

# MULTİPL SKLEROZDA İLAÇ ARAŞTIRMALARI: EYLÜL 2012 İTİBARI İLE SON DURUM

Prof. Dr. Gülşen Akman-Demir  
İstanbul Bilim Üniversitesi

## Giriş

Multipl skleroz (MS) hastalarında kullanılabilen pek çok hastalık seyrini etkileyen ilaç mevcuttur. Hastalık seyrini etkileyen ilaçlar kullanıldıkları sürece atak sıklığını azaltmakta, hatta tümüyle atakları ortadan kaldırabilmektedir; bu da hastalığın birikici özürllülük yaratmasını engellemekte veya geciktirmektedir. Buna karşın MS'in tamamen ortadan kaldırılması henüz mümkün değildir.

2012 yılı Eylül ayı itibarı ile Türkiye'de uzun vadeli MS tedavisi için ruhsatlandırılmış pek çok ilaç mevcuttur. Bunlardan birinci basamak tedavi seçenekleri arasında piyasaya giriş sırasına göre, interferon beta 1b (Betaferon®), kas içi enjeksiyonla verilen interferon beta 1a (Avonex®), cilt altı enjeksiyonla verilen interferon beta 1a (Rebif®) ve glatiramer asetat (Copaxone®) yer alır. Bugün ABD ve Avrupa'da MS tedavisi için ruhsat almış olan, ancak ülkemizde ikinci basamak tedavisi için sağlık bakanlığından özel izinle kullanılan ikinci basamak tedavi seçenekleri arasında natalizumab (Tysabri®) ve ruhsat almış bulunan ilk oral tedavi olan fingolimod (Gilenya®) yer alır. Üçüncü basamak tedavi seçenekleri arasında mitoksantron (Novantron®) ve siklofosfamid (Endoksan®) gibi kemoterapi ajanları yer alır; otolog kök hücre destekli yoğun kemoterapi de bu grupta ele alınabilir.

Bu ilaçların her biri MS hastalarında atak sıklığını ve ilerleme hızını belirli oranlarda azaltabilmektedir. Bununla beraber yukarıda anılan ilaç seçeneklerine cevapsız olan hastalar da vardır. Ayrıca fingolimod (Gilenya®) dışındaki bütün bu tedavi seçenekleri enjeksiyonla veya damar yolundan verilen ilaçlardır; buna bağlı çeşitli düzeylerde kullanım zorlukları içerebilirler. Ayrıca yüksek etkinliğe sahip bazı ilaçların yan etki riskleri de yüksek olabilmektedir. Bütün bu nedenlerden dolayı halen en etkili ve en az yan etkili MS tedavisini bulmaya yönelik klinik araştırmalar halen yoğun olarak sürmektedir.

## Kanıt dayalı tıp

Bir tedavi seçeneğinin gerçekten bir hastalığa iyi gelip gelmediğinin geniş ölçekli hasta gruplarında karşılaştırmalı olarak ortaya konması zorunludur. Bugün hastalıkların tedavisinde ruhsatlanmış olan "standart" tedaviler de birkaç yıl öncesinin ilaç araştırmaları sonucunda etkinliklerini kanıtlayıp bu konuma gelmişlerdir. Bu ilaç çalışmalarının önemli bir kısmı ülkemizde de yürütülmüştür.

MS çok değişken seyir gösterebilen ve çok farklı şekillerde karşımıza çıkabilen bir hastalıktır. Farklı tip hastalarda aynı tedaviler etkili olmayabilir. Ayrıca uzun yıllar atak geçirmeyen ve iyi seyir gösterebilen hastalar da vardır. Bu nedenle, bir ilacın etkinliğinin kanıtlanması için ilaç araştırmasının benzer özellikler taşıyan bir hasta grubunun üzerinde yürütülmesi zorunludur. Benzer bir yaş aralığında, benzer atak sıklığı gösteren ve benzer özürllülük düzeyine sahip hastaların incelenmesi gerekir. Gerekli karşılaştırmaların yapılabilmesine olanak sağlayan istatistiksel hesapların gerçekleştirilebilmesi için çok sayıda hastanın incelenmesi zorunludur. Tek bir merkezde böyle benzer özellikler gösteren bu kadar çok sayıda hastanın bulunması mümkün olmadığından, ilaç araştırmaları genellikle çok uluslu-çok merkezli araştırmalar şeklinde yürütülmektedir. Bu tür bir araştırmanın başlatılması ve yürütülmesi birçok farklı aşamadan oluşan bir süreçtir:

