

Nadir Hastalıklarda Klinik Araştırmalar: Fırsatlar ve Engeller

Clinical Trials in Rare Diseases: Opportunities and Obstacles

 İlhan SATMAN^{a,b}

^aTürkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı
(TÜSEB)-Türkiye Halk Sağlığı ve
Kronik Hastalıklar Enstitüsü,
İstanbul, TÜRKİYE
^bİstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD,
İstanbul, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/Correspondence:
İlhan SATMAN
Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı
(TÜSEB)-Türkiye Halk Sağlığı ve
Kronik Hastalıklar Enstitüsü,
İstanbul, TÜRKİYE
satmandiabet@gmail.com

ÖZET Bir ajanın insanlarda kullanılmak üzere bir ilaç olarak geliştirilmesi uzun süren, maliyetli ve çok fazlî bir dizi araştırmayı gerektirir. Bu nedenle ilaç endüstrisi nadir hastalıklarda yeni ilaçların geliştirilmesine yeterince yatırım yapamamaktadır. Nadir hastalığı olan hastalar klinik araştırmaları önemli bir araç olarak görmekte ve aktif ilaç kolunda olmayı arzu etmektedir. Nadir hastalıkların bir kısmı hayatı tehdit edici olduğundan faz çalışmalarını yapmak her zaman mümkün değildir. Bu hastalıkların heterojen klinik tablolar göstermesi de tedavi başarısının önünde önemli bir engeldir. Randomize-kontrollü araştırmalarda altın-standart olarak görülse de karşılaştırılacak yeterli ilaç, kantitatif değerlendirme için araçlar veya çalışmaya dahil edilecek yeterli sayıda hasta bulunamayabilir. Çözüm olarak ilaç firmaları ilaçlarını nadir hastalıklar için yeniden konumlandırabilir. Düzenleyiciler, faz çalışmalarını ve katılımcı sayısını sınırlandırarak ilaca bağlı yan etkilerin ve komplikasyonların izlenmesini pazarlama sonrasına kaydırmaya karar verebilir. Çok merkezli çalışmalar, modern çalışma tasarımları, hasta dernekleri gibi paydaşlarla işbirliği ve konu ile ilgilenen genç araştırmacıların eğitimi ile çözüm sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Nadir hastalıklar; konu olarak klinik çalışmalar; yetim ilaç üretimi; ilacın yeniden konumlandırılması

ABSTRACT Development of a drug for use in humans requires a long-lasting and costly multi-phase trials. Pharmaceutical industry is, therefore, reluctant to invest in new drugs in rare diseases. Participation in clinical trials is seen as an important tool by rare disease patients, and they wish to be in the active-drug arm. As some rare diseases life-threatening, it is not always possible to conduct phase studies. Heterogeneous clinical spectrum is an obstacle to treatment success. Although randomized controlled trials are considered gold-standard, there may not be drugs to compare, precise tools for evaluation, or patients to be included in the study. Pharmaceutical companies can repurpose their medicines for rare diseases. Regulators may limit the number of participants and clinical phases, shift the monitoring of side effects and complications to the post-marketing phase. Solving these obstacles may be possible through multi-center trials, modern designs, cooperation with patient associations, and training of young researchers.

Keywords: Rare diseases; clinical trials as topic; orphan drug production; drug repositioning

Avrupa Birliği (AB) tanımına göre; sıklığı 5/10.000 (1/2.000)'den az olan hastalıklar 'nadir hastalık' olarak kabul edilmekte olup dünya genelinde 6000-8000 nadir hastalık mevcuttur. Bu hastalıkların %70'ten fazlası genetik kaynaklı, %70'i çocukluk çağı başlangıçlı ve %85'inin sıklığı 85'inin sıklığı 1/100.000 ile 1/1.000.000 arasındadır.^{1,2} Dünya genelinde 300 milyon Türkiye'de ise 2,9-4,8 milyon kişinin nadir bir hastalığı olduğu tahmin edilmektedir.³ Nadir hastalıklardan sadece %5'inin tedavisi vardır.⁴

Yaşamı tehdit eden ve engellilik yaratan nadir hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavisinde kullanılan beşeri tıbbi ürünler 'yetim'dir; çünkü mevcut pazar koşullarında farmasötik endüstri, az sayıda hastayı ilgilendiren hastalıklarda ilaç geliştirilmesi için yeterli ilgiyi gösterememektedir.⁵ Bununla beraber, fonlayıcı kurumlar ilaç firmalarına Araştırma-Geliştirme (Ar-Ge) için teşvikler sağlamaktadır. Nadir hastalıklara yönelik

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Satman İ. Nadir hastalıklarda klinik araştırmalar: Fırsatlar ve engeller. Özbek U, editör. Nadir Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.7-14.

yeni tedavilerin artması araştırmacılar, klinisyenler ve elbette hastalar ve hasta yakınları açısından yaşam süresini uzatabilecek ve yaşam kalitesi ile ilgili sıkıntıları azaltabilecek seçenekler sunmaktadır.

Randomize kontrollü klinik araştırmalar bir ilacın ya da ürünün etkililiğinin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Seçim yanlılığını en aza indirdiği, bilinen ve bilinmeyen karıştırıcıları çalışma grupları arasında dağıttığı, ayrıca randomizasyon ve körleme birlikte kullanıldığından sonuçların değerlendirilmesinde araştırmacı ve katılımcı önyargısını sınırladığı için bu araştırma tipinin kanıt derecesi yüksektir. Bu klasik klinik araştırma tasarımının nadir hastalıklarda küçük tedavi etkilerini tespit etmek için kullanılması maliyetli ve zaman alıcı olması, ayrıca çok sayıda katılımcı gerektirmesi nedeniyle çoğu kez mümkün olamamaktadır.⁶

Diğer taraftan ülkemizde akraba evliliklerinin yaygınlığı nedeniyle zengin bir spektre sahip olmamız fırsat olarak görülmelidir.³ Nadir hastalığı olan bireylerin yeni ilaçlara erişimi kısıtlı olduğundan, hasta (ve yakınları) açısından klinik araştırmaya katılım, ilaca erişim sağlayacak önemli bir araç olarak görülmektedir. Bununla beraber, plasebo koluna dahil olma ihtimali hastaların klinik araştırmalara mesafeli olmasına yol açmaktadır.

