



## FAZ IV KLİNİK ARAŞTIRMALAR

Zehra AYDIN BEK<sup>1</sup>

Afşin Emre KAYIPMAZ<sup>2</sup>

Faz IV, bir araştırma ürünü onaylandıktan sonra yürütülen, gerçek hayat verilerinin toplandığı pazarlama sonrası (post-marketing) klinik araştırmalar dönemidir.<sup>1</sup> Daha önce binlerce kişi üzerinde denenmiş olsa bile yeni tedavinin tüm etkileri bilinmeyebilir. Nadir görülen veya uzun süreli kullanımda ortaya çıkan yan etkilerin ilaçla nedensellik kurularak açıklanması çaba ve uzun yıllar gerektirir.<sup>2,3</sup>

Faz IV'te amaç, ürün yaygın kullanımdayken güvenilirlik ve etkililik parametreleriyle ilgili daha ayrıntılı bilgi toplamaktır. İkincil bir amaç da hastalara maksimum faydayı sağlamak için ilacın terapötik potansiyelini geliştirmektir. Bu dönemde yapılan araştırmalarda ilaca dair yeni formülasyonlar, yeni kombinasyonlar, yeni endikasyonlar, farklı hasta popülasyonları ve patentlenebilir başka yenilikler keşfedilir. Bununla birlikte ilacın onay dışında kullanımını gerektiren her durum için yeniden Faz III çalışma yapılması ve ruhsat alması gerekmektedir.<sup>2,3,4</sup>

Faz I/ Faz II/ Faz III dönemlerinde sadece çalışmaya katılan gönüllüler araştırma ürünü olan ilaca ulaşabilirler ancak Faz IV'te çalışmaya katılmayan hastalar da bu ilaçları alabilir. Çünkü ilaç zaten piyasadadır ve hekimler tarafından reçete edilmektedir. Şimdiye kadar birçok sağlıklı ve hasta insanda denendiği için en güvenli klinik araştırma dönemi Faz IV'tür. Diğer klinik araştırma dönemlerinden farklı olarak gönüllülerin bu dönemde sigortalanması gerekmez. Hasta gönüllü olarak araştırma çalışmasına katılmayı kabul ederse Faz IV klinik araştırmaya dahil edilir.<sup>5</sup>

Faz IV klinik araştırmalar ile sıkça karıştırılabilecek olan gözlemsel ilaç çalışmalarında araştırmacı hastayı çalışmaya dahil etme kararı vermeden önce hastanın tedavisine başlamış ve rutin klinik ortamda ilacını reçete etmiş olmalıdır. Bu çalışmalarda hastalara ilaç uygulama işlemi araştırma amacıyla olmayıp, günlük tedavi hizmeti olarak yapılır. Hastanın tedavi sürecine hiçbir müdahalede bulunulmadan, rutin yapılanlar dışında hiçbir tetkik ya da girişimsel işlem yapılma-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırma Merkezi, zehraaydinbek@gmail.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırma Merkezi, draekayipmaz@gmail.com



dan gerçekleştirilir. Gözlemsel ilaç çalışmaları spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmaların, Faz IV çalışmalar tedavi rutininin dışında tetkiklerin yapılabileceği, insanlar üzerinde bilimsel araştırma olarak yürütülen klinik ilaç çalışmalarıdır.<sup>6</sup>

En sık yapılan Faz IV klinik araştırmalar; karaciğer veya böbrek yetmezliği gibi komorbiditesi olan hastalarda, eş zamanlı ilaç kullanımı olan hastalarda ya da daha önceki fazlarda yeterince araştırılmayan geriatik vb. hasta gruplarında ilacın nasıl performans gösterdiğinin araştırıldığı çalışmalarıdır. Ayrıca ilacın kendi farklı dozlarıyla ya da mevcut diğer tedavi yöntemleriyle kıyaslandığı klinik çalışmalar da yaygın olarak yürütülmektedir.<sup>7,9</sup>

