rapora baktığımızda ise bu temel gereksinimler ışığında, ABD'de (ve bazı Avrupa Birliği ülkeleri ile İsviçre dahil) yaklaşık 60 proje yürütülmekte olduğunu görmekteyiz. Bu projelerin arasında Klinik Araştırmaların İstatistiksel değerlendirilme yöntemlerinin daha sağlıklı hale getirebilmek amaçlı olarak **Bayesian Yöntemlerle İstatistik Programlama** başlıklı bir istatistik yazılım programı geliştirilmesi de bulunmaktadır.

6 yıl gibi bir sürede başlatılmış ve ilk sonuçları çıkmış olan bu yaklaşık 60 projenin ayrıntıları için FDA web sitesinde Critical Path Initiative sitesini ziyaret etmenizi önermekteyim.

Çok çeşitli alanlarda klinik öncesi modellemelerde eksiklikler söz konusudur. Örneğin, anti-tümöral ilaçların kardiyotoksitesinin gösterilebilmesi halen pre-klinik bir modelde mümkün olmamıştır (4), çünkü farklı farmakokinetik veya enzim aktiviteleri, heterojen ilaç metabolizma özellikleri işin içine girmektedir. Pre-klinik modellerde bir etkinin gösterilememesi ise klinik araştırmalarda beklenmeyen risklerin çıkmasına neden olmaktadır. Aslında bu risklerin beklenebilir olduğu sonradan anlaşılmıştır. Bu durumun, Faz III çalışmalara risk taşıyan hastaların alınmaması veya ancak minimal risk taşıyanların alınması nedenleriyle bir sorun şeklinde büyümekte olması önemlidir.

Şöyleki, Trastuzumab ve Sunutinib'in kardiyotoksik etkileri pre-klinik modellerde gösterilememiş ancak klinik araştırmalarda da belirgin olarak sinyal vermediklerinden uzun dönemli klinik kullanımda kardiyotoksik etkiler ortaya çıkmıştır (5). Üstelik, klinik araştırmalar yeterince uzun süreli hasta takibi de yapmamaktadırlar (yeni ilacın bir an önce pazarlanması zorunluluğu, zaman baskısı vs.).

Bu aşamada farmakoloji bilimi ile uğraşanların daha başarılı çalışma tasarımları yapabilmeleri ile bu sorunlar aşılmaya çalışılabilir. Örneğin farmakolog veya klinik farmakologların çalışma protokolünün tasarlanması sürecinde hastaları risk faktörleri ile çalışmaya almaları, hastaları risk faktörlerine göre stratifiye ederek sonuçları incelemeleri, hastaların asemptomatik olup olmadıklarını bazı yeni geliştirilmiş "problar" aracılığı ile değerlendirmeyi hesaba katabilmeleri ve geç toksik etkileri de gözlemleyebilmek amacıyla çalışmaların izleme sürelerini yeterince uzun tutmaları çözüm olabilir.

2) Klinik ilaç araştırmalarının optimizasyonu (Örneklem büyüklüğü hesaplanması)

Klinik araştırma çalışmalarının en önemli aşaması çalışma protokolünün tasarlanması ve yazılmasıdır. Bu dönemde farmakolog ve klinik farmakologların önemli ölçüde katkılarının olması beklenmelidir. Bu beklentinin nedeni, temel ilaç etkililiği ve güvenliliği konularındaki bilgi birikimleri ışığında, çalışma sonuçlarının oluşması ve

değerlendirmesindeki en kritik faktörlerden biri, belki de en önemlisi olan örneklem büyüklüğü hesaplanmasının tam doğru yapılamadığı yönündeki bulgulardır.

2009 yılında yayınlanmış bir araştırma çalışması (6), 2005 ve 2006 yıllarında, alanında en önemli verileri yayınlayan dergiler olarak kabul edilen, "impact faktörleri" en yüksek 6 Genel Tıp dergisinde yayınlanmış toplam 215 klinik araştırma çalışmasının sadece üçte birinde (n=75, %34) örneklem büyüklüğünün kabul edilebilir biçimde tanımlandığına işaret etmektedir. Kabul edilebilir tanımından kasıt, örneklem büyüklüğü hesaplamasının doğru yapılmış olması ve kontrol grubundaki önermelerin sonuçta toplanan verilerle % 30'dan az düzeyde farklı olması temellerine dayanmaktadır.

