

**KANSER TEDAVİSİNDE  
MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇ  
TEMELLİ KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ  
TIP FIRSATLARI VE SORUNLAR RAPORU  
VE ULUSAL KANSER POLİTİKASI  
YOL HARİTASI  
ÇOK PAYDAŞLI ÇALIŞTAYI**



**TÜRK KANSER ARAŞTIRMA VE  
SAVAŞ KURUMU DERNEĞİ  
2022**







## Prof. Dr. Şuayib Yalçın

Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği Genel Sekreteri  
Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı

## ÖNSÖZ

Kanser görülme sıklığında artışın devam etmesine ve tüm ölüm nedenleri arasında gittikçe daha fazla öne çıkmasına rağmen teknolojik gelişmeler sonucunda moleküler ve genetik tekniklerdeki ilerleme ve bunların kliniğe adaptasyonu ile kanserden korunma, kanser taramaları, tanısı ve tedavisinde de çok önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişmeler sonucunda, moleküler tedavi hedeflerini daha iyi tanıyabilir ve bunlara yönelik daha yenilikçi ilaçlar üretebilir duruma geldik. Çok sayıda moleküler hedefin tanınması nedeniyle kanser artık histolojik bir veya birkaç antite olmak yerine çok sayıda moleküler alt tipi olan çok sayıda birbirinden çok farklı yaklaşım gereken hastalık haline geldi. Bu da birçok kez tanımlanan moleküler alt tipin oldukça seyrek olması nedeniyle bunların bir kısmını nadir hastalık konumuna soktu. Artık tanı ve tedavisinde moleküler biyobelirteç olmadan tedavisini planlayabileceğimiz kanser kalmamaya başladı. Bu nedenle kanser hastalarına yaklaşımda da her yönüyle önemli bir anlayış ve yaklaşım değişikliği gereklidir. Bu yaklaşım değişikliği sadece onkoloji hekimliği açısından değil, konunun paydaşları olan sağlık hizmetleri sağlayıcı ve düzenleyici kurum ve kuruluşlar açısından da önemlidir.

Bu amaçla 16 Haziran 2021 tarihinde Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği ev sahipliğinde Kanser Tedavisinde Moleküler Biyobelirteç Temelli Kişiselleştirilmiş Tıp Fırsatları ve Sorunlar Çalıştayı gerçekleştirilmiştir. Bu çalıştay'a Türk Kanser ve Savaş Kurumu Derneği adına ben Prof. Dr. Şuayib Yalçın (Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji), Prof. Dr. Faysal Dane (Acıbadem Altunizade Hastanesi), Prof. Dr. Emel Cabi Ünal (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı), Prof. Dr. Nalan Akyürek (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı), Prof. Dr. Nuriye Yıldırım Özdemir (Gazi Üniversitesi Tıbbi Onkoloji), Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji), Prof. Dr. Toker Ergüder (DSÖ Türkiye Ofisi Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Program Koordinatörlüğü), Doç. Dr. Hilmi Kodaz (Acıbadem Eskişehir Hastanesi), Doç. Dr. Atıl Bişgin (Çukurova Üniversitesi Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi ve Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı), Dr. Hakan Taban (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Medikal Onkoloji), Doç. Dr. Ali Muhittin Taşdoğan (Gaziantep Milletvekili, TBMM Sağlık, Aile, Çalışma ve Sosyal İşler Komisyonu Üyesi) ve Uzm. Ecz. Burcum Uzunoğlu (Rx Kurumsal İletişim) katılmıştır. Bu çalıştay ve sonrasında hazırladığımız Çalıştay Raporu'nun yayınlanması ve ilgili mercilere sunumunu takiben, birinci çalıştaydan elde ettiğimiz verilerle raporun paydaşlarla paylaşılması ve yol haritası tespiti ile 15 Şubat 2022 tarihinde 2. kez bir çalıştay daha gerçekleştirdik.

Bu Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası Çok Paydaşlı Çalıştay'ına Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği adına ben Prof. Dr. Şuayib Yalçın (Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı), Prof. Dr. Emel Cabi Ünal (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı), Prof. Dr. Toker Ergüder (DSÖ Türkiye Ofisi Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Program Koordinatörlüğü), Prof. Dr. Nalan Akyürek (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı), Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği), Doç. Dr. Abdullah Karadağ (TÜBİTAK MAM Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü), Doç. Dr. Rabia Çakır Koç (TÜSEB Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü Başkanlığı), Doç. Dr. Burcu Yücel'in (TÜSEB Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü), Doç. Dr. Atıl Bişgin (Çukurova Üniversitesi Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi ve Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı), Ahmet Oğuz Sarıca (Sağlık Bakanı Danışmanı), Dr. Murat Türkyılmaz (Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı), Dr. Ege Hamavioğlu (Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Epidemiyoloji Birimi), Dr. İbrahim Muaz Yaradılmış (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Daire Başkanlığı), Dr. Ecz. İrem Karaömeroğlu (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İlaç Tedarik Yönetimi Birimi), Dr. İrfan Tuncay Alkan (Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü İlaç Daire Başkanlığı), Ecz. Fatih Çırakoğlu (Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü Yurtdışı Sağlık Hizmetleri Daire Başkanlığı), Doç. Dr. Ali Muhittin Taşdoğan (Gaziantep Milletvekili, TBMM Sağlık, Aile, Çalışma ve Sosyal İşler Komisyonu Üyesi) ve Uzm. Ecz. Burcum Uzunoğlu (Rx Kurumsal İletişim) katılım sağladılar.

Elinizdeki bu Rapor Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası Çok Paydaşlı Çalıştay'ı sonrası kamuoyuna ve ilgili mercilere sunulmak üzere hazırlanmıştır. Bu raporun kanser tedavisinde moleküler biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş kanser tedavileri konusunda sorunların ve fırsatların tespiti ve bu konuda yol haritası oluşturulması yönünde çok önemli bir belge olduğuna inanmaktayım.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Şuayib Yalçın

Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği Genel Sekreteri

**ÖNSÖZ**

Önsöz	1
• Prof. Dr. Şuayib Yalçın	

**BÖLÜM 1**

8-34

1.	Dünya Sağlık Örgütü Yönüyle Küresel Kanser Sorunu	9
	• Prof. Dr. Toker Ergüder	
2.	Kanserde Erken Tanı ve Tedavi	11
	• Prof. Dr. Emel Cabi Ünal	
3.	Kanser Tedavisinde Moleküler Biyobelirteç Temelli Kişiselleştirilmiş Tıp	16
	• Prof. Dr. Nalan Akyürek	
4.	Sağlıkta Gelişim ve Gelecek Vizyonu: Mükemmeliyet Merkezleri (Bütünleşik Geliştirilmiş Tanı ve Tedavi) ile Ulusal Referans Ağ Modellemesi	19
	• Doç. Dr. Atıl Bişgin	
5.	Kişiselleştirilmiş Kanser Mevzuatı	25
	• Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur	
6.	Kişisel Tıp, Entegre Çoklu-Omik ve Yapay Zeka Temelli Akıllı Sağlık Sistemi	29
	• Doç. Dr. Abdullah Karadağ	
7.	Türkiye Ulusal Genom ve Biyoinformatik Projesi: Kanser Teşhis ve Tedavisinde Kişisel Tıp	33
	• Doç. Dr. Burcu Yücel	

**Katılımcılar ve Tartışmacılar:**

- Prof. Dr. Şuayib YALÇIN
- Prof. Dr. Emel Cabi Ünal
- Prof. Dr. Toker Ergüder
- Prof. Dr. Nalan Akyürek
- Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur
- Doç. Dr. Abdullah Karadağ
- Doç. Dr. Rabia Çakır Koç
- Doç. Dr. Burcu Yücel
- Doç. Dr. Atıl Bişgin
- Ahmet Oğuz Sarıca
- Dr. Murat Türkyılmaz
- Dr. Ege Hamavioğlu
- Dr. İbrahim Muaz Yaradılmış
- Dr. Ecz. İrem Karaömeroğlu
- Ecz. Fatih Çırakoğlu
- Uzm. Ecz. Burcum Uzunoğlu

**Davetli Katılımcı**

- Doç. Dr. Ali Muhittin Taşdoğan

## BÖLÜM 2

35-58

1. Giriş 36
  - Prof Dr Şuayib Yalçın
2. Hedefe Yönelik ve Kişiselleştirilmiş Kanser Tedavilerine Erişimde Ülkemizde İyileştirme Çalışmaları 37
  - Doç. Dr. Ali Muhittin Taşdoğan
3. Panel: Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası, Ekosistemin Gelişimi İçin Çözüm Önerileri, Kurumlara Düşen Görevler Nelerdir? 40

### Katılımcı ve Tartışmacılar:

- Prof. Dr. Şuayib YALÇIN
  - Prof. Dr. Emel Cabi Ünal
  - Prof. Dr. Toker Ergüder
  - Prof. Dr. Nalan Akyürek
  - Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur
  - Doç. Dr. Abdullah Karadağ
  - Doç. Dr. Rabia Çakır Koç
  - Doç. Dr. Burcu Yücel
  - Doç. Dr. Atıl Bişgin
  - Ahmet Oğuz Sarıca
  - Dr. Murat Türkyılmaz
  - Dr. Ege Hamavioğlu
  - Dr. İbrahim Muaz Yaradılmış
  - Dr. Ecz. İrem Karaömeroğlu
  - Dr. İrfan Tuncay Alkan
  - Uzm. Ecz. Burcum Uzunoğlu
- Davetli Katılımcı
- Doç. Dr. Ali Muhittin Taşdoğan

## BÖLÜM 3

59-61

1. Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası Önerileri 60

## ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Tanı kitlerinin geliştirilmesi için iletişimde olması gereken alanların şematize gösterimi 23
- Şekil 2.** C-CAT Cancer Genomics and Advanced Therapeutics (Kanser Genomu ve Komplike Tedaviler) 24
- Şekil 3.** Akıllı sağlık sistemi sac ayakları. 31

## TABLolar

- Tablo 1.** Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Çocuk Kanseri dağılımı (2009-2020) 12-20
- Tablo 2.** Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Kanseri Kayıtlarında beş yıllık yaşam hızları (2009-2020) 12-20
- Tablo 3.** Pediatrik Kanseri Kayıtlarında Beş Yıllık Yaşam Hızları (2009-2020) Muhtemel biyobelirteç kaynakları. 30
- Tablo 4.** Muhtemel biyobelirteç havuzu. 30

Başkan Prof. Dr. Şuayib YALÇIN

(Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği Genel Sekreteri)  
Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı)

1. Prof. Dr. Şuayib YALÇIN  
(Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı)
2. Prof. Dr. Emel Cabi Ünal  
(Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Başkanı)
3. Prof. Dr. Toker Ergüder  
(DSÖ Türkiye Ofisi Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Program Koordinatörü)
4. Prof. Dr. Nalan Akyürek  
(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı)
5. Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur  
(Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği)
6. Doç. Dr. Abdullah Karadağ  
(TÜBİTAK MAM Müdür Yardımcısı, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü)
7. Doç. Dr. Rabia Çakır Koç  
(TÜSEB Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü Başkanı)
8. Doç. Dr. Burcu Yücel  
(TÜSEB Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü)
9. Doç. Dr. Atıl Bişgin  
(Çukurova Üniversitesi, AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) ve Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı)
10. Ahmet Oğuz Sarıca  
(Sağlık Bakanı Danışmanı)
11. Dr. Murat Türkyılmaz  
(Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanı)
12. Dr. Ege Hamavioğlu  
(Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Epidemiyoloji Birim Sorumlusu)
13. Dr. İbrahim Muaz Yaradılmış  
(Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Başkanı)
14. Dr. Ecz. İrem Karaömeroğlu  
(Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İlaç Tedarik Yönetimi Birim Sorumlusu)
15. Dr. İrfan Tuncay Alkan  
(Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü İlaç Daire Başkanı)
16. Ecz. Fatih Çırakoğlu  
(Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü Yurtdışı Sağlık Hizmetleri Daire Başkanı)
17. Uzm. Ecz. Burcum Uzunoğlu  
(Rx Kurumsal İletişim)

**Davetli Çalıştay Komitesi Üyesi**

Doç. Dr. Ali Muhittin Taşdoğan  
(Gaziantep Milletvekili, TBMM Sağlık, Aile, Çalışma ve Sosyal İşler Komisyonu Üyesi)



## Kanser Tedavisinde Moleküler Biyobelirteç Temelli Kişiselleştirilmiş Tıp Fırsatları ve Sorunlar Raporu ve Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası Çok Paydaşlı Çalıştay Programı

- 10:00-10:10 **Açılış**  
Prof. Dr. Şuayib Yalçın  
Çalıştay Başkanı  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği Genel Sekreteri
- 10:00-10:20 Eczacı / Halk Sağlığı Uzmanı Müşerref Pervin Tuba Durgut  
İstanbul Milletvekili,  
TBMM Sağlık, Aile, Çalışma ve Sosyal İşler Komisyonu Başkanvekili
- 10:20-12:30 **I.Oturum**  
Moderatör  
Prof. Dr. Emel Cabi Ünal,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Başkanı  
Dr. Murat Türkyılmaz,  
Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanı
- 10:20-10:40 Kanserde Erken Tanı ve Tedavi  
Prof. Dr. Emel Cabi Ünal,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Aile Taraması, İmmünoterapi Kavramı,  
Çocukluk Çağı Kanserlerinde Yatkınlık Genlerinin Önemi
- 10:40-11:00 Kanser Tedavisinde Moleküler Biyobelirteç Temelli Kişiselleştirilmiş Tıp  
Prof. Dr. Nalan Akyürek,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
- 11:00-11:20 Sağlıkta Gelişim ve Gelecek Vizyonu  
Mükemmeliyet Merkezleri (Bütünleşik Geliştirilmiş Tanı ve Tedavi) ile Ulusal Referans Ağ Modellemesi  
Doç. Dr. Atıl Bişgin,  
Çukurova Üniversitesi, AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) ve Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
- 11:20-11:40 Kişiselleştirilmiş Kanser Mevzuatı  
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur,  
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği
- 11:40-12:00 Kişisel Tıp, Entegre Çoklu-Omik ve Yapay Zeka Temelli Akıllı Sağlık Sistemi  
Doç. Dr. Abdullah Karadağ  
TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi Müdür Yardımcısı Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü
- 12:00-12:20 Türkiye Ulusal Genom ve Biyoinformatik Projesi: Kanser Teşhis ve Tedavisinde Kişisel Tıp  
Doç. Dr. Burcu Yücel  
TÜSEB-Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü
- 12:20-12:30 Tartışma
- 12:30-14:00 **Öğle Yemeği**
- 14:00-14:10 Doç. Dr. Ali Muhittin Taşdoğan  
Gaziantep Milletvekili, TBMM Sağlık, Aile, Çalışma ve Sosyal İşler Komisyonu Üyesi
- 14:10-16:30 **II.Oturum: Panel**  
Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası, Ekosistemin Gelişimi İçin Çözüm Önerileri, Kurumlara Düşen Görevler Nelerdir?  
Moderatör  
Prof. Dr. Şuayib Yalçın,  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği Genel Sekreteri  
Prof. Dr. Toker Ergüder,  
DSÖ Türkiye Ofisi Program Koordinatörü

# BÖLÜM 1





## Prof. Dr. Toker Ergüder

DSÖ Türkiye Ofisi Bulaşıcı Olmayan  
Hastalıklar Program Koordinatörü

### Dünya Sağlık Örgütü Yönüyle Küresel Kanser Sorunu

Kanser, her yıl yaklaşık 9,6 milyon kişinin ölümüne -tüm ölümlerin altısında biri- neden olmaktadır ve küresel olarak ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Kanser yükü küresel olarak artmaya devam etmektedir ve bireyler, aileler, toplumlar ve sağlık sistemleri üzerinde büyük fiziksel, ruhsal ve finansal baskı oluşturmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 70. Dünya Sağlık Asamblesi'nde, Üye Devletler "2030 Sürdürülebilir Kalkınma Gündemi doğrultusunda, bulaşıcı olmayan hastalıklara karşı verilen ulusal tepkilerin bir parçası olarak ulusal kanser önleme ve kontrolünü entegre etmeye ve ölçeklendirmeye" karar vermişlerdir. BM Genel Kurulu'nda Üye Devletler, evrensel sağlık kapsayıcılığı (UHC) kapsamında kardiyovasküler hastalıklar, kanser, kronik solunum yolu hastalıkları ve diyabet de dahil olmak üzere bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi, kontrolü ve yönetimini ele alma çabalarını güçlendirmeyi de taahhüt etmişlerdir.

Kansere göre hareket etmeden evrensel sağlık kapsamına ulaşmak imkansız olacaktır, ancak dünyadaki birçok ülke hala UHC programlarında kansere yer vermemektedir.

DSÖ, 2013-2030 Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolü Küresel Eylem Planı'nın sunulmasını desteklemek için, Dünya Sağlık Asamblesi kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kronik solunum yolu hastalıklarından kaynaklanan genel ölüm oranında % 25 göreceli bir azalmayı onaylamıştır. Kanser türüne göre ve 100.000 nüfus başına "Kanser insidansı" bu hedefi karşılamak için belirlenmiş bir göstergedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün teknik rehberlik ve küresel halk sağlığı ürünleri konusundaki çalışmalarının yanı sıra, Dünya Sağlık Örgütü Kanser ile Mücadele Birimi, Çocukluk Çağı Kanseri Küresel Girişimi (GICC), Küresel Meme Kanseri Girişimi (GBCI) dahil olmak üzere çeşitli girişimler geliştirmiştir.

DSÖ genelinde DSÖ Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (FCTC) ve alkollü içecekler, işlenmiş gıdalar, hava kirliliği ve diğer konular için teknik paketlerimiz yanı sıra Rahim Ağzı Kanseri Eliminasyon Girişimimiz (CEI) ve kanser için risk faktörleri üzerinde birlikte çalışmaktadır.

Bu yılki Dünya Kanseri Günü kapsamında, DSÖ Avrupa Bölge Ofisi tarafından kanser taraması ile ilgili önemli fikirleri içeren hızlı bir referans olarak yeni bir kısa rehber oluşturulmuştur. Kanseri tarama testlerinin amacı asemptomatik bireylerde kanseri öncesi veya erken evre kanseri tespit etmektir, böylece zamanında tanı ve erken tedavi sunulabilir. Bu tedavi daha sonra bazı insanlar için daha iyi sonuçlara yol açabilir. Bir kanseri tarama programının amacı ya bir kanseri erken teşhisi ve erken tedavisi ile (örneğin meme taraması) bir popülasyonda mortalite ve morbiditeyi azaltmak ya da öncüllerini (servikal ve kolorektal tarama gibi) tanımlayıp tedavi ederek bir kanseri görölme sıklığını azaltmaktır.



## Prof. Dr. Emel Cabi Ünal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Başkanı

### Kanserde Erken Tanı ve Tedavi

- Çocukluk çağı kanserlerinde risk faktörleri ve kanser oluşumunu önleyecek/ koruyucu yaklaşımlar
- Çocukluk çağı kanserlerde yatkınlık genlerinin önemi, kişiselleştirilmiş kanser tedavisi ve immünoterapi kavramı

### Giriş

Çocukluk çağı; büyüme, gelişme ve maturasyonun devam ettiği dinamik bir süreçtir. Çocuklar küçük yetişkinler değildir. Bu dönemde karşılaşılan kanser türleri, karsinogenez mekanizmaları, kanser biyolojisi, tedavi yanıtları ve toleransları erişkinden farklıdır. Bu nedenle erişkinden farklı yaklaşımlar gerektirir.

### Çocukluk Çağı Kanserlerinde İnsidans ve Mortalite

Çocukluk çağı kanserleri giderek artış eğilimi gösteren önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada her yıl 10 milyon yeni kanser vakası görülmekte, bunların %2'sini çocukluk çağı kanserleri oluşturmaktadır. Yaklaşık olarak her yıl 160,000'den fazla çocuk kanser tanısı almaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde kanser, çocuklarda hastalığa bağlı ölümlerin en önde gelen nedenidir. Kanser tanı ve tedavisindeki inanılmaz gelişmelerle birlikte, sağ kalım oranlarında da artış sağlanmıştır. Gelişmiş ülkelerdeki kanserli çocukların %80'i kurtulurken, gelişmekte olan ülkelerde %50'sinden daha azını kurtarmak mümkün olmaktadır. Türkiye'de çocukluk kanserleri görülme sıklığı yüksek gelir düzeyindeki batı ülkeleriyle benzer oranlardadır ve yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı 100.000 kişi başına %15,4'tür. Buna göre ülkemizde her yıl 2500-3000 kadar çocukluk çağı kanseri beklenmektedir. Sağlık Bakanlığı verileri ile Türk Pediatrik Onkoloji Grubu/Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPOG/TPHD) verilerinde de ilk üç sırayı lösemiler, beyin tümörleri ve lenfomaların aldığı görülmektedir. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneğinin yürüttükleri Pediatrik Kanser Kayıtlarına göre 5 yıllık yaşam hızları (2009-2020) %70'lerin üzerinde olarak hesaplanmaktadır.

TABLO 1: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Çocuk Kanserleri dağılımı 2009-2020		
Kanser	Sayı	%
Lösemi	5208	23,9
Lenfoma	4103	18,8
SSS ve spinal	3269	15,0
Sempatik sistem tümörleri	1794	8,2
Retinoblastom	610	2,8
Böbrek tümörleri	1079	5,0
Karaciğer tümörleri	376	1,7
Kemik tümörleri	1448	6,6
Yumuşak doku sarkomları	1554	7,1
Germ hücreli tümörler	1461	6,7
Diğer epitelyal ve melanom	745	3,4
Diğer ve spesifik olmayan	145	0,7
<b>Toplam</b>	<b>21.792</b>	<b>100,0</b>

TABLO 2: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Kanser Kayıtlarında beş yıllık yaşam hızları 2009-2020	
Tümör tipi	5 yıl (%)
Lösemi	77.6
Lenfoma	83.5
SSS ve spinal	53.5
Sempatik sistem tümörleri	69.5
Retinoblastom	79.3
Böbrek tümörleri	78.3
Karaciğer tümörleri	63.9
Kemik tümörleri	57.3
Yumuşak doku sarkomları	65.2
Germ hücreli tümörler	86.0
Diğer epitelyal ve melanom	77.5
Diğer ve spesifik olmayan	76.7
<b>Toplam</b>	<b>72.5</b>

Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2020 (TPOG&TPHD).