### Örnek Faz IV Klinik Araştırmalar

COVID-19 pandemisinde acil kullanım onayı alarak yaygın kullanıma sunulan CoronaVac'ın, bağışıklığı baskılanmış bireylerde immünojenitesini değerlendirmek amacıyla Brezilya'da bir Faz IV çalışma yürütülmüştür. Otoimmün romatizmal hastalığı olan 910 hasta ve 182 sağlıklı bireyin gönüllü olarak katıldığı kontrollü çalışmada, gönüllüler iki doz CoronaVac ile aşılanmıştır. Halen devam eden çalışmanın ara sonuçlarına göre hem anti-SARS-CoV-2 IgG seropozitifliği hem de nötralize edici antikor pozitifliği kontrole göre %15 düşük saptanmıştır. Orta veya şiddetli advers olay yaşanmamıştır. Araştırmacılar elde ettikleri verilerden yola çıkarak aşı immünojenitesindeki azalmanın kabul edilebilir düzeyde olduğu ve güvenlilik problemi oluşturmadığı gerekçesiyle otoimmün romatizmal hastalığı olan bireylerde CoronaVac kullanımını desteklemiştir.<sup>10</sup>

İpilimumab, ilerlemiş melanomda kullanılan pahalı bir tedavi ajanıdır. İpilimumabın maliyet-etkililik konusundaki endişelerden dolayı Norveç'te bir Faz IV çalışma ile toksisitesi ve etkililiği araştırılmıştır. Çalışmaya ileri melanomu olan 151 hasta dahil edilmiş ve hastalar en az 5 yıl veya ölene kadar takip edilmiştir. Çalışmanın toksisite ve sağ kalım oranları Faz III verileri ile benzer bulunmuştur.<sup>11</sup>

Amerika Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) desteklediği bir klinik çalışmada, mide koruyucu olarak kullanılan ranitidin ilacında N-Nitrosodimetilamin (NDMA) adıyla bilinen kanserojen madde içeriği araştırılmıştır. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya 18 gönüllü katılmıştır. Gönüllüler ilacı oral aldıktan sonra idrarda kanserojen madde olan NDMA atılımı araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre ilaçta bulunan NDMA miktarı kabul edilebilir günlük alım sınırının altında kalmıştır. Bununla birlikte FDA, ürünün sıcaklığa maruz kalması ya da bekletilmesi durumlarında artan NDMA miktarlarının günlük alım sınırının çok üstünde olduğu gerekçesiyle ilacın piyasadan geri çekilmesine karar vermiştir. Benzer şekilde Türkiye'de de ilaç piyasadan geri çekilmiş ve piyasadaki mevcut ilaçlar toplatılmıştır.<sup>12-13</sup>

### 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 Nahler G. Phase IV. In: Dictionary of Pharmaceutical Medicine. Springer: Vienna, 2009.
- 3 Clinical Trials: What You Need to Know. Erişim: <https://www.cancer.org/>. Erişim Tarihi: 05.03.2022.
- 4 Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği. Resmi Gazete Tarihi: 11.12.2021, Resmi Gazete Sayısı: 31686
- 5 İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete Tarihi 13.04.2013, Resmi Gazete Sayısı: 28617
- 6 Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 13.11.2015.



- 7 Killelea BK, Chagpar AB. Trial Design: Overview of Study Designs (Phase I, II, III, IV, Factorial Design). In: Pawlik TM, Sosa JA. Success in Academic Surgery: Clinical Trials. London: Springer 2014.
- 8 Glasser SP, Delzell E, Salas M. Phase 4 (Postmarketing) Research. In: Glasser S. Essentials of Clinical Research. Cham: Springer 2014.
- 9 Sarac TP. Steps in Device and Drug Pathway Development: Clinical Trials, Similarities, and Differences. In: Pawlik T, Sosa J. Clinical Trials. Success in Academic Surgery. Cham: Springer 2020.
- 10 Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. Nature Medicine. 2021;27(10):1744-1751.
- 11 Aamdal E, Jacobsen KD, Straume O, et al. Ipilimumab in a real-world population: A prospective Phase IV trial with long-term follow-up. International Journal of Cancer. 2022;150(1):100-111.
- 12 Florian J, Matta MK, DePalma R, et al. Effect of Oral Ranitidine on Urinary Excretion of N-Nitrosodimethylamine (NDMA): A Randomized Clinical Trial. Journal of the American Medical Association. 2021;326(3):240-249.
- 13 FDA Requests Removal of All Ranitidine Products (Zantac) from the Market. Erişim: <https://www.fda.gov/>. Erişim Tarihi: 08.03.2022.