

BİTKİDEN İLACA YOLCULUK

Prof. Dr. Hakan Ergün

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Özellikle doğal kaynaklardan elde edildiği iddia edilen ürünlerin pazarlanması aşaması başta olmak üzere birçok alanda, ürünlerin doğal veya sentetik yollardan elde edilmesine göre ayırım yapılmaktadır. Bazı örneklerde bu durum kişisel tercihlerimizi etkiler ve sorun yaratmayabilir. Örneğin, giyeceğimiz ürünlerin pamuklu veya sentetik bir dokuma olması veya yiyeceklerin organik tarımla üretilip üretilmediğinin araştırıldıktan sonra tüketilmesi, tamamen kişisel tercihlere dayanır. Ancak reçete ile verilen ilaçların durumu bunlardan çok farklıdır. Özellikle ilaçların yan/advers etkilerinden sorumlu olan temel faktörün, sentetik yollardan elde edilmesi olduğu anlamının yüklenmesi çok hatalı olabilir ve hastaların tedavi uyuncunu etkileyebilecek boyutlara varabilir. Bu tip argümanların gittikçe yaygınlaşması, konuyu bizlerin de gündemine getirmiştir. Bu yazıda günümüzde ilaç geliştirilmesi ile ilgili temel aşamalar özetlenirken, ilaç olma özelliği ile ilaçların doğal veya sentetik yollardan elde edilmesinin hiçbir öneminin olmadığı vurgulanacaktır. Anlaşılabilir olması açısından, ilaç olma süreci, konunun uzmanı olan veya olmayan tarafların anlayabileceği yalınlıkta aktarılacaktır.

Bir molekülün ilaç olabilmesi için geçirdiği temel 2 aşama bulunmaktadır. Bunlardan ilki “Preklinik”, diğeri ise “Klinik” aşamadır.

İnsanlarda kullanılmak üzere geliştirilen/araştırılan ilaç adaylarının preklinik taramadan geçirilmesinin temel nedeni, ilk kez insana uygulandığında tüm riskleri konusunda mümkün olduğunca fazla bilgi sahibi olmak ve olası en düşük dozdan başlayarak ilaç adayının insan organizmasındaki hareketlerini optimum koşullarda inceleyebilmenin yolunu açmaktır. Ek olarak ilaç adayının etkili olacağı hastalık ile ilgili etkililik verileri de toplanmaktadır. Ancak, çok iyi bilindiği gibi tüm hastalıkların, ne yazık ki hayvan modelleri bulunmamaktadır (ör. migren, psikoz vb). Bu nedenle, preklinik aşamada ilaç adayının etkililiği, güvenliliği ve toksisitesi bir bütün halinde ve mümkün olduğunca detaylı bilgiler ışığında değerlendirilir.

İkinci aşama ise, insan üzerinde çalışmaların belirli bir düzen içinde yapıldığı klinik faz araştırmalarıdır. İnsan üzerindeki araştırmaları fazlar şeklinde uygulamanın temel amacı, ilaç adayının “ilaç” sıfatını kazanması için gerekli bilgilerin, kontrollü ve bir sonraki aşamaya geçmeye hak sahibi olup olmadığının belirlenerek verilmesi yolunu açmasıdır. Ayrıca, ruhsat

alma sürecinin paydaşı olan kurum/lar ile sürekli bir iletişim ile kontrol altında bulundurulabilmesini de sağlamaktadır.

Bu sistematik ilaç geliştirme sürecinin şekillenmesini sağlayan ilk ülke Amerika Birleşik Devletleri'dir (ABD). Günümüzde hemen tüm gelişmiş ülkeler tarafından aynı süreç takip edildiğinden, bu yazıda ağırlıklı olarak ABD'deki uygulamalar işlenecektir.

İlaç adayının klinik faz aşamalarına geçmesi için, önce, ABD'de ilaç regülasyonundan sorumlu Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onay alınması gerekmektedir. Bu onay süreci için gerekli koşullar, prelinik aşamada yapılan tüm çalışmaların ve yapılması öngörülen uzun dönemli toksisite çalışmaları ile ilgili bilgilerin sunulmasıdır. Yapılacak inceleme için bir diğer koşul Faz I aşamasında yapılacak olan çalışmanın detayları ile sunulmasıdır. Bu durum, tüm faz aşamalarında bir sonraki fazla ilgili öngörülen çalışmalar için de geçerlidir. Yani bir sonraki aşamanın ne zaman, nasıl, nerede ve kimler tarafından yapılacağı açık bir şekilde onaya sunulur. Genel olarak ilaç geliştirmeye yönelik tüm çalışmalar sürekli denetim (*audit*) altındadır. İstendiğinde, ilaç ruhsat başvurusunu değerlendirmekle yükümlü kurum/lar tarafından denetlenebilir. Sunulması gereken bu bilgiler kaynak niteliğinde olup gerektiğinde veya rutin olarak denetimlerin yapılmasına yardımcı olur.