Öyle ki, bu çalışma iki ciddi hataya işaret etmektedir:

- Örneklem büyüklüğü hesaplamasındaki yanlışlar (basit hata)
- Araştırmayı planlayan araştırmacılar ellerindeki yetersiz veri ile varsayımlarını oluşturmakta, bu varsayımlar üzerine de örneklem büyüklüğü hesaplamalarını oturtmaktadırlar ki, bu da çalışma sonunda elde edilen verilerin başlangıçtaki varsayım verisi ile farklı olduğu sonucudur (kompleks hata)

Bu sorunun 2009 yılında tüm açıklığı ile göz önüne konmuş olmasının önemi çözümün de düzenleyici otoriteler ve ürün geliştirmekte olan kuruluşlarca dikkate alınmasıyla anlaşılacaktır. Ancak, eğer hatanın yinelenmemesi istenebilirse ve örneklem büyüklüğü hesaplaması bir fizibilite hesaplaması gibi değil de bir bilimsel problem olarak algılanabilirse, herhalde farmakoloji biliminin üyelerinin katkısı istenecek ve bu katkı yaşama geçirilecektir.

Farmakolojinin bir diğer önemli işlevsel uygulaması: Klinik Araştırma Verilerinin Değerlendirilmesi ve Ruhsatlama:

Farmakoloji ve klinik farmakoloji alanında uzmanlaşmış bireyler bugün hem Avrupa Birliği ilaç ajansı EMA (European Medicines Agency) hem de FDA nezdinde temel bir rol oynamaktadırlar. Düzenleyici otorite olarak anılan bu kuruluşlardaki farmakoloji kökenli üyeler, ister o kuruluşların bünyesinde ister uzman danışma kurulu üyesi olarak çalışsınlar, ilaçların klinik-öncesi ve klinik verilerinin değerlendirilmesi ve pazarlama onayları aşamasında önemli rol oynamaktadırlar. Bu durum 1990'larda ne ise 2010 yılında da aynı koşullarda sürmektedir.

İlaç geliştirme programlarının klinik öncesi aşama verileri genelde temel farmakoloji ve toksikoloji alanında uzmanlaşmış bilim insanları tarafından yapılmaktadır. Ancak klinik farmakologların burada bir ara rol oynamaları gerektiğini görüyoruz. Bunun nedeni incelenen etkin maddenin ve formülasyonun primer farmakolojik aktivitesi ile öngörülen etkililiği, yani farmakolojik beklenen etkisi arasında bir bağ kurma zorunluluğu çok önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Biyolojik olarak etkili olmak, insanlarda yeni ilacın klinik olarak etkili olacağı anlamına gelmemektedir. Üstelik çok karmaşık faktörlerin etkisiyle, ortaya çıkan cevaplar, klinik olarak etkililikten çok güvenliliği ön plana çıkarmakta, güvenlilik sorunları da, etkililiğe rağmen ilacın kullanımını kısıtlamaktadır.

Bu açıdan klinik farmakologlar, klinik araştırma sonuçlarını, farmakodinamik ve farmakokinetik sonuçlar ışığında incelerken, sekonder olarak görülebilecek farmakolojik etkilerin ilaç ile ilgili güvenlilik profiline olumsuz olarak etkileyebileceği gerçeğini daima akılda tutmalıdırlar. Düzenleyici otorite açısından verilecek ruhsatlama kararları bu prensip üzerine inşa edilmelidir.

