



FAZ III KLİNİK ARAŞTIRMALAR

Zehra AYDIN BEK¹

Afşin Emre KAYIPMAZ²

Faz III, araştırma ürünüyle ilgili geniş kapsamlı güvenlik ve etkililik verilerinin elde edildiği, gerçek hayata daha yakın kesitler sunan klinik araştırma dönemidir. Faz I/ Faz II dönemlerinde güvenilir ve etkili olduğu gösterilen, uygun dozu belirlenen araştırma ürünlerinin ilgili kurum ve etik kurul izni ile Faz III çalışmalarına başlanır. Faz III klinik araştırmalar, ulusal ve/veya uluslararası çok sayıda araştırma merkezinde sıklıkla 300-3000 arası gönüllü ile yürütülen uzun soluklu çalışmalardır. Nihai ürünün temelleri bu dönemde oluşur.^{1,2}

Bir araştırma ürünüyle ilgili bir veya daha fazla Faz III çalışma tamamlandığında, Faz I/ Faz II dönemlerinde toplanan verilerle birlikte tüm sonuçlar ruhsat almak için ilgili kuruma sunulur. Klinik çalışma verilerinin yanı sıra araştırma ürününün pre-klinik verileri, üretim basamakları ve koşulları, ürünün farmasötik şekli, uygulama yolu, yan etkileri, endikasyonları ve kontrendikasyonları dahil araştırma ürünü ile ilgili her türlü bilgi ruhsat başvurusuna eklenir.³

Ruhsat başvurusunda bulunulana kadar yapılan Faz III klinik araştırmalar Faz IIIa olarak adlandırılırken ruhsatlandırma sürecinde yapılan Faz III çalışmaları Faz IIIb olarak adlandırılır. Faz IIIb'de ilgili kurumun gerekli gördüğü belgelerin eksiklikleri tamamlanır hatta daha fazla kanıt ihtiyacı duyulması halinde yeniden klinik çalışma yapılması gerekebilir.²

Kuruma sunulan belgelerin incelenmesi ve değerlendirilmesi sonucunda uygunluğu tespit edilen araştırma ürününe ruhsat düzenlenir. Ruhsat alan ilaçlar yaygın kullanıma sunulur ve hekimler tarafından hastalara reçete edilmeye başlanır.³

Dünya Sağlık Örgütü ya da Sağlık Bakanlığının kabul ettiği, halk sağlığını tehdit eden acil durumlarda, hızla geliştirilen beşerî tıbbi ürünler, ruhsat için gerekli olan kapsamlı veriler sağlanıncaya kadar ilgili kurumdan acil kullanım onayı alabilir. Acil kullanım onayı, pre-klinik çalışmaları ve Faz I/Faz II klinik araştırmaları tamamlanmış, güvenli ve etkili olduğu gösterilmiş, Faz III araştırmaları ise halen devam eden ürünlere, elde edilen mevcut verilerin uygunluğu doğrultusunda verilir.^{3,4}

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırma Merkezi, zehraaydinbek@gmail.com

² Doç. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırma Merkezi, draekayipmaz@gmail.com



Araştırma ürünü ruhsat aldığı anda doz, endikasyon, farmasötik şekil, verilmiş yolu ve hedef hasta popülasyonu için onay almış olur. İlaç piyasaya sürüldükten sonra bu parametrelerden herhangi birinde değişiklik planlanırsa, örneğin erişkinlerde kullanılan bir ürünün pediatrik hasta grubunda da kullanılması düşünülüyorsa, ilgili değişken için Faz III çalışmalar tekrarlanır ve yeniden ruhsat başvurusu gerekir.³

Randomize kontrollü çalışmalar, Faz III klinik araştırmalar için altın standarttır.⁵ Bu çalışmalar üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinde, ilgili bölüm hekimleri tarafından yürütülür. Çalışma sürecinde tüm masraflar destekleyiciye ait olup Sosyal Güvenlik Kurumuna faturalandırılmaz. Ayrıca gönüllülerden de hiçbir ücret talep edilmez. Çalışmaya dahil olan gönüllülerin klinik araştırmadan doğabilecek zararlara karşı destekleyici tarafından sigortalanması zorunludur.²