Aşamalar süreci içinde aday molekül/ilaçlar için değişik isimler verilir. Bunların içinde ilki "*New Chemical Entity*" (NCE, yeni kimyasal ürün), prelinik aşamada olan adaylar için kullanılır. Klinik faza geçmeye hak kazandığında ise "*Investigational New Drug*" (IND, araştırma altındaki yeni ilaç) adını alır. Faz III aşamasını tamamlayan ürünler "ilaç" adını alır. Bundan sonra yapılacak çalışmalar (Faz IV) hakkında bilgi verilmesi de gerekmektedir. Bu bağlamda; gerek uluslararası mevzuata, gerekse Türkiye'deki düzenlemelere göre ruhsatlanma sonrası çalışmaların tamamı için genel olarak Faz IV çalışmaların tanımlaması yapılır. Prensip olarak doğru olmakla birlikte her durumu karşılamamaktadır ve istisnaların olduğunu vurgulamakta da yarar bulunmaktadır. Bunun dışında vurgulanması gereken bir diğer nokta her ilacın geliştirmesinde fazların aynen uygulanmadığıdır. Yukarıda ifade edilen kontrollü aşamalar, özellikle karşılanmamış ihtiyaçların yoğun olduğu alanlarda (ör. kanser, HIV ve yetim hastalıklar), iki fazın bir arada uygulandığı özel çalışmalar (Faz I/II, veya Faz II/III gibi) da bulunmaktadır. Bu tür çalışmaların gerekçeleri farklı olabilmekle birlikte, genel olarak yetim hastalıklar için yapılan çalışmalarda hasta sayısının az olması veya aday ilaçların toksisitesi nedeniyle (kanser veya AİDS tedavisinde kullanılan ilaçlar) Faz I aşamasında normal sağlıklı gönüllülere uygulanamaması gibi özellikler, bu tür çalışmalara örnek gösterilebilir.

Faz I aşamasında temel amaç, aday ilacın farmakokinetik profilinin ortaya konmasıdır. Genellikle, çalışmaya 20-100 arasında normal sağlıklı gönüllü (toksik ilaçlar hariç) katılmakta ve güvenli doz eskalasyonu (artışı) ile tolere edilebilir maksimum doza kadar farmakokinetik özellikleri, varsa toksisite ile ilgili bilgiler ortaya konmaktadır. Başlangıç dozu deneysel hayvan modellerinden belirlenmektedir (*No Observable Effect Levels*, NOEL, genellikle 1/100). Faz I çalışmaları sonunda daha önce prelinik verileri bilinen ilaç adayının farmakokinetik profili ve ulaşılabilen kan konsantrasyonları saptanmaktadır.

Faz II aşamasında amaç, ilgili endikasyon alanındaki hastalarda etkili ve güvenli olabileceği yönünde ön bilgi edinmektir. Bu amaçla genellikle çok kollu (farklı dozlar) çalışma dizaynında, uygun doz ve doz aralığı bulma (*interval*), belirteç (*surrogates*) sonlanımların bulunması gibi amaçları içermektedir. Çalışmaya, çok nadiren 200 hastanın üzerinde hedef hastalık veya sağlık durumu olan hastalar dahil edilmektedir. Geç dönem Faz II çalışmalarında, hastaların hedef durum dışında eş zamanlı hastalık veya aldıkları tedaviler söz konusu olabilmektedir. Sonuçta; elde edilen bilgiler, etkililiğin ve güvenliliğin kanıtlanacağı Faz III çalışmalarına kılavuzluk eder niteliktedir. Bu aşamanın tamamlanması halinde dahi ilaç adayının etkililik ve güvenliliğinin kanıtlanmamış olduğunun tekrar vurgulanmasında yarar vardır.