Bu yazıda da sözü edildiği üzere aşağıda tanımlanan tüm faktörler ruhsatlama kararı aşamasında farmakologlar ve/veya klinik farmakologlar tarafından eleştirel düzeyde ele alınmalıdır:

- Primer farmakokinetik
- Pre-klinik modellerde incelemeler
- Doz aralıklarının saptanma yöntemleri/Doz saptama
- Faz III çalışma/Örneklem büyüklüğünün hesaplanması/Biyostatistikçilerin bu hesaplamada rollerinin sorgulanması
- Son noktaların saptanma yöntemlerinin sorgulanması
- Temel Faz III çalışmaya hasta alma/çalışma dışı bırakma kriterlerinin gerçek yaşamla korelasyonu
- Eş zamanlı hastalık ve tedavilerin durumu

Klinik Araştırmaların 2010 yılında olmazsa olmazı: FARMAKOVİJİLANS

Bir ilacın veya bir tedavi yönteminin veya bir ilaç kaplı stent'in ilk pazarlanma iznini alarak kullanıma sunulmasından sonra, tedavi edici etkililiği veya bir ilaç ise farmasötik kalitesinin "normal" koşullar altında denenmesi dönemi başlamış demektir. Bu aşamada

artık, klinik araştırmaların kısıtlayıcı protokolleri ve örneklem büyüklükleri gibi faktörlerin sözü geçmez. Piyasa koşullarının sözü geçer. Ancak Düzenleyici Otoritenin piyasa koşulları üzerinde bir yaptırımı vardır: Farmakovijilans bildirimleri

İşte bu noktada farmakologların klinik araştırmalardaki rolü olarak adlandırmayacağımız bir farklı rolleri ortaya çıkmaktadır: Farmakovijilans ve farmakoloji.

Halihazırda Avrupa Birliği'ne üye ülkelerde, her ülkenin kendine özgü Advers olay raporlama formatları mevcuttur. Ancak bir tek temele bağlı bu sistemler tüm sağlık çalışanlarının, karşılaştıkları şüpheli advers olayları ister doğrudan sağlık otoritesine; isterlerse de üretici/ruhsat sahibi ilaç firması aracılığı ile ilgili ülkenin sağlık otoritesine bildirim yapma için teşvik edilmelerini öngörür.

Günümüzde, bu bildirimlerin "ortak sinyaller" taşıyabilecekleri varsayımından hareketle, farmakologların kritik işlevinin bu sinyalleri tanımaları ve sınıflandırmaları açısından önemli olduklarını kaydetmekle yetinebiliriz. Bu nedenle farmakologların öncelikle Spontan Advers Olay raporlarının toplanması, değerlendirilmesi ve sonuçlarının analizi alanlarında önemli bir göreve sahip oldukları açıktır.

Buna ek olarak, yine farmakologların, ortaya çıkan bu advers sinyallerin doğrulanması veya reddedilmesini sağlayacak epidemiyolojik çalışmaların tasarımı, yürütülmesi ve sonuçlarının yorumlanmasında önemli rolleri olabileceği açıktır.

Sonuç

Klinik araştırmalarda farmakoloji ve klinik farmakolojinin olası katkı ve etkilerinin özetlendiği bu yazıda, sadece gerçekteşen veriler ışığında var olan görev ve hizmetlere değinilmiştir. Tanımlanan görev ve sorumlulukların Türkiye'deki yansımaları ve gerçekteşme yüzdeleri konusundaki yorumları bu makaleyi okumak için zaman ayıran meslektaşlarıma bırakıyorum. Üç kısacık sorum var:

Peki ama biz (Türkiye, üniversite kaynaklı klinik araştırmalarda) neredeyiz?

İlaç geliştirmede neler yapabildik?

Advers olayların spontan bildiriminde neredeyiz?

Kaynaklar

1. Oğuz Kayaalp, Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji, 1. Cilt, 1984, Ankara
2. Cochrane AL. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services. London: The Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1971.
3. http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/reports/opp_list.pdf
4. Minotti G, Salvoterelli E and Menna P. Pharmacological Foundations of Cardio-oncology, JPET; 334, no.1;2-8, 2010
5. Cheng H and Force T, Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics. Circ.Res.; 106: 21-34, 2010
6. Charles P, et.al. Reporting of sample size calculation in randomized controlled trials: Review. British Medical Journal;338:b1732, 2009

DÜNYA İLAÇ ENDÜSTRİSİNDE KLİNİK FARMAKOLOJİNİN YERİ VE ÖNEMİ

Dr. S. Eralp Bellibaş

Pfizer Klinik Farmakoloji Danışmanı New York, NY, ABD.