Örnek Faz III Klinik Araştırmalar

CoronaVac aşısı, SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen, inaktive bir aşıdır. Aşının, Faz I/ Faz II çalışmalarıyla güvenliliği, tolere edilebilirliği, etkililiği (immünojenisitesi) gösterilmiş ve birçok ülkede Faz III çalışmaları tamamlanmıştır. Türkiye'de yürütülen çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmaya, Türkiye'de 24 merkezden 18-59 yaş aralığında toplam 10.214 gönüllü katılmıştır. Aşının plaseboya göre etkililiği %83,5 olarak tespit edilmiştir. Aşı ilgili kurumun rutin ruhsatlandırma sürecinden farklı olarak, pandemi sebebiyle acil kullanım onayı almıştır.⁶

Türkiye'de COVID-19'a karşı geliştirilen, inaktive bir aşı olan Turkovac'ın, preklinik çalışmalarda ve Faz I/ Faz II klinik araştırmalarda güvenlilik ve etkililik parametreleri açısından uygun bulunmasıyla Faz III araştırmalarına başlanmıştır.⁷ Bu çalışmalarda araştırma ürünü, gönüllüyü aşısız/ tedavisiz bırakmak gibi etik kaygılardan dolayı plaseboyla değil mevcut aşı uygulamalarıyla karşılaştırılmıştır.

Turkovac Faz III araştırmalarından 1290 gönüllünün katıldığı, randomize, kontrollü, üçlü kör çalışmada, iki doz Turkovac aşısının güvenliliği, etkililiği ve immünojenisitesi, iki doz CoronaVac aşısıyla kıyaslanmıştır.⁸ Turkovac'ın bir diğer Faz III araştırması ise açık etiketli olarak yürütülen ve 28 gün arayla iki doz CoronaVac aşısı yaptırmış gönüllülerin dahil edildiği çalışmadır. Gönüllülerin tercihine göre güçlendirici (booster) doz olarak CoronaVac veya Turkovac aşıları yapılan bireylerde aşılardan etkileri karşılaştırılmıştır.⁹ Aşı, Faz III çalışmaları devam ederken pre-klinik ve klinik araştırma verilerinin ilgili kurum tarafından değerlendirilmesi ve uygun bulunması sonucu acil kullanım onayı almıştır.^{3,4}

KAYNAKLAR

- 1 Deore A, Dhumane J, Wagh R, Sonawane R. The Stages of Drug Discovery and Development Process. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development 2019;7(6):62-67.
- 2 İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete Tarihi 13.04.2013, Resmi Gazete Sayısı: 28617
- 3 Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği. Resmi Gazete Tarihi: 11.12.2021, Resmi Gazete Sayısı: 31686
- 4 Acil Kullanım Onayına İlişkin Kılavuz. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 13.01.2021.
- 5 Yin G, Lam CK, Shi H. Bayesian randomized clinical trials: From fixed to adaptive design. Contemp Clin Trials. 2017;59:77-86.313 Faz Iv Klinik Araştırmalar
- 6 Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. The Lancet 2021;398(10296):213-222.
- 7 Pavel STI, Yetiskin H, Uygut MA, et al. Development of an Inactivated Vaccine against SARS-CoV-2. Vaccines 2021;9(11):1266.
- 8 Efficacy, Immunogenicity, and Safety of the Inactivated COVID-19 Vaccine (TURKOVAC) Versus the CoronaVac Vaccine. Erişim: <https://www.clinicaltrials.gov/>. Erişim tarihi: 05.03.2022.
- 9 Open Label, Multi-Center Phase 3 Clinical Trial to Determine Safety, Efficacy, and Immunogenicity of Booster Vaccination Against SARS-CoV-2. Erişim: <https://www.clinicaltrials.gov/>. Erişim tarihi: 05.03.2022