Faz III aşamasında amaç, hedef hasta grubunda yapılacak kontrollü çalışmalar ile etkililik ve güvenliliğin kanıtlanmasıdır. Bu çalışmalar tipik olarak çok merkezli ve binlerle ifade edilen hasta üzerinde (ortalama 5000 hasta) yapılır. Klinik olarak anlamlı sonlanım noktaları ile en iyi ve güncel bilgiler ışığında kabul gören, plasebo veya aktif kontrollü olarak yürütülür. Faz III çalışmaları günümüzde genellikle tek bir çalışmadan değil, birden çok Faz III çalışması şeklinde yürütülmektedir. Bunun nedenleri içinde en optimum koşulların, doz, doz aralığı, tedavi süresi, yararlanacak hasta gruplarının (subgruplar) tespiti gibi birçok faktör rol oynar.

Tüm bu aşamalardan geçen ilaç adayları, artık bir başka isim altında, ilaç sıfatı kazanmak üzere başvuruda bulunurlar. Bu aşamaya “*New Drug Application*” (NDA, yeni ilaç başvurusu) denir ve FDA tarafından değerlendirme süreci yaklaşık 1 yıl devam eder. Bu 1 yıllık sürecin yanında FDA’nın ilaç adayı ile ilgili tüm çalışmalardan haberdar olduğunu ve birebir görüşmeler ile çalışma protokollerinin dizaynına kadar her aşamada “bilimsel görüş” verdiğini vurgulamakta yarar bulunmaktadır. Yukarıda bahsi geçen ve tedavi açısından karşılanmamış ihtiyaçların olduğu durumlar için “*fast-track*” (hızlı onay) süreçleri de bulunmaktadır. Ancak bu süreç dahi 6 ayı bulabilmektedir.

Bu aşamada bir başka önemli konu; incelemenin kimler ve kaç kişiden oluşan bir ekip tarafından yapıldığının ortaya konmasıdır. Örneğin FDA'da yalnız “Kardiyo-renal ilaçlar” bölümünde çalışan uzman sayısı 90 kişiye yakın olup, onlarca doktor, eczacı ve diğer uzmanlardan (farmakolog/toksikolog, biyoistatistik uzmanı vb.) oluşan geniş bir kadro olduğu gözardı edilmemelidir.

Tüm bu detaylı ve zahmetli süreçlerin tamamlanmasının ardından dahi kanıt oluşturmak açısından veya eksik olabileceği düşünülen bilgilerin edinilmesi için Faz IV ismi altında çalışmaların yürütülmesi için baskı günümüzde artmaktadır. Bu çalışmalar genellikle ruhsat öncesi beyan edilen çalışmalar olmakla birlikte, ruhsat sonrası ortaya çıkan durumların araştırılması için de planlanabilir.

İlaç olma süreci içerisinde yapılan tüm bu çalışmalar, temel olarak ilaçların etkililiğini ve güvenliliğini ortaya koymayı amaçlamakla beraber günümüzde güvenlilik anlamında yeterli görülmemektedir. Bu bağlamda günümüzde önemi gittikçe artan “Farmakovijilans” sistemi, ilacın kullanımda kaldığı tüm süre boyunca izlem yapılmasını sağlamaktadır. Temel mantık ilacın kullanılması durumunda ortaya çıkabilecek risklerin ve bu risklere karşı alınabilecek önlemler konusunda bilginin toplanması, ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve ilaçların daha güvenli kullanılabilmesi ile ilgili yöntemlerin ve bilgilerin ilaç kullanımı ile ilgili tüm paydaşlara (hekim, eczacı, hasta) aktarılmasıdır. Bu sistemin gerekliliği birçok yönüyle tartışılabilir. Ancak gerekliliği ile ilgili temel argüman, ilaç olabilmekle ilgili yapılan çalışmalarda aşağıda sıralanan durumlar nedeniyle, çalışmalar sonucu elde edilen bilgilerin tüm popülasyona uyarlanamayacağı tezine dayanır:

- Seçilmiş hastalar (keskin dahil etme dışlama kriterleri olan hastalar)
- Düşük hasta sayısı (yalnız etkililiği kanıtlayacak düzeyde)
- Kısa tedavi süresi (“*surrogate*” sonlanım noktaları)
- Monoterapi (etkileşen ilaçlar?)
- Standart diyet (vejeteryan, farklı beslenme alışkanlıkları)
- Yakın ve sık aralarla hasta izlemi
- Farmakogenetik faktörler

Farmakovijilans, ilaç geliştirilmesi ile ilgili prelinik ve klinik çalışmalar dışında, ilaç güvenliliğini ilgilendirecek her türlü veriyi toplamayı ve değerlendirmeyi amaç edinir.