Yeni ilaçların bulunması ve geliştirilmesinde hayatsal önem arzeden disiplinlerden birisi olan Klinik Farmakolojinin Ar-Ge'ye dayalı ilaç endüstrisindeki yeri yadsınamaz. Bununla birlikte Klinik Farmakolojinin tüm ilaç sektöründe geçerli üniversal bir tanımını yapmak maalesef mümkün değil. Bu tanımlama güçlüğü yalnızca uğraş alanı ile sınırlı olmayıp aynı zamanda Klinik Farmakolog olarak sektörde çalışmakta olan işgücünün mesleki eğitim ve özgeçmişinde de görülmektedir. Bu yazıda Dünya ilaç endüstrisinde klinik farmakolojinin yeri ve önemi üzerine bilgi vermeye çalışacağım. İstatistikler ve rakamlarla yazımı desteklemeyi çok istememe rağmen maalesef bu konuda yayınlanmış yeterince çalışma ve bilgiye ulaşamadım. Bu nedenle aktarmaya çalışacağım bilgiler büyük oranda uzmanlık sonrası Klinik Farmakoloji eğitimi aldığım Kaliforniya Üniversitesi San Francisco Tıp Fakültesi'ndeki ve de 10 yılı aşkın süredir içinde bulunduğum Amerikan ve dolayısıyla dünya ilaç sektöründeki gözlem ve deneyimlerime dayalı olacaktır.

En yaygın ve kabul gören anlamıyla Klinik Farmakolog, ilaç olarak geliştirilmesine çalışılan yeni bir molekülün insanlar üzerinde ilk olarak test edilmesi aşamasında (FIH: First in Human veya FIM: First in Man) kilit bir rol oynayan bilim insanıdır (1). Bu aşamada klinik farmakolog invivo ve invitro olarak elde edilmiş olan farmakolojik ve toksikolojik bilgileri göz önünde tutarak ve ICH/GCP (International Conference on Harmonization/Good Clinical Practice) kurallarını ve çalışmayı yapacağı ülkedeki sağlık otoritesinin yönetmeliklerini göz önüne alarak Faz 1 ve ardından kısmen Faz 2 çalışmalarının protokolünü hazırlar ve çalışmaların yapılması, değerlendirilmesi ve rapor edilmesinde lider pozisyonu üstlenir. Yeni ilaç geliştirilmesindeki en önemli aşamalardan biri olan bu süreçte insan için ilk dozun belirlenmesi, güvenli olarak dozun arttırılmasında dikkat edilecek kriterler ve deneklerin güvenliğinin düzenli olarak takip edilmesi kritik bir öneme sahiptir. Bu aşamada klinik farmakolog ilaç adayı olan yeni molekülün farmakokinetik (FK) özelliklerini, tolere edilen maksimum dozu ve mümkün ise ilacın farmakodinamik (FD) özelliklerini de anlamaya yardımcı olacak biomarker'ların da ölçümlerini yaparak molekülün FK-FD modelini çıkarmaya çalışır.