Son zamanlarda düzenleyici kurumların özellikle nadir hastalıklara ve hayat kurtarıcı ilaçlara bakış açısı değişmiş ve bu ilaçların onayı için faz çalışmalarının birleştirilmesi, tarihsel kontrollerden yararlanılması, faz çalışmalarının kısaltılması, hasta sayısının azaltılması, çapraz araştırma tasarımı ve nihayet ruhsat için değerlendirme süreçlerinin kısaltılması gibi kolaylıklar gündeme gelmiştir.⁷ Ayrıca bazı nadir hastalıklarda ilgili hasta dernekleri veya hasta savunucuları aracılığı ile ulaşılan hasta kayıtları, klinik araştırmalara hasta alımını kolaylaştırmıştır.⁸ Diğer taraftan nadir hastalık kayıtlarının iyileştirilmesi gereken çeşitli sınırlılıkları vardır. Bunlar; 1-standardizasyon ve veri karşılaştırılabilirliğini geliştirmek, 2-mevcut nadir hastalık kayıt platformları arasında iş birliğini sağlamak, 3-eksik veri miktarını sınırlamak ve 4-veri kalitesini artırmaktır.⁹

Bu makalede klinik araştırmalar hakkında kısa bir bilgi verildikten sonra, nadir hastalıklara yönelik klinik araştırmalardaki fırsatlar ve bu çalışmaların yapılması ve değerlendirilmesinin önündeki önemli engeller ele alınacak ve çözüm yolları sunulacaktır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR

Klinik araştırmalar hastalık riski taşıyan bireyleri belirlemek amacıyla tarama yapmayı, uygun müdahalelerle has-

talıkları önlemeyi, tanı koymayı ve en önemlisi, hastalıkların tedavisi için yeni ilaç ve yöntemlerin geliştirilmesini amaçlayan önemli araçlardır. Düzenleyici kurumlar [ülkemizde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu-TİTCK, Avrupa Birliği-AB'de Avrupa İlaç Kurumu (European Medicine Agency-EMA), Amerika Birleşik Devletleri-ABD'de Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration-FDA)], bu araştırmalardan elde edilen kanıtları değerlendirerek ürünün ya da müdahalenin insanlarda uygulanmasına onay verip vermeyeceğine karar verir. Klinik araştırmalarda yardımcı personel istihdamı ve eğitimi çok önemlidir.¹⁰

Klinik araştırma tipleri ve fazları: Klinik araştırmaların başlıca yedi tipi vardır. Bunlar; önleme, tarama, tanısal, tedavi (müdahale), genetik, yaşam kalitesi ve epidemiyolojik çalışmalardır.

Günümüzde tedavi amaçlı klinik araştırmalar yeni geliştirilen bir ilaç ya da müdahale yönteminin insanlarda güvenlilik ve etkililik açısından değerlendirilmesine kanıt sunmak için yapılmaktadır. İlaç araştırmaları küçük gruplar ve odaklanmış hedeflerden başlayarak ilacın güvenli ve etkili olup olmadığını belirlemenin yanı sıra iyi klinik uygulamalar hakkında yararlı bilgiler toplamayı amaçlayan büyük çalışmalara kadar geniş bir araştırma spektrumunu kapsar.¹¹ İlaç geliştirme amaçlı klinik faz araştırmaları dört aşamadan oluşur.

Faz 1 araştırmalar: Araştırma ürününün prelinik laboratuvar testlerinin tamamlanmasından sonra, az sayıda katılımcı ile ilacın genel güvenliğini değerlendirmek ve ilacın en güvenli dozunu belirlemek için yapılır. Katılımcılar genelde sağlıklı insanlar, bazen de terminal kanser hastalarıdır.

Faz 2 araştırmalar: Bu aşamada deneysel ilaç güvenlilik ve etkililik açısından daha büyük bir grupta (genelde birkaç yüz katılımcıda) test edilir. Elde edilen sonuçlar ile; yeni ilacın, aynı hastalığı tedavi etmek için kullanılmakta olan bir ilaca yakın seviyede (non-inferior) veya daha fazla yararlı (superior) olup olmadığına yanıt aranır.

Faz 3 araştırmalar: Bu fazda, araştırılan deneysel ilaç daha geniş hasta gruplarında kullanılır. Bu araştırmalar ilacın etkililiğini doğrulamak, yan etkileri izlemek, yaygın olarak kullanılan diğer ilaçlar ya da plasebo ile karşılaştırmak ve ilacın güvenli olup olmadığını belirlemek için kanıt sağlar.

Faz 4 araştırmalar: Bu aşama ilacın yararlı olduğu kanıtlanıp düzenleyici kurum tarafından insanlarda kullanılmasına onay verilmesinin ardından, pazarlama sonra-

sında gerçekleşir. Post-marketing çalışmalar ilacın uzun vadeli risklerini ve yararlarını değerlendirmeyi hedefler. Bu aşamada yan etkiler, diğer ilaçlarla etkileşimler ve ilaç daha yaygın olarak kullanıldığında, ne kadar başarılı olacağı hakkında daha fazla bilgi toplanır.