Sonuç olarak; tüm bu sıralanan uygulamalar modern çağda ilaç olarak nitelendirilen ve doğal, sentetik veya biyoteknolojik yöntemler ile elde edilen tüm ürünler için geçerlidir. Bu konuda en güncel ve 2011 yılında yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik içindeki ilaç tanımına bakmakta yarar vardır: “İlaç/beşeri tıbbi ürün: *Hastalığı önlemek, teşhis etmek ve/veya tedavi etmek, fizyolojik bir fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla insana uygulanan doğal, sentetik veya biyoteknoloji kaynaklı etkin maddeyi veya maddeler kombinasyonunu tanımlar.*” Bu ifadeden de anlaşılacağı üzere ilacın doğal veya sentetik kökenli olması, ilaç olması açısından bir farklılık oluşturmaz. T.C. Sağlık Bakanlığı ve uluslararası düzenlemeler, ilacın doğal veya sentetik kökeni ile ilacın etkililiği veya güvenliliği arasında herhangi bir ilişki kurmamaktadır. Oysa günümüzde, kimi zaman konunun uzmanları tarafından dahi bu sorun gündeme getirilmekte ve sağlık çalışanlarını olmasa da, halkı ve özellikle hastaları olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Farmakoloji disiplini açısından, tarihsel gelişim, tüm bu ayrıntılı düzenlemeler ve disiplin içi bilgi donanımı böyle ayırımların yapılmasını akla dahi getirmezken, doğal ürün adı altında, ilaç olma niteliğini almamış ve ne olduğu tam anlaşılmayan ticari ürünlerin pazarlanması sürecinde bu durum, ne yazık ki sıklıkla gündeme getirilmektedir.

Konunun uzmanları açısından neredeyse yazılı insan tarihi ile yaşıt morfin veya günümüzde halen kullanılmakta olan aspirin, digoksin veya kolşisin gibi sayısız doğal kaynaklardan elde edilen ve dört dörtlük ilaçların olduğunun hatırlatılması yeterli olmakla birlikte, konunun uzmanı olmayan kişilere biraz detay vermekte yarar olabilir.

Tarihsel gelişim içerisinde, ilaç birçok kaynaktan elde edilmiş ve halen aynı kaynaklardan gelişen yöntemler kullanılarak elde edilmeye devam etmektedir. İlaçlar; başta bitkiler olmak üzere; mikroorganizmalar, hayvanlar veya insanların kendilerinden doğal olarak elde edilebildiği gibi, bu ürünlerin işlenmesi ile semi-sentetik veya tamamen sentetik olarak da elde edilebilmektedir. İlaç üretimi sırasında bunun önemi; ilaçların en kolay, en ucuz, en verimli biçimde elde edilmesi ile ilaç endüstrisine yatırım yapan firmaların üretim maliyetlerini belirleyen unsurlar olması olarak verilebilir.

Farmakoloji disiplini açısından en öncelikli konular, üretim kaynağından bağımsız olarak ilaç adını alabilmesi için, ilaçta var olması gereken temel niteliklerdir. Bu nitelikleri belirleyen sorular, bu ilacın hangi durumlarda, ne süreyle, hangi dozda ve nasıl uygulanacağıdır? Yani farmakoloji terminolojisi ile ilacın endikasyonu ve pozolojisi nedir? Bunlar bir kimyasalın ilaç olabilmesi için en önemli adımlar olmakla birlikte, günümüzde bu haliyle hiçbir ülke regülasyonunda ilaç olabilmesi için yeterli görülmemektedir. Bunun

dışında yanıtlanması gereken başka temel sorular bulunmaktadır. Örneğin, hastanın özellikleri nedeniyle ilacın kullanım alanı ve özellikleri değişmekte midir? Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir mi? Aynı etki, çocuklar veya 65 yaş üstü hasta grubunda da geçerli midir? Bu tür yapısal, fizyolojik veya patolojik farklılıklarda (yaş, cinsiyet, hastalıklar, organ yetmezlikleri) doz veya genel anlatımıyla pozolojide bir ayarlama gerekli midir? Gebe annenin alması halinde fetus üzerinde zararlı bir etki oluşturur mu? Buna benzer sorular ilk anda akla gelen ve bir ilaç için öncelikli olarak yanıtlanması gereken sorulardır.