### **1. Hayvan çalışmaları (klinik öncesi faz)**

Hastalıkların oluşum mekanizmaları anlaşıldıkça, bu mekanizma üzerinde etkili olabilecek teorik tedavi seçenekleri oluşmaya başlar. Bu teorik tedavi seçenekleri ilk olarak hastalıkların hayvanlar üzerinde geliştirilen modelleri üzerinde denir. Denenen tedavinin olası yararlarının yanı sıra yan etkileri ve olası riskleri de değerlendirilmektedir. Böyle denenen ilaçlardan pek çoğu ya etkisiz bulunduğu ya da yan etkileri nedeniyle daha bu aşamada gündem dışında kalmakta, çok az seçenek bu aşamayı geçerek klinik faza ulaşabilmektedir.

### **2. Birinci faz çalışmaları:**

Hayvan modeli üzerinde başarı ile denenmiş olan ve önemli bir risk taşımadığı belirlenen ilaçlar bu aşamaya alınır. Az sayıda sağlıklı gönüllü üzerinde çeşitli dozlarda denemeler yapılır. Bu fazdaki çalışmaların başlıca hedefi yan etkilerin belirlenmesi ve yan etkilerin hangi dozda ortaya çıktığının tespitidir.

### **3. İkinci faz çalışmaları:**

Birinci fazı başarı ile geçmiş olan ilaçlarla faz 2 çalışmalar yürütülebilir. Burada hedeflenen hastalığa sahip olan gönüllü hastalar üzerinde ilacın bir önceki fazda belirlenen birkaç dozu denir. Az sayıda hasta (200-300 kişi) görece kısa bir süre izlenir. MS hastalarında genellikle faz 2 çalışmalar 6 ay ila 1 yıl arasında sürer. Burada ilacın hem hastalığın belirli parametreleri üzerindeki kısa vadeli etkileri hem de olası yan etkileri değerlendirilir.

### **4. Üçüncü faz çalışmaları:**

Bir ilacın piyasaya çıkmadan önceki en son ve en geniş katımlı araştırması bu fazda yapılır. MS hastaları üzerinde yürütülen faz 3 çalışmalarda genellikle 1000 civarında gönüllü hastanın katılımı hedeflenir. Takip süresi de genellikle 2 yıl veya daha uzundur; bu sürenin sonunda da çoğu zaman uzatma fazı vardır. Bu çalışmalar yukarıda da belirtildiği gibi genellikle çok uluslu ve çok merkezli çalışmalar olarak yürütülür. Çok sayıda farklı merkezin katılımına rağmen bütün incelemeler standart bir biçimde gerçekleştirilir ve bütünlük sağlanır. Bu aşamada ön planda ilacın hastalığın önceden belirlenmiş parametreleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesidir. Bunun yanı sıra yan etkiler de değerlendirilir. Etkileri yüksekse, yan etkileri de düşükse (veya etkinlik ile karşılaştırıldığında göze alınabilir düzeydeyse) ilaç ruhsat alma aşamasına gelir ve bürokratik sürecin sonunda piyasaya çıkmaya hak kazanarak eczanelerde yerini alır.

### **5. Dördüncü faz çalışmaları:**

Bir ilaç piyasaya çıktıktan yani ruhsat aldıktan sonraki aşamada o ilaçla ilgili yürütülen araştırmaları kapsar.