Bütün bu kompleks denemeleri tasarlayıp uygulayabilmesi için Klinik Farmakoloğun tıbbi bilgi ve deneyiminin yanısıra klinik öncesi hayvan deneylerinden elde edilen farmakoloji/toksikoloji sonuçlarını anlayabilmesi, farmakokinetik hesaplamaları bilmesi ve hedeflenen terapötik indikasyona göre klinik çalışma stratejisini belirleyebilmesi esastır. Bu ana görev listesine ilave olarak, yeni bir molekülün ilaç olarak geliştirilmesi ve onaylanması aşamasından sonra da Klinik Farmakoloğa önemli görevler düşer. İlacın yaşam süresi (life-cycle) yada Faz 4 dediğimiz, ruhsat alımından patent süresinin dolmasına kadar geçen bu süre içinde ilacın yaşam süresinin uzatılması için gerekli çalışmalar, ilave endikasyonlar, farklı formülasyonlar ve ilacı pazarda farklılaştırabilecek her türlü bilimsel çalışmada aktif olarak rol oynar. Global olarak sağlık otoriteleriyle yapılan ruhsat görüşmelerinde ve diğer firmalar/akademisyenlerle yapılan iş geliştirme/lisanslama toplantılarında klinik farmakolojiyi ilgilendiren konularda şirketi temsil eden takımın önemli bir oyuncusudur. Tablo 1 de Ar-Ge'ye dayalı ilaç endüstrisinde Klinik Farmakologdan beklenen görevler verilmiştir.

Tablo 1: Ar-Ge'ye Dayalı İlaç Endüstrisinde Klinik Farmakoloğun Yer Aldığı Çalışmalar

Faz 0	Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4
Pre-IND toplantısı	FIM	Özel	Popülasyon PK	Yeni
IND başvuru dosyası	SAD	popülasyon	Farnakogenetik	Formülasyon
İnsan başlangıç	MAD	PK	Ruhsat başvuru	BA/BE
dozunun hesaplanması	Gıda etkileşimi	PoC	dosyası	çalışmaları
	PK PD modelleme	İlaç etkileşimi	NDA toplantısı	Farmakovijilans
		QT aralığı		

IND (Investigational New Drug): Klinik araştırmasına başlanılacak yeni ilaç başvurusu; Pre-IND: IND başvurusu öncesi FDA ile yapılan ve mevcut hayvan ve laboratuvar deneyleri sonuçlarının özetlendiği toplantı; FIM (First in Man): İnsan üzerindeki ilk çalışma; SAD (Single Ascending Dose): Kademeli olarak dozun arttırıldığı her deneğin bir kez dozlandığı ilk klinik çalışma; MAD (Multiple Ascending Dose): SAD çalışmasını takiben yapılan kademeli arttıran dozun tekrarlanarak verildiği klinik çalışma; NDA (New Drug Application): Yeni ilaç başvurusu

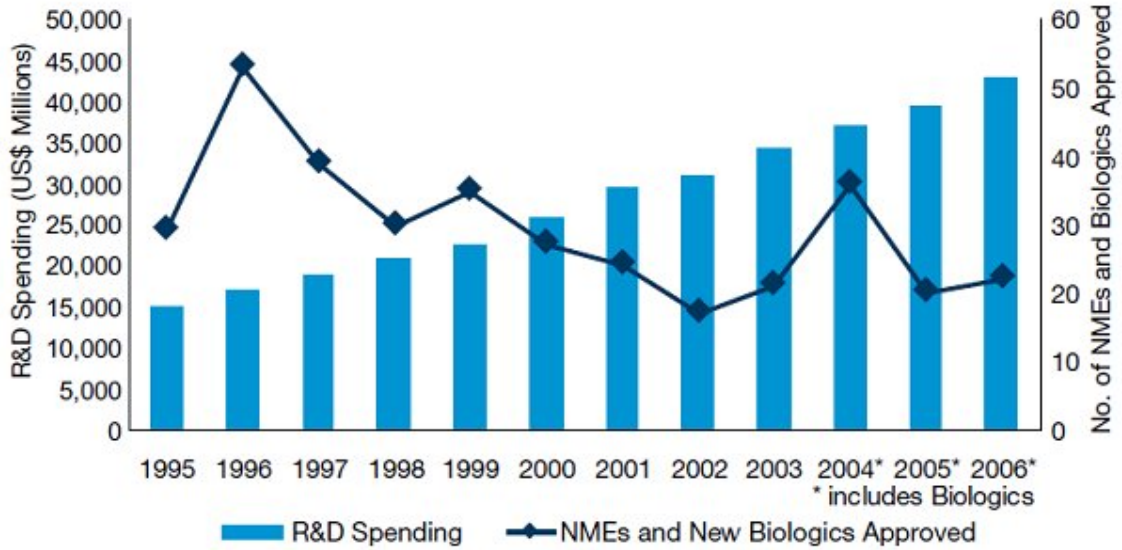
İdeal ve üretken bir ilaç endüstrisinde Klinik Farmakoloğun yukarıda belirlenen fonksiyonları rahatça yerine getirebilecek eğitim ve bilgi birikimine sahip olması gerekirken, maalesef günümüz ilaç endüstrisindeki iş gücünün bu tanıma tam olarak