NADİR HASTALIKLARDA KLİNİK ARAŞTIRMALAR

Klinik araştırmalar nadir hastalıklar için de yadsınmaz bir ihtiyaçtır. Zira binlerce farklı nadir hastalık tanımlanmasına ve bunların pek çoğu yaşamı tehdit edici boyutta olmasına rağmen, çok azının onaylanmış tedavisi vardır. Bununla beraber nadir hastalıklar ile ilgili ilaç müdahale çalışmaları, araştırma tasarımı (özellikle körleştirme ve randomizasyon) ve hasta alımı açısından nadir olmayan hastalıklardan dikkate değer farklılıklar gösterir. Bir grup araştırmacı ABD'nin "www.clinicaltrials.gov" veri tabanında kayıtlı nadir ve nadir olmayan hastalıklarla ilgili çalışmaları karşılaştırmıştır.¹² Buna göre; 24.088 müdahale çalışmasının %11,5'i nadir hastalık çalışmalarıdır. Genel olarak nadir hastalık çalışmalarına daha az katılımcı dahil edilmektedir, bu çalışmalar sıklıkla tek kollu, randomize olmayan veya açık etiketli olarak tasarlanmıştır. Ek olarak nadir hastalık çalışmaları beklendiğinden daha erken dönemde sonlandırılmaktadır.¹² Benzer şekilde, onkoloji ile ilgili nadir ve nadir olmayan hastalıklara yönelik klinik araştırmalarda hasta alımı, randomizasyon, körleştirme, karşılaştırma grupları ve birincil sonlanımlar açısından farklılıklar olduğu bildirilmiştir.¹³ Buna karşılık, literatürde nadir ve nadir olmayan hastalıkların klinik araştırmaları arasında önemli farklılıklar bulunmadığını saptayan analizler de vardır. Bir çalışmada onkoloji dışı nadir ve nadir olmayan hastalıklarla ilgili klinik araştırmalar arasında körleştirme dışında önemli bir farklılık olmadığı saptanmıştır.¹⁴ Aynı şekilde, diğer bir çalışmada EMA tarafından onaylanmış yetim tıbbi ürünler ile yetim olmayan ürünler arasında randomizasyon ve plasebo kontrolü açısından önemli bir fark bulunmamıştır.¹⁵

Araştırma tasarımı: Klinik araştırmalar, hastalıkların nadir olup olmadığına bakılmaksızın mümkün olan en yüksek standartlarda yapılmalıdır. Birçok nadir hastalığın doğal seyri heterojendir ve nadir hastalıktan etkilenen hasta grubu küçüktür. Bu nedenle araştırma sonuçlarını yorumlayabilmek için takip çalışmalarının yapılması önerilmektedir. Nadir hastalık klinik araştırmalarını tasarım, maliyet-etkinlik, değer bazlı yaklaşım, sağlık teknolojisi boyutu ve geri-ödeme açısından değerlendirmek için uygun ölçütlerin geliştirilmesi gerekir. Öte yandan bazı nadir has-

talıklarda yeni ilaçların artmasına paralel olarak tedavinin sağlık bütçesine etkileri dikkate alınmalıdır.²

Nadir hastalıklarda klinik ilaç araştırmalarında, hasta grubu genelde küçük olduğundan örneklem büyüklüğünün hesaplanması için güç analizi yapılması mümkün olmayabilir. Buna rağmen FDA'nın taslak kılavuzunda, nadir hastalıklarda da, yaygın görülen hastalıklar için belirlenmiş standartların uygulanacağı vurgulanmaktadır. Bu duruma alternatif olarak hassas analiz, tekrarlanabilirlik analizi veya belirli bir istatistiksel güç elde etmeye dayalı olasılık izleme yaklaşımı ile örnek boyutunun hesaplanması ve gereklendirilmesi önerilmektedir.¹⁶

Bu hastalıklarda daha az sayıda katılımcı ile yüksek standartta klinik araştırma yapılması zorunluluğu, uygulamada bir nevi ikilem yaratmaktadır. Bu nedenle nadir hastalık ilaç araştırmalarında güvenilirlik ve etkililik kanıtları ile düzenleyici otoriteden onay alınabilmesi için yenilikçi tasarımların ve istatistiksel yöntemlerin kullanılması önem arz etmektedir. Bu bağlamda çapraz, 'n-of-1' (tek vakalı tekrarlı), uyarlanabilir veya kesintisiz araştırma tasarımlarından birinin uygulanması; tarihsel kontrollerin kullanılması ve erken çapraz değişime izin verilmesi tercih edilebilir.^{1,7,17,18} Nadir hastalıklarda ilaç geliştirme sürecini hızlandırmak için dahil edilme kriterlerinin genişletilmesi ve randomize geri çekme gibi alternatif klinik araştırma tasarımları, master protokollü tasarım veya Bayesian tasarım gibi çeşitli yenilikçi tasarımlar geliştirilmektedir.^{1,17,19-22} Bu yaklaşımlar çalışmaya başlamadan önce araştırma tasarımına uygun istatistiksel yöntemlerin belirlenmesi, örneklem büyüklüğünün hesaplanması ve çalışma sonuçlarının analiz edilmesi için çalışma ekibinde bir istatistik uzmanının yer almasını zorunlu kılar.

Nadir hastalıklarda klinik ilaç araştırmalarında hasta topluluğunun küçük olması nedeniyle, belirli bir yaş grubunun (ör. yetişkinler) klinik sonuçları, aynı nadir hastalığı olan farklı bir hasta grubuna (ör. pediyatrik veya yaşlı grupları) genelleştirilebilir. Bu yaklaşım, genelleştirme yapılması düşünülen hasta grubu ile farklı hasta grubu arasındaki duyarlılık indeksinin hesaplanması ile değerlendirilir.²³ Genelleştirme olasılığının derecesi, araştırma sonuçlarının farklı hasta (ör. pediyatrik veya yaşlı) grubunda güvenilirlik ve etkililik yönünden kanıt sağlayıp sağlamadığını değerlendirmek için kullanılabilir.

Nadir hastalıklarda yenilikçi ve karmaşık araştırma tasarımları uygulamada yararlı olsa da operasyonel ön yargı yaratacağı için hata yapma olasılığını artırabilir. Bu sebeple yenilikçi araştırma tasarımı kullanıldığında araştırmanın kalitesi, geçerliliği ve bütünlüğünün korunması önemlidir.