#### **Plasebo**

“Bir ilaç alıyor olmak” fikrinin yarattığı telkin bile aslında etkisiz olan bir ilacın etkiliymiş gibi algılanmasına yol açabilir. Bu yanılsama hastayı etkileyebildiği gibi onu izleyen hekimi de etkileyebilir. Bu nedenle bir ilacın etkin olup olmadığı araştırılırken mutlaka ilaç araştırmasına katılan hastaların bir grubu ilacı almayan kontrol grubu olarak ayrılır. Kontrol grubu araştırmanın niteliğine göre genellikle boş ilaç anlamına gelen “plasebo” alır; bunun görünümü ve dolgu maddesi denenmekte olan ilaçla aynıdır sadece etken maddeyi içermez. Hastaların ve izleyen hekimin yukarıda belirtilen telkin etkisinde kalmaması için aktif ilacı mı yoksa plaseboyu mu aldığını bilmemesi gerekir. Bu durum “çift

kör” olarak adlandırılır. Bazı durumlarda, deneysel ilaç piyasada mevcut ruhsatlı tedavi seçeneklerinden biri ile karşılaştırılır. Bu durumda plasebo kontrollü değil de aktif kontrollü bir ilaç çalışmasından söz edilir. Ancak, bu durum genellikle kesinleşmiş tedavisi bulunan hastalıklar için, bu tedaviden daha iyi bir seçeneğin araştırılması sırasında söz konusudur.

### **Hasta hakları**

Klinik ilaç araştırmaları, büyük sorumluluk gerektiren ve çok titizlikle denetlenmesi gereken çalışmalardır. Her ülkenin böyle çalışmaları onaylayan bir resmi kurumu vardır. Ülkemizde gerek araştırma ilaçları ile yürütölen çalışmaları, gerekse ilaçların ruhsatlandırma işlemlerini yürüten kurum Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’dür. Öncelikle araştırmanın yürütöleceğı bütün hastanelerin kendi Etik Kurulu’nda çalışmanın onaylanması gereklidir, bundan sonra Sağlık Bakanlığı’nın onayına sunulur ve ancak bu onay alındıktan sonra ilaç araştırması başlatılabilir. Çalışmayı yürüten hekimlerin ve çalışmaya katılan gönüllülerin sorumlulukları aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

### **Hekimin sorumlulukları**

- Çalışmaya katılan gönüllü hastanın ve gerekirse yakınlarının çok ayrıntılı bir biçimde bilgilendirilmesi, bütün sorularının açık ve net bir biçimde cevaplanması
- Çalışmaya katılımın gönüllölük esasında süreceğinin vurgulanması, yani hastanın istediğı anda onayını çekerek çalışmadan çıkabileceğinin vurgulanması
- Çalışmaya katılan gönüllü hastanın her an hekime veya onun ekibinden bir yetkiliye ulaşabileceğinin güvencesinin verilmesi
- Hastanın çalışmaya katılmak istememesi veya çıkmak istemesi durumunda hekimi ile ilişkilerinin değışmeyeceğinin güvencesinin verilmesi
- Çalışma süresince hastanın sağlık durumunun en ön planda tutulması ve yakından takibi

### **Hastanın sorumlulukları**

- Çalışma koşullarının gerektirdiğı sıklıkta kontrollere gelmesi
- Çalışmanın izin vermediğı ilaçları kullanmaması
- Çalışma süresince çalışmaya katılan kadın gönüllülerin gebe kalmama konusunda azami dikkat göstermesi

### **Sponsor firmanın sorumlulukları**

- Çalışmanın bütün giderlerinin karşılanması (muayeneler, tetkikler, ilaç bedelleri, kliniğe gidiş geliş masrafları, vs)
- Çalışmaya katılan gönüllülerin olası risklere karşı sigortalanması
- Mümkünse, çalışma tamamlandıktan sonra ilacın piyasaya çıkacağı zamana kadar geçen sürede çalışma ilacının istekli hastalara verilmeye devam edileceğinin güvencesinin verilmesi
- Çalışmanın yürütöldüğü diğör merkezlerde görölebilecek olası yan etkilerin bir an önce bütün çalışma merkezlerine ve Sağlık Bakanlığı’na bildirilmesi