ASCO 2021 Annual meeting. J Clin Oncol. 2021;39

## Çocukluk Çağı Kanserlerinde Çevresel ve Biyolojik Risk Faktörleri

Çocukluk çağı kanserlerinde risk faktörlerinin belirlenmesi kanserden korunma dışında, bireyin izlemi ve erken tanı, tedavi modifikasyonu ve aileye prenatal tanı için imkân vermektedir. Çocukluk çağı kanserlerinde risk faktörlerinin belirlenmesinde yeterli örneklem büyüklüğüne erişilememesi, heterojen tanı grupları, parental genetik etkiler gibi pek çok metodolojik zorluk vardır. Son yıllarda entegratif moleküler epidemiyoloji alanında sağlanan ilerlemelerle karsinogenezis sürecinin başlamasında ve ilerlemesinde etkili biyolojik ve çevresel faktörlerin saptanması hız kazanmıştır. Ancak tüm bu ilerlemelere rağmen çocukluk çağı kanserlerinin nedenlerinin sadece %10-25'i aydınlatılabilmektedir. Çocukluk çağı maligniteleri, bilinen çevresel maruziyetlerle nadiren ilişkilidir ve kalıtsal genetik faktörlerin önemli bir nedensel rol oynadığı giderek daha belirgin hale gelmiştir. Tanımlanmış ailesel ve genetik faktörler %10-15, bilinen çevresel temaslar ve egzogen faktörler %5-10'dan düşük oranda sorumludur.

Egzogen faktörler; dış ajanlar (fiziksel karsinojenler, iyonlaştırıcı radyasyon (X-ışını), iyonize olmayan radyasyon), biyolojik karsinojenler (Virüs enfeksiyonları), kimyasal karsinojenler (tütün, pestisitler, asbest, aflatoksin, arsenik, gıda ve içme suyu kirleticileri ve ilaçlar) şeklinde sınıflanır. Viral enfeksiyonlar, radyasyon, onkolojik veya immünosupresif tedavinin neden olduğu nadir kanserler dışında, pediatrik malignitelerde hiçbir önemli çevresel nedenin rol oynadığı kesin kanıtlanmamıştır. Son 5 yılda, yeni nesil dizilemenin artan kullanımı, yeni çocukluk kanseri yatkınlık sendromlarının keşfedilmesine yol açmıştır.



## Kalıtsal Kansere Yatkınlık Sendromları

Tüm yeni tanımlı kanserlerin yaklaşık % 90'ı de novo somatik mutasyonlarla, % 10 kalıtsal germline genetik mutasyonlar nedeniyle oluşur. Bununla birlikte, kopya sayısı değişiklikleri, epigenetik modifikasyon ve tümörle ilişkili genlerin ekspresyonunu değiştiren genomun kodlamayan bölgelerindeki varyasyonlar henüz tam olarak tanımlanmadığından, bu insidansın gerçeği tam yansıtmadığı, gerçekte daha yüksek olduğudur. Pediatrik onkologlar, kanser teşhisi konmuş çocukları ve ailelerini kalıtsal kanser yatkınlığı açısından iyi tanımlanmış kriterlere göre değerlendirmelidir. Kalıtsal kansere yatkınlık sendromlarının tanısı genellikle klinik bir şüpheye dayanır. Bu şüphe genetik danışma ve testlere yol açar. Klinik şüphe oluşturacak durumlar; kansere yatkınlık ile ilişkili tümörler (adrenokortikal karsinom), bilateral veya multifokal tümörler, beklenenden daha erken yaşta ortaya çıkan tümörler (tiroid karsinomu), multipl senkron veya metakron tümörler, altta yatan sendroma yönelik ek fenotipik bulgular, ve aile öyküsü irdelenmelidir. Ayrıca aynı veya ilişkili kanserlerin aynı ailede görülmesi, iki veya daha fazla birinci derece akrabada kanser teşhisi, spesifik bir kanser yatkınlığı sendromuyla ilişkili tümörler, beklenmeyen yaşta, beklenmeyen lokalizasyonda görülen tümörler, akraba evliliği ve tedaviye bağlı olağandışı toksisite durumları da hekimi şüphelendirmelidir. Ancak sadece klinik bir yaklaşım, belirgin klinik bulgusu olmayan hastaları gözden kaçıracaktır. Son 10 yılda, yeni nesil dizilemenin artan kullanımı, yeni çocukluk kanseri yatkınlık sendromlarının keşfedilmesine yol açmıştır. Yeni nesil dizilemeyi kullanan çalışmalar, kanserli çocukların %10'unda bilinen kanser yatkınlık genlerindeki patojenik germline mutasyonların mevcut olduğunu ve sıklıkla, dizileme çalışmasından önce kanser yatkınlık sendromunun klinik teşhisinden şüphelenilmediğini göstermiştir. Pediatrik Kanser Genom Projesi / St.Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada, 20 yaş altı kanser tanısı alan 1120 olguda germline mutasyonlar açısından tüm genom sekanslama yöntemi kullanılarak 565 gen analiz edilmiştir. Tüm hasta grubunda %8.5 oranında patojenik mutasyon saptanmıştır. En sık etkilenen genler TP53, APC ve BRCA2 bulunmuştur. Bu çalışmada de novo mutasyon ve inkomplet penetrans nedeniyle hastaların çoğunda aile öyküsünün belirleyici olmadığı raporlanmıştır. Germline kansere yatkınlık genlerinde mutasyonları taşıyan kişilerin hayatı boyunca değişik kanserlere yakalanma olasılığı çok yüksek seyretmektedir. Ortaya çıkan risk de kişinin hangi geni taşıdığına göre değişmektedir.

Yeni nesil dizileme yöntemi sayesinde geleneksel yöntemlere kıyasla çok daha hızlı ve hassas sonuç almak, daha fazla dizileme verisi elde etmek mümkün olmaktadır. Ancak bu yöntem, yüksek veri eldesi nedeniyle çok daha kapsamlı analizlerinin yapılmasını gerektirmektedir. Yeni nesil dizileme yöntemiyle yapılacak klinik ve rutin çalışmalar çok sayıda genin aynı anda, hızlı bir şekilde dizilenmesini sağlayarak hastalıkların kesin tanısı, tedavisi ve prognozu hakkında bilgi vermektedir. Mutasyonu olan bireyler ve ailelerine genetik danışmanlık verilir. Risk altındaki bireyler saptanarak hastalık oluşmadan risk azaltmaya yönelik yöntemlerle ya da erken dönemde korunabilirler. Ayrıca bu bireylerin saptanması; tedavi yanıtlarını ve ilaç yan etkilerini öngörme konusunda bilgi sağlayabilir.

**Kalıtsal Kansere Yatkınlık ve Akraba Evliliği:** Akraba evliliği biyolojik veya genetik uygunluk için bir avantaj değildir. Ülkemizde akraba evliliği oranı %20-25 olarak bildirilmektedir. Bu yüksek akrabalık oranı, özellikle immün yetmezlik, metabolik hastalıklar ve malformasyonların sıklığını artırarak kanser riskinde de artışa neden olmaktadır.

## Kansere Yatkınlık Sendromlarında İzlem

Kansere yatkınlık genlerinin tanımlanması yalnızca ilk adımdır, çünkü klinik uygulamada değişiklikleri uygulamak ve genetik danışmanlığı geliştirmek, kanser önleme, sürveyans, tedavi ve etkilenen bireyler ve aileleri için psikososyal desteği geliştirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Yatkınlığa neden olan kalıtsal durumların belirlenmesi tarama programlarının geliştirilmesiyle kanserin daha erken saptanmasını sağlar.

Kansere yatkınlık genlerinde germline mutasyonu olan bireyler için yönetim önerileri;

- Genetik danışmanlık
- Kanser gelişimini önleme
- Kanser sürveyansı
- Kanser tedavisi
- Psikolojik destek
- Sosyal-etik konular gibi konuları ele alan ulusal ve uluslararası ortak çalışmalar yoluyla oluşturulmalıdır.

## Çocukluk Çağı Kanselerinde Tarama ve Önleme

Çocukluk çağı kanserinde etiyolojik (nedensel) araştırmaların nihai amacı, risk tahmini, erken tanı ve nihayetinde önleme sağlamaktır. Ancak, bu hedefler çoğu çocuk için uzak kalmaktadır. Çocukluk çağı kanserleri için tarama, geçmişte sadece nöroblastom için denenmiştir. Taramada nöroblastomdaki tümör yükü için bir biyobelirteç görevi gören ve idrarla atılan bir katekolamin metaboliti olan homovanilik asit düzeyi kullanılmıştır. 1980'lerin sonlarında ve 1990'larda, Almanya ve Japonya'da bu tarama programı uygulanmıştır. Bu programlar nöroblastomu klinik tanıdan daha önce tanımlamayı başarmış olsa da, çoğu klinik olarak asla dikkat çekmeyecek olan spontan regresyon fenotipli vakaları tespit ettikleri için mortaliteyi iyileştirmediler. Dolayısıyla bu programlardan vazgeçilmiştir.

Günümüzde, çoğu yüksek kanser riski taşıyan genetik sendromu olan çocuklarda tümör gelişimi için sürveyansı desteklenmektedir. Uygulanacak çok az önleyici tedbir olmasına rağmen, sürveyansın erken tanı yoluyla morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği konusunda fikir birliği vardır. Bilinen yatkınlıkları olan kişilerde kanser taramasının aksine, kansere yatkınlık genlerinin taranması daha tartışmalıdır. Birçok tarama programı, yalnızca erken başlangıçlı ve mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış müdahalelerin bulunduğu durumları taramayı hedefler. Bu çoğu pediatrik kanseri tanımlamaz. Bu nedenle, bildiğimiz kadarıyla, dünyada pediatrik kanser yatkınlığı için yenidoğan taraması başlatan yalnızca bir alan vardır. TP53'teki R337H mutasyonun özellikle yüksek bir prevalansa sahip olduğu Brezilya'nın Paran eyaletinde bu tarama yapılmaktadır.

Çocukluk çağı kanserinin önlenmesi, birçok nedenden dolayı henüz mümkün değildir. Bununla birlikte, pediatrik kanser için değiştirilebilir risk faktörlerinin çoğu (örneğin, annenin sigara içmesi, obezite, hava kirliliği) çok daha yaygın hastalıklarla da ilişkilidir, bu nedenle diğer nedenlerle maruziyeti azaltma çabaları, çocukluk kanseri insidansını azaltma etkisine sahip olabilir.



## Kişiselleştirilmiş Kanser Tedavisi

Her insan farklı olduğu gibi, her insanın kanseri de birbirinden farklıdır. Her kanserde bireye özgü bir seri genetik değişiklikler oluşur ve birikir. Bu nedenle histolojik görünümleri benzer olsa da tümör davranışları ve tedavi yanıtları farklı olacaktır.

## Kanserle Savaşta Yeni Bir Yöntem: İmmünoterapi ve Kanser Aşıları

Vücudumuzda yer alan immün sistemimiz iki ucu keskin bıçak gibidir. Aşırı ve kontrolsüz çalışmasında immün aşırılık olarak tanımlayabileceğimiz çeşitli organların hasarı ile giden hastalıklar ortaya çıkar. Yetersiz çalışmasında ise infeksiyonlar başta olmak üzere kansere yatkınlığa varan olumsuz durumlar ortaya çıkar. Bağışıklık (immün) sistemi eforunun önemli bir kısmını normal hücreler ile yabancı hücreleri ayırmak için harcar. Bunu gerçekleştirmek için, hücresel düzeyde kontrol noktalarını kullanır. Savunma sistemini aktifleştirmek için, kontrol noktalarına etki eden moleküllerin aktif veya pasif konumda olması gerekir. 2012 sonrası kanser tedavisinde çığır açan ve savunma sistemini aktifleştiren ilaçlara immün kontrol noktası düzenleyicileri denir.

## İmmünoterapi

Kanser immünoterapisi en az 8 başlıkta incelenmektedir, fakat günümüzde kanser immünoterapisi denilince akla ilk olarak immün kontrol noktası düzenleyicileri gelir. Kanserde immünoterapinin amacı, bağışıklık sistemini kanserle savaşmak üzere tetiklemek, güçlendirmek ve yeniden düzenlemektir. Bu immünoterapi ilaçları PD-1, PD-L1 ve CTLA4 adlı hücre yüzey moleküllerinin çalışmasını engelleyerek bağışıklık sistemi hücrelerini aktifleştirir. İmmünoterapi ilaçları oldukça yeni olmalarına karşılık, bağışıklık sistemini aktifleştirerek kanseri tedavi etme fikri oldukça eskilere dayanmaktadır ve aslında cerrahi olmayan ilk kanser tedavisidir; kemoterapi ve radyoterapiden daha önce keşfedilmiştir. Neredeyse 100 yıla yakın zamandır kanser tedavi alanında yürütülen çalışmalarda, kanser hücresine yönelik doğrudan öldürücü yöntemler hedeflendi. Oysa vücudun kendini koruyan en önemi mekanizmalarından birisi olan immün sistemin (bağışıklık sistemi) gücü anlaşılamadı veya immün sistemin yetersizliği kanser hücresinin gücüne atfedildi.

Bundan 126 yıl önce New Yorklu bir cerrah olan William Coley, ileri evre kansere sahip bir hastanın ateşli bir infeksiyon sonrası kanserinin gerilediğini gözlemler. Bunun üzerine bakteriyel infeksiyonun bir şekilde tümör küçülmesinden sorumlu olduğunu düşünmeye başlar ve başka bir hastaya canlı bakteriler enjekte eder. Bu deneyi işe yarar ve hasta başka bir sebepten yaşamını yitirene kadar 26 yıl yaşar. Coley bir şeyler yakaladığını düşünür. Araştırmaya ve bakterinin kullanımı üzerinde çalışmaya devam eder. Coley ve bu alanda çalışan diğer doktorlar bu yöntemle 1000'den fazla sayıda hastayı tedavi ettiklerini raporlamışlardır. Ateşli infeksiyon oluşturarak kanseri tedavi etmede kullanılan Coley toksinleri, karma bakteriyel kanser aşısı olarak da adlandırılmaktadır. Coley ilk denemesinde başarılı olmuştu, fakat sonraki denemeleri her zaman yüz güldürücü sonuçlanmadı. Hiç kimse Coley toksinlerinin, yani ateşli infeksiyonların nasıl işe yaradığını veya neden bazen işe yarayıp, bazense işe yaramadığını bilmiyordu. Coley bile bunu izah edemiyordu. Sonraları daha iyi anlaşılacaktı ki Coley toksinleri, vücutta ateşli bir infeksiyon oluşturarak bağışıklık sistemini aktive eden ve düzenleyen çeşitli mekanizmaları tetikliyordu. Tıpkı günümüzdeki immünoterapilere benzer şekilde, fakat farklı mekanizmalarla...



## Prof. Dr. Nalan Akyürek

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

### Kanser Tedavisinde Moleküler Biyobelirteç Temelli Kişiselleştirilmiş Tıp Moleküler biyobelirteçler

Moleküler biyobelirteçler, birçok solid tümörde optimal tedaviyi belirlemek ve etkisiz tedavilerin potansiyel toksisitelerinden kaçınmak için tanısıl çalışmanın standart ve kritik bir parçası haline gelmiştir. Ayrıca belirli moleküler belirteçlerin varlığı, belirli tümör tiplerinde prognoz tahmin edilmesinde yer almaktadır.

Biyobelirteçler tanısıl, prognostik, farmakodinamik ve prediktif olmak üzere kategorilere ayrılır. Biyobelirteç testi, kanser hakkında bilgi sağlayabilecek genleri, proteinleri ve diğer molekülleri aramanın bir yoludur. Her kişinin kanseri, benzersiz bir biyobelirteç modeline sahiptir. Bazı biyobelirteçler, belirli kanser tedavilerinin etkinliğini göstermede rol oynar.

Biyobelirteçler, tümöre özgü DNA, RNA, protein veya metabolomik profiller olabilir. DNA dizisine bakmak için genomik testleri, gen füzyonlarını aramak için DNA veya RNA testlerini veya RNA veya protein seviyelerini ölçmek için testleri içerebilir. Örneğin, EGFR geninde belirli genetik değişikliklere sahip kanserli kişiler, EGFR inhibitörleri adı verilen bu değişiklikleri hedefleyen tedaviler alabilirler. Bu durumda, biyobelirteç testi, birinin kanserinin bir EGFR inhibitörü ile tedavi edilebilecek bir EGFR gen değişikliğine sahip olup olmadığını gösterebilir.

### Moleküler tanının en yüksek katkısı yaptığı tümörler

Akciğer, kolorektal, meme, gastrik ve gastroözefageal bileşke, pankreas ve biliyer sistem, beyin, prostat, baş ve boyun, tiroid, over, melanom, sarkom ve gastrointestinal stromal tümördür. Moleküler biyobelirteç analize dayalı tüm potansiyel tedavi stratejileri, sürücü mutasyonlar/kopya sayısı/yapısal varyasyonları, füzyon genleri, ilacı olan moleküler değişiklikler, mikrosatellit instabilite, tümör mutasyon yükü, ilaç direncini gösteren değişiklikler ve potansiyel olarak mevcut klinik araştırmaları kapsar. Tümör hücreleri yüksek sayıda mutasyonlara sahip, çok sayıda anormal protein ekspresyonuna neden olur. Kanserde somatik değişikliklerin yorumlanması tamamen tümör histopatolojisinin sağladığı duruma bağlıdır. Tümörögenizde ve bireysel onkojenik sinyal yollarının organizasyonunda dokuya spesifik farklılıklar vardır. Kanser sürücüler farklı hücre tiplerinde veya differansiyasyon aşamalarında farklı rol alır.

Değişik somatik değişikliklerin (BRAF, KIT, vb.) tümör tipine bağlı olarak farklı önem taşıdığı birçok örnek vardır.

Akciğer kanseri gibi giderek artan klinik durumlarda, çoklu gen yaklaşımına ihtiyaç vardır, yani aynı anda birden fazla klinik olarak ilgili gen kümesinin analizi gerekmektedir. Eyleme geçirilebilir değişiklikleri bulmak amacıyla ilişkili genlerin yeni nesil dizileme ile sekanslanması genellikle sınırlı olan dokuyu korumak ve sonuçlanma süresinin kısaltılmasında özellikle faydalıdır. Likit biyopsi, kanser taramasında, tanısında, evrelemede, tedavi sonrası minimal rezidüel hastalığın saptanmasında, tedavi cevabının monitorizasyonda ve klonal evölüsyon aracılığıyla direnç mekanizmalarının saptanmasında kullanılabilir.

## **Tedaviden sonra tümörlerin progresyonu**

Tümör progresyonu sırasında ilaca dirençli tümör fenotipi zamanla gelişebilir. Doğru tedavinin seçimi yeni edinilen hedeflere büyük ölçüde bağlıdır. Tedaviye dirençli tümörlerin analizi için tekrar biyopsiler gerekebilir. Metastazların analizinin yanı sıra sıvı biyopsi ile tek bir doku incelemesine kıyasla tümörün altında yatan moleküler olayların daha fazla yansması sağlanabilir.

## **Tümör agnostik yaklaşım**

Tümör agnostik yaklaşımda, "tümör-agnostik" ajanlar, kanser histolojisinden bağımsız olarak tümör büyümesini yönlendirdiği düşünülen gen değişikliklerini hedefler. Tümörden bağımsız tedaviler içinde mikrosatellit instabilite veya yüksek tümör mutasyon yükü ile ilişkili immüno-onkolojik tedaviler ile NTRK füzyonları olan hastalarda klinik olarak anlamlı cevap gösteren TRK inhibitörleri yer alır.

## **Uygun biyobelirteç test yaklaşımı**

Biyobelirteç testi için kılavuz önerilerine rağmen, hedefe yönelik tedavilerin kullanımını sınırlayan engeller arasında başlıca doku yeterliliği, maliyet/geri ödeme zorlukları, kötü performans durumu, uzun sonuçlanma süresi, neyi/kimi test edecekleri, hedefe yönelik tedavi seçenekleri ve moleküler raporları nasıl yorumlayacakları konusundaki bilgi eksikliği ve hastaların biran önce tedaviye başlama isteği yer almaktadır.

Kişiselleştirilmiş kanser tedavisi için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Doğru tanı ve daha iyi tedavi için klinisyen, moleküler biyolog, radyolog, cerrah, patolog ve genetikçi arasında paylaşılan sorumluluk bulunmaktadır. Kanser tanı ve tedavisinin standardizasyonu için klinisyen, patolog, radyolog, moleküler biyolog ve genetik dallarının bir arada bulunduğu moleküler tümör kurullarının da ülkemizde yapılandırılması gerekmektedir.

1. Dietel M. Molecular pathology: a requirement for precision medicine in cancer. *Oncol Res Treat.* 2016;39:804-810. Tsiara A, Liontos M, Kaparelou M, et al. Implementation of immunotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Transl Med.* 2018;6:144.
2. Schwartzberg L, Kim ES, Liu D, et al. Precision oncology: who, what, when, and when not? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:160-169.
3. Lim C, Tsao MS, Le LW, et al. Biomarker testing and time to treatment decision in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26:1415-1421.
4. Krebs MG, Sloane R, Priest L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1556-1563.
5. Russo A, Incorvaia L, Malapelle U, et al. The tumor-agnostic treatment for patients with solid tumors: a position paper on behalf of the AIOM- SIAPEC/IAP-SIBioC-SIF Italian Scientific Societies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;165:103436. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103436. Epub 2021 Aug 8.
6. Horak P, Leichsenring J, Goldschmid H, et al. Assigning evidence to actionability: An introduction to variant interpretation in precision cancer medicine. *Genes Chromosomes Cancer.* 2021 Jul 30. doi: 10.1002/gcc.22987.
7. Mamdani H, Ahmed S, Armstrong S, et al. Blood-based tumor biomarkers in lung cancer for detection and treatment. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6:648-660.
8. Burke HB. Predicting clinical outcomes using molecular biomarkers. *Biomark Cancer.* 2016;8:89-99.
9. Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol.* 2012;25:347-369.
10. Russo A, Incorvaia L, Del Re M, et al. The molecular profiling of solid tumors by liquid biopsy: a position paper of the AIOM-SIAPEC-IAP-SIBioC-SIC-SIF Italian Scientific Societies. *ESMO Open.* 2021;6(3):100164. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100164.
11. De Las Casas LE, Hicks DG. Pathologists at the Leading Edge of Optimizing the Tumor Tissue Journey for Diagnostic Accuracy and Molecular Testing. *Am J Clin Pathol.* 2021;18;155(6):781-



## Doç. Dr. Atıl Bişgin

Çukurova Üniversitesi, AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) ve Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

### Sağlıkta Gelişim ve Gelecek Vizyonu: Mükemmeliyet Merkezleri (Bütünleşik Geliştirilmiş Tanı ve Tedavi) ile Ulusal Referans Ağ Modellemesi

- Tanı ve Tedavinin Bütünleştirilmesi
- Ulusal Referans Ağ Modellemesi

Genomik çağın bilim dünyasına kattığı en önemli alanların başında moleküler tıp gelmektedir. Moleküler tıp; temel biyoloji, genetik ve ilgili alanlardaki gelişmelerden yararlanarak hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik etki ve mekanizmalarını aydınlatmak üzere araştırmalara yön veren, sonucunda da özellikle tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ve tanı sonrası yeni tedavi yöntemleri, stratejileri ve ilaçların üretilebilmesine kadar giden multidisipliner bir çalışma alanıdır (PMID: 28914267, 29750248, 29617718).