FIRSATLAR VE ENGELLER

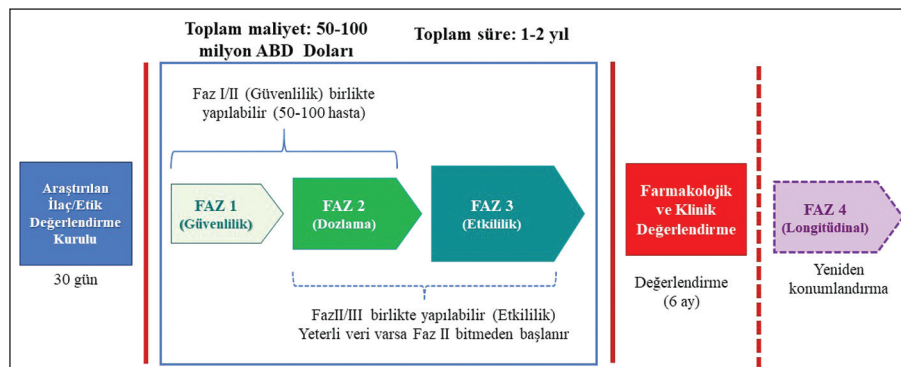
Nadir hastalıklar ve yetim ilaçlar için oluşturulmuş uluslararası bilgi ve veri platformu ‘Orphanet’ veri tabanında kayıtlı binlerce nadir hastalık bulunmasına rağmen, yalnızca %5’inin düzenleyici kurumlar tarafından onaylanmış bir tedavisi vardır.⁴ Halbuki nadir hastalıkların pek çoğu yaşamı tehdit edici boyutta olduklarından yeni ilaçların bulunmasına şiddetle ihtiyaç vardır. Bu durumda onaylanmış ya da henüz araştırma aşamasında olan bazı ilaçların nadir bir hastalık için yeniden konumlandırılması söz konusu olabilir. Böylece nadir hastalığı olan bireylerin karşılanamamış tedavi ihtiyacının çözümü için alternatif bir fırsat yaratılabilir. İlacın farklı bir hastalıkta kullanılması, o endikasyon için yeni bir ilacın geliştirilmesine göre daha az riskli, daha düşük maliyetli ve daha kısa zaman gerektirmesi nedeniyle bazı avantajlar sağlar. Ancak bir ilacın yeniden konumlandırılmasında her zaman başarıyı yakalamak mümkün olmayabilir.²⁴ Yeniden konumlandırılan ilaç klinik araştırmalarda yarar-zarar dengesini sağlamada başarısız kalabilir. Ek olarak yeniden konumlandırmaya karşı bazı yasal ve düzenleyici engeller bulunabilir. Bu konuların analiz edilmesinin ardından ilacın nadir hastalık için yeniden konumlandırılması süreci başlatılmalıdır.²⁴ ‘Ülkemizde Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik’ ile belirlendiği şekilde, tedavisi henüz yeterince bilinmeyen ve üzerinde klinik araştırma yapılması elzem olan nadir bir hastalığa özgü yetim ilaç geliştirilmesini hedefleyen araştırmalarda, başvurunun doğrudan Sağlık Bakanlığı’nın ilgili kuruluşu olan TİTCK’ye yapılması gerekmektedir.²⁵

AB ve ABD’de yetim ilaçların geliştirilmesi konusunda düzenleyici politikalar iyi tanımlanmış olsa da, ülkemiz de dahil olmak üzere pek çok ülkede nadir hastalıklarda ülkeye spesifik politikalar belirlenmemiştir. Bu sebeple birçok hasta, yeni keşfedilmiş ilaçlar kendi ül-

kesinde geç ruhsatlandığı için cepten ödeme yapmak zorunda kalmaktadır. Diğer taraftan yenilikçi ilaçların geliştirilmesi uzun zaman alan, oldukça maliyetli süreçlerdir. Laboratuvarlarda etkili oldukları gösterilmiş maddelerin sadece %10’u ilaç olarak üretilip onaya sunulabilmektedir. Yetim ilaç geliştirilmesi için en az üç yıllık süreçte 50-100 milyon dolarlık bir bütçe ayrılması gerekmektedir (Şekil 1). Bu nedenle FDA başta olmak üzere birçok ülkede düzenleyici kurumlar, yeni geliştirilen ilaçlar ve özellikle hayat kurtarıcı tedaviler için hızlandırılmış bir değerlendirme süreci uygulamaya başlamışlardır.^{26,27} Örneğin ABD, Japonya ve Hindistan başta olmak üzere birçok ülkede son yıllarda ‘Koşullu Erken Onay Sistemi’ kapsamında bir dizi ilaç onaylanmıştır. Bu kapsamda ürünün faz 2 bulguları temel alınmakta, ilaç (ürün) ile ilgili yan etkiler ve komplikasyonların izlenmesi ilacın pazara verilmesinden sonraki döneme bırakılmaktadır.^{26,28,29}

Türkiye, farklı etnisiteleri de barındıran 84 milyonu aşan nüfusu ve yüksek orandaki akraba evlilikleri nedeniyle nadir hastalıkların görülme sıklığı ve çeşitliliği bakımından zengindir. Ayrıca Uluslararası Hastalık Kodlama (International Coding of Disease: ICD) sisteminin uzun zamandır yaygın olarak kullanılması ve özellikle tıbbi genetik ve metabolizma uzmanlarının hasta dernekleri ile iş birliği yaparak yürüttükleri farkındalık çalışmaları sayesinde nadir hastalık çeşitliliğinin bilinmesi de ek bir avantaj sağlamaktadır. Bu durum ülkemizde klinik araştırmaların yapılması için bir fırsat yaratabilir.