### **Tamamlanmış ve sonuçları açıklanmış veya sonuçlarının açıklanması beklenen ilaç araştırmaları**

Aşağıdaki ilaçlarla yürütölen faz 3 çalışmaları 2011 ve 2012 yıllarında tamamlandı ve sonuçları açıklandı. Avrupa ve ABD ilaç dairelerine yapmış oldukları başvuru süreci henüz sürmektedir. Herhangi bir beklenmedik durum ortaya çıkmazsa bu ilaçların pek çoğunun önümüzdeki aylarda ruhsat alarak piyasaya çıkması beklenmektedir.

### **Teriflunomid**

Romatoid artrit adı verilen bir iltihaplı eklem romatizması ilacı olan Leflunamid (Arava®) isimli ilacın biraz değiştirilmiş bir formudur. Oral yoldan kullanılan bir ilaçtır. Yineleyici MS hastalarında faz 2 ve faz 3 araştırmaları tamamlanmış olup sonuçları başarılı bulunmuştur. Halen ruhsat başvuru süreci devam etmektedir.

### **Dimetil fumarat (BG12)**

Sedef hastalığında kullanılan bir molekülün biraz değiştirilmiş formudur. Oral yoldan kullanılan bir ilaçtır. Yineleyici MS hastalarında faz 2 ve faz 3 araştırmaları tamamlanmış olup sonuçları başarılı bulunmuştur. Halen ruhsat başvuru süreci devam etmektedir.

### **Laquinimod**

Bağışıklık sistemini baskılayıcı bir ajan olan linomid'in yan etkileri çok azaltılmış bir formudur. Oral yoldan kullanılan bir ilaçtır. Yineleyici MS hastalarında faz 2 ve faz 3 araştırmaları tamamlanmış olup sonuçları başarılı bulunmuştur. Halen ruhsat başvuru süreci devam etmektedir.

### **Alemtuzumab**

Bağışıklık sistemini oluşturan beyaz kan hücrelerinin büyük çoğunluğunu hedef alan monoklonal bir antikordur. Yılda bir kez damardan uygulanır. İlk uygulama 5 gün üst üste, ikinci uygulama 3 gün üst üste verilir. Arada başka bir tedavi verilmez. Yineleyici MS hastalarında faz 2 ve faz 3 araştırmaları tamamlanmış olup, hem plaseboya karşı hem haftada 3 gün uygulanan interferon beta1a'ya karşı çok etkin bulunmuştur. Ancak yan etkileri açısından değerlendirmeler sürmektedir. sonuçları başarılı bulunmuştur. Halen ruhsat başvuru süreci devam etmektedir.

### **Halen yürütölmekte olan MS ilaç araştırmaları**

Dünyada yürütölmekte olan onlarca MS ilaç araştırması vardır. Bunların pek çoğu ölkemizde de yürütölmektedir. Kendi merkezimizde yürötmekte olduğumuz ilaç araştırmaları, çalışma için uygun bulunan hasta özellikleri ve dışlayıcı hasta özellikleri aşağıda sıralanmıştır.

1. FACT Çalışması (Destekleyici: Novartis): hasta alımı sürüyor
2. FINE Çalışması (Destekleyici: Novartis): hasta alımı sürüyor
3. GTR001 (SYNTHON BV) Çalışması (Destekleyici: SYNTHON): hasta alımı henüz başlamadı
4. WA21093 Çalışması (OPERAI, Destekleyici: ROCHE): hasta alımı henüz başlamadı
5. TERACLES Çalışması (Destekleyici: Sanofi Aventis): hasta alımı sürüyor
6. TOPIC Çalışması (Destekleyici: Sanofi Aventis): hasta alımı tamamlandı, çalışma sürüyor

### **FACT Çalışması (Destekleyici: Novartis)**

Fingolimod Türkiye deneyimi, faz 4 çalışma.