Yeni nesil dizileme yöntemi sayesinde geleneksel yöntemlere kıyasla çok daha hızlı ve hassas sonuç almak, daha fazla dizileme verisi elde etmek mümkün olmaktadır. Ancak bu yöntem, yüksek veri eldesi nedeniyle çok daha kapsamlı analizlerinin yapılmasını gerektirmektedir. Yeni nesil dizileme yöntemiyle yapılacak klinik ve rutin çalışmalar çok sayıda genin aynı anda, hızlı bir şekilde dizilenmesini sağlayarak hastalıkların kesin tanısı, tedavisi ve prognozu hakkında bilgi vermektedir. Mutasyonu olan bireyler ve ailelerine genetik danışmanlık verilir. Risk altındaki bireyler saptanarak hastalık oluşmadan risk azaltmaya yönelik yöntemlerle ya da erken dönemde korunabilirler. Ayrıca bu bireylerin saptanması; tedavi yanıtlarını ve ilaç yan etkilerini öngörme konusunda bilgi sağlayabilir.

Kansere yatkınlık genlerinin tanımlanması yalnızca ilk adımdır, çünkü klinik uygulamada değişiklikleri uygulamak ve genetik danışmanlığı geliştirmek, kanser önleme, sürveyans, tedavi ve etkilenen bireyler ve aileleri için psikososyal desteği geliştirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Yatkınlığa neden olan kalıtsal durumların belirlenmesi tarama programlarının geliştirilmesiyle kanserin daha erken saptanmasını sağlar.

Kansere yatkınlık genlerinde germline mutasyonu olan bireyler için yönetim önerileri;

- Genetik danışmanlık
- Kanser gelişimini önleme
- Kanser sürveyansı

- Kanser tedavisine yön verme (“actionable” varyantlar ile hedefe yönelik/ hassaslaştırılmış tedavi)
- Psikolojik destek
- Sosyal-etik konular gibi konuları ele alan ulusal ve uluslararası ortak çalışmalar yoluyla oluşturulmalıdır.

Çocukluk çağı kanserlerinde ise karsinogenez mekanizmaları, kanser biyolojisi, tedavi yanıtları ve toleransları erişkinden farklıdır. Bu nedenle farklı yaklaşımlar gerektirir. Türkiye’de çocukluk kanserleri görülme sıklığı yüksek gelir düzeyindeki batı ülkeleriyle benzer oranlardadır ve yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı 100.000 kişi başına %15.4’tür. Buna göre ülkemizde her yıl 2500-3000 kadar çocukluk çağı kanseri beklenmektedir. Sağlık Bakanlığı verileri ile Türk Pediatrik Onkoloji Grubu/Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPOG/TPHD) verilerinde de ilk üç sırayı lösemiler, beyin tümörleri ve lenfomaların aldığı görülmektedir. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneğinin yürüttükleri Pediatrik Kanser Kayıtlarına göre 5 yıllık yaşam hızları (2009-2020) %70’lerin üzerinde olarak hesaplanmaktadır.

Kanser	Sayı	%
Lösemi	5208	23,9
Lenfoma	4103	18,8
SSS ve spinal	3269	15,0
Sempatik sistem tümörleri	1794	8,2
Retinoblastom	610	2,8
Böbrek tümörleri	1079	5,0
Karaciğer tümörleri	376	1,7
Kemik tümörleri	1448	6,6
Yumuşak doku sarkomları	1554	7,1
Germ hücreli tümörler	1461	6,7
Diğer epitelyal ve melanom	745	3,4
Diğer ve spesifik olmayan	145	0,7
<b>Toplam</b>	<b>21.792</b>	<b>100,0</b>

Tümör tipi	5 yıl (%)
Lösemi	77.6
Lenfoma	83.5
SSS ve spinal	53.5
Sempatik sistem tümörleri	69.5
Retinoblastom	79.3
Böbrek tümörleri	78.3
Karaciğer tümörleri	63.9
Kemik tümörleri	57.3
Yumuşak doku sarkomları	65.2
Germ hücreli tümörler	86.0
Diğer epitelyal ve melanom	77.5
Diğer ve spesifik olmayan	76.7
<b>Toplam</b>	<b>72.5</b>

Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2020 (TPOG&TPHD).

ASCO 2021 Annual meeting. J Clin Oncol. 2021;39

Pediatrik ve erişkinde tüm yeni tanı kanserlerin yaklaşık % 90’ı de novo somatik mutasyonlarla, %10 kalıtsal germline genetik mutasyonlar nedeniyle oluşur. Bununla birlikte, kopya sayısı değişiklikleri, epigenetik modifikasyon ve tümörle ilişkili genlerin ekspresyonunu değiştiren genomun kodlamayan bölgelerindeki varyasyonlar henüz tam olarak tanımlanmadığından, bu insidansın gerçeği tam yansıtmadığı, gerçekte daha yüksek olduğudur. Pediatrik onkologlar, kanser teşhisi konmuş çocukları ve ailelerini kalıtsal kanser yatkınlığı açısından iyi tanımlanmış kriterlere göre değerlendirmelidir. Kalıtsal kansere yatkınlık sendromlarının tanısı genellikle klinik bir şüpheye dayanır. Bu şüphe genetik danışma ve testlere yol açar. Klinik şüphe oluşturacak durumlar; kansere yatkınlık ile ilişkili tümörler

(adrenokortikal karsinom), bilateral veya multifokal tümörler, beklenenden daha erken yaşta ortaya çıkan tümörler (tiroid karsinomu), multipl senkron veya metakron tümörler, altta yatan sendroma yönelik ek fenotipik bulgular, ve aile öyküsü irdelenmelidir. Ayrıca aynı veya ilişkili kanserlerin aynı ailede görülmesi, iki veya daha fazla birinci derece akrabada kanser teşhisi, spesifik bir kanser yatkınlığı sendromuyla ilişkili tümörler, beklenmeyen yaşta, beklenmeyen lokalizasyonda görülen tümörler, akraba evliliği ve tedaviye bağlı olağandışı toksisite durumları da hekimi şüphelendirmelidir. Ancak sadece klinik bir yaklaşım, belirgin klinik bulgusu olmayan hastaları gözden kaçıracaktır. Son 10 yılda, yeni nesil dizilemenin artan kullanımı, yeni çocukluk kanseri yatkınlık sendromlarının keşfedilmesine yol açmıştır. Yeni nesil dizilemeyi kullanan çalışmalar, kanserli çocukların %10'unda bilinen kanser yatkınlık genlerindeki patojenik germline mutasyonların mevcut olduğunu ve sıklıkla, dizileme çalışmasından önce kanser yatkınlık sendromunun klinik teşhisinden şüphelenilmediğini göstermiştir. Germline kansere yatkınlık genlerinde mutasyonları taşıyan kişilerin hayatı boyunca değişik kanserlere yakalanma olasılığı çok yüksek seyretmektedir. Ortaya çıkan risk de kişinin hangi geni taşıdığına göre değişmektedir.

Kanserle savaşta yeni bir yöntem olan immünoterapi ve kanser aşılari 2012 sonrası kanser tedavisinde çığır açan ve savunma sistemini aktifleştiren immün kontrol noktası düzenleyicileridir. Günümüzde kanser immünoterapisi denilince akla ilk olarak immün kontrol noktası düzenleyicileri gelir. Kanserle immünoterapinin amacı, bağışıklık sistemini kanserle savaşmak üzere tetiklemek, güçlendirmek ve yeniden düzenlemektir. Bu immünoterapi ilaçları PD-1, PD-L1 ve CTLA4 adlı hücre yüzey moleküllerinin çalışmasını engelleyerek bağışıklık sistemi hücrelerini aktifleştirir. İmmünoterapi ilaçları oldukça yeni olmalarına karşılık, bağışıklık sistemini aktifleştirerek kanseri tedavi etme fikri oldukça eskilere dayanmaktadır ve aslında cerrahi olmayan ilk kanser tedavisidir; kemoterapi ve radyoterapiden daha önce keşfedilmiştir. Neredeyse 100 yıla yakın zamandır kanser tedavi alanında yürütülen çalışmalarda, kanser hücresine yönelik doğrudan öldürücü yöntemler hedeflendi. Oysa vücudun kendini koruyan en önemi mekanizmalarından birisi olan immün sistemin (bağışıklık sistemi) gücü anlaşılamadı veya immün sistemin yetersizliği kanser hücresinin gücüne atfedildi.

Kanser Tedavisinde Moleküler Biyobelirteç Temelli Kişiselleştirilmiş Tıp Fırsatları ve Sorunlar Raporu ve Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası Çok Paydaşlı Çalıştay'ında yapılan toplantılarda bugüne kadar yurtdışı kuruluşlara bağımlı olarak gerçekleşen genetik testlerinin kalite kontrol ve akreditasyon süreçleri için harcanan milli gelirin ülke ekonomisine geri kazandırılabilmesi için gerekli kamu kurum ve kuruluşlarının da katkıları sağlanarak (Sağlık Bakanlığı), yeni dizayn edilen ve her bir tanı testini yeni çalışmaya başlayan merkezlerin kalite kontrollerini yapan bir merkez oluşturularak, akreditasyonların bu kurum üzerinden verilmesi gerekmektedir. Bu kapsamda genetik çalışmalar için var olan ve gelişmiş ülkelere hizmet sağlayan kalite kontrol ve akreditasyon birimleri (EuroGenTest ve EMQN (European Molecular Genetics Quality Network)) modellenerek ülkemize özgü bir sistem oluşturulması ve bu sayede ülkemizdeki genetik test kalitesini dünya standartlarında uygulanır hale getirilmeli ve bu standartlar ülke genelinde sağlanmalıdır. Bu doğrultuda özellikle tanı konulması zor olan ve ülkemizde yaygın görülen nadir hastalıklar için hangi klinik endikasyonlar doğrultusunda hangi genetik testin ya da genin çalışılacağını gösteren bir genetik tanı algoritmasının da oluşturularak ülke genelinde doğru ve etkin bir genetik tanı hizmetinin verilmesi sağlanabilecektir. Oluşturulacak bu sistemin uluslararası bir iletişim ağı ile EMNQ (European Molecular Genetics Quality Network) benzeri olarak pek çok ülkede dış kalite merkezi olarak da görev yapabileceği düşünülmektedir. Yine örnek alınan bir diğer kurum Avrupa Birliği tarafından kurulmuş olan tüm Avrupa'da faaliyet gösteren ve



moleküler test kurulumundan çalışılmasına ve hastaya genetik danışmanlık verilmesine kadar tüm basamaklarda standardizasyon ve kalite kontrolü sağlayan EuroGenTest'tir. Böylesi bir kurumun varlığı ülkemize bu alanda saygınlık kazandırabilecek olup, bu süreç bahsi geçen kalite kontrol kuruluşlarının da kabul edeceği ve uluslararası geçerliliği olan bir modele dönüştürülebilecektir.

Aynı zamanda akıllı hasta kayıt sistemi sayesinde de etkin ve etkili bir sağlık sunucusu modellemesinin yapılması mümkündür. Bu sistem ile teletıp uygulamalarının ulusal genetik sağlık hizmetine entegrasyonu sağlanabileceğinden sadece ülkemiz değil dünya ekonomisinde de büyük bir pay elde etmeye başlayan sağlık turizmi açısından da ülkemize büyük bir katkı sağlaması mümkündür. Bu yapılanma uluslararası biyoetik kuralları ve Kişisel Verilerin Korunması Kanunu çerçevesinde gerçekleştirilmelidir.

Ayrıca bu sisteme dâhil olacak genetik tanı merkezleri için genetik testlerin uygulanmasında ve çıktıların yorumlanmasına yönelik ulusal dış kalite kontrol hizmeti sunulmalı ve sistem bir dış kalite kontrol merkezi olarak da görev yapmalıdır. Bu amaçla genetik tanı merkezlerinin çalışması için referans materyaller gönderilerek genetik test uygulamalarının güvenilirliği tespit edilebilmedir. Sistem dâhilindeki birçok merkez tarafından aynı materyalin çalışılması ile sonuçlar karşılaştırılmalı ve referans merkezler ile doğrulamalar yapılmalıdır.

Bu sistemin en büyük ekonomik katkılardan birisinin de ilgili laboratuvar tarafından (in-house) geliştirilen moleküler tanı, test ya da kitlerinin hem validasyonlarının hem de akreditasyonlarının eksternal kalite kontrol sistemi ile gerçekleştirilmesi sayesinde sınırlı kullanım alanı yerine ekonomik ve faydalı modele dönüştürülerek ekonomiye geri kazanımının sağlanabilmesidir.

İnternet tabanlı sistem aracılığıyla, ülke genelinde hasta ve hekimler her tür bilgiye serbest erişebilmeli, hangi test nerede hangi yöntemle hangi kalite standartlarında gerçekleştirildiğinin bilgisine ulaşabilmelidir.

Bu algoritma ile birlikte uluslararası arenada rekabet gücü artarak hem genel erişime açık bir internet sitesi üzerinden hasta ve hekimlerin ihtiyaç duyulan tanı testleri için yönlendirilerek yurtdışına giden örneklerin yurtiçi ekonomiye kazandırılması hem de ulusda geliştirilen tanı testlerinin kalite kontrol ve akreditasyonları ile ekonomik geri dönüşümün gerçekleşmesi sağlanabilecektir.



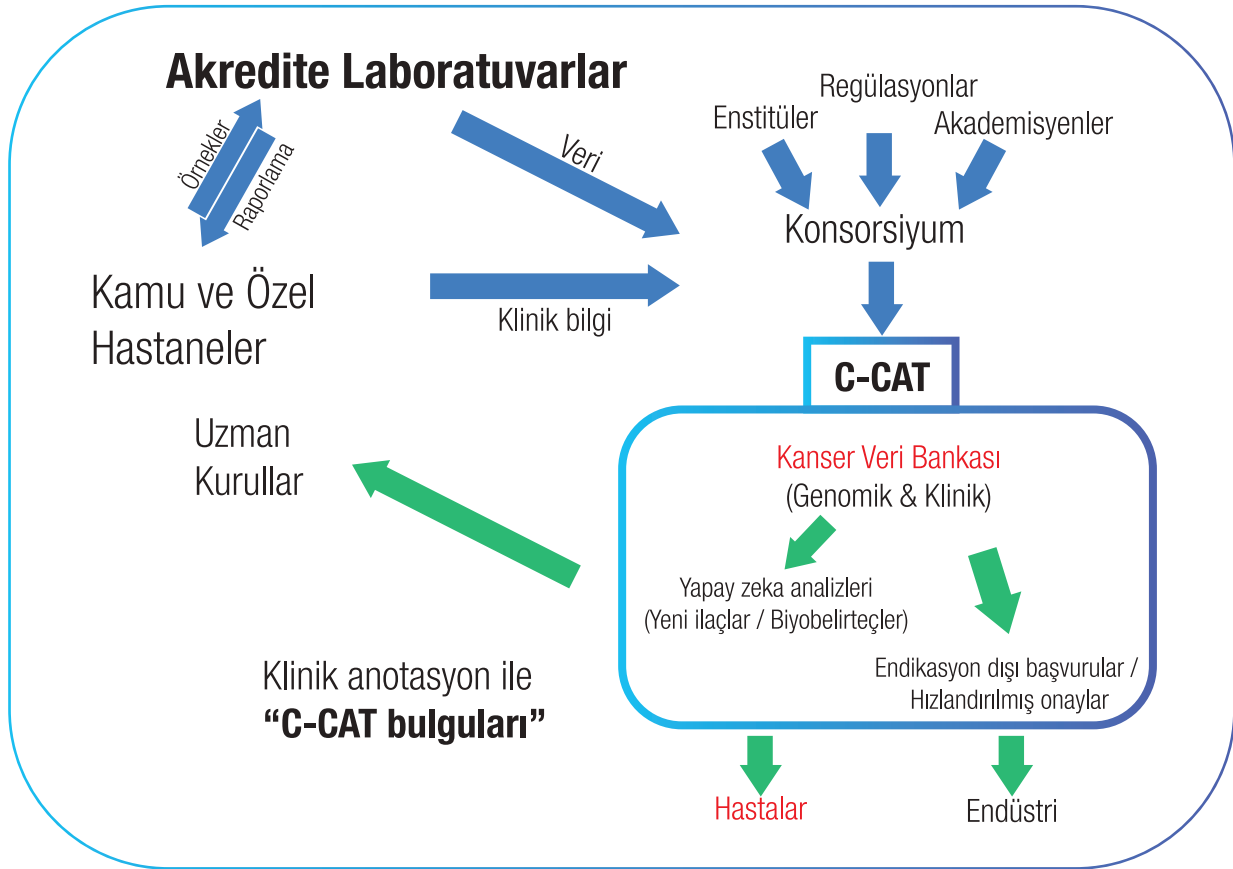


Şekil 1: Tanı kitlerinin geliştirilmesi için iletişimde olması gereken alanların şematize gösterimi

Türkiye'ye özgü tanı kitleri ve analiz yazılımlarının oluşturulmasına yönelik olarak öncelikle ülkemizde bugüne kadar yapılmış olan genetik, biyokimyasal ve immünolojik tanı testleri çıktıkları bir havuzda toplanabilir, ülkemizin klinik ve laboratuvar profillemesine uygun biyokimyasal (LC-MS), immünolojik (flow sitometri) ile çoklu gen panelleri (yeni nesil dizileme) dizayn edilebilir. Bu sayede ülkemizdeki kamu kurum ve kuruluşlarının yanı sıra tüm özel sağlık hizmeti sunucuları da dâhil olmak üzere geniş bir alanda ulusal ürünlerle hizmet verilebilmesinin yolu açılabilir. Özellikle genetik tanı alanında uluslararası firmalar tarafından farklı popülasyonlar gözetilerek hazırlanmış olan tanı panellerinin yerine tamamen kendimize özgü dizayn edilen panellerin kullanımı ile hastaların doğru tanı ve tedaviye en hızlı şekilde erişim sağlanabilir (PMID:17503334, 19910028).

Alanında uzman kişilerce oluşturulacak ulusal bir konsorsiyumun bilgi birikimi ve tecrübesinin aynı zamanda da gerekli görülen diğer noktalara ve talepte bulunan diğer kurumlara bir bütün olarak sunulması planlanmalıdır. Bu süreçte çalışacak personelin eğitimi ve sertifikasyonu ile de sadece ruhsata tabi olan süreçlerin kalite ve standardizasyon adına da işlevsel bir yapıya dönüşmesi sağlanmış olacaktır. Ancak, veri paylaşımı günümüzde tıp dışı alanlarda dahi oldukça önem arz etmekte olup ülkemiz 34 Avrupa ülkesi içerisinde 24. sırada yer almakta ve yapılan yatırımlarla bu sıralamada daha iyi bir pozisyonda olma potansiyeline sahiptir. Tıp alanında yapılan e-Nabız gibi kapsamlı ve başarılı uygulamalar mevcut olup benzer uygulamaların kanser alanına spesifik şekilde yapılandırılması gerekmektedir. Bu sayede yalnızca hasta ve hasta yakınlarının sağlık sisteminde yer alan verilerine ulaşabilmelerinin yanı sıra hekimlerin de birbirleri ile daha hızlı ve etkin bir bilgi paylaşımında bulunmaları sağlanabilir. Bu veri paylaşımı sayesinde hassaslaştırılmış tıp uygulamalarının hayata geçirilmesi ile kanser hastalarına daha doğru ve hızlı tedaviler uygulanabilir. Ancak bunun önündeki en büyük engel sağlık kuruluşları ve hekimler arası karşılıklı güven eksikliğinin olmasıdır. Ulusal çapta gerçekleştirilecek olan veri ve iletişim ağının kurulmasıyla bu güven eksikliğinin önüne geçilmesi mümkün olabilir. Bahsi geçen veri ağı ve algoritması ancak şeffaf, güvenli ve gerekli tedbirlerin alındığı bir altyapı ile kurulduğu takdirde güven ortamı oluşabilir. Bu altyapının kurulabilmesi ancak kamu, sanayi, sağlık sunucuları (kamu ve özel dahil) ve hastaların bir uyum içinde görev yapması ile sağlanabilir.

Uluslararası örnek model olarak Japonya örneği ele alındığında her kurum her test sürecini kendi bünyesinde yürütmekten öte, bu süreçlerin basamaklandırılması ve geniş genomik profillemeye gibi özellikli testlerin ise merkezi bir sistemle çalışılır hale gelmesi tüm sağlık sistemi üzerindeki yükü azaltıcı etki gösterecektir. Aşağıda da özetlendiği üzere ruhsattan öte uluslararası kalite ağlarınca kabul gören sertifikalı laboratuvarlarda yapılacak çalışmalardan elde edilecek veriler ileriye yönelik olarak da yeni ilaçların geliştirilmesi ve yeni biyobelirteçlerin keşfi gibi süreçleri tetikleyecektir.



Şekil 2: C-CAT: Cancer Genomics and Advanced Therapeutics, (Kanser genomu ve komplike tedaviler)

Bunun yanı sıra sağlık verilerinin dijital ortama aktarılması çok büyük bir iş paketi olup halihazırda yoğun bir şekilde çalışan sağlık çalışanlarının iş paketlerine dijital sağlık uygulamalarını eklemeleri oldukça önemlidir. Oluşturulacak dijital platformların rutin kullanımına yönelik alışkanlık kazandırılması adına aktarılan verilerin hem hastalar hem de hekimler tarafından anlaşılabilmesi için ortak bir dil yaratılmalıdır. Bu bağlamda dijital sağlık platformları aracılığıyla kanser hastalarının ilgili hekim, kurum ve tedaviye daha kolay ulaşabileceğinin kullanıcılarına aktarılması ve özellikle sağlık sunucusu çalışanlarının (hekim, hemşire vb.) bu alanda eğitilerek yetkinliğe getirilmesi önemlidir.



## Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi ve  
Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

### Kişiselleştirilmiş Kanser Mevzuatı

Onkolojide çığır açan tedavi olarak nitelendirilen kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımının sağlık sistemine entegrasyonu için gerekli olan mevzuat güncellemeleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizin de gündeminde yer almaktadır. Kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı ile, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler ile seçilmiş uygun hastalarda yüksek yanıt oranları ile birlikte uzun sağ kalım elde etmek mümkündür.<sup>1,2</sup> Örnek olarak tümör tipinden bağımsız olarak, bir NTRK gen füzyonu tümörünü barındıran yetişkin ve pediatrik kanser hastalarında hedefe yönelik tedavi ile çok yüksek yanıt oranları ve uzun sağ kalım elde edilebilmektedir.<sup>3</sup> Yapılan çalışmalarda ileri evre veya metastatik KHDAK'lı hastalarda, genomik bir değişiklik tanımlanıp buna yönelik hedefli tedavi kullanıldığında hem yanıt oranlarının hem de genel sağ kalımın belirgin şekilde iyileştiği gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Hedefe yönelik kanser tedavileri sayesinde, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek, hastaların yaşam süresini uzatmak ve hatta hastalığın yükünü ortadan kaldırmak bile mümkündür.<sup>5,6</sup> Tümör tipinden bağımsız genomik değişikliği saptanan hastalarda uygulanan tedavi olarak tanımlanan tümör agnostik kanser ilaçları hastalarda genel sağ kalım verilerinde belirgin iyileşme sağlamakla birlikte, progresyonsuz sağkalım ve yaşam kalitesinde de anlamlı iyileşmeler sağlamaktadır. Hastaların yaşam kalitesinde sağlanan iyileşmeler sonucu, hastalar gündelik hayatlarına devam edebilmekte, iş yaşamlarında da aktif rol oynayarak, ülke ekonomisine katkı sağlamaya devam edebilmektedirler. Uygun hastaların hedefe yönelik tedavilere erişimi ile, gereksiz ilaç, hastane, tıbbi malzeme gibi sağlık harcamalarının önüne geçebilmek, hastalarda gereksiz ilaç kullanımı nedeniyle ortaya çıkan yan etki olaylarını ortadan kaldırmak mümkün olabilecektir. Ayrıca, etkin tedaviye erişemeyen hastaların ihtiyaç duyduğu bakımı sağlamak için aile bireylerinin karşılaştığı iş gücü kayıpları da sosyoekonomik kayıplar olarak karşımıza çıkmaktadır. Onkoloji alanında hedefe yönelik tedavilerin hastalara sağladığı iyileştirilmiş yaşam kalitesi, uzatılmış hasta ömrü ve progresyonsuz bir yaşamın ortaya koyduğu değer göz önünde bulundurulmalı ve bu tedavilere hastaların erişimi en kısa zamanda sağlanmalıdır. Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi açısından tümör agnostik tedaviler değerlendirildiğinde, sağlık sisteminde bir paradigma değişikliğine duyulan ihtiyaç bu alanda da kendisini göstermektedir. Sağlık teknolojileri parametreleri içerisinde incelendiğinde bu tedavilerin sağlık sisteminde konumlandırılması, fiyatlandırma ve maliyet etkililik süreçlerinin düzenlenmesi gibi ihtiyaçlar göze çarpmaktadır. Tümör agnostik tedavilerin her bir tümör tipinde farklı ama belirgin klinik yanıtlar göstermesi bu tedavilerin değerlendirme süreçlerinde ortaya koydukları heterojen sonuçlar

nedeniyle, tanı aşamasında uygulanacak olan test metotlarının ve algoritmasının sistematik olarak belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>7</sup> Tümör agnostik tedaviler için farklı tümör tipine sahip hastaların klinik çalışmaya dahil edilerek yapılan araştırmaların tümör lokasyonundan bağımsız aynı mutasyona sahip vakalar için temsiliyet oluşturacağı kabul edilmelidir.<sup>7</sup> Klasik tedavilerden farklı olan bu özellik Sağlık teknolojileri değerlendirmesinde göz önünde bulundurulmalıdır. Kişiselleştirilmiş tedavilerin ortaya koyduğu medikal faydanın maliyet hesabı araştırılmasında kullanılacak uzun vadeli analizlerin yapıldığı sağlık ekonomisi modellerinin değeri ve bu modellerin içerisinde direkt/indirekt maliyet kalemlerinin entegrasyonunun önemi oldukça kritiktir.<sup>7</sup> Bu tedavilerin ortaya koyduğu değeri, sağlık sisteminin tamamını göz önünde bulundurarak, bir hasta ömrü boyunca azaltılan direkt ve indirekt maliyetleri incelenerek, yaşam kalitesine oranlanması ile ortaya koymak mümkündür. Bu tedavilerin konumlandırılmasının doğru yapılabilmesi için, farklı tümör tiplerinde uygulanması gereken test metodolojilerinin belirtildiği, tümör agnostik tedavilerdeki basket uygulaması esaslı klinik çalışmaların kabul edildiği, kişiselleştirilmiş kanser tedavilerinde sağlık teknolojileri temelli maliyet etkililik değerlendirmesinin esas alındığı ve değer bazlı fiyatlandırma modellerinin barındırıldığı bir mevzuat düzenlemesine ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>7</sup>

Hedefe yönelik kanser tedavilerinin değerlendirme süreçlerinde ihtiyaç olan yeni yaklaşımlar için ilgili tedavilere, tanısal biyobelirteç testlere ve gerekli sistemsel altyapıya hızlı uyum sağlanması adına çalışmalar birçok ülkede karar vericiler tarafından uygulanmaya başlanmıştır. İngiltere, Amerika, Kanada gibi ülkelerdeki sağlık otoriteleri biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş kanser tedavilerinin konumlandırılması ve tümör agnostik tedavilerin tanımlanması ve değerlendirilmesi için referans kaynaklar oluşturmuştur. Amerika otoritesi olan FDA tarafından kişiselleştirilmiş kanser tedavilerin değerlendirmesinde kılavuzlar oluşturularak, bu tedavilere «öncelikli inceleme» statüsü verilmiş ve «çığır açan tedavi olarak» konumlandırılmıştır.<sup>9</sup> Bu kurum tarafından hazırlanan Endüstri Raporuna göre risk/fayda değerlendirmesinin sınırlı hasta sayısı ile klinik çalışmalarda araştırılabileceği, bu tedaviler için organdan bağımsız olarak tanımlama yapılmasının uygun olduğu, mutasyonun görüldüğü tüm organlarda klinik çalışması bulunmasa bile tümör agnostik etkinliklerinden dolayı ruhsat onayının verilebileceğinin vurgulandığı kılavuz yayınlanmıştır.<sup>8</sup> Uygun hastalara etkin tedavilerin zaman kaybetmeden erişilebilmesi için oluşturulan bu düzenleme sayesinde, hedefe yönelik tedavilerde ruhsatlandırma süreçleri için endüstriye kılavuz niteliğinde bir kaynak oluşturulmuştur.

İngiltere sağlık otoritesi olan İngiliz Ulusal Sağlık Hizmetleri (NHS) kurumu tümör agnostik tedavilerin bulunduğu ilaç sınıfını devrimsel olarak nitelendirerek, bu tedavilerin hastalara erişimi için kılavuz hazırlıklarında bulunmuştur. İngiltere'nin bir diğer sağlık otoritesi olan NICE tarafından, kişiselleştirilmiş onkolojik tedavilerin değerlendirmesinde onaylayıcı kurumlar tarafından bu tedavi alanına özel Sağlık Teknolojileri Değerlendirme raporu hazırlanarak, bu alandaki tedaviler için "devrimsel nitelikli" tanımı yapılmıştır.<sup>11</sup> Hazırlanan sağlık teknolojileri değerlendirme raporuna göre, tümör agnostik tedavilerin ortaya koyduğu değer detaylıca incelenebilmesi için Aralık 2021 tarihinde Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Raporu hazırlanmıştır. Bu rapor, onkoloji alanında hedefe yönelik tedavilerin değerlendirmesinde tümörlerin genomik özelliklerine göre hasta alımı yapan basket çalışmalarının önemine vurgu yapmıştır.<sup>10</sup>

Avrupa Sağlık Otoritesi olan EMA'da bu tedavilerin konumlandırılması için multi-disipliner bir çalışma gerçekleştirmiştir. Yapılan bu Çalıştay'da, organdan ve histolojiden bağımsız kanserlerin değerlendirme süreci ele alınmış olup, risk fayda değerlendirme süreçleri, sağlık teknolojileri

değerlendirmeleri farklı paydaşlar tarafından tartışılmıştır.<sup>12</sup> Değerlendirme kriterlerine göre de 2019 yılında ilk defa histolojiden bağımsız spesifik gen mutasyonu bulunan solid tümörler tanımı yapılarak EMA onayı verilmiştir.<sup>13</sup>

Uluslararası derlemelerde, Kişiselleştirilmiş Hedefe Yönelik Tedavilerin sağlık sistemine entegrasyonu için bu tedavilerin önceliklendirilmesi, Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi düzenlemelerinin uygulanması ve testlere erişebilirliğinin sağlanması gerektiği belirtilmektedir. Çığır açan statüsündeki bu tedavilerin farkındalığının arttırılarak önceliklendirilmesi adına biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş kanser tedavilerinin ortaya koyduğu klinik faydanın karar vericiler tarafından kabul edilerek, tanı ve tedavi süreçlerine optimum erişimin sağlanması için multi-disipliner yaklaşım ile ele alınması gerekmektedir.<sup>14,15</sup> Tümörden bağımsız kanser tedavilerine erişimin sağlanabilmesi için gerekli olan sağlık politikası çalışmalarına hayat verilmesi ve ulusal kanser programlarına bu tedavilerin dahil edilmesisağlanarak,hastaların tedaviye erişimleri için özelsağlık bütçesi oluşturulması önerilmektedir.<sup>15,17</sup> Ayrıca kişiselleştirilmiş kanser tedavilerinin kullanımı için dünya çapında geliştirilmiş uluslararası klinik kılavuzlar takip edilmeli ve bu takiplerin ülkemizde de uygulanmasına yönelik çalışmaların yapılması teşvik edilmelidir.<sup>16</sup>

Biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş tedavilerin karar vericiler tarafından ödeme kapsamına alınması için Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi ve Erişim Modellerinin Uygulanması oldukça önemlidir.<sup>14</sup> Kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedaviler özelinde değerlendirme süreçleri oluşturularak, hastaların etkin tedaviye zamanında ulaşabilmesi için hızlandırılmış değerlendirme süreçlerinin uygulanması önerilmektedir.<sup>17</sup> Hayata geçirilebilecek Sağlık Teknolojileri Temelli farklı değerlendirme ve ödeme modelleri sayesinde, hedefe yönelik tedavilerin ortaya koyduğu klinik faydanın hastalara ulaştırılması mümkün olacaktır. Bu tedavilerin hastaların hayatında kattığı klinik faydanın gözlemlenebilmesi için ulusal veri tabanlarının geliştirilmesi teşvik edilmelidir.<sup>17</sup>

Onkoloji alanında hedefe yönelik tedavilerin tanısının zamanında ve doğru olarak konulabilmesi için biyobelirteç temelli testlere erişim sağlanmalıdır.<sup>14</sup> Biyobelirteç temelli testlerin uygulanma prensiplerinin belirlenmesi için ulusal kılavuzlar oluşturulmalı, multi- biyobelirteç incelemeleri ile farklı mutasyonların aynı anda tespitinin sağlanabilmesi için bu testlere erişimin sağlanması gerekmektedir. Ek olarak, oluşturulabilecek mükemmeliyet merkezleri sayesinde, tanı süreçlerine iyileşme sağlanması ve laboratuvar akreditasyon süreçlerinde standardizasyon oluşturulması ile biyobelirteç temelli test uygulamalarında kalite iyileştirilmesi mümkün olabilir.<sup>17</sup>

Sağlık sistemlerini tümör agnostik tedavilere hazırlamak adına atılabilecek tüm bu adımlar, kanser hastalığının tedavisinde ihtiyaç duyulan paradigma değişikliğini mümkün kılacaktır. Hedefe yönelik tedavilerin sağlık sistemine entegrasyonu çok paydaşlı bir etkileşim ile sağlanabilecektir. İhtiyaç duyulan bu mevzuat güncellemeleri sayesinde, çocuk ve yetişkin kanser hastaları çığır açan tedavi olarak konumlandırılan bu ajanlara zamanında erişebilecek ve etkin tedaviye erişim sayesinde hayatlarında sağlıklı yeni bir sayfa açabilme fırsatını kazanacaklardır.

1. Schwaederle M, et al. JAMA Oncol 2016;2:1452–1459.
2. Jardim DLF, et al. J Natl Cancer Inst 2015;107. pii: djv253.
3. Hong DS, et al. Lancet Oncol 2020;21:531–540.
4. Smeltzer MP, et al. J Thorac Oncol 2020;S1556-0864(20)30383-X. doi: 10.1016/j.jtho.2020.05.002.
5. Kanser Tedavisinde Moleküler Biyobelirteç Temelli Kişiselleştirilmiş Tıp Fırsatlar ve Sorunlar Çalıştayı Raporu. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği 2021. TÜRK KANSER ARAŞTIRMA VE SAVAŞ KURUMU DERNEĞİ (turkkanser.org)
6. IQVIA Institute for Human Data Science, 2018, <https://www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2018>.
7. An introduction to planning for HTA for tumour-agnostic cancer drugs bresmed-white-paper-1-cancer-drugs-aug-21.pdf
8. Developing Targeted Therapies in Low-Frequency Molecular Subsets of a Disease Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) October 2018 Clinical Pharmacology
9. FDA haber bülteni : FDA approves an oncology drug that targets a key genetic driver of cancer, rather than a specific type of tumor | FDA
10. Murphy et al. Modelling approaches for histology-independent cancer drugs to inform NICE appraisals: a systematic review and decision-framework Health Technology Assessment. December 2021, 25,76.
11. NHS Haber bülteni : NHS England » NHS prepares to fast-track 'game changing' cancer drugs that target genetic mutations
12. EMA haber bülteni : Workshop on site and histology - Independent indications in oncology | European Medicines Agency (europa.eu)
13. CHMP Haber bülteni : Press release CHMP Vitrakvi JUL 2019 (europa.eu)
14. Kearney Report: Preparing Health Systems for Tumour-Agnostic Treatment (kearney.com)
15. Garrido et al. Multidisciplinary consensus on optimizing the detection of NTRK gene alterations in tumors Clinical and Translational Oncology <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02558-0>.
16. Awada A et al. Belgian expert consensus for tumor-agnostic treatment of NTRK gene fusion-driven solid tumors with larotrectinib, Critical Reviews in Oncology / Hematology (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103564>
3. Gong et al. Value-based genomics Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 21), pp: 15792-15815
17. Unlocking the potential of precision medicine in Europe. Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. European Cancer Patient Coalition. Feb 2021.



## Doç. Dr. Abdullah KARADAĞ

TÜBİTAK MAM Müdür Yardımcısı,  
Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü

### KİŞİSEL TIP, ENTEGRE ÇOKLU-OMİK VE YAPAY ZEKA TEMELLİ AKILLI SAĞLIK SİSTEMİ

Akıllı Sağlık Sistemi'ni "Tıbbi bir uygulamayı sağlıklı bir yaşam için bireyin kişisel özellikleri, biyolojik ve çevresel verileri, ihtiyaçları ve tercihleri doğrultusunda gebelikten ölüme kadar olan her evrede hassas bir şekilde tatbik etmek" olarak tarif ediyoruz. Bu terim özellikle İnsan Genom Projesi'nin (HGP) 13 yıl süren bir çalışma ile 2003 yılında tamamlanmasından sonra çok daha fazla kullanılmaya başlandı. Çünkü bu projeden sonra birçok hastalığın genom ile ilişkilendirilmesinde muazzam gelişmeler yaşandı. 50-60 civarında olan tek gen hastalıklarının altındaki bozukluklar hakkındaki bilgilerimiz bugün 5-6 binlere çıkmış durumdadır. Özellikle kanser gibi kronik hastalıkların altında ise çoklu genetik bozuklukların varlığı tespit edildi ki bu değişiklikler aynı hastalığın aynı histolojik alt tipinde bile farklılıklar göstermektedir.

Biyolojik Bilimlerde esas DNA-RNA-Protein santral dogmasıdır. DNA'daki genetik kodun mRNA'ya transkripsiyonu ve onun da hücrenin fonksiyonel birimi olan proteinlere translasyonunu merkeze alan bu yaklaşım proteinlerin fonksiyonlarını icra etmelerinden sonra oluşan metabolitleri de kapsayacak şekilde tarafımızdan genişletilmiştir. Ancak, hücre regülasyon mekanizmalarının çok daha karmaşık olduğu bugün kısmen ortaya konulmuştur. Bu düzenleyici sistemlerin her zaman DNA-RNA-Protein-Metabolit yapılarındaki değişimler ile de karakterize olmadığı, bunun yanında bu yapıları değiştirmeden etkileme kapasitesi olan düzenleyicilerin de önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar "Epi" kavramı ile ifade edilmişlerdir. Santral dogmayı Epi/Genom, Epi/Transkriptom ve Epi/Proteom olarak tarif etmek daha doğru olabilir. Metabolom/Lipidom, ve vücutta beraber yaşadığımız mikrobiyal florayı analiz etmemizi sağlayan Metagenom/Metatranskriptom kavramları ile birlikte bu unsurlar biyobelirteç olarak hastalıkla ilişkilendirilmede de önemli rol oynamaktadır (Tablo 3).

Moleküler Biyobelirteç, normal veya anormal bir durumun veya hastalığın işareti olarak kan ve diğer vücut sıvıları, doku veya dışkıda bulunan biyolojik bir moleküldür. Biyobelirteçler farklı alanlarda uygulama endikasyonlarına sahiptir. Bunlar arasında:

- Koruyucu biyobelirteçler
  - Risk değerlendirilmesi
  - Genetik yatkınlık



- Diagnostik biyobelirteçler
  - Tarama sistemleri
  - Erken tanı sistemleri
- İzleme amaçlı biyobelirteçler
  - Tedavi almayan hastalarda prognoz takibi
  - Hedefli tedaviler için aday hasta belirlenmesi
  - Farmakodinami (optimal doz)
  - İlaç direnci
  - Nüks tespiti
- Terapötik biyobelirteçler (hedef molekül/yolak üzerinden)
  - İlaç geliştirilmesi
  - Aşı geliştirilmesi sayılabilir.

**Tablo 3.** Muhtemel biyobelirteç kaynakları.

<b>Epi/Genetik</b>	Genetik (mutasyon, ekspresyon)
	Epigenetik (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, nükleazom düzenlemeleri, kodlamayan RNAlar
<b>Epi/Transkriptomik</b>	mRNA modifikasyonları
	mRNA, miRNA, lncRNA, snRNA, snoRNA, vb.
<b>Epi/Proteomik</b>	Protein, peptit, vb.
	Posttranslasyonel modifikasyonlar: fosforilasyon, glikozilasyon, asetilasyon, hidroksilasyon, tilasyon, ubikuitinilasyon, sülfasyon, vb.
<b>Metabololipidom</b>	Metabolit, lipit
<b>Metagneom/Metatranskriptom</b>	Mikroorganizma DNAsı ve RNAsı

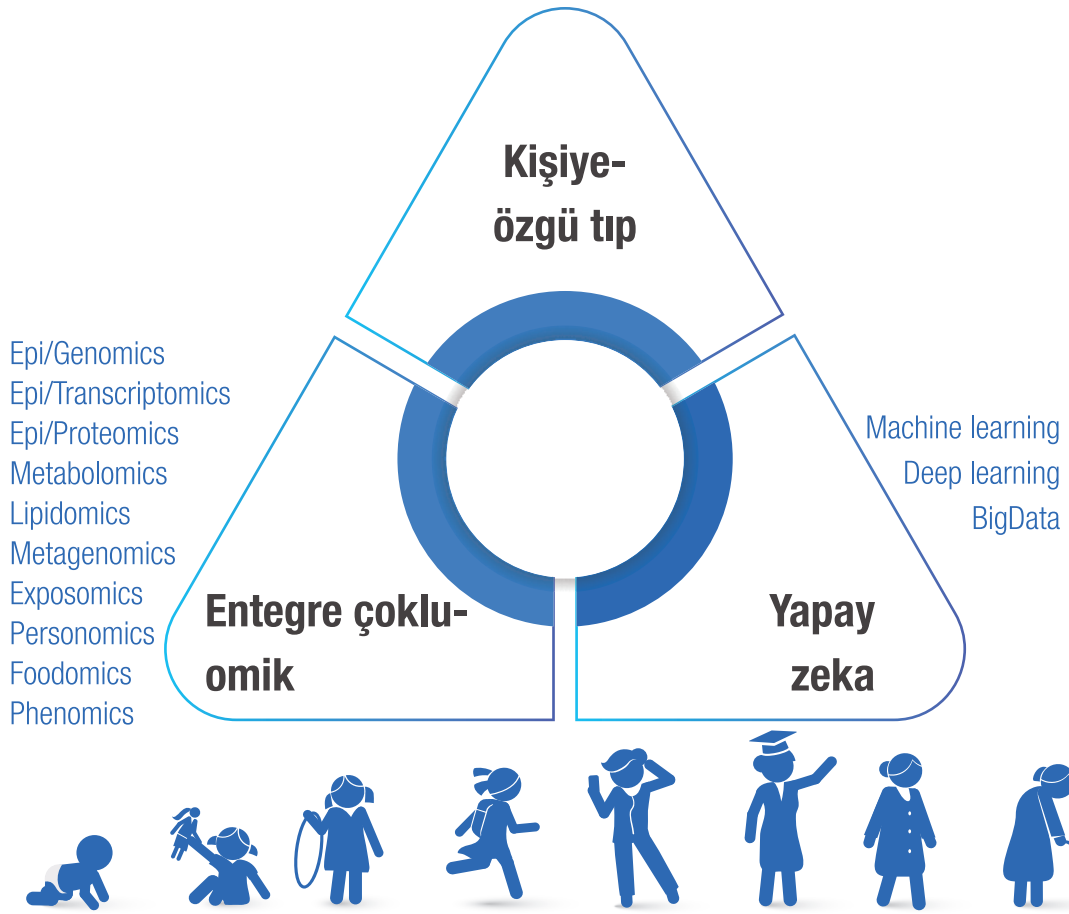
Bu kavramlar aynı zamanda muhtemel biyobelirteç havuzunun genişliği hakkında da bir fikir vermektedir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Muhtemel biyobelirteç havuzu.

<b>el biyobeli</b>	<b>el biyobeli</b>	<b>el biyobeli</b>
Epi/Genomik	NGS	~ 10-15 milyon mutasyon
Epi/Transkriptomik	NGS, Mikroarray	~ 25,000 transkript
Epi/Proteomik	LC-MS/MS	~ 100,000 protein
Metabolomik	LC/GC-MS/MS, NMR	~ 1,000 – 10,000 metabolit
Metagenomik	NGS	?



Biyobelirteç çalışmaları halen biyomedikal araştırmalar arasında ilk 5 sırayı tutmaktadır. Ancak, normal ve patolojik durumlar ile ilişkilendirme de halen gidilecek çok yol vardır. Özellikle kanser biyobelirteçleri hastadan hastaya değişkenlikle karakterize olduğu için tek biyobelirteçten ziyade birçok biyobelirteçten oluşan panel yaklaşımı daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu paneller hastalığın daha doğru alt tiplendirilmesine ve doğru tedavi seçeneklerine de imkân sağlamıştır. Bu durum da kişiselleştirilmiş tıp (kişiye-özgü tıp, bireysel tıp) kavramını literatüre sokmuştur. Bu nedenle kişiye-özgü biyolojik haritaların oluşturulmasında çoklu-omik verilerinin yanında kişilik, çevreyle etkileşim ve beslenme verileri de sürece dahil edilmelidir.