Nadir hastalığı olan bireylerin yeni ilaçlara erişimi kısıtlı olduğundan, hasta (ve ailesi) açısından klinik araştırmaya katılım, ilaca erişimi sağlayacak önemli bir araç olarak görülmektedir. Şüphesiz hasta ve ailesi aktif ilaç koluna dahil edilmeyi ister. İlaç şirketleri körlemenin zorunlu olduğu plasebo kontrollü çalışmalarda, çalışma sonuçları



ŞEKİL 1: Yetim ilaç geliştirilmesinde düzenleyici süreçler (‘Cheng A, et al. Challenges in orphan drug development and regulatory policy in China. Orphanet J Rare Dis. 2017;12:13’den uyarlanmıştır).

açıklandıktan sonra plasebo kolunda olduğu anlaşılan hastalara da aktif tedavi olanağı sunabilirse, hastaların klinik araştırmalara mesafeli olmasının önüne geçilebilir. Özellikle yaşam kurtarıcı yetim ilaç adaylarının etkililiğini araştıran klinik araştırmalarda mümkün olabildiğince daha çok sayıda hastanın yararlanması için aktif ve plasebo ilaç randomizasyonu 3/1, hatta 4/1 oranında yapılabilmektedir.³⁰

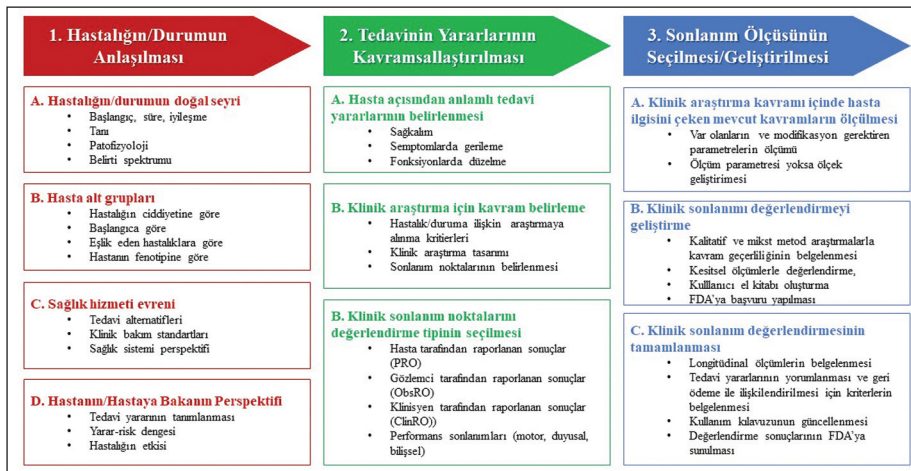
Pek çok nadir hastalıkta prognozu değiştirecek tedaviler mevcut değildir. İlaç mevcut olsa da ilacın tedariki ile ilgili sorunlar vardır. Hastalığın patofizyolojisinin tam olarak anlaşılamamış olması ve tedavi ile ilgili kısıtlılıklar, tedavi başarısının önünde engel oluşturur. Örneğin hastalığın doğal seyri hakkında yeterince bilgi olmadığı için çalışma tasarımı yapılması güçtür, randomize-kontrollü klinik araştırma tasarımında karşılaştırma yapılacak alternatif ilaç bulunmayabilir, hastalığı kantitatif değerlendirmek için duyarlı araçlar olmayabilir, klinik çalışmaya yeterli fon bulunamayabilir ve nihayet hastalığın doğası gereği çalışmaya dahil edilecek yeterli sayıda hasta bulunmayabilir.³¹ Hastalığın heterojenitesi ve hasta sayısındaki kısıtlılığı aşmak için çok uluslu ve çok merkezli klinik araştırmalar tercih edilmektedir. Bu durumda ülkelerin farklı regülasyonları ek sorunlara yol açmakta ve çalışma materyalinin çeşitli dillerde oluşturulması maliyeti artırmaktadır.³² Diğer taraftan çok merkezli çalışmalarda yerel etik kurulların çalışmayı farklı değerlendirmesi de söz konusu olabilir. Konuya merkezi etik kurul değerlendirmesi ile çözüm bulunmuş hatta daha da ileri gidilerek AB içinde yapılacak çok uluslu ve çok merkezli çalışmalarda çalışma koordinatörünün mensup olduğu ülkeden alınan merkezi etik kurul onayı, diğer üye ülkelere katılan merkezler için de geçerli sayılmıştır.^{25,33,34}

Öte yandan tedavinin yararlarının anlaşılmasında hastanın öneminin fark edilmesi, klinik ve tıbbi hizmet kapsamının genişletilmesini sağlamıştır. Geçmişte nadir hastalıklar ile ilgili klinik araştırmalarda hastanın bakış açısı nadiren sorgulanmıştır. Hasta perspektifinin değerlendirilmesinde geçerli ölçeklerin mevcut olmaması, ayrıca ölçeklerin geliştirilmesi ve uyarlanmasındaki zorluklar nadir hastalıklarda tedavinin etkinliğini ölçmeyi güçleştirse de hasta merkezli yaklaşımı geliştirme çabaları sürmektedir.³¹

Sağlık Ekonomileri ve Araştırma Sonuçları Profesyonel Derneği (The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research: ISPOR)'nin 'Çalışma Sonuçlarının Yeni ve İyi Uygulamalar Araştırma Grubu' tarafından hazırlanan raporda, nadir hastalık araştırmalarında klinik sonuçlarının değerlendirilmesinde karşılaşılan zorluklar ve bu zorlukları aşmaya yönelik bazı çözümler sunulmuştur.² FDA'nın 'Klinik Araştırmalarda Hasta Odaklı Sonuç Ölçümü Yol Haritası'nı esas alan rapor, üç bölümden oluşmaktadır.³⁵ Bunlar; 1-Hastalığın veya Durumun Anlaşılması, 2-Tedaviden Yararlanma Kavramı ve 3-Sonlanım Ölçütünün Seçilmesi ve Geliştirilmesini kapsamaktadır (Şekil 2). Bu gibi iyi uygulamalar, tedavinin yararları konusunda hastaların görüşlerini anlamamızı kolaylaştıracak sağlam, pragmatik ve yaratıcı çözümler geliştirilmesini ve nadir hastalıklarda klinik araştırma sayısının artmasını sağlayacaktır.