**Amaç:** Türkiye'de ruhsatlandırma sonrası fingolimod (Gilenya®) kullanmakta olan hastalara ait uzun dönem etkililik ve güvenlilik verilerini içeren kapsamlı bir veri tabanı oluşturmaktır. Yaşam kalitesi, üretkenlik, yorgunluk, tedavi memnuniyeti ve depresyonun değerlendirilmesi.

### **Hasta dahil etme kriterleri**

- 18 yaş üzeri kadın veya erkek
- Hekim kararı ile Fingolimod (Gilenya®) tedavisine başlanmış olmak

-Gönüllüler tarafından yazılı olur formunun imzalanmış olması

**Hasta dışlama kriterleri**

- Yazılı olur formu onayının geriye çekilmesi
- Oral MS tedavisiyle ilgili bir klinik çalışmada yer almış olmak
- Gebe ya da emziriyor olmak

**Çalışma süresi:** İlaç kullanıldığı sürece

**Plasebo kolu var mı:** Hayır (Faz 4 çalışmada plasebo kolu olmaz)

**FINE Çalışması** (Destekleyici: Novartis)

Yineleyici MS hastalarında fingolimod (Gilenya®) tedavisinin değerlendirildiği açık etiketli, çok merkezli pilot çalışma (faz 4).

**Amaç:** Daha önceden hastalık modifiye edici MS tedavilerinden interferon beta ya da glatiramer asetat ile tedavi edilmiş olan yineleyici MS hastalarında fingolimod ile tedavi başlangıcından 4 ay sonraki tedavi memnuniyetindeki ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesindeki değişiklikleri değerlendirmek.

**Hasta dahil etme kriterleri**

- 2005 kriterlerinde belirtildiği şekilde yineleyici MS tanısı almış
- Yazılı bilgilendirilmiş olur alınmış olması
- 18-65 yaş arası kadın veya erkek
- Daha önceden hastalık modifiye edici MS tedavilerinden interferon ya da glatiramer asetat ile tedavi edilmiş olan hastalar

**Hasta dışlama kriterleri**

- Daha önce hiç tedavi almamış MS hastaları
- Daha önce fingolimod ile yapılan çalışmalara katılmış olan hastalar
- MS dışında bağışıklık sisteminde kronik hastalık öyküsü bulunan veya bağışıklık sisteminde bilinen bir zayıflığı olan, aktif enfeksiyonu olan, suçiçeği geçirmemiş olan, son 1 ayda canlı aşı uygulanmış olan hastalar
- Maküler ödem veya üveit bulgusu olan hastalar
- Azatiopirin veya metotreksat benzeri immunosüpresif tedavi, kladribin, siklofosfamid, mitoksantron, natalizumab tedavisi görmüş hastalar
- İstirahat kalp atım hızı dakikada 45'ten az olan, kalp hastalığı olan, son 6 ay içerisinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olan, Mobitz Tip II ikinci veya üçüncü derece AV blok, sinus sendromu veya sino-atrial kalp bloğu, aritmi, ilaç ile kontrol edilemeyen hipertansiyonu bulunan hastalar
- Gebe veya emziren kadınlar

**Çalışma süresi:** 4 ay

**Plasebo kolu var mı?** Hayır (Faz 4 çalışma)

**GTR001 (SYNTHON BV) Çalışması** (Destekleyici: SYNTHON)

Yineleyici MS hastalarında GTR'nin Copaxone®'a göre etkinlik ve güvenlik ve tolere edilebilirliğini karşılaştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu eşdeğerlilik çalışması (Faz 3).

**Amaç:** Copaxone® gibi glatiramer asetat içeren GTR'nin aynı etkinliğe sahip olup olmadığını değerlendirmesi

**Çalışmaya dahil etme kriterleri**

- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olma
- 18-55 yaş arası kadın ve erkek hastalar
- 2010 kriterlerine göre yineleyici MS tanısı almış olan
- EDSS puanı 0 ile 5,5 arasında (yani desteksiz en az 100 metre yürüyebilir durumda)

- Son bir yılda en az 1 atak yaşamış
- Son 3 ay içindeki MR'da en az 1 aktif Gadolinyum tutan lezyon
- Diğer mevcut MS ilaçlarıyla tedaviye başlamayı veya tedaviye devam etmeyi reddetmesi;
- Hamile kalabilecek kadınlar gebelikten korunmayı kabul etmelidir.