şekil 3. Akıllı sağlık sistemi sac ayakları.

Buğün Akıllı Sağlık Sistemi'nin 3 temel sac ayağından biri olarak öngördüğümüz entegre çoklu-omik yaklaşımı ile bu biyobelirtelerdeki değişimlerin ortaya konulması ve patolojik durumlarla ilişkilendirilmesi bu sistemin diğer bir sac ayağı olan Yapay Zeka ve Biyoinformatik destekli ileri düzey analizler ile mümkün olabilmektedir (şekil 3). Bu verilerin kişiye-özgü olarak insepriyondan doğal sebeplerle ölüme kadar periyodik bir süreç ile elde edilmesi, gerçek zamanlı olarak yapay zeka ve ileri düzey biyoinformatik yöntemlerle analizi ve bireyin sağlıklı yaşam yol haritasının oluşturulması akıllı sağlık sisteminin temel yol haritasını oluşturacaktır.

Akıllı sağlık sistemlerinin geliştirilmesi maliyetli bir süreç gerektirecektir. Ancak, gerekli unsurlar geliştirildikten sonra getirisi çok fazla olacak ve sağlık sistemleri üzerindeki gereksiz harcama yükünü ortadan kaldıracaktır. Buğün kanser hastalarının %75'i hiçbir fayda sağlamayacak tedaviler

almaktadırlar. Bu tedavilerin vücut üzerindeki yan etkisi, hastanın mental durumuna olumsuz katkısı ve sağlık sistemlerine getirdiği ağır ekonomik yük, mevcut sistemin pek sürdürülebilir olmayacağını göstermektedir. Ülkemiz “Sağlıkta 1. Dönüşüm” programını 2003-2017 yılları arasında başarıyla gerçekleştirmiş ve temel sağlık hizmetlerinin kalitesini çok yukarıya çekmeyi başarmıştır. İkinci dönüşüm hemen akabinde kronik hastalıkların kontrolü hedefiyle başlatılmıştır. Ancak, obezite, diyabet, kanser, kalp- damar, otoimmün hastalıklar, vb. yaygın kronik hastalıklara yönelik olarak daha etkin bir mücadele yapılması gereği de kendini belli etmektedir. Muhtemelen 2030’lı yıllarda başlayacağını öngördüğümüz “Sağlıkta 3. dönüşüm” programı “Akıllı Sağlık Sistemi” odaklı olacaktır. Bu sistemin kurulmasında bütün dünya yoğun olarak çalışmaktadır. Bu ülkeler erken davranarak bu hizmeti pahalı olarak satın alan değil, ihraç eden konumda olmak istemektedir. Ülkemiz de bu yönde hazırlıklara derhal başlamalı, dünyadaki gelişmeleri yakından takip etmeli, çoklu-omik projelerini hayata geçirmeli, “hastalık yok, hasta var” temel yaklaşımını sağlık sistemine tatbik etmelidir. Elde edilecek büyük verilerin analizi için gerekli biyoinformatik analiz yöntemleri, yapay zeka, makine/derin öğrenme gibi dijital teknolojiler geliştirilmeli, veri güvenliği sağlanmalı, mobil sistemler ile yaygın kullanımı teminat altına alınmalıdır. Sonuç olarak niçin akıllı sağlık sistemi gereklidir:

- Koruyucu hekimliği ön plana çıkarır,
- En optimum tedaviyi belirler ve deneme-yanılma odaklı tedaviyi engeller,
- Gereksiz ilaç yan etkilerinden korur,
- Hastanın tedaviye inancını ve devamlılığını sağlar,
- Hayat kalitesini artırır,
- İlaç veya ilaç adayları için ilave ya da alternatif kullanım alanlarını belirleyebilir,
- Sağlık harcamalarının kontrol altında tutulmasına yardım eder.



## Doç. Dr. Burcu Yücel

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Biyoteknoloji Enstitüsü Başkanı

### Türkiye Ulusal Genom ve Biyoinformatik Projesi: Kanser Teşhis ve Tedavisinde Kişisel Tıp

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB), ülkemize ve insanlığa sağlık bilimleri ve teknolojileri alanında hizmet etmek amacıyla 2015 yılında faaliyetlerine başlamıştır. TÜSEB; ülkemizde aşı, ilaç, tıbbi cihaz, tanı kiti ve yenilikçi biyomalzeme gibi biyoteknolojik ürünlerin geliştirilmesi amacıyla fikirden ürüne kadar Ar-Ge çalışmalarının tüm süreçlerini yürütmekte ve desteklemektedir.

TÜSEB, ülkemizin genom araştırmaları konusunda söz sahibi ülkelerden olması amacıyla toplumumuza ait bir genom veri kaynağı oluşturmayı hedeflemiştir. Ayrıca, elde edilecek veriler ışığında hastalıkların teşhis ve tedavisinde hızlı ve etkin bir şekilde sonuca ulaşılması amaçlanmıştır. Bu amaçlar doğrultusunda Türkiye Genom Projesi'nin pilot fazı Aziz Sancar Araştırma Geliştirme Merkezi'nde 2017 yılında başlatılmıştır. Türkiye Genom Projesi'nin pilot fazında 98 sağlıklı gönüllünün tüm genom dizilemesi çıkartılmış olup biyoinformatik analizleri ise devam etmektedir. Pilot faz kapsamında elde edilen Türk popülasyonuna ait varyant bilgilerinin araştırmacılar tarafından analiz edilebilmesi için geliştirilen varyant tarayıcı modülünün de kısa sürede araştırmacıların hizmetine sunulması hedeflenmektedir.

TÜSEB, Sağlık Bakanlığının ilgili kuruluşu olması sebebi ile potansiyel hedefleri ve çıktıları bakımından ulusal genom projesinin yürütülmesinde önemli bir görev üstlenmiştir. Aynı zamanda, TÜSEB bünyesinde yer alan Enstitülerde çalışan deneyimli akademisyen ve uzmanların böylesine geniş kapsamlı bir projenin yürütülmesinde ve akademi ve Sağlık Bakanlığı ilgili kurumları ile iş birliği içerisinde olması projenin önemli ayaklarını oluşturacaktır.

Türkiye Genom Projesi'nin ikinci fazında, sağlıklı gönüllülerin yanı sıra nadir hastalıklar, kanser ve COVID-19 hastalarının genom, transkriptom, proteom ve metabolom analizlerinin yapılması hedeflenmiştir. Hem sosyal hem de ekonomik yükleri ağır olan bu hastalıkların moleküler biyolojik altyapılarının aydınlatılması hedeflenmiş ve ülkemize özel genetik varyantların belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu proje sonucunda elde edilecek geniş kapsamlı veriler sayesinde hastalıkların kesin tanı ve etkin tedavilerine yönelik önemli keşifler hayata geçirilebilecektir.

Türkiye Genom Projesi'nin 2022-2025 ikinci faz planı kapsamında yapılan çalışmalar 'Türkiye Ulusal Genom ve Biyoinformatik Projesi' 2022 Yatırım Programına alınmıştır. Aziz Sancar Araştırma ve Geliştirme Merkezinde Proje kapsamında multi-omik araştırma altyapısı için gereklilikler belirlenmiştir. Projenin planlamasında hastaneler, biyobankalar ve üniversitelerden örnekler toplanılması ve toplanan örneklerden Ankara Aziz Sancar Araştırma ve Geliştirme Merkezi'nde tüm genom dizilemesinin yapılması hedeflenmiştir. Daha sonra, genom dizileri Ulusal Veri Merkezi'ne aktarılacak ve yapılan biyoinformatik analizler sonucunda araştırmacıların veriye kolayca erişimi sağlanacaktır. Biyobanka altyapısı tamamlanmış olup projede çalışacak uzman personelin eğitimleri başlamıştır. Covid-19 hasta örnekleri ve sağlıklı gönüllülere ait örneklerin Ankara Şehir Hastanesi'nde toplanma süreci tamamlanmak üzeredir.

Türkiye Genom Projesinde öncelikli alan kanser hastalarıdır. Proje kapsamında Türkiye'de en sık görülen kanser türlerinin (Cilt kanseri, Meme kanseri, Akciğer kanseri, Prostat kanseri, Mide kanseri, Kalın bağırsak (kolon) kanseri, Rahim ağzı (serviks) kanseri ve Lenf bezi tümörleri) çalışılması planlanmıştır.

Türkiye Genom Projesinde kanser alanında yapılan çalışmalar sonucunda hedeflenen çıktılar;

- Kanserde tanı ve tedavi açısından önemli olan mutasyonlar tespit edilebilir.
- Ülkemize yönelik kansere yatkınlık gösteren varyasyon bilgileri elde edilebilir.
- Mevcut tedavi seçeneklerinin en uygunu hastaya sunulabilir.
- Projeden elde edilen genom bilgileri ve kişiselleştirilmiş tıp sayesinde yeni ilaç, erken tanı ve biyobelirteç seçenekleri geliştirilebilir.

Türkiye Ulusal Genom Projesi-Kanser 2022-2025 Planı'nda yapılacak çalışmalarda ise toplam 1000 hastadan tümör ve kan örneği alınacaktır. Bu örneklere DNA ve RNA dizilemesi yapılacak, diziler biyoinformatik araçlar ile analiz edilecek, varyantlar belirlenecek ve web yazılımı aracılığıyla araştırmacılar ile paylaşılacaktır. Projenin 3. yılında yeni örneklem gruplarında proteomik ve metabolomik analizler de başlayacaktır. Bu sayede kanser hastalığında kişiye özel tıp için çoklu yaklaşım geliştirilerek teşhis ve tedaviye yönelik hedefler tanımlanacaktır. Kanser Biyobelirteç analizleri için genetik mutasyonlar, epigenetik değişimler, gen ekspresyon seviyeleri, gen kopya sayısı değişimleri ve kromozom anomalileri çalışılmaktadır. Son yıllarda ise kanser hücrelerindeki metabolit seviyeleri, protein ekspresyonları, esansiyel genlerin belirlenmesi önem kazanmıştır. Bu belirteçlerin hücrelerde fenotipik etkileri ise hücre/ doku morfoloji değişimleri, hücre ölümü türlerinin belirlenmesi, hücrenin ilaçlara yanıtının belirlenmesi ve metabolizmal değişimlerin analizi olarak gerçekleştirilmektedir. Ülkemizde kanser tedavisinde moleküler biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş tıp fırsatlarının geliştirilmesi konusunda bu bağlamda TÜSEB'in rolü oldukça büyüktür. Ülkemizde kişiselleştirilmiş tıp alanında çalışmalar için Türkiye Ulusal Genom ve Biyoinformatik Projesi önemli bir destek olacaktır. TÜSEB'in Ar-Ge Proje çağrılılarıyla desteklenen; 2019-TA-01, 2019-TA-02 ve 2019-Yİ-01, 2019-Yİ-02 projelerinin yaklaşık %30'u kanser ve kişiselleştirilmiş tıp temasına sahiptir. Ayrıca, Aziz Sancar Araştırma Merkezinde kurulan Biyoteknolojik İlaç ve Aşı Ar-Ge Eğitim Merkezi (BİYAŞAM)'da düzenlenecek omik teknolojileri ve biyoinformatik eğitimlerle klinisyenler ve temel bilim araştırmacıların desteklenmesi ile kişisel tıp alanına katkı sağlanacaktır.

# BÖLÜM 2





## Panel: Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası, Ekosistemin Gelişimi İçin Çözüm Önerileri, Kurumlara Düşen Görevler Nelerdir?

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** 1. Oturum'da sunumları izledik, bundan sonra bu altyapıya dayanarak, hem temsil ettiğimiz kurum adına hem de kendi adımıza neler yaparız bunları tartışacağız ve bir yol haritası belirleyip bunu bir rapor haline getirip sizlerin onayına ve edisyonuna sunacağız. Burada eksik kalmış olup daha sonra aklımıza gelen bir şey olursa veya diğer konuşmacı ve panelistlerin katkılarından sonra ilave olarak belirtmek istediğiniz bir nokta olursa bunları da ekleyebilirsiniz. En kısa zamanda bu raporu tamamlayıp (tabi raporda mükemmel olmak durumunda değiliz, elimizden gelenin en iyisini yapıp, bu çabaların devamını sağlayabilmek çok daha önemlidir. Her zaman dediğimiz gibi "Mükemmel İyinin Düşmanıdır". Biz yapabileceğimizin maksimumunu yapalım, bir yol haritası olsun. Eminim ki bizlerden sonra, bizlerin veya değişik kurumlar ve kuruluşların stratejilerine uygun olarak modifikasyonlar veya bu konuyla ilgili eleştirel yaklaşımlar, yorum ve katkılar olabilir. Bu da bizi ve hazırlayacağımız raporu zenginleştirir. O nedenle bugün önemli olan bir ürünü ortaya koyabilmek. Bizler de ülkenin hassasiyetlerine, kurumların ihtiyaçlarına göre bu konudaki esnekliği gösterebilecek olgunluktaız. Sayın Gaziantep Milletvekilimiz, aynı zamanda Türkiye Büyük Millet Meclisi, Sağlık, Çalışma, Aile ve Sosyal İşler Komisyonu Üyesi Sayın Doç. Dr. Ali Muhittin Taşdoğan'a öncelikle teşekkür ediyorum. Kendisi hem birinci Çalıştay'da hem Çok Paydaşlı Çalıştay'ın oluşumuna çok derin katkılarda bulundu. Bu çalıştayların oluşumunda önemli rol oynadı. Bu önemli ama bu çok önemli bir hizmet. Meclis'teki çalışma ve konuşmalarınızla da bu konuda göstermiş olduğunuz çaba ve vermiş olduğunuz emekler için çok teşekkür ediyoruz. Sizlerin bizimle olması bence büyük bir kazanım. Bu aşamada sözü ve mikrofonu kendilerine takdim etmek istiyorum. Meclisle ilgili, Devletle ilgili, bu konuyla neler yapılabilir ne aşamadayız, konuyla ilgili şahsi fikirlerinizi duymak isteriz.



## Doç. Dr. Ali Muhittin Taşdoğan

Gaziantep Milletvekili, TBMM Sağlık, Aile,  
Çalışma ve Sosyal İşler Komisyonu Üyesi

### Hedefe Yönelik ve Kişiselleştirilmiş Kanser Tedavilerine Erişimde Ülkemizde İyileştirme Çalışmaları

Sayın Hocalarım, Kıymetli Arkadaşlar, öncelikle Kanser Tedavisinde Moleküler Biyobelirteç Temelli Kişiselleştirilmiş Tıp Fırsatları ve Sorunları Raporu ve Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası Çok Paydaşlı Çalıştay'ının hayırlı olmasını; devletimize, milletimize ve insanlığa faydalı olmasını diliyorum. Sözlerime başlamadan önce çok emeği geçen kıymetli Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği Genel Sekreteri, Sayın Hocamız Prof. Dr. Şuayib Yalçın'a Prof. Dr. Emel Cabi Ünal'a, Prof. Dr. Toker Ergüder'e, bütün akademisyenlerimize, emek veren arkadaşlarımıza teşekkür ediyorum. Yine bizi katılımları ile mutlu eden Sağlık Bakanlığımızın yetkilileri, TÜSEB yetkilileri, TÜBİTAK yetkilileri, TİTCK yetkilileri ve SGK yetkilileri hepimize çok teşekkür ediyorum. Bu çalışmalarını ilk gününden bugüne kadar getiren, emek veren, büyük bir istek ve arzusuyla çalışan Burcum Hanım'a da ayrıca teşekkür ediyorum; Partim ve şahsım adına...

Kanserin hem dünyada hem ülkemizde önemli bir toplum sağlığı sorunu olmaya devam ettiğini hepimiz, buradaki herkes biliyor zaten. Kapsamlı bir ulusal kanser politikası programı sayesinde erken veya geç teşhis edilen tüm hastaların, kaliteli ve uzun yaşam sürmesi adına hastalığın en iyi şekilde yönetilebilmesi amaçlanmaktadır. Kanıta dayalı stratejilerin uygulanması yoluyla zamanında, etkin tedaviye hastaların erişimiyle birlikte, kanser hastalarında sağ kalım oranlarının artması ve hastaların yaşam kalitelerinin de en üst seviyeye çıkması hedeflenmektedir. Hepiniz bu konuyla ilgili emek veriyorsunuz. Tıp ve teknoloji alanında meydana gelen gelişmelerle birlikte, dünyada kanserle mücadelede yenilikçi kişiselleştirilmiş tedaviler gündeme gelmiştir. Kişiselleştirilmiş tıp ile birlikte, kişilerin kansere yatkınlığının incelenmesinin yanı sıra, kansere neden olan mutasyonların tespiti, kanserin tedavisi ve tedavinin ilerleyişi de mümkündür. Genetik farklılıklar ve hastaların farklı tedavilere verdikleri farklı yanıtlar nedeniyle kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı sayesinde hastaya doğru tedavi, doğru zamanda ve gerekli miktarda uygulanabilmektedir.

Kişiselleştirilmiş tıp kapsamında, kanser hücresinin çoğalma yoluna bağlı olarak keşfedilen hedefe yönelik tedaviler, tümör büyümesi ve ilerlemesi için gerekli olan spesifik alanları hedef almaktadır. Böylelikle, daha az yan etki ve daha etkili bir tedavi sunan hedefe yönelik tedavilerin yüksek başarı oranı ve iyileştirilmiş hasta yaşam kalitesi ile kanser hastalığının en iyi şekilde yönetebilmesine olanak sağlamaktadır.

Uygun tedaviye erişim zamanının çok kritik olduğu bu hastalarda, hedefe yönelik tedavilerin uygulanmasıyla birlikte hasta doğru zamanda gerekli tedaviye erişebilecektir ve uygun olmayan tedavilerin ortaya çıkarttığı yan etkilerin ortadan kaldırılarak sağlık bütçesinin en etkin şekilde yönetilmesi hedefine ulaşarak kamu finansmanına katkı sağlayabileceğine inanmaktayız.

Amerika ve Avrupa Birliği ülkelerinde onkoloji alanında kullanılan hedefe yönelik tedavilerin "Tümörün kaynaklandığı organdan bağımsız tedaviler" olarak onaylanması, kapsamlı genetik tümör analizi yöntemleriyle ortaya çıkarılan gen değişimlerinin bulunduğu yetişkin ve çocuk kanser hastalarının etkin tedaviye erişimini mümkün kılmaktadır.

Ülkemizde hedefe yönelik tümörün kaynaklandığı organdan bağımsız tedavilerin hastaların erişimine zamanında sunulabilmesi için tedavi kılavuzları, yasal ve mevzuat düzenlemelerine ihtiyaç duyulduğunun hepimiz farkındayız. Karşılanmamış tıbbi ihtiyacın olduğu kanser hastalıklarında hastalar için klinik fayda sağladığı kanıtlanan ilaçların mevcut klinik araştırma verilerini kullanarak hızlandırılmış ruhsat onayları ülkemizde de bir an önce verilmelidir.

Zamanın çok kritik olduğu ve içerisinde çocuk kanser hastalarının da bulunduğu hedefe yönelik ve tümörün kaynaklandığı organdan bağımsız tedaviler alanında erişimi hızlandırmak için mevzuat altyapısı acil bir ihtiyaçtır. Kişiselleştirilmiş onkoloji tedavilerinin önceliklendirilmesi, spesifik tanımlanmış ruhsatlandırma süreci, hızlandırılmış pozitif fayda değerlendirmesi hususunun da Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yeniden gözden geçirilmesinin faydalı olacağına inanmaktayız. Yetkililere de bunu defaten ilettik.

Kanser hastalarının tedavisinde kullanılan kişiselleştirilmiş, tümörün kaynaklandığı organdan bağımsız tedavilerin kamu finansmanı kapsamına alınması sürecinde sağlık teknoloji değerlendirmesi yöntemlerinden faydalanılması, geri ödeme listesine alınmasına ve tedaviye erişim sürecine katkı sağlayacaktır. Sağlık Teknolojisi Değerlendirme yöntemlerinden faydalanılmasının yasal düzenlemeler ile yürürlüğe konması Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından planlanmalıdır. Kişiselleştirilmiş onkoloji ilaçları geri ödeme karar mekanizmasının sadece bütçe odaklı olmaması, şeffaf ve bilimsel temel esaslı olması sağlanmalıdır.

Ruhsat onayını takiben fiyat ve geri ödeme müzakereleri devam ederken ara ödeme/erken erişim programlarıyla kişiselleştirilmiş onkoloji tedavilerine erişime olanak sağlanmalıdır. Avrupa'da 6. ve dünyada 17. sırada olan Türk ilaç endüstrisi küresel ilaç Ar-Ge çalışmalarının ilgisini çeken ve bu endüstri alanında küresel bir aktör olmasına olanak sağlayabilecek gerekli bilgiye, altyapıya ve jeostratejik bir konuma sahiptir. Türkiye'de artan ve yaşlanan nüfus, ortalama yaşam süresinde yükselme, sağlık hizmetlerinde ve ilaca erişimde iyileşme, artan refah düzeyi ve farkındalık gibi faktörler nedeniyle ilaç ve tıbbi cihaz talebinin artması sosyal güvenlik harcamalarında ve cari açık üzerine baskı oluşturmaktadır.

Bu nedenle 2023'e kadar yurtiçi tıbbi cihaz ve tıbbi malzeme ihtiyacının değer olarak %20 'sinin yerli üretimle karşılanması ve yurtiçi ilaç ihtiyacının değer olarak %60'ının yerli üretimle karşılanması hedeflenmiştir. Kalkınma planının içerisinde de bu hedef mevcuttur.



Yüksek katma değerli ürün üretebilen, küresel pazarlara ürün ve hizmet sunabilen ve yurtiçi ilaç ve tıbbi cihaz ihtiyacının daha büyük bir kısmını karşılayabilen bir üretim yapısına geçilmesi, orta vadede; yerli üretim kapasitesinin artırılması amacıyla 2015 yılında Türkiye Yerelleşme Projesi başlatılmıştır. Bu doğrultuda kişiselleştirilmiş kanser tedavilerinin de ülkemizde üretilebilir teknolojide olanları için bir an evvel üretim yapısına geçilmesi, orta vadede de yerli ve milli kişiselleştirilmiş kanser tedavileri için Ar-Ge kapasitesinin oluşturulmasına yönelik ulusal politikaya ihtiyaç vardır.

Türkiye ilaç politikasının mutlaka çok yönlü olması ve sadece kamu harcamalarını değil, halk sağlığını ve endüstrinin sürdürülebilirliğini de gözetecek şekilde planlanması gerekmektedir.