NADİR HASTALIKLARDA KLİNİK ARAŞTIRMA DESTEKLERİ

Ticari nitelikte ilaç ve tıbbi cihaz geliştirme araştırmalarının dışında, ticari olmayan klinik araştırmalar da bulunmaktadır. Bu durumda klinik araştırmanın destekleyicisi ve araş-



ŞEKİL 2: Klinik araştırmalarda hasta odaklı sonuç ölçümü için yol haritası ('U.S. FDA Center for Drug Evaluation and Research Office of New Drugs <http://www.fda.gov/Drugs>'den uyarlanmıştır).

tırmacıları sektörün katılımı olmaksızın araştırmayı yürütür. Girişimsel olmayan klinik araştırmalar (non-interventional), nadir hastalıkların tedavisine dönük çalışmalar, gözlemsel araştırmalar ve yetim ilaçların optimal kullanımına yönelik karşılaştırmalı etkinlik araştırmaları bu tür çalışmalardır. Bu araştırmalarda destekleyici genelde ulusal (üniversitelerin bilimsel araştırma fonları, kamu ve özel fonlama kuruluşları, bölgesel kalkınma ajansları, bilimsel dernekler, vb.) ve uluslararası (AB’de Avrupa Komisyonu-EC, ABD’de Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Health Institutes-NIH, vb.) araştırma kurumları ile araştırmacıların kendileridir.

Bu çerçevede ABD’de 1983 yılından bu yana yetim ilaçların geliştirilmesi için 700 hibe verilmiş ve 70’in üzerinde tıbbi ürünün pazara çıkması sağlanmıştır.³⁶ Uluslararası Nadir Hastalıklar Araştırma Konsorsiyumu (International Rare Diseases Research Consortium-IRDiRC), uluslararası işbirliğini teşvik etmeyi ve nadir hastalık araştırmalarını geliştirmeyi amaçlamaktadır. Konsorsiyumun en önemli hedefi, 1000 yeni ilaç ile bu alandaki açığı kapatmaya katkıda bulunmaktır.³⁷

Nadir hastalık klinik araştırmalarına sınırlı sayıda hasta dahil edildiği için istatistiksel analiz yapmak zordur. Bu sebeple AB 7. Çerçeve Programı kapsamında ‘Küçük Toplum Araştırmaları için Yenilikçi Metodoloji (InSPiRe) projesi fonlamıştır. 2017 yılında tamamlanan proje ile yeni bir istatistiksel metodoloji üzerinde çalışılmış; ek olarak erken evre klinik araştırma tasarımı, yetişkinlerden pediatrik çalışmalara ekstrapolasyon ve farmakokinetik ve farmakodinamik verilerden yararlanılması gibi yeni yaklaşımlar ve yazılımlar; ayrıca küçük örnekli klinik araştırma sonuçlarının analizi ve yorumlanması için meta-analiz yöntemleri geliştirilmiştir.²²

Türkiye’de ise Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı’nın ilgili kuruluşları olan Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) ile bölgesel kalkınma ajansları ve Sağlık Bakanlığı’nın ilgili kuruluşu olan Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) ülkemizde nadir hastalıklara yönelik Ar-Ge araştırmalarını fonlayan kuruluşlardır. TÜBİTAK, genelde temel araştırmalardan başlayarak prototip ürün geliştirme aşamasına kadar olan projeleri fonlamakta iken, TÜSEB ise daha ziyade prototip üründen başlayarak klinik araştırmaları ve nihai ürün geliştirmeye yönelik projeleri fonlamaktadır. TÜBİTAK yakın zamanda, nadir hastalıklar konusunda NIH ile ortak bir çağrı açmıştır. TÜSEB ise nadir hastalıklarda yeni ilaç ve tıbbi cihaz geliştirilmesi için klinik araştırmaları da kapsayan Ar-Ge ve iş birliği proje çağrılarını açmış ve gelen önerileri değerlendirmeye almıştır.

Avrupa Komisyonu yetim ilaçlar ile ilgili klinik araştırma teşvikleri vermektedir (EC E-Rare-3 2016 Programı).

Nadir hastalıklarda prelinik ve klinik araştırmalara, yeni tedavilerin geliştirilmesine veya var olan, etkisi kanıtlanmış ilaçların yeniden konumlandırılmasına yönelik çağrıya Türkiye ile birlikte 17 ülkeden 25 kurum katılmıştır. Ufuk AB (Horizon EU) Yeni Programında sağlık konusunda nadir hastalıklarla ilgili yenilikçi araştırmaların fonlanacağı duyurulmuştur.³⁸

Genetik tedaviler: Gen tedavisi alanında 1980’lerden beri giderek artan gelişmeler toplumda büyük beklentilere yol açmıştır. Ancak yüksek maliyetleri ve sınırlı hastada sağlayacakları yararlar göz önüne alındığında bu yenilikçi tedavileri gerçek hayatta her hastaya uygulamak olası görünmemektedir. Bununla beraber hastalıkları durdurmada ve hastalardaki fonksiyonel kısıtlamaları hafifletmekte yetersiz kalsa da hasta ve hasta yakınları (çoğu kez çocuk ve anne-babalar) bu konuda olumlu bir beklenti içinde tedavinin uygulanmasını istemektedir.³⁹ Buna karşılık toplumun tümüne sağlık hizmeti sağlamakla yükümlü otorite açısından, mevcut sınırlı miktardaki kaynaklar göz önüne alındığında, bu müdahalelerin maliyet-yarar ve yarar-zarar oranlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Gen tedavileri konusundaki bilgilerin artması için bu konudaki klinik araştırmalara destek sağlanmalıdır.