#### **Çalışmadan dışlama kriterleri**

- MS dışında herhangi bir yaşamı tehdit edici, tıbben stabil olmayan veya başka şekilde klinik olarak önemli hastalık bulunması
- Laboratuvar testlerinin referans aralıklarından klinik olarak herhangi önemli bir sapma
- Aşağıdakilerin ilaçların kullanılmış olması: herhangi bir zamanda glatiramer asetat, kladribin, rituksimab, siklofosamid, alemtuzumab veya kemik iliği nakli; son bir yıl içinde: mitoksantron (<100 mg/m<sup>2</sup>); son 6 ayda: fingolimod, immunglobulinler, natalizumab, leflunomid veya deneysel MS tedavileri; son 3 ay içinde azatioprin, metotreksat; plazma değişimi; başka herhangi bir deneysel girişim; son 1 ay içinde interferon-β 1a veya 1b
- İki tam ve yeterli kabul edilmiş tedavi modalitesinin başarısız olması (en az birer yıl)
- Hamilelik veya emzirme;
- Gadolinyum içeren ürünler, glatiramer asetat veya mannitole bilinen aşırı duyarlılık;

**İlaç kullanım yolu:** Ciltaltı enjeksiyon

**Çalışma süresi:** 9 ay plasebo kontrollü faz + sonrasında 15 aylık aktif uzatma fazı

**Plasebo kolu var mı:** Evet (%80 aktif ilaç, %20 plasebo grubu ihtimali)

#### **WA21093 Çalışması (OPERAI, Destekleyici: ROCHE)**

Yineleyici MS hastalarında interferon beta-1a (Rebif®) ile karşılaştırmalı olarak ocrelizumab'ın etkililik ve güvenliliğinin değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebolu çalışma (Faz 3).

**Amaç:** Beyaz kan hücrelerinden B lenfositlere yönelik bir ajan olan ocrelizumab ile haftada 3 gün ciltaltı interferon beta-1a'nın karşılaştırılması.

#### **Dahil edilme kriterleri:**

- Bilgilendirilmiş olur verebilme
- 18-55 yaş arasında olmak
- 2010 kriterlerine göre MS tanısı
- Son 2 yıl içerisinde en az 2 atak veya son bir yılda bir atak
- EDSS puanının 0-5.5 arasında olması (yani desteksiz en az 100 metre yürüyebilir durumda)
- MS ile uyumlu beyin MRI görüntülemesi
- Üreme potansiyeline sahip hastalar güvenilir doğum kontrol yöntemlerini kullanmalıdır

#### **Dışlama kriterleri:**

- Primer progresif MS tanısı
- EDSS ≤2.0 olan hastalarda 10 yıl üzerindeki hastalık süresi
- MS'i taklit edebilecek diğer nörolojik bozuklukların bulunması
- Hamilelik veya emzirme
- Primer veya sekonder immün yetmezlik öyküsü
- Monoklonal antikörelere alerjik olma
- Önemli veya kontrol edilemeyen başka bir hastalığın veya enfeksiyonun bulunması
- Habis tümörler ve hematolojik kanserler
- Pıhtılaşma bozuklukları
- Son 6 hafta içerisinde canlı aşı yapılmış olmak.
- Aktif şiddetli depresyon ve/veya intihar düşüncesi
- Doğal veya rekombinant interferon-beta'ya aşırı duyarlılık
- Yüksek doz, sık aralıklı interferona geçmişte suboptimal yanıt veya kötü tolerabilite nedeniyle interferon tedavisinin kesilmesi