uyduğu söylenemez. Özellikle Amerikan ilaç sektöründe Klinik Farmakoloji departmanlarında çalışanların çok büyük bir bölümü tıbbi eğitime sahip olmayıp değişik biyolojik bilimler, fizik, istatistik vb. eğitimi üzerine genellikle farmakokinetik alanında doktora yapmış araştırmacılardan oluşmaktadır. Bu araştırmacıların çoğunluğunu da PhD ve benzeri ünvana sahip Asyalı (özellikle Çin ve Hindistan) göçmenler oluşturmaktadır.

Zaman içinde klinik farmakolojinin medikal kimliğini kaybetmesi bir süreden beri yakınılan bir durumdur (2, 3). Yalnızca endüstride değil akademide de benzeri bir değişim olmaktadır. Tıp doktorlarının diğer klinik uzmanlık alanlarını seçmesinin şüphesiz çeşitli sebepleri vardır ama sonuçta bir tıbbi bilim dalı olan klinik farmakoloji hızla bu yapıdan uzaklaşmaktadır. Durum böyle olunca medikal eğitim almamış yada tıp doktoru olsa dahi formal bir ilaç bilimi eğitimi olmayan değişik alanlarda uzman araştırmacıların yönlendirdiği ve ilaç geliştirilmesindeki en önemli aşamalardan biri olan Faz 1 ve Faz 2 sürecinde yeni moleküller yeterince iyi değerlendirilememektedir. Hedeflenen fizyopatolojik değişiklikleri anlamadan, doz-cevap ilişkisi tam ortaya konulmamış yanlış doz seçimleri sonucu pekçok molekül Faz 3 aşamasına getirilip daha sonra etkinlik yada güvenlik nedenleriyle terkedilmek zorunda kalmaktadır. Faz 3 aşaması ilaç geliştirilmesindeki en pahalı ve uzun dönemdir. Bu dönemde ilaç adayı molekülün bir veya nadiren iki dozuna karar verilmiş olarak çok merkezli ve hastalar üzerinde denemeleri yapılmaktadır. Buradan alınan pivotal sonuçlarla ruhsat dosyası hazırlanır ve sağlık otoritelerine başvuru yapılır. Bu Zaman içinde klinik farmakolojinin medikal kimliğini kaybetmesi bir süreden beri yakınılan bir durumdur (2, 3). Yalnızca endüstride değil akademide de benzeri bir değişim olmaktadır. Tıp doktorlarının diğer klinik uzmanlık alanlarını seçmesinin şüphesiz çeşitli sebepleri vardır ama sonuçta bir tıbbi bilim dalı olan klinik farmakoloji hızla bu yapıdan uzaklaşmaktadır. Durum böyle olunca medikal eğitim almamış yada tıp doktoru olsa dahi formal bir ilaç bilimi eğitimi olmayan değişik alanlarda uzman araştırmacıların yönlendirdiği ve ilaç geliştirilmesindeki en önemli aşamalardan biri olan Faz 1 ve Faz 2 sürecinde yeni moleküller yeterince iyi değerlendirilememektedir. Hedeflenen fizyopatolojik değişiklikleri anlamadan, doz-cevap ilişkisi tam ortaya konulmamış yanlış doz seçimleri sonucu pekçok molekül Faz 3 aşamasına getirilip daha sonra etkililik yada güvenlilik nedenleriyle terkedilmek zorunda kalmaktadır. Faz 3 aşaması ilaç geliştirilmesindeki en pahalı ve uzun dönemdir. Bu dönemde ilaç adayı molekülün bir veya nadiren iki dozuna karar verilmiş olarak çok merkezli ve hastalar üzerinde denemeleri yapılmaktadır. Buradan alınan pivotal sonuçlarla ruhsat dosyası hazırlanır ve sağlık otoritelerine başvuru yapılır. Bu geç dönemde bir molekülün geliştirilmesinin durdurulması şirkete yüz milyonlarca dolar kayıp anlamına gelmektedir. Bu nedenle moleküllerin Faz 1 ve Faz 2 aşamasında iyi değerlendirilmeleri çok büyük önem arzeder. Son yıllarda geç dönemde yani Faz 3