Teknolojinin yeri: Nadir hastalığı olan bireylerin geniş coğrafi dağılımı, nadir hastalıklara yönelik klinik araştırmaların yürütülmesini zorlaştırmaktadır. Yeni teknolojiler ve yöntemler, katılımcıların evlerinden araştırma merkezine çevrim içi bağlanmasını sağlayarak araştırmaya erişimi kolaylaştırabilir.¹⁹ Böylece klinik araştırmaya katılan hastaların geleneksel hastane ya da polikliniklerde görülmesi yerine TeleSağlık ve TeleTıp uygulamaları ile izlenmesi, verilerin dijital ortamda toplanması ve değer bazlı yaklaşım ile geri ödeme süreçlerinin başlatılması mümkün olabilir.^{40,41}

Teknolojinin ilerlemesi ile Ar-Ge süreçleri de desteklenmektedir. Gelecekte klinik araştırma süreçlerinin bilgisayar destekli sanal metabolizma uygulamaları ile kısılacağı ve klinik araştırmaların giderek azalacağı, klinik araştırma sürecinin bazı kısımlarının artık büyük ölçüde sanal ortamda yürütüleceği, bilgisayarlı ilaç tasarımı uygulamalarının yaygınlaşacağı öngörülmektedir. Ayrıca genetik ve klinik analiz sonuçlarından yararlanılarak kişiselleştirilmiş ilaç uygulamaları artık nadir hastalıklarda da hayata geçirilmiştir. Moleküler biyoloji ve biyoteknolojinin evrimi, büyük miktarda ilacın, özellikle de proteinlerin seri bir şekilde saf olarak üretilmesini ve böylece kısa sürede daha çok sayıda çalışmanın yürütülmesini olanaklı kılmıştır.

SONUÇ

Son 20 yılda yetim ilaçların geliştirilmesinde bir paradigma değişikliği olmuştur. Düzenleyici çerçevenin esnetilmesi, ilaç geliştirme çabalarını destekleyen nadir hastalık küresel ağlarının kurulması ve teknolojiye ilerlemeler, yetim ilaç gelişiminde muazzam bir büyüme sağlamıştır. Yine de yetim ilaç geliştirme sürecindeki ekonomik kısıtlamalar, yetersiz klinik bilgi, hasta sayısının az olması ve dolayısıyla çalışmanın gücünün yetersiz kalması gibi çeşitli zorluklar hala vardır.

Bu konudaki sorunların çözümü için ulusal çapta 'Nadir Hastalık Eylem Planı' oluşturulmalıdır. Nadir hastalıklarla ilgili farkındalığın artırılması, hastalıkların daha iyi tanımlanması ve kayıt altına alınması eylem planının ana hedefleri olmalıdır. Nadir hastalıkların tıp eğitimi müfredatında yer alması, spesifik hastalıklarla ilgili mükemmeliyet merkezleri kurulması, hastaların bu merkezlerle

afiliye olarak takip ve tedavi edilmesi, hastalıkları daha iyi tanımlamak için ICD ve genetik ağırlıklı tanımlamayı içeren OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) kodları yanında daha kapsamlı kodlama sistemi olan ORPHA kodlarının Türkçeleştirilmesi ve kullanımının sağlanması, ulusal kayıt çalışmaları başlatılarak her bir nadir hastalığa yönelik veri tabanı oluşturulması, bu kapsamda yapılacak öncelikli faaliyetler içinde yer almalıdır. Böylece hekimler, hastalar ve hasta yakınları ile endüstrinin konuya ilgisi artacak ve yetim ilaç geliştirmeye yönelik klinik araştırmaların sayısının artması mümkün olacaktır.