- Geçmişte B hücrelerini hedef alan tedaviler veya alemtuzumab, anti-CD4, kladribin, mitoksantron, daclizumab, BG12, teriflunomid, lakuinimod, veya kemik iliği nakli tedavilerinden birini almış olmak
- Son 24 ay içerisinde siklofosfamid, azaitoprin, mikofenolat mofetil (MMF), siklosporin, metotreksat veya natalizumab ile tedavi edilmiş olmak
- Son 24 hafta içerisinde fingolimod (Gilenya®)
- Son 12 hafta içerisinde i.v. immüno globülin tedavisi
- Anormal laboratuvar değerleri

**İlaç uygulama yolu:** 6 ayda bir damardan (ocrelizumab) ve haftada 3 gün ciltaltı (interferon beta-1a) uygulama

**Plasebo kolu var mı?** Evet; ancak hastalar ya ocrelizumab + plasebo alacaklardır ya da aktif kontrol ilacı (interferon beta-1a; Rebif®) + plasebo alacaklardır (her iki gruba da düşme şansı %50)

**Çalışma süresi:** Plasebo kontrollü kısmı 2 yıl + daha sonra aktif ilaçla uzatma çalışması

### **EFC6058 TERACLES Çalışması** (Destekleyici: Sanofi Aventis)

Interferon-beta ile tedavi edilen yineleyici MS hastalarında eklenen teriflunomidin etkililik ve güvenliliğini araştıran çok-merkezli çift-kör paralel-gruplu plasebo kontrollü bir çalışma

**Amaç:** Herhangi bir interferon beta molekülü ile tedavi edilmekte iken son bir yıl içinde atak geçiren hastalarda, almakta olduğu interferon beta kesilmeksizin eklenen teriflunomidin etkinlik ve güvenliliğinin değerlendirilmesi.

#### **Dahil edilme kriterleri:**

- Yineleyici MS formları bulunan, IFN-β ile tedavi edilen 18- 56 yaş arası hastalar
- En az son 6 ay öncesinden itibaren stabil IFN-β dozu (onaylı marka ile)
- Son 12 ayda ve IFN-β tedavisinin ilk 3 ayı sonrasında en az 1 atak veya MR'da en az bir aktif lezyon bulunması
- EDSS puanı en fazla 5.5 olması (desteksiz en az 100 metre yürüyebilir durumda)
- Hasta diğer olası tedaviler yerine, çalışmaya katılmayı tercih etmiş olması gereklidir.

#### **Dışlama kriterleri**

- MS tanısı için McDonald kriterlerinin karşılanmaması
- Çalışmaya katılmak için bilgilendirilmiş olur verememek
- Klinik olarak anlamlı kardiyovasküler, hepatik, nörolojik, endokrin veya diğer majör sistemik hastalık bulunması, önemli veya ağır enfeksiyon
- Son 3 ay içinde glatiramer asetat veya intravenöz immüno globulin kullanılmış olması
- Daha önce veya eşzamanlı Tysabri, kladribin, mitoksantron, azatiyoprin, siklofosfamid, siklosporin, metotreksat, mikofenolat veya fingolimod kullanımı
- Son 6 ay içinde teriflunomid ile tedavi görmüş olmak veya daha önce leflunomid kullanımı son 6 ay içinde herhangi bir araştırma ilacının kullanılmış olması
- Gebe veya emziren veya çalışma sırasında gebe kalmayı planlayan kadınlar
- Karaciğer hastalığı, pankreatit veya bilinen kronik pankreas hastalığı öyküsü
- Konjenital veya edinilmiş bağışıklık yetmezliği, kanser öyküsü, lenfoproliferatif hastalık bulunan hastalar

**İlaç uygulama yolu:** Teriflunomid oral yoldan uygulanır + hastanın önceden aldığı interferon beta'ya aynı uygulama yolu ile devam edilecektir.

**Plasebo kolu var mı?** Evet (üçte iki oranda aktif ilaç, üçte bir oranda plasebo ihtimali vardır), ancak bütün hastalar önceden almakta olduğu interferon beta dozunu aynı şekilde sürdürecektir

**Çalışma süresi:** Plasebo kontrollü kısmı 2 yıl + aktif uzatma fazı