aşamasında terk edilen molekül sayısında ciddi bir artış görülmekte ve ruhsat alan yeni ilaç sayısı düşerken buna paralel olarak Ar-Ge maliyetleri artmaktadır. PricewaterhouseCoopers'in yaptığı bir çalışmaya göre (Şekil 1) 1996 ile 2006 yılları arasındaki 10 yıllık süreçte ABD'de İlaç Endüstrisinde yapılan Ar-Ge harcamaları 3 kat artmasına rağmen FDA onayını alan yeni ilaç sayısı 53 den 22 ye düşmüştür. (4).

Şekil 1: ABD de ilaç Ar-Ge harcamaları hızla artarken, FDA onayı alan yeni ilaç sayısı düşmektedir.an>



Klinik farmakolojinin tanımında var olan işlevleri yerine getirebilecek işgücünün zamanla azalması ve yeni ilaç Ar-Ge'sinde ki bu dramatik verimlilik düşüşünün de etkisiyle yeni bir disiplin arayışına girilmiş ve dilimize "Çevrimsel Tıp" diye tercüme edebileceğimiz "Translational Medicine" doğmuştur. Bugün bir çok ilaç firması yeni molekülün klinik öncesinden kliniğe geçişinde ve Proof of Concept dediğimiz molekülün hedeflenen hastalık tedavisinde kavramsal düzeyde etkisinin test edildiği Faz 2 çalışmalarının sorumluluğunu, bu yeni kurulan Translational Medicine bölümlerine vermektedir. Bu disiplindeki araştırmacılar genellikle Tıp kökenli ve o terapötik alanda derin bilgiye sahip araştırmacılarıdır. Bazı şirketlerde Klinik Farmakolog da bu takım içerisinde molekülün farmakokinetik ve farmakometrik değerlendirmelerini yaparak katkıda bulunur.

Son olarak, ABD'de yeni ilaçların ruhsatlandırılmasında son sözü söyleyen Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezinde (CDER) yeni kurulan Çevrimsel Bilimler Ofisi altında, Klinik Farmakoloji Ofisi'nin yeniden yapılandırıldığını ve yeni ilaç değerlendirilmesinde kilit rol oynayan bir birim olarak görev yapmakta olduğunu

da belirtmek isterim. Klinik Farmakolojinin Amerikan ve Dünya ilaç endüstrisindeki yeri ve önemi üzerine görüşlerimi kısaca aktarmaya çalıştığım yazımın faydalı olduğunu umuyorum, Türk Farmakoloji Derneği Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu' na böyle bir fırsat verdiği için de teşekkür ediyorum, e-bülten'in yayın hayatında başarılar diliyorum. Konuyla ilgili her türlü soru ve önerileriniz için bellibas@pharmahelpline.com adresinden iletişim kurabilirsiniz.

Kaynaklar:

1. Lewis P. The clinical pharmacologist in drug discovery and development. Br J Clin Pharmacol 1996; 42: 133-136.
2. Dollery CT. Clinical pharmacology: the first 75 years and a view of the future. Br J Clin Pharmacol 2006; 61(6): 650-665.
3. Yates Roger. A career in clinical pharmacology. pp: 47-54 in Careers with the pharmaceutical industry. Edited by P D Stonier. 2nd Edition, 2003 John Wiley & Sons Ltd., ISBN 0470843284
4. PricewaterhouseCoopers. Pharma 2020: The vision, 2007