Özet olarak kanserli hastalarda hedefe yönelik tedaviler için yasal düzenlemeye ihtiyaç vardır. Çok Paydaşlı Çalıştay Paneli'nde Ulusal Kanser Politikasına Yol Haritası tartışmaları kapsamında Türkiye sağlık politikasına yön veren paydaşlar olarak hepimizin dikkatine şunları sunmak isterim:

- Ülkemizde hedefe yönelik tümörün kaynaklandığı organdan bağımsız tedavilerin, hastaların erişimine zamanında sunulabilmesi için gereken tedavi kılavuzu hazırlanmalı. Yasal ve mevzuat düzenlemeleri gerçekleştirmek adına çalışmalarda bulunmak zorundayız.
- Zamanın çok kritik olduğu ve içerisinde çocuk kanser hastalarının da bulunduğu, hedefe yönelik ve tümörün kaynaklandığı organdan bağımsız tedaviler alanında erişimi hızlandırmak için çalışmalarımız hepimizin var. Buna da devam etmemiz gerekmektedir.
- Kanser hastalarının tedavisinde kullanılan kişiselleştirilmiş, tümörün kaynaklandığı organdan bağımsız tedavilerin kamu finansmanı kapsamına alınması sürecinde sağlık teknoloji değerlendirmesi yöntemlerinden faydalanılması yönünde çalışmalarımız devam etmelidir.

"İnsanı yaşat ki devlet yaşasın" felsefemiz ile Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası Çok Paydaşlı Çalıştayı için emeği geçen bilim insanlarımızı tebrik eder ve alınacak aksiyonların sağlık otoritesi ve geri ödeme kurumu için hayırlara vesile olmasını temenni ederim. Sabrınız için çok teşekkür ederim. Sağ olun.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Sayın Vekilim çok teşekkür ederiz. Aslında konuyu tam bir öncelikle çok güzel özetlediniz. Ana başlıkları da verdiniz. Yani buradaki temel görevimiz özellikle ve acil olan noktalardan birisi kişiselleştirilmiş ilaçlara en uygun şekilde nasıl ulaşabiliriz? Sizler milleti temsil eden, bireyi temsil eden birisi olarak bunun aciliyetine vurgu yaptınız. Her bir kurum kendi açısından acaba bu durumda biz neler yapabiliriz, nasıl yapabiliriz bu oturumda bunları tartışacağız. Neler öncelikli olabilir, nasıl bir yol haritası olabilir? İsterseniz baştan itibaren sırasıyla söz verebiliriz. Siz buyrunuz öncelikle Sayın Vekilim.

**Doç. Dr. Ali Muhittin TAŞDOĞAN:** Çok teşekkür ederim Sayın Hocam. Arkadaşlardan, herkesten müsaade isteyeceğim. Meclis açıldı. Saat 15.00 itibariyle çalışmaya başladı. Oylama da varmış. Bir meclis tezkeresi var. Bu nedenle teşekkür ediyorum. Mutlaka sonuçlar yayınlanacak, raporu okuyacağız. Katkı sağlamaya çalışacağız. Buraya kadar gelmişsiniz, geldiniz Allah razı olsun, emek verdiniz. Hepinize teşekkür ediyorum. Hocam ben de müsaadenizi rica ediyorum.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Tabi, katılım ve destekleriniz çok teşekkür ediyoruz. Biz çalışmaya devam edelim.

**Doç. Dr. Ali Muhittin TAŞDOĞAN:** Kimse rahatsız olmasın lütfen, hoşça kalın. Sağ olun.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Sıradan başlayalım isterseniz. Bu konuyla ilgili, özellikle klinik olarak da düşünmekte fayda var. Bugün NTRK, RET füzyonu pozitif olan bir hasta çıkıyor ve bu o kişi için de hayati öneme sahip bir durum. Örneğin bir tane NTRK füzyonu olan hastamız var. Üç sıra tedavi aldı, yanıtı yoktu, şimdi NTRK'ya yönelik tedaviyle çok iyi sonuç alındı ve bir yılı geçti, hala tedavi yanıtı devam ediyor ve sağlık yönüyle hasta gayet kaliteli bir şekilde yaşıyor. Böyle durumlar birçok insan için, bizim için, sizin için, yakınlarımız için çok önemli bir nokta, ama temsil ettiğimiz Kurumumuzun bakış açısı nedir? Yenilikçi ilaçlarla ilgili ve bunlara uygunluğu tespit eden tetkiklerle ilgili kolaylaştırıcı ve yaygınlaştırıcı yönde neler yapabiliriz? Atıl Hoca ilk oturumda bahsetti. Konuyla ilgili birçok sıkıntı var. Bunları nasıl aşabiliriz? Birçok kurumun, kuruluşun yetki ve sorumluluk alanı içindeki bu konularda iyileşme nasıl sağlanabilir? Bu yönde ileride mutlaka daha fazla ihtiyaç olacak ve zorunluluklar oluşacaktır. Bugün alacağımız insiyatifler hem bugün hem de yarınlar için çok önem ve değer taşımaktadır. Bugün itibariyle acil bir yol haritası ne olabilir, geleceğe dönük neler yapabiliriz? Oturuş sırasına göre sıradan ilerleyelim, hepimize katkılarınız için şimdiden teşekkür ediyorum. Buyrunuz lütfen.

**Dr. İbrahim Muaz YARADILMIŞ:** Sayın Hocam Kurum olarak bizim yenilikçi ilaçlara veya yenilikçi tedavilere, sadece onkoloji açısından değil bütün branşlar açısından düşünülürse verdiğimiz destek veya bu konuyla ilgili uğraştığımız çaba reddedilemez bir durumda. Çünkü hem endikasyon dışı hem yurtdışı ilaç olarak ülke içinde tedavide erişilebilir olarak sunmaya çalıştığımız birçok tedavi seçeneği mevcut. Bununla birlikte TİTCK bünyesinde Daire Başkanlığı olarak insani amaçla ilaca erken erişim programları da bizim takibimizle sürdürülüyor. Mehmet Ali Hocam Sotarasif örneğini vermişti ki o da bizim yoğun çabalarımız sayesinde erişime açıldı. Öyle söyleyebilirim. Siz Sayın hocalarımızla birlikte ilaç geliştiricisi firmalardan talebimiz insani amaçlı erken erişim programlarına hatta klinik araştırma programlarına da daha fazla merkezli daha fazla hasta alım yapılmak suretiyle öncelikle biraz olsun bir nebze olsun tedavi ihtiyacı olan hastaların tedaviye kavuşması; hem klinik araştırmayla hem de klinik araştırma kriterlerine uymayan durumlarda da erken erişimle tedavi sağlanabilmesi. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Daire Başkanlığı'nda hem ilaç

tedariği hem de ekonomik değerlendirme sorumluluğu bulunmaktadır ki bu bir arada yürütülmesi zor bir sorumluluktur. Kanser alanında yenilikçi tedavi seçeneklerinin devreye girmesiyle birlikte, kemoterapi ilaçlarının durumunun da değerlendirilmesi gerekmektedir. Yani alışageldiğimiz ilaçların durumu ne olacak? Veya her kanser hastası bazında bu kadar ciddi bir değerlendirmeye şu anki sağlık hizmeti sunumunu yapan sağlık hizmet sunucuları hazır mı? Değerlendirilmesi ve çalışılması gerekmektedir.

**Prof. Dr. şuayib YALÇIN:** Klinisyenler olarak bizlerin de sorunlarına değindiniz ve çözüm önerisi olarak özellikle akut dönemde çözüm seçeneklerinden birisi de klinik araştırmalara ağırlık verilmesidir ki bu bir süredir ülkemizde artan sayıda yapılıyor gerçekten de birçok hastaya yeni tedavi seçenekleri sunma imkanı yanında ülkemize kaynak yaratılmakta ve bilime katkı sağlanmaktadır. Bunun dışında seyrek de olsa erken erişim programları veya Faz III B alışmaları ile nispeten yenilikçi tedavilerin hastaya ulaşabilme fırsatları oluyor. Aslında sizin paylaşımlarınız tartışmalara iyi bir giriş oldu. Mevcut sorunları özzerken, ileride daha iyi olmak için nasıl fırsat yakalayabiliriz, neler yapabiliriz? Onu konuşabiliriz. Siz ne dersiniz?

**Doç. Dr. Rabia akır KOÇ:** Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı olarak öncelikle davetiniz için teşekkür ediyoruz. Bu alıştayda bulunmak bizim için çok önemliydi. Hem de sizlerin de bu alanda biz ne yapıyoruz onunla ilgili fikir sahibi olmanız açısından da önemli olabilir. şimdi ben genel olarak TÜSEB'den bahsederseniz, TÜSEB hem Ar-Ge'yi destekliyor hem de Ar-Ge'yi yapan bir kuruluş. Dolayısıyla bu konu özelinde nasıl bir faydası dokunabilir, nasıl bu konuya dokunabiliriz şeklinde baktığımızda hem yenilikçi ilaç çağrılarımız var mesela, bu şekilde temel araştırma yapan ilaç geliştirmeye yönelik projeler destekleniyor. İlaçları konumlandırmayla ilgili bilgisayar ortamlarını kullanarak daha fazla ilacı test etmeyi sağlayan sistemler var. Bunlara yönelik çok yenilikçi projeler gelebiliyor. Tabi bunlar genelde projeler tamamlandıktan sonra klinik aşamaya çok fazla geçemiyor. Ülkemizde yapılan klinik çalışmaların da hep yurt dışı ilaçlar için olduğunu görüyoruz. Klinik araştırma desteklerimizle de bu şekilde yerli üretilen, geliştirilen, hem firmalardan hem de üniversitelerden gelen projeleri destekleyebiliyoruz. Dolayısıyla bu yüksek maliyetleri çözmenin belki çok zor bir yolu ama önemli bir yolu. Yerli bir üretici çıktığında piyasaya hepiniz biliyorsunuz ki onun üretiminden ziyade yurt dışı ilaç tedarikçileri de fiyatları çok ciddi anlamda dşrebiliyorlar. O yüzden bu hareketliliğin özellikle biyoteknolojik ilaçlarla biyobenzerlerle oluşturulabilmesi, bu yönde üretimlerin yapılması maliyet anlamında destek olacaktır, bir katkısı, etkisi olacaktır diye düşünüyorum ama bu gerçekten çok zor bir süreç. Tek başına kurumun, tek başına niversitenin, kamunun ya da özel sektörün yapabileceği bir iş değil. Hep birlikte çalışmak gerekiyor. Bu bağlamda da biz biyoteknolojik ilaç üretmeye niyetlenen bu amaçla kurulan altyapıları da geziyoruz, onların sorunlarını dinliyoruz. Genel olarak bu biyobenzerlerde, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlarda genel bir problem var. Birkaç yerli firma aynı ilacı üretmeye kalkışıyor. Aynı ilaç için klinik destekler istiyorlar ve kendileriyle rekabet ediyorlar. Aslında çok daha geniş bir yelpaze var. Farklı ilaçlara yönelirse ülkece de biz enerjimizi daha doğru kullanabiliriz. Bununla ilgili ne yapabiliriz? Nasıl bir model geliştirebiliriz, bunlar üzerinde de çalışıyoruz.

**Prof. Dr. şuayib YALÇIN:** Biyobenzerlere mi destek veriyorsunuz sadece? Bunlara ilave olarak yenilikçi ilaçlara, aynı sınıftan, benzer mekanizmalarla etki eden kendimize ait patenti olan ilalarımızın geliştirilmesi için oluşturulacak bir programa destek sağlanabilir mi? Örneğin son dönemde yaygın kullanımı olan CDK inhibitörleri, immün check point inhibitörleri gibi, aynı sınıftan ama gerçek patenti olan, jenerik veya biyobenzer olmayan ürün üretebiliriz. Böyle geliştirilebilecek olan ilaçlar var. Bunları kendimiz dizayn edip geliştirebiliriz ya da başka firmalardan geliştirmek üzere patenti ile satın alabiliriz,

bunların maliyeti henüz tüm aşamaları tamamlamadıkları için ucuz olup klinik çalışmalarını Türkiye’de yapabiliriz. Amerika’da böyle ilaç geliştiren firmalar var. Bunlardan bu tür ilaçları alarak Türkiye’de hem klinik araştırmalarını yaparak geliştirilmesi hem finansmanı, altyapısını kurmak gereği vardır. Bunlar için TÜSEB gibi kurumlar destek sağlayabilir mi? Örneğin crizotinib benzeri bir tirozin kinaz inhibitörü ilacı alabilir veya üretebiliriz. Ben de üzerinde çalıştığım için, genellikle ilaç firmaları patent alırken, ilacın temel etkisi benzer olan 100 tanesinin daha patentini alıyor. Yani bir tanesini satıyor ama 100 tanesi de patentli elinde. Burada iyi çalışarak, kafa yorarak patenti olmayan ancak benzer etkisi olan 102, 103 veya 289’uncuyu biz üretebiliriz, bu ilaçların doğrudan kliniğe yakın olanlarının çalışmalarını yapabiliriz. Çoğunlukla biz üniversiteler de dahil olmak üzere birçok kurumda akademik çalışmalar yapıyoruz, ama ürüne dönüşüm çok nadir oluyor. Hızlı ürüne dönüşecek olan kısımda odaklanma konusunda çabalarınız olabilir mi, diye ben tartışmayı açayım. Yani hemen pazara çıkabilecek, yakın dönemde pazara çıkacak veya hemen klinik çalışmalarını bizim yapabilecek olduğumuz. Birçok ülke örneğin Çin arka arkaya hayata geçirdiler bu uygulamayı, bunların yöntemleri biliniyor. Acaba TÜSEB gerçekten daha detaylı stratejik bir çalıştay yapabilir mi? Firma yenilikçi ilaçları geliştirmiş, üretmiş, satıyor ilacını, ama geriye düşmüş, kârlılık marjı düşük. Öyle bir ilacı biz alıp ülkemizde hem SGK’nın üzerinden yükü alarak hem de bilimsel araştırma yapıp katma değer üreterek bir sıçrama yapabiliriz. Aslında TÜBİTAK için de benzer şekilde destek verip strateji geliştirebilir. Kurum olarak bu tür odaklanmalarınız olabilir mi?

**Doç. Dr. Rabia Çakır KOÇ:** Aslında var halihazırda. Kanser özelinde değil ama Sağlık Bakanlığı’nın ihtiyaç duyduğu alanlarda, nadir hastalıklarla ilgili olabiliyor. Örneğin SMA tanı kitine ihtiyaç var denildiğinde biz stratejik Ar-Ge çağrısı kapsamında direkt SMA tanı kiti çağrısına çıkıyoruz. Elinde şimdiye kadar çalışmış olanlar varsa ya da Ar-Ge’sini yapmak istiyorum diyenler varsa bu araştırmacıları destekliyoruz. Genel bir proje çağrısına çıktığında herkes yeni bir çalışma ya da elinde yayınlanabilecek teknolojik olarak yeni olan ne varsa sunuyor. Çünkü üniversitemiz neyin ürüne dönüşmesi gerektiğini, ülkede ihtiyaç ne bilmiyorlar.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Destek ne kadar oluyor miktar olarak yani kaç milyon dolar ayrılabilir bir projeye? Birkaç yüz bin lira ile yürütülebilecek süreçler değil, tedaviye hazır kanser ilacı geliştirilmesi. Yani ne kadar klinik araştırmaya hangi miktarda destek sağlayabiliyorsunuz? İhtiyaç olduğunda 20 milyon dolar mı ayrılabilir, ya da 200 milyon dolar mı? Bir klinik araştırmanın maliyetleri, Faz çalışmaları vs. bir ilaç girişiminin fiyatları belli. Klinik araştırma geliştirilen yeni ilaçların maliyet ortalamalarını ABD hesaplıyor. İlaç fiyatlamasında da bunları esas alıyor. FDA onay verdiği zaman şu ilaç şuradan buraya gelmiş gibi onayları, çalışmaları, modellemeleri var. Yani biz de bunu yapabiliriz, konuyu tartışmaya açmak istiyorum.

**Doç. Dr. Rabia Çakır KOÇ:** Çok önemli ayrıntılara değindiniz çok teşekkürler. Bizim farklı proje çağrılarımız var ve limitlerimiz de buna göre değişiyor. Şimdi 1 milyon Türk Lirasına kadarki proje destekleri için Başkanlık onayı doğrudan geçebiliyor. 1 milyon Türk Lirası üzerindeki bütçeler Yönetim Kurulu onayına tâbi, üst sınır yok aslında. Tabi ki üst sınır TÜSEB’in bütçesi. Genel olarak TÜSEB’in bütçesiyle verebildiği proje desteklerinin üstüne bakınca orada bir oransızlık var. Ama şöyle bir durum da var, TURKOVAC geliştirme sürecinde çok fazla klinik çalışma yapıldı ve üretimle ilgili ciddi maliyetler oldu. Biz proje üst sınırımız yetmiyor deyip durmadık. Devam etmemiz gerekti. Öyle bir esnekliğimiz var yani. Üst sınır sorunu yok. Ama sorun şu. Bu klinik araştırmalarda özellikle bütçelerin çok yüksek olması nedeniyle çok seçici davranmamız gerekiyor. Az önce söylediğim gibi işte nadir hastalıklarla ilgili şunlara ihtiyaç var, bu cihaza ihtiyaç var, bunlara yönelik çağrıya çıkılsın noktasında örneğin Türk

Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği'nin önermiş olduğu ilaçlar yapılabilir. Bunlara ihtiyaç var. Öncelikle bunlar yapılsın gibi dönüşler alınırsa belki, yani koordineli çalışabilirsek.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** TURKOVAC'ı yaptık. Sinovac gibi TURKOVAC. Patent hakkı olmayan ama klinik çalışmaları yapabilecek, TURKOVAC kadar hızlı onaylanabilecek bir iki yılda piyasaya çıkabilecek aday moleküller değerlendirilebilir.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Çok büyük ihracat da getirir, yani uzun vadede.

**Doç. Dr. Rabia Çakır KOÇ:** İşte burada Kurumların çok fazla birbirinden haberinin olmaması ya da birlikte çalışmamamızdan kaynaklı.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Potansiyel fırsatları anlatmaya çalışıyorum.

**Doç. Dr. Rabia Çakır KOÇ:** Kesinlikle.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Bununla ilgili paydaşların daha fazla toplanması lazım.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** TÜBİTAK sahiplenebilir belki değil mi aslında?

**Doç. Dr. Rabia Çakır KOÇ:** Bir ufak genom projesinden de bahsederseniz aslında, ülkemizde farklı yerlerde sekanslamalar yapılıyor. Ulusal bir genom merkezi kurma amacıyla yani oraya altyapıyı kurduktan sonra sadece TÜSEB'in çalışmaları değil proje başvuruları var, çok var. 160 ayrı başvuru aldık. İşte hangi dokuları hangi örnekleri gönderecek klinisyenler beraber bu projeleri yaptığımızda, çünkü klinik data da önemli. Ben oradan genetik veriyi çıkardıktan sonra hastaya da fayda sağlamalıyım, belki belirteçler çıkararak tanıya gideceğim, ilaca gideceğim, buna yönelik temel çalışmalar yapılabilir ama az sayıda fayda sağlayabilmek adına ve sonuçları anlamlandırabilmek adına bu işin bilincinde olan kişiler tarafından örneklerin gelmesi gerekiyor. Örneklerdeki ulaştırma sorunlarından hocalarımız da bahsettiler konuşmalarında. Dolayısıyla Genom projesi TÜSEB'in projesi değil, hep beraber çalışılacak bir ekosistemi genom ve biyoinformatik alanında oluşturmaya yönelik bir projeydi. 2017'den beri ciddi çabası var TÜSEB'in bu proje ile ilgili. Ve 15 Ocak'ta yatırım planına alındı. Artık bunu gerçekleştirebileceğiz ve kanser yine bizim çalışacağımız örneklemde önemli bir grup. Bununla ilgili de belki yine fikir alışverişinde bulunabiliriz, biz hangi kanserleri seçelim konusunda Türkiye'de yaygın görülenlere göre seçtik.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Yine stratejik olmakta fayda var. Örneğin biz kit kullanıyoruz değil mi PD-L1 için. Bunu biz üretebiliriz. Füzyonları biz burada yapabiliriz. Doğrudan klinik araştırma; bir araştırmacıya, bir projeye katılmaktan ziyade anında ürüne dönüşecek şekilde çalışmalar dizayn edilebilir. O vakit çok büyük bir bütçe de gitmez. Tanı kitlerini, testleri biz geliştirebiliriz değil mi Mehmet Ali Bey? Bunları yapabiliriz, bu da bir fırsat. Gerçekten ekonomik katkı sağlar. Ne diyorsunuz Atıl Bey?

**Doç. Dr. Atıl BİŞGİN:** Zaten bu çalışmalar yapılıyor ama farklı kuruluşlar bir araya gelmediği için ürüne dönüşemedi, hepsi yapılabilir. Birçok şey hatta Türkiye'de yapılıyor ama Türkiye'de ürün olarak kullanılmıyor. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı'nın destek verdiği projenin ürünü, yurt dışı üzerinden

Türkiye'ye geri satılıyor, ekosisteme girmiyor. Hep konuştuğumuz konu bu, ekosistem oluşturulamıyor. **Doç. Dr. Rabia Çakır KOÇ:** Birkaç çalışan modelimiz var, TURKOVAC gibi, tanı kitleri gibi. Sonuçta Sağlık Bakanlığı ilgili kuruluş olmamız sebebiyle de bağımsız bir hareket yapımız var, organizasyon şemamız var ama Sağlık Bakanlığı'nın ilgili kuruluşuyuz. Dolayısıyla bu alanda yaptığımız ve ürüne dönüşen her şeyin müşterisi aslında Sağlık Bakanlığı.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Sağlık Bakanlığı mı SGK mı aslında?

**Doç. Dr. Rabia Çakır KOÇ:** Çok paydaşlı tabi ki de. Sağlık alanında olduğu için tabi ki Bakanlığın ihtiyacını bilmek de önemli. Bunun dışında bize düşen ödevler çok fazla. Tanı kiti konusunda çağrılarımız var, ilaç konusunda da var. Biz bunları daha spesifik çıkabilmek için az önce 2-3 tane ilaçtan bahsettiniz örneğin, yani direkt ilaç adı vererek de çağrıya çıkabiliriz. O zaman çok daha hızlı hedefe ulaşabiliriz.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Zaten SGK da bize söyleyecek. Şu kadar ilaca şu kadar ödüyoruz, şu kadar teste bu kadar ödüyoruz. SGK biliyor neye ne ödediğini, onlara da odaklanabiliriz. Yani şu grup büyük maliyet gösteriyor, bunlar artıyor. TURKOVAC inovasyon modeli örnek alınabilir. TÜBİTAK da inovasyon konusunda yön verebilir, TÜBİTAK adı, markası, Türkiye'deki konumu ve desteği Devlet kademelerine ve akademiye çok ivme kazandıracaktır.

**Doç. Dr. Abdullah KARADAĞ:** Şuayib Hocam 9 küsur yıldır ben Türkiye'deyim. Geldiğim günden beri TÜBİTAK'ın birinci gündem maddesi biyomedikal alanda ilaçtır. Sayın Cumhurbaşkanımızın yerli milli ilaç yapma hedefi vardır. Biyobenzerler konusunda TÜBİTAK benim bildiğim en az 4 proje destekledi. İlkini de bizim Enstitüde yaptık. Bizde çok deneyimli bir ekip var gerçekten biyolojik ilaç yapmada. Baş-boyun kanserine yönelik bir biyobenzer yerli bir firma ile beraber yapıldı. TÜBİTAK'ın destek birimleri var, Ar-Ge merkezleri var. İlaç birinci öncelikli alanlardan birisi. Diagnostik sistemler, tanı sistemleri birinci öncelikli alanlardan diğerleri. Bizim Enstitümüz de bu anlamda yapılanmıştır. Bir tarafında özellikle biyolojik ilaç geliştirme örneğin son dönemlerde hücresel tedaviyi getirdik. Diğer tarafta da özellikle antikor tabanlı kitler geliştirme, aynı zamanda nükleotit tabanlı kitler geliştirme. Aslında başarılı geliştirdiğimiz ürünler var. Biraz önce Atıl Hocam da bahsetti, Rabia Hocam da bahsettiler. Paydaşlar bir araya gelemiyor. TÜBİTAK'ın son dönemlerde akademisyenlere sağlamış olduğu 1001 destekleri fikir geliştirsinler aşamasında olan destekler. Ama eskiden 1003 vardı işte bizim akciğer kanserine kısaca değindiğim proje desteği gibi. Şimdi 1004 oluşumuna geçti. Sanıyorum 20 küsur üniversite belirlendi araştırma geliştirme üniversiteleri diye. Onlara özel görevler yüklüyor TÜBİTAK. Hangi alanda öncelikliyse 1004 kapsamında endüstriden, diğer üniversitelerden, araştırma merkezlerinden paydaşları bir araya getiriyor. Bizim en son bahsettiğim dün verdiğimiz çağrı aşı, koruyucu ve tedavi edici sistemler geliştirmek üzerine. Çeşitli etkenlere karşı, buna kanser aşısı da dahil, hücre tedavi sistemleri dahil, geliştirmek. Aynı zamanda ayrıca tanıya yönelik bazı görevli üniversitelere görevler verildi. Benim en azından kendi projemde en az 10 tane paydaşım var. Firmalar var, üniversiteler var, araştırma merkezleri var. Bu şekilde bir ekosisteme doğru evriliyor TÜBİTAK. Paydaşları bir araya getirsin; teknoloji bir üçe getirilsin 1001'ler, 1004'ler, eski 1003'ler, teknoloji 3'ten teknoloji hazırlık seviyesi 6'ya getirsin. Ondan sonraki aşama zaten endüstriyellemesidir. Bunlar bir süreçtir. Öyle bir anda olsun demekle de olmuyor. Aslında bizim çok iyi yetişmiş Ar-Ge uzmanlarımız var. Ama yetersiziz. Yani insan kaynağı açısından, gerçekten nitelikli insan kaynağı açısından yeterli değiliz. Çok iyi alt yapılar kuruyoruz, cihazlar alıyoruz. Ama insan kaynağımızı geliştirmemiz lazım. Ben eminim TÜSEB de aynı sıkıntıları yaşıyordur. Biz de aynı sıkıntıları yaşıyoruz. TÜBİTAK destek mekanizmalarını oluşturdu. İşin



kliniğe taşınması...Covid kapsamında bir protokol vardı, TÜBİTAK temel çalışmaları yürütsün TÜSEB klinik aşamasını yapsın şeklinde ilerleyebildik. Bir tane proje desteklenebildi. Yani bunlara kaynak ayırabilmek kolay değil. Şu anda klinik aşamalarda bizim iki üç tane aşı adayımız var. Birkaç ilaç adayımız var Covid için.

**Doç. Dr. Rabia Çakır KOÇ:** TÜSEB Faz III aşamayı destekliyor.

**Doç. Dr. Abdullah KARADAĞ:** Çok hızlı ilerleyemiyoruz. Çoğu zaman da Avrupa'dan da destekler alınmasına rağmen bu süreçler biraz yavaş ilerliyor. Bizim hep beraber bir araya gelmemiz lazım. Kurumlar arasında yarışma olmaması lazım. Bu işin paydaşları kimlerdir? Kanser özelinden gidelim. Sizlersinizdir, onkologlardır, moleküler onkologlardır, moleküler biyologlardır, kimyacılarıdır. Bu işlere katkı verebilecek insanların bir araya gelmesi, en önemli unsur da Sağlık Bakanlığı'nın yerli olarak üretilmiş ürünü mutlaka birinci dereceden desteklemesi lazım daha pahalı olsa da. Bu eşiği bizim aşmamız lazım. Biz bu eşiği aşmıyoruz.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Çok teşekkür ederim. Çok Paydaşlı Çalıştay çıktılarını resmi bir formata döküp, karar verici ve politika yapılcılara Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası için rehberlik edecek bir Rapor hazırlamayı hedefliyoruz.

**Doç. Dr. Abdullah KARADAĞ:** Bu arada ben üç tane PD-L1 antikoru geliştirdim. Yani yapmıyoruz değil. Ama işte bunları yapıyoruz, çok resmi projelerden değil. Kendi imkanlarımızla yapıyoruz. Bunları yapmak çok kolay. Kendi kitimiz dediniz. O zaten bizim için yapıldı. Tedaviyi takip için biz onun serum versiyonunu da yaptık korelasyonu üzerinde çalışıyoruz. Bu tür çalışmalar yapılıyor aslında o kadar da kötü değil durumumuz yani.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Bizlerin ürünü oluşturma aşamasına geldiğimize ben inanıyorum. Aslında bilim para demek, kaynak demek, ekonomiye katkı demektir. Bilimin endüstrileşmesi demek iyi niyetli anlamda. Bize bunu öğretmediler eğitimimizde değil mi?

**Doç. Dr. Rabia Çakır KOÇ:** Bilimsel çalışma yapacağız sadece bilimsel bilgi birikimine katkı sağlayacağız mantığı ile eğitim alıyoruz.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Tıp fakültesinde soruyorum çocuklara. Niçin doktor oldunuz diyorum. İnsanlara yardımcı olmak için diyorlar. Ancak endüstriyel tarafını da öğretmemiz lazım gençlere.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Bizim hastalarımızın bir kısmı mağduriyetler yaşayabiliyor. Örneğin yenilikçi ilaçlara ulaşmakta biz biraz geriden gelebiliyoruz. Aslında Türkiye'den tedavi için yurt dışına giden, sevk alan hasta hemen hiç kalmadı. SUT kapsamında Sağlık Bakanlığı aracılığı ile yurt dışına giden hasta pek yok. O da bizim ülkemizin başarısı. Ama kişiselleştirilmiş kanser tedavilerine erişimde gecikmelerimiz oluyor. Burada ne tür konular var üzerinde durmamız gereken? Sizin önerileriniz nedir Mehmet Ali Hocam? Kişiselleştirilmiş Tıp Mevzuatını da siz anlattınız.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Öncelikle çok teşekkür ederiz hocam. Mutfağın her aşamasında bulunup halen de her aşamasında rol alan biri olarak söyleyeyim. Hem klinik çalışma, hem erken erişim, hem endikasyon dışı kurumda çalışıp, hem TÜSEB'in genom projesinde hem de TÜBİTAK'ın birçok



projesinde bulunarak gerçekten de sürecin her aşamasında bulunmuş bir çerçeveden baktığımız zaman paydaşların ayrı ayrı çalışması aslında en büyük defekt. TİTCK onaylıyorlar ilacı, hastaya ulaşamıyoruz. Bu sefer geri ödeme kurumu onaylamıyor. Erken erişim programlarında gerçekten çok büyük çaba var. 40 tane hastaya ulaştırıyorsunuz ama bir gün sonra 41'inci hasta karşınıza geliyor. Sotorasib örneğini verdiniz, yeni çıkan hastalarınız var. Her gün geliyor. Çok sık gördüğünüz mutasyonlar. İlaça ulaşamıyorsunuz. Ama kapıdan bir önceki hasta erken erişim programı ile ilacını almış olarak geliyor. Yani bir yanda adalet duygusunu da sağlayamamış oluyorsunuz. Sonuçta bir önceki hastaya erken erişim sağlarken, diğeri de bu milletin hastası ama erken erişim programı ile ilaca erişemiyor, bu tür adaletsizlikler maalesef olabiliyor. Sağlık otoritesi için en büyük sıkıntı bence onay süreçlerinin tek başına TİTCK'da kalmaması gerekiyor, yani geri ödeme kurumunun da bu karar sürecinin içinde olması lazım. Emel Hocam da yıllardır bu işin içinde, pediatriye belki bazı şeyler daha kolay ama erişkinde çok fazla hasta yükü var. Maliyetler çok yüksek. Bunları oturup çalışmak gerekiyor. Gerçekten sabahdan beri konuştuğumuz, hepimizin desteklediği gibi hem tanıda biyobelirteçlerin kullanılması hem de yenilikçi tedavilere erişimin önünün açılması. Biz bunları nasıl çözeceğiz, kendi mevzuatlarımızı yazıp paydaşları bir araya getirmemiz lazım. İkinci olarak, az evvel sizin belirtmiş olduğunuz çok önemli bir örnek. TÜSEB ile TÜBİTAK ile biz onkologlardan oluşacak bir grup, SGK ve Sağlık Bakanlığı ile bir çalışma yapılabilir. Başarı şansımızı artırmak ve her hastaya eşit tedaviye erişim hakkını ulaştırabilmek en büyük hedefimiz bu olmalı. Öngörülerimiz ile aksiyon almalıyız.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** O sistemi kurabilirsek zaten.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Ama kurmak zorundayız.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Yenilikçi ilaca erişimin önünü açarak öğrenecek olduğumuz know-how ile zaten ileriye dönük yenilikçi bir bakış açısı getirmeme şansımız yok. Kurulan sistem devamlılığını getirecek. Yeter ki sistemi geliştirelim.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Yani şöyle Hocam, siz de işin içindesiniz. Mesela immünoterapilerin sağlık harcamasına getireceği yük yüksek algısı nedeniyle çok fazla gecikme oluyor. Bu da hem hekim olarak bizlerin hem de hastaların üzerine bir yük. TİTCK ilacı onaylamış, ruhsatlamış ama Sosyal Güvenlik Kurumu üç yıldır ödemiyor. O nedenle kendimiz bazı şeyleri öngörerek erken aksiyon almak zorundayız. Hekimlerin yükü çok arttı ama Abdullah Hocamın söylediği gibi yardımcı personelimiz yok. Örneğin Şuayib Hocamın çok fazla yerde rolü var. Ama yardımcı personelle bunun desteklemesi gerekir. Araştırmacıların kapasitelerinin yenilikçi fikir üretimi için kullanılması gerekiyor.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Şöyle demek istiyor. Ben Çin'e gittiğim zaman da şunu görmüştüm. Klinik araştırmada "Principle Investigator" olan klinisyenin alt ekibi var. Ülkemizde de yetmişmiş insan kaynağının daha verimli kullanılabilmesi için ekiple desteklenmesi lazım.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Yardımcı personel olmazsa olmaz.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Kurumsal hale gelmiş olan kişilere de profesyonel desteği vereceksiniz. Yine futboldan örnek verirsek Ronaldo tek başına oyun oynamıyor. Arkasında psikoloğundan antrenörüne kadar destek veren ekip olabiliyor. Bu yöntem üretkenliği arttırabilir değil mi?

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Mesela kanser genom projesine bir eleştiri olsun, biz de proje olarak destek olalım dedik. Akciğerde seçildik, yardımcı personeli orada da sağladık. Hocam herşeyi siz sağlayacaksınız, beş tane doku sağlayacaksınız. Ama yardımcı personel yok, saha koordinatörü yok. 5 dokuyu kim getirecek TÜSEB'e? Kim bunları gönderecek. Hepsi ekibin üstünde. Yani bu destekleri araştırmacıya sağladıktan sonra ancak başarıyı alırız.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Kanser kayıtçılığıyla ilgili olarak söyledik, e-Nabız...Ama e-Nabız'ın bu konuyla ilgili mali süreçlerin kontrolünde katkısı var; sağlık süreçleri için de birçok yararlı yönleri var ama eksiklikleri de var. Kanser kayıtçılığına ilave olarak, hastanelerde kanser hastalarına ait doku ve kan bankaları da olmalı ki bunlar bize hasta veri tabanlarıyla birleştiğinde çok önemli bilgi sağlıyor. Bunları geliştirsek bilime damga ve öncülük yapabilecek fırsatlar yakalayabilir, Türkiye'yi bilimsel çekim alanı yapabiliriz.

**Doç. Dr. Abdullah KARADAĞ:** Ben müsaade isteyebilir miyim?

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Çok teşekkür ederiz katılımınız için. Türkiye'nin Yol Haritası olmasını arzu ettiğimiz Rapor konusunda biz de naçizane elimizden geleni koyacağız. Ortak akılla hareket edeceğiz. Aynı dili konuştuğumuzu ben gördüm. Çok sevindim açıkçası da.

**Doç. Dr. Abdullah KARADAĞ:** Çok teşekkür ederim. Raporu da alıp okuyacağım.

**Doç. Dr. Atıl Bişgin:** Multidisipliner diyoruz ama bu multidisipliner yaklaşımda ana şey translasyon. Yani birbirimizin aynı ortak dili konuşabilme noktası. Bir translasyon için bir driver'ımız yok. Yani o driver'ı bulsak zaten iş yürüyecek. Süreç ondan dolayı yürümüyor. Ar-Ge, Ar-Ge'de kayboluyor. Biz klinikte kayboluyoruz. Belki Nalan Hoca ve ben herhalde Türkiye'deki en fazla moleküler profillemeye yapan iki merkeziz. Yani Türkiye'nin %80'i moleküler profillemesi bizim kliniklerimizden geçiyordur iki merkez olarak. Biz rutinde o kadar kaybolduğumuz için mesela Ar-Ge kısmında ne yapıldığını bilmiyoruz. Yani öyle defektlerimiz var. Ya da ben kendi adıma konuşursam mesela TÜSEB'in genom projesine başvuru yaparken CV yüklemek için üç asistanım üç gün çabaladı. Yani öyle bir şey, entegrasyonlar yok ki kurumlar arası. Çok basit bir şeyden bahsediyorum belki ama biz burada varız yapıyoruz anlatabilmenin çabasıydı o aslında.

**Doç. Dr. Rabia Çakır KOÇ:** Sistemimizi düzelttik.

**Doç. Dr. Atıl Bişgin:** Evet. Yani en büyük defektler buradan kaynaklanıyor. Öbür tarafta hep bütçe kontrolü diyoruz. Tanı ve tedavideki iki veriyi biz birleştirmediklerimiz sürece bir sonuca ulaşamayız. Hele ki kanser söz konusuysa. Yani tanıyı ayrı tutup tedaviyi öbür tarafta tuttuğunuz sürece olmayacak. Yani bu iki verinin mutlaka ve mutlaka birbirine gelmesi gerekiyor. Neyi kastediyorum? Sabahleyin verdiğim örnekte tanı testi SUT'ta var, geri ödemede ilacı yok. Öbür taraftan ruhsatlı ve geri ödemede ilaç erişilebilir, tanı testi yok. Şimdi bu durumda hangi taraf malpraktis yapmış oluyor. Ben hekim gözüyle soruyorum. Şimdi laboratuvar olarak SUT'ta olmadığı için tanı testi yapmadığımda geri ödenen bir ilaç için malpraktis yapmış olur muyum? Ya da ters tarafta ben test yaptım pozitif buldum. Hadi geri dönüp siz malpraktis yapmış olur musunuz? Yani dolayısıyla hekim ortada kalıyor. Yani bu yine kurumlar arası tanı ve tedavi onay süreçlerinin birbirinden ayrı olmasından kaynaklanan bir durum.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Kurumların ayrı olmasından kaynaklanıyor. Ortak paydaş iki onayı veren süreç beraber olsa bu sorunlar olmayacak.

**Doç. Dr. Atıl Bişgin:** Aynen, en büyük ihtiyaç o. Öbür taraftan nadir hastalık üzerinden gideyim sadece örnekleme için, bütçe kontrolü dediğimiz nokta. Hedefe yönelik örneğin PD- L1 için diyorsak TÜSEB'in ona yönelik çağrı çıkması gerekiyor ama öbür taraftan ticarileşme hedefini de kaçırmamız gerekiyor. Sabahleyin Danimarka teknokent örneğini verdim, nadir hastalık ilaçlarını bulanlar aslen hepsi bir startup'tır. 2 milyon dolarlık bir firmayla başlıyorlar. Keytruda'nın hikayesini biliyor musunuz? Keytruda'nın hikayesi 2,5 milyon dolarlık bir startup şirketle başlar, şu anki ruhsat sahibi firmanın yıllık satışları milyar dolar hacmindedir.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Size katılıyorum, benim de dediğim tam bu.

**Doç. Dr. Atıl Bişgin:** Dolayısıyla o start-uplar için bizim şunu yapmamız gerekiyor. Genetik verimiz var, nadir hastalık ilaçlarının çoğu için tüm dünya geneline bakın. Ben klinik çalışma Faz II de Faz III de yürüttüm. 2,5 milyon dolarlık bir startup firmasının ilacı, tüm klinik çalışması da ülkemizden çıktı. Buradan çıkan mutasyona karşı ilacı da geliştirdi. Ondan sonra şu an bize satıyor milyon dolara. Dışa ödüyoruz yani, ama bizim şunu yaptırım haline getirmemiz gerekiyor; Türk hastası klinik verisiyle çıkan ruhsatla firma üretim tesisini de buraya getirecekse evet ilk başta belki bu yine yurt dışına çıkan para gibi gözükecek ama ülkemize de kazanç bıraktırmak gerekiyor. Yani o firmaları da Türkiye'de çalışmaya zorunlu hale getirmek gerekiyor bir noktada. Çalışmaya, üretim yapmaya yani Türkiye'den çıkan veriyle üretilen bir ilacın katma değerinin burada kalması gerekiyor. Klinik çalışmalar da belki o anlamda çok daha önemli hale geliyor. Çünkü yine işte yurt dışında yürüyor bazı çalışmalar. Türkiye genetik testi desteklenmiyor bazı regülasyonlardan dolayı. Çalışma kapsamında firma kit desteği sağlayamıyor, onun testi yurt dışına gidiyor, bu sefer veri de yurtdışına gidiyor. Ondan sonra yurtdışında yapılan genetik testlerden çıkan ek veriyle sana ikinci bir ilacı geliştirip satmaya başlıyor. Biz belki 20 hastaya erken erişimle ulaştık diye seviniyoruz ama kümülatife vurduğunuzda bu sefer bize ceza olarak o geri dönüyor. Ek ceza olarak geri dönüyor. İşte o yüzden hep dediğimiz nokta o. Dolayısıyla Ar-Ge, Ar-Ge de gömülmüş durumda, klinik de klinikte boğulmuş durumda. Ama bunun bir sürücüsü yok. Ana meselenin o olduğunu düşünüyorum.

**Prof. Dr. Nalan AKYÜREK:** Ben de 10 yıldır başta akciğer kanseri olmak üzere yoğun test yapan bir merkezde çalışıyorum. Gerçekten bu ancak bir adanmışlıkla yapılabilecek bir iş, SGK kuralları gereği. Nasıl başladık? Öncelikle mesela akciğerde en temel EGFR A cross- bakmamız lazım değil mi? SGK 10 günde bir faturalandırabilirsin diyor. Hasta giriş yapıyor, kağıtları benim odamda duruyor. 10 gün sonra tekrar ikinci bir numara için sekretere veriyorum. Sekreterden tekrar raporu kopyalıyorum. Tahakkukunu yapıyorum. Tekrar bekletiyorum. Tekrar bir 10 gün sonra işleme alıyorum. Girişini patolojiden yapamıyoruz. Niye? Onkolojiden giriş yapılması gerekiyor. Tıbbi onkolojiden, patolog olarak. Hasta Konya'dan kalkıyor geliyor. Tıbbi onkolojiye ilk giriş yapıyor. Sonra ben 10 gün sonra sekretere veriyorum tıbbi onkolojiden. Sonra hasta şikâyet ediyor SGK'ya, CİMER'e. Yaklaşık 6 yıldır yazı yazıyorum, diyorum ki bu kodların girişinin patoloji tarafından yapılması gerekir. Mevzuat gereği sadece onkoloji üzerinden yapılıyor. Hasta bu şekilde şikâyet ediyor. Ben 10 Ocak'ta size gelmedim. Siz benim adıma bir tetkik girmişsiniz. Şimdi Gazi Üniversitesi'ndeki onkologlarımız diyor ki, biz bunların artık girişlerini yapmak istemiyoruz. Esasında Ocak ayı sonu itibarıyla durduruyorduk dış merkezlerden talep kabul etmeyi. Merkezlere haber vereyim dedim. Çünkü şehir dışından da gelen var. Şehir dışından gelenler

çok mağdur olmasınlar diye. Sonra SUT yayınlandı. Hiçbir şekilde Patoloji Dernekleri Federasyonunun bir görüşü alınmadan hazırlanmış bir SUT. Bu kadar onkolojinin temelindeki bir bilim dalının, patoloji gibi bir bilim dalının temelindeki hiçbir görüşü alınmadan hazırlanmış bir SUT ve uygulanabilir bir SUT değil zaten. Hem Kurumun da zarar etmesine yönelik. Yeni nesil dizileme için bizim 15 testimiz kaldı ve bir daha bir ihale yapabilme imkânımız yok mevcut SUT koşulları ile. Gazi Üniversitesi'nde Şubat'ın sonu itibarıyla artık hiçbir şekilde yeni nesil dizileme yapılamaz. İkincisi, 10 günde bir giriş yapılabilmesi kuralı, ama yeni nesil dizilemeye nasılsa 2 ila 4 gen diye bir dizileme çalışılmıyor yani, 2-5, 5-15, 15-41, 41 ve üzeri diye üç gen dizilimi yapılabilir. Ama bunların her birinin üzerindeki ücret 700 lira, 1.000 lira, 1.700 lira, 2.000 lira. Karşısına şöyle bir not yazılmış: Yeni nesil dizileme. DNA dizi analizi bir kez faturalandırılır diyor SGK bize, resmi yazı yolluyor: "Bir kez faturalandırılır". Karşısına da bir not yazılmış. 10 günde bir giriş yapılır. Şimdi bunu çözebilmek için biz bütün hekimler, doktorlar, profesörler 10 gündür çalışıyoruz. Bu ne demek istiyor diye. Bir doktor diyor ki eskisi gibi yapacağız. Ne demek? 10 günde bir 10 günde bir 10 günde bir giriş yapacağız.