Bir diğer soru; ilacın kesinlikle kullanılmaması gereken (kontrendikasyonlar) durumları var mıdır? Özel önlemlerin alınması gereken hastalık/sağlık durumlarının tedaviye etkileri ve gerekli önlemlerin özellikleri nelerdir? Bu tür hastalık/sağlık durumlarında beslenme için alınan yiyecekler veya eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar ile etkileşimleri söz konusu mudur? Etkileşim varsa, nasıl önlem alınır? İlaç aç mı alınmalıdır, yoksa tok mu? Buraya kadar sıralanan ve ilaç hakkındaki özellikleri ortaya koyan sorular ve yanıtlar, ilaçlar açısından olmazsa olmazlardır. İncelendiğinde ilaç ile ilgili bilgi kaynağı olan “Kısa Ürün Bilgisi” veya “Kullanma Talimatı” (eski adıyla prospektüs) içerisinde bulunduğu görülecektir.

Farmakoloji açısından ilacın etkililiği önemli bir bölüm ise de, bir diğer ve en az onun kadar önemli olan başka bir yönü de ilacın güvenliliğidir. Prensip olarak kimyasal bir madde, yine hangi yöntemle elde edilirse edilsin, bir biyolojik yanıt ortaya çıkarıyorsa, bunun abartılı şekli dahil olmak üzere başka sistemlerin de etkilenebileceği baştan kabul edilir. Su zehirlenmesi veya çilek alerjisi verilebilecek en basit örneklerdir. Başka bir anlatımla “bir ilacın yan/advers etkisi yoksa, etkisi de yoktur” şeklinde de ifade edilebilir. Bu bilinçle ilacın etkisi yanında ortaya çıkardığı risk, yani güvenlilik profili, ilaç dünyası için önemli bir sorun olup bu yönde alınabilecek önlemler ve olası alternatifler bitmeksizin araştırılmaktadır. İlaç güvenliliği ile ilgili sorular her ne kadar olmazsa olmaz koşullardan olsa da ne yazık ki, kimyasalların “ilaç” özelliğini almadan önce tüm ayrıntıları ile ortaya konması, gerçek hayatta mümkün olamamaktadır. Bu nedenle ilaç adını almadan önce mümkün olduğunca detaylı çalışmalar (bakınız: yukarıda prelinik ve klinik ilaç araştırmaları) yapılmakta ve sonrasında da yakından izlenmeye devam etmektedir (farmakovijilans).

İlaç geliştirilmesi ve ilaç kullanımını belirleyen en önemli konu, diğer tüm tıbbi uygulamalarda olduğu gibi kanıta dayanmasıdır. Kanıt söz konusu olduğunda ise kanıtın gücü ve kaynağı sorgulanır. Bu bağlamda ilaç için ortaya konan kanıtların üretici firma destekli olan çalışmalara dayanması da eleştirilere neden olmaktadır. Bu konu, bilinçli veya bilinçsiz

bir şekilde yanlış aktarılabilmektedir. İlaç geliştirilmesi ve üretimi, hemen tüm dünyada yalnız ilaç sanayi tarafından yapılmaktadır. Yatırımı yapan ve ilaç olabilmek için geçirilen bu süreçteki çalışmaları destekleyen başka bir kuruluşun olmasını beklemek gerçekçi değildir. Bu anlamda çalışmaların kim tarafından yapıldığı değil, yayınlanıp yayınlanmadığı çok daha önemlidir. Bilimsel metodolojinin uygulandığı ve çalışma öncesinden başlayarak kayıt sistemlerine (ör. www.clinicaltrial.gov vb.) tüm metodolojisi açıkça verildikten sonra ve ilgili hakemlerin değerlendirmesinden geçmiş olan tüm bu yayınlar, somut olarak eleştiriye açık bir biçimde bilim dünyasındaki yerini almıştır. Eleştiri getirmek isteyen ve konunun uzmanı olan kişilerin her zaman aynı bilimsel platformda eleştiri haklarının olduğunu hatırlatmak yerinde olacaktır.

Sonuç olarak, bitkilerden başlayarak gelişen “modern ilaç” kavramı ne yazık ki bilinçli veya bilinçsiz bir biçimde “sentetik” kavramı çerçevesinde kötüye kullanılabilir. Aslında, doğal/sentetik ayırımı, gerçekte var olmayan ve “sentetik” olarak üretilen bir yanılgıdır. İlaçlar hakkında kavram kargaşasının önüne geçmek için bu durumun özellikle konunun uzmanları tarafından işlenmesi ve aktarılması, konunun uzmanı olmayan kesimlerin yanıltılabilmesinin önlenmesi açısından önemli bir halk sağlığı hizmeti olarak görülebilir.