Sonuç olarak nadir hastalıklarda klinik araştırma sayısının artırılması için fırsatların iyi değerlendirilmesi ve engellere çözüm bulunması için çok merkezli çalışmalarda hasta dernekleri ile iş birliği yapılması, nadir hastalıklarla ilgilenecek genç araştırmacıların yetiştirilmesi ve kaynaklardan yeterince yararlanılması çözüme katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al; Rare Diseases Clinical Research Network. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab*. 2009;96(1):20-6.
- Benjamin K, Vernon MK, Patrick DL, Perfetto E, Nestler-Parr S, Burke L. Patient-reported outcome and observer-reported outcome assessment in rare disease clinical trials: An ISPOR COA Emerging Good Practices Task Force Report. *Value Health*. 2017;20(7):838-55.
- Satman İ, Göküç Ö, Yemenici M, Ertürk N. Nadir Hastalıklar Raporu. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı-Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü (TÜSEB-TÜHKE), İstanbul. Eylül 2019. https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/genel/files/haberler/nadir_hastalıklar_raporu.pdf. Erişim tarihi: 28.12.2020.
- Bannister JB. Regulating rare disease: safely facilitating access to orphan drugs. *Fordham Law Rev*. 2018;86(4):1889-921.
- Hechtelt Jonker A, Hivert V, Gabaldo M, Batista L, O'Connor D, Aartsma-Rus A, et al. Boosting delivery of rare disease therapies: the IRDiRC Orphan Drug Development Guidebook. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(8):495-6.
- Mulberg AE, Bucci-Rechtweg C, Giuliano J, Jacoby D, Johnson FK, Liu Q, et al. Regulatory strategies for rare diseases under current global regulatory statutes: a discussion with stakeholders. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):36.
- Ghadessi M, Tang R, Zhou J, Liu R, Wang C, Toyozumi K, et al. A roadmap to using historical controls in clinical trials - by Drug Information Association Adaptive Design Scientific Working Group (DIA-ADSWG). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):69. doi: 10.1186/s13023-020-1332-x.
- Huml RA, Dawson J, Bailey M, Nakas N, Williams J, Kolochavina M, et al. Accelerating rare disease drug development: lessons learned from muscular dystrophy patient advocacy groups. *Ther Innov Regul Sci*. 2020;1-8. doi: 10.1007/s43441-020-00221-4.
- De Antonio M, Dogan C, Daidj F, Eymard B, Puymirat J, Mathieu J, et al. The DM-scope registry: a rare disease innovative framework bridging the gap between research and medical care. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1): 122.
- Buken N. Opinions about the future of clinical trial in Turkey. *J Clin Exp Invest*. 2016;7(3): 258-64.
- FDA Clinical Trials. <https://www.drugwatch.com/fda/clinical-trials/>. Erişim tarihi: 28.12.2020.
- Bell SA, Tudur Smith C. A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:170. doi: 10.1186/s13023-014-0170-0.
- Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA*. 2011;305(22):2320-6.
- Orfali M, Feldman L, Bhattacharjee V, Harkins P, Kadam S, Lo C, et al. Raising orphans: how clinical development programs of drugs for rare and common diseases are different. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92(2):262-4.
- Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases: the first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(4):1009-24.
- Chow SC, Huang Z. Innovative design and analysis for rare disease drug development. *J Biopharm Stat*. 2020;17:1-13.
- Abrahamyan L, Feldman BM, Tomlinson G, Faughnan ME, Johnson SR, Diamond IR, et al. Alternative designs for clinical trials in rare diseases. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2016;172(4):313-31.
- Huang Z, Chow SC. Probability monitoring procedures for sample size determination. *J Biopharm Stat*. 2019;29(5):887-96.
- Adams HR, Defendorf S, Vierhile A, Mink JW, Marshall FJ, Augustine EF. A novel, hybrid, single-and multi-site clinical trial design for CLN3 disease, an ultra-rare lysosomal storage disorder. *Clin Trials*. 2019;16(5):555-60.
- Chow S-C, Huang Z. Demonstrating effectiveness or demonstrating not ineffectiveness -A potential solution for rare disease drug product development? *J Biopharm Stat*. 2019; 29(5):897-907.

21. Kempf L, Goldsmith JC, Temple R. Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):773-83.
22. Friede T, Posch M, Zohar S, Alberti C, Benda N, Comets E, et al. Recent advances in methodology for clinical trials in small populations: the InSPiRe project. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):186.
23. Lu Y, Kong Y, Chow SC. Analysis of sensitivity index for assessing generalizability in clinical research. *J Biostatistics*. 2017; 2(1):9-19.
24. Fetro C, Scherman D. Drug repurposing in rare diseases: myths and reality. *Therapie*. 2020;75(2):157-60.
25. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. 13.04.2013/28617 tarih/sayılı Resmi Gazete. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/2051>. Erişim tarihi: 21.12.2020.
26. Cheng A, Xie Z. Challenges in orphan drug development and regulatory policy in China. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):13.
27. Cuffe RL, Lawrence D, Stone A, Vandemeulebroecke M. When is a seamless study desirable? Case studies from different pharmaceutical sponsors. *Pharm Stat*. 2014;13(4): 229-37.
28. Bhattacharya A, Bhattacharya S. Patient-driven initiatives for prioritizing drug discovery for rare diseases. *Indian J Med Res*. 2019;149(3): 326-8.
29. Matsushita S, Tachibana K, Kusakabe T, Hirayama R, Tsutsumi Y, Kondoh M. Overview of the pre- and post-marketing requirements for drugs granted Japanese conditional marketing approval. *Clin Transl Sci*. 2020 Oct 13. doi: 10.1111/cts.12898.
30. Logviss K, Krievins D, Purvina S. Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194494. doi: 10.1371/journal.pone.0194494.
31. Augustine EF, Adams HR, Mink JW. Clinical trials in rare disease: challenges and opportunities. *J Child Neurol*. 2013;28(9): 1142-50.
32. Crow RA, Hart KA, McDermott MP, Tawil R, Martens WB, Herr BE, et al. A checklist for clinical trials in rare disease: obstacles and anticipatory actions-lessons learned from the FOR-DMD trial. *Trials*. 2018;19(1):291.
33. Vardeny O, Hernandez AF, Cohen LW, Franklin A, Baqai M, Palmer S, et al. Transitioning to the National Institutes of Health single institutional review board model: piloting the use of the streamlined, multi-site, accelerated resources for trials IRB reliance. *Clin Trials*. 2019;16(3):290-6.
34. European Medicines Agency (EMA). Clinical trials in human medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>. Erişim tarihi: 21.12.2020.
35. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Roadmap to patient-focused outcome measurement in clinical trials 2014. <http://www.fda.gov/Drugs>. Erişim tarihi: 25.04.2020.
36. Miller KL, Mueller C, Liu G, Miller Needleman KI, Maynard J. FDA orphan products clinical trial grants: assessment of outcomes and impact on rare disease product development. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):234.
37. Day S, Jonker AH, Lau LPL, Hilgers RD, Irony I, Larsson K, et al. Recommendations for the design of small population clinical trials. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):195.
38. Horizon Europe. European Partnership on Rare Diseases. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/funding/documents/ec_rtd_he-partnerships-rare-diseases.pdf. Erişim tarihi: 01.06.2020.
39. Samia P, Kirtan A, Dale R, et al. Position Statement: Emerging genetic therapies for rare disorders at high cost, cannot realistically address the global burden of disease - Stakeholders must develop new pathways to ensure safe, fair and sustainable provision of such therapies. *J Internat Child Neurol Assoc*. 2019;19:173.
40. Groft SC, Posada de la Paz M. Preparing for the future of rare diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:641-8.
41. Contesse MG, Valentine JE, Wall TE, Leffler MG. The Case for the use of patient and caregiver perception of change assessments in rare disease clinical trials: a methodologic overview. *Adv Ther*. 2019;36(5): 997-1010.