**Prof. Dr. Nalan AKYÜREK:** Ama bitti, yeni nesil dizileme bitti.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Yeni nesil dizilemenin nedeni şu aslında buradaki temel neden bunlar artık moleküler testlerle sağlamış olduğumuz nadir alt gruplar, tedavi edilebilir gruplar ve toplamda bir yeküne ulaşıyor. Bu yekünde biz hastalarımızın canını kurtarmak istiyoruz. Ve bunun biz de farkındayız hasta da farkında. Ve ülkemizdeki insanlar veya ülkemizde olmayan her insan her canlı da bu yaşam fırsatını devam ettirmek için bilinen bilgiye en iyi tıbbı ulaşmak istiyorlar. Siz de bunu sağlamaya çalışıyorsunuz.

**Prof. Dr. Nalan AKYÜREK:** Bir iki bir şey daha söyleyeyim. Esasında SGK bu şekilde zarar edecek. Çünkü yeni nesil dizilemenin karşısına sadece bir kod girmeliydi ve karşısına makul bir ücret yazılmalıydı. SGK 10 günde bir kodlamayı takip edemez. Mesela EGFR 6 ayda bir ödenir diyor. Hasta gelip diyelim ki Dışkapı'da giriş yaptırdı EGFR testini. 3 ay sonra da Gazi Üniversitesi'ne geldi. Biz bunu sistemden göremiyoruz. Bunu görme şansımız yok. Dolayısıyla hasta sıfırdan bize gelmiş gibi ya da 6 ay önce yaptırmış gibi biz sistemden bunu yapacağız. Çünkü bilmiyoruz, görmüyoruz. Çünkü sadece Gazi Üniversitesi'ne başvurmuş olsa görürüz.

**Dr. Ege HAMAVİOĞLU:** Çok özür diliyorum, linkage (hastaya Devlet hastanelerinde yapılan işlemlerin üniversite hastaneleri otomasyon sisteminde görülebilmesi) hiç yapmamışlar o zaman.

**Prof. Dr. Nalan AKYÜREK:** Hiçbir zaman olmadı.

**Dr. Ege HAMAVİOĞLU:** Linkage çok önemli. Sağlık hizmetlerinin hepsinde yani, sadece kanser için değil, e-nabız'da yaşadığımız sıkıntılar da bu sebepten kaynaklanıyor. Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında hiçbir bilgiye ulaşamıyoruz ama bazı verilerin yetkilendirilerek gerekli kişilerce görülmesi sağlanmalı. Mesela mamografi çekimi yapıyoruz taramalar kısmında. Hasta üç ay önce bir devlet hastanesinde veya üniversite hastanesinde çekirmiş. Fakat onu aile hekimi göremiyor. Göremediği için hasta söylemese mükerrer bir mamografi çekilmiş oluyor. Linkage kısmı gerçekten çok önemli. Bunu da Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü'nün mutlaka çözmesi gerekiyor diye düşünüyorum.

**Prof. Dr. Nalan AKYÜREK:** Bir de başka testler mesela immünohistokimya. Sizin bir biyobelirteci gösterdiniz hani ALK örneği verdim ya, ALK'nın maliyeti 300 lira. Devlet kurumunun ödediği bize 45 lira. Bir şekilde eşleştirmeye çalışıyoruz dokuları aynı cama almaya çalışıyoruz falan ama çok büyük bir emek ve özveriyle yapılıyor. Dış merkezden tanı doğrulama talebi artık kabul etmiyoruz. Çünkü şöyle, ancak kitlerimiz kendi hastanemizin ihtiyacına yeterli oluyor. Çünkü siz şimdi 40 bin test çıktınız diyelim immünohistokimyaya, dış merkezden de tanı konsültasyonu yaparsanız 60 bin test ihtiyacı oluşuyor. Ama zaten her testten zarar ederek ihaleye çıkıyorsunuz. Şimdi başhekimlik diyor ki bize sadece kendi hastanemizin hastalarına immünohistokimya testi yapılabilecek, dış merkezlere tanı doğrulama ve konsültasyon hizmeti sağlanamayacak. Örneğin konsültasyon, ben mesela akciğere de bakıyorum. Sadece kanser dışında, interstisyel akciğer hastalığı geliyor bana Antalya'dan, buna da 3-5 kişi bakıyor. Camların kesiti zaten hemotoksial liyozin çipi. Tek bir kod 20 lira. Hasta da diyor ki ben Nalan Hoca'ya özel yaptırıyorum diyor. Özel de şöyle. Bizde muayene yok. Test miktarı kadar. 20 lira yatırmış işlem için. Antalya'dan interstisyel akciğeri, ki interstisyel akciğerine üç kere bakarım ben. Yani bir bakarım, sonra bir daha bakarım radyolojisine bakarım, tekrar kliniğine bakarım, tekrar bir okurum bakarım. Bunda ne bulabilirim, nasıl yönlendirebilirim diye. Bedeli "20 lira". Yani sistem bu şekilde. Dediğim bu ancak bu zamana kadar bir adanmışlıkla ve bir özveriyle yapılmıştır. Şuayib Hocam da bilir, işte burada Mehmet Ali Hoca da bilir. Ama artık Üniversite de izin vermiyor. Bir zamana kadar kurumumuz destek oluyordu. Gazi Üniveritesi Ankara'nın referans merkezi bizim için çok önemli diye yapıyorduk, ama şu anki durumda artık yapılabilirliği de kalmadı maalesef. Yani durum bu. Yani testler azalacak, ihaleler yapılmayacak.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Bir ekleme de bunlar aslında rutin ödenen ilaçlar için. Rutinde hastalarımızın ve bizim ulaşabileceğimiz ilaçlar için bu çaba.

**Prof. Dr. Nalan AKYÜREK:** Bunlar EGFR, ALK en temel.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Bir de ek olarak mesela en büyük zorluk şimdi mesela sonuç çok pozitif, dışarıda negatif bakılmış, hiç tanımadığım patoloğun baktığı sonucu negatif gelmiş gencecik çocuk hasta, 30 yaşında yüzde yüz mutasyonda negatif gelmiş, konfirme etmek isteyecek onkolog, ancak bunu ödemeyecek şimdiki sistemde SGK.

**Doç. Dr. Atıl BİŞGİN:** Likit biyopsi kalktı mesela şu anki sistemde artık. Heyet raporu çıkartmanız gerekiyor, hem biz bu kadar sunumlarda sabahdan beri farkındaysanız likit biyopsiye gidiyoruz diyoruz ama en son SUT güncellemesi ile likit biyopsi imkanı kalmadı.

**Dr. İrfan Tuncay ALKAN:** İlk vurgulamak istediğim şu. Sosyal Güvenlik Kurumu'nun Sağlık Uygulama Tebliği asla bir tedavi kılavuzu değildir. Bunda mutabık olalım. Hekim arkadaşlar, ben de bir hekimim. Elbette ki güncel tedaviyi yapmak isteriz. Ama bizim Kurum olarak sorumluluğumuz Sağlık Bakanlığı'nın onay vermiş olduğu ilaç kısa ürün bilgisindeki tedavileri dikkate alarak daha düşük maliyetle öncelikle tedaviyi sağlamak. Bu olmadığı taktirde ülkede yurt dışından getirmek, olmadı hastayı veya tetkik materyalini yurt dışına göndermek. Bizim yaptığımız işlem bu. Ve bakın şu anda Ocak'ın sonu itibarıyla ben buraya not aldım, 8.419 tane ilacı geri ödüyoruz. Sağlık Bakanlığı'nın 20 bin civarında ruhsat verdiği ilaç var. Ama Türkiye'de hiç kimse ben tedavi olamıyorum demiyor. Ben şu ilaçla tedavi olamıyorum diyebilir ama mutlaka Sosyal Güvenlik Kurumu'nun ödediği o hastalıkla ilgili bir ilaç var. Açıkta bırakmıyoruz kesinlikle. Bunların içerisinde bakın 382 tane yurt dışı ilaç var. Bunların 82'si kanserle

alakalı. Yurt içinde de 732 tane kanser ilacı var. Diyeceksiniz ki Opdivo mesela, geri ödemeye daha yeni aldınız. Şimdi bakınız bizim akciğer kanseriyle alakalı ya da SGK olarak bizim Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğümüzde hep sağlıkçılar çalışıyor. Ama maalesef bizim yasamızı hazırlarken bu hastaların tedavisinin kararını vermek için sadece sağlıkçılara bir komisyon üyeliği vermemişler. Biz orada oturduğumuz zaman sadece bir el kaldırma konusunda yetkiliyiz. Çünkü hakikaten geri ödemeye alınması gereken bariz şekilde ihtiyaç olan bir ilacı eğer ki biz geri ödemeye almaya elimizi kaldırdığımız halde yetkili değilsek o zaman bu işin SGK tarafı değil sizlerin tarafından da aynı gözüküyor açık. Ama bir de bir gerçek var ülkemizde. Ülkemizin sağlık harcamasında geldiği yer... Şimdi bakın ben böyle basamak basamak anlatayım size. Mesela pandemi döneminde bir faciatla karşı karşıya kaldık ve maalesef hem hekim arkadaşların hem eczacı arkadaşlarımızın ülkeyi hiç düşünmedikleri kanaatine vardık. Neden? Çünkü biz insanlar hastaneye gitmesin diye çaba harcarken gördük ki kanser tedavisine biz endikasyon aramadan ilacını verdiğimiz hastaya kemoterapi tedavisi olmadan destekleyici ilaçlar gitmiş. Şimdi düşünün biz burada kendimizi suçlu hissediyoruz. Niye? Çünkü Devleti zarara uğratmışız. Şimdi aşama aşama son veriyoruz bu uygulamaya. Bakın en önemli nokta şu. Aslında biz 2015 yılına kadar derneklerden görüş alıyorduk. Ama talihsiz olay yaşandığı için hangi derneğin hangi zümreye ait olduğunu bilmediğimiz için çekinir hale geldik. Ama Derneklerin bizden görüş talebi beklemesine gerek yok usulen, çünkü onların asli görevi bu. Eğer SGK'nın SUT'u açısından bir sıkıntı varsa diyecek ki dernek İlaç Dairesi olarak bize, bakınız siz bu ülkenin insanlarına bunu eksik yapıyorsunuz. Ama sizin genetik testle alakalı söylediğiniz konuyu okuduğum zaman ben de inanın araştırdım, şimdi şu var. 10 günde bir bu test yapıldığı takdirde sonuç değişiyor mu acaba? Yani bir laboratuvarda yapılan teste bir başka laboratuvar ulaşamaz mı ya da kişilerin medulası üzerinden ki söylediğiniz şey, notumu aldım. Şimdi bakın biz doktor arkadaşlara giden hastaya raporlu değilse 6 ay, raporluysa da bir sene geriye dönük hasta bilgisine ulaşım imkânı tanıyoruz. Yani Antep'te EGFR bakılmış olan hastanın raporuna yerleştirildiği için o hasta için siz geriye dönük hastanın TC'sini girdiğinizde o yetki var çünkü Medula'da, o hastanın raporlarına ulaşım hakikaten böyle bir tetkik var mı yok mu, ama şunu da açayım. Bu kadar hasta yoğunluğunda nerede bakacaksınız. O biraz tabii ki zor. Ama ne yapmaya çalışıyoruz şu anda biz. Bu tip özellikli tetkikleri hastanın ana kartına işleyebilme imkanını araştırıyoruz. Yani her hekim için her alanda yapamayız. Sizlerden istirhamımız şu. Bakın kanser alanında sürekli olarak şunu istirham ettim ben kendim ilaç anlamında. Dedim ki bizim SUT'umuzda ardışık olan bir sürü ifade var, en az 14-15 tane. Bu ardışık olanlarla ilgili bizim bir hatamız varsa lütfen bunu bize aktarın dedim. Bunu en son 9 Ekim 2021 tarihinde Türk Tıbbi Onkoloji Derneği'nin Sağlık Uygulama Tebliği ve Endikasyon Dışı İlaçlar Çalıştayında dile getirdim. Sağ olsunlar onlar bize nihayetinde bir görüş ilettiler. SUT'umuz bir duyuru aracı. Bu duyuruda hatamız varsa sizden istirhamımız bıkmadan usanmadan geri bildirim yapmanız, yani on tane teklif yaparsınız hiçbirini dikkate alamayız. Bunu yanlış anlamayın dikkate almak derken. Ya da bir tanesini yaparsınız 9 teklifiniz açıkta olur. Siz bir sonraki sene bu 9'a ekleyeceğiniz yeni teklifiniz varsa onu da ekleyip yeniden gönderin bize. Yani çünkü şuna da dikkat edin. Biz ne tetkikte ne ilaçta kendiliğimizden bir şeyi öne atamayız. Ne yapabiliriz? Kurumu parasal anlamda kâra geçirecek bir hususu dikkate alabiliriz. Bu konuda bizim fenerimiz dernekler olacak, üniversiteler olacak. Ama söylediklerinizin hepsinde haklı olabilirsiniz. Ancak özetle şunu söyleyeyim. Biz bu kararları verirken tek başına değiliz. Sağlık Bakanlığı, Hazine ve Maliye Bakanlığı, Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı karar mekanizmasında yer alan diğer paydaşlar, bunların üç belki dört kişisi sağlıkçı. Buradaki esas bence 5510 sayılı yasada ülke sağlığını yönlendiren kişilerin sağlıkçı olması gerekli. Çünkü bakın benim şahsi şöyle bir fikrim var. Türkiye Büyük Millet Meclisi her sene toplanıyor diyor ki SGK senin bu seneki bütçen şu kadar lira. Şimdi maliye ile alakalı kısmın hakkı bana göre o belirlenmiş bütçeyi bir kuruş aşma noktasında söz sahibi olması zorunlu. Çünkü zaten Meclis vermiş o bütçeyi



kullanma yetkisini bana. Burada bütçenin etkisi elbette ki çok önem taşıyor. Bir başka konu teşvik, bakın örneğini de vereyim. Oneptus diye bir ilaca teşvik veren bir kurum var Türkiye’de. Ancak o endikasyonda biz daha düşüğe tedarik ettiğimiz için almıyoruz ilacı. Çünkü Sosyal Güvenlik Kurumu bir teşvik kurumu değil. Maliyet minimizasyona göre harcamasını kısıtlamakla yükümlü ve hastayı da tedavi etmek zorunda olan kurum. Şimdi şunu deseniz biz her şeyi yapmaya muktediriz. Ey SGK sen klinik çalışmayı da al parasını sen öde. Çünkü 5 sene sonra hastanın başına bir şey geldiğinde klinik çalışmalarını diyelim bilmiyoruz, haberimiz yok çünkü. Ama parasını biz alsak çünkü hastayı tedavi etmekle yükümlüyüz burada. Ya da ya da başka şekillerde SGK’nın siz bunu işte teşvik vereceksiniz ama şunu yapabilir Sağlık Bakanlığı. Çünkü aynı hazineden alıyoruz parayı. SGK sen bu ilacı al. Üstündeki maliyeti fazla olanı ben ödeyeyim diyebilir Maliye Bakanlığı mesela. Biz bunu öderiz. Ama bizim mevzuatımız bu, sizin düşündüğünüzü biz de düşünüyoruz aynısını. Yapma konusunda önümüzde en büyük engel. Yoksa biz hakikaten Türkiye’de üretilsin. Kaç para verirse verelim. Ama biz ne yapıyoruz şu anda, %15 dilimimiz var bizim. Yerli üretime destek için alıyoruz, ama en fazla ödediğimiz %10, hatta şimdi %5’e indirdik onu. Yani dediğim gibi SGK bir teşvik kurumu değil. Sadece listemize girsin, DMO’ya girsin falan gibi. Yani benim söylemek istediğim hani yenilikçi tedaviye karşı değiliz biz asla. Bir başka konu nadir hastalık diye bir şeyin SGK olarak elbette ki bilincindeyiz. Ama bizim için hiçbir anlamı yok. Niye? Çünkü firma Sağlık Bakanlığı’na başvuruda bulunuyor, alıyor PSF’sini, biz zorluyoruz, ikram yaptırıyoruz, kamu fiyatı belirliyoruz. Firma derse ki daha da iyi bir ikram yapayım, memnun oluyoruz. Yeni bir yöntem de oluşturduk alternatif geri ödeme. Ama bizde nadir hastalıkmiş değilmiş hiçbir anlamı yok. Hiçbir anlamı. Yani olamaz da zaten. Çünkü o zaman nadir olmayan hastalığı ayırıyormuşsunuz gibi gelir. Hayır SGK’nın böyle bir yaptırımını yok. Farkında mısınız, elbette öylesinizdir ama dünyada ödenmeyen bir sürü tedavi SGK’nın kapsamında. Amerika’da akciğer kanseri tedavisi emekliye ödenmiyor. Opdivo’yu biz yeni ödemeye başladık. Yani sağlık alanında onlarla kapışıyoruz ama ekonomik anlamda halimiz ortada. Onun için bence biraz SGK’nın mevzuatının değiştirilmesi ya da başka şekilde destek verilmesi lazım. Yoksa şuna emin olun ki SGK bu söylediklerinizin hepsini yapmaya kesinlikle muktedir. Yani bu alt yapısı elinde var.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Yenilikçi ilaca erişim konusunda SGK’nın da elini bağlayan durumlar, ruhsat, geri ödeme pazarlık süreçleri var, benzer süreçlerin tüm dünyada olduğunu da biliyoruz. Ama yine de alternatif olarak maliyete odaklanmak dışında başka neler yapabiliriz konusunda SGK’nın bir bürokrati olarak bize önerileriniz olabilir mi? Yenilikçi ilaca erişim konusunda SGK’nın karşılaştığı zorluklar şunlar ama çözüm önerisi şu olabilir diye. Yani sizin bir çözüm önerisi olarak veya fırsat olarak gördüğünüz hususlarla ilgili ne tür yorumlarınız olabilir?

**Dr. İrfan Tuncay ALKAN:** Şunu aktarayım. Bakınız biz hepimiz aynı hazineden para alıyoruz. Bunun karşılığı yani SGK’ya verilen kaynak başka yerden gelmiyor. Biz biraz primsel olarak topluyoruz vatandaştan ama şu belli ki toplanılan para %25 oranında bize hazineden destek geldiği halde hala bir destek alıyoruz. Yani sağlık anlamında sağlanan kaynak yetiyor yetmiyor o farklı bir konu. Örneğin, endikasyon dışı ilaç konusuna bakacak olursak, kanser ilaçlarında medyan verisi kullanılmıyor, ama bakınız şimdi doktor arkadaşlar bugün yazıyorlar bir ilacı. Üç gün sonra etki etmedi deyip başka bir ilaca geçiyorlar. Şimdi bu durumda bizim tepkimiz daha farklı oluyor. O zaman şunu istiyoruz biz, diyoruz ki firmalara artık. Bana median süresini söyle bu ilacın, hasta kullandığı zaman şu kadar sürede ilacın etkisini ortaya çıkartabiliyorsa çıkaracak yoksa tedavisi devam eden hastanın ilacını değiştirmeye müsaade etmeyeceğiz. Şimdi bu doğru mu? Mantık olarak doğru değil ama daha mevcut tedaviyi bitirmeden etki süresini nasıl anlıyor o doktor arkadaşlar?



**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Anlıyoruz, bizim açımızdan da uygun.

**Dr. İrfan Tuncay ALKAN:** Türkiye'deki hadisemiz o. Şunu istirham ediyorum ben. Bakın eğer hastaya endikasyon dışı ilaç kullanılması gerekiyorsa yurt dışı ilaç tedariği ile Sağlık Bakanlığı bunu üstlenebilir. Sonunda hazineden Sağlık Bakanlığı'na para aktarımı söz konusu. Yani hastaya hakikaten gerekiyorsa o zaman ki şimdi global bütçe de var üniversitelerinde, Sağlık Bakanlığı hastanelerinde. Ya da ya da en güzeli bana göre öyle, yeni gelecek olan bir ilacın, şimdi bakın Sağlık Bakanlığı bu sene bin tane ruhsat veriyorum diye mutlu oluyor. Biz paniğe giriyoruz ne olacak acaba halimiz diye. Verilecek geri ödeme kararının göz önünde bulunarak endikasyon dışı ilaç kullanım veya ruhsat onayı verilmesi gerekmektedir. Sağlık Bakanlığı asla şu kararı veremez ki, ben buna ruhsat veriyorum ve geri ödeme onayı alacak. Öyle bir yapısı yok. O zaman dönecek diyecek ki ben bu ilacı alacağım, nasıl yapıyor işte bazı aşılarda. Bence Sağlık Bakanlığı'nın onay verdiği ruhsatlı ilaçların hakikaten hastalara etkisini ve gerekliliğini netleştirdikten sonra SGK buyur artık Türkiye geneline bunu yayabilirsin mantığını yapma zamanı gelmiştir diye düşünüyorum ben. Teşekkür ediyorum.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Teşekkürler.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Ben de aynı fikirdeyim. TİTCK endikasyon dışı onay veriyor, hasta gidip cepten alıyor sonra SGK'ya dava açıyor. SGK ve Sağlık Bakanlığı TİTCK'nın tek onay komisyonu olması lazım.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** 10-15 yıl önce öyleydi.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Yani bir hastaya Sağlık Bakanlığı onay veriyor. Hasta gidip ücretini cepten ödeyerek alıyor. Sonra SGK'ya dava açıyor.

**Dr. İrfan Tuncay ALKAN:** Şimdi şöyle. Bizim 3-5 tane ilacımız var böyle yalnızca, sadece mesela botoksta var, ne bileyim eritropoietinde var, nivalumabda var...sadece şu tanıda ödüyoruz dediğimiz. Onun dışında bizim sağlık uygulama tebliğimizin 2016 yılından itibaren önünü çok açtık. Ama dediğim gibi bizim önünü açmış olmamız hastaların tedaviye ulaşımını sağladı mı? Sağlamadı. Bu defa orası kilitlendi.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** 140 bin başvuruya geldi.

**Prof. Dr. Nalan AKYÜREK:** Mehmet Ali Hoca'ya bir şey sormak istiyorum. Sotorasib sağ kalım faydası ve cevap oranı nedir?

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Şu anda Faz II datası var. Yani akciğer kanserinin 12,5 aylık iki basamak sonrası sağ kalımı, 6-7 aylık bir PFS'si var. %37 yanıt oranı var.

**Prof. Dr. Nalan AKYÜREK:** %37 yanıt. Ama bir de intrensek dirençleri var.

**Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR:** Benim dediğim henüz geri ödemesi olmayan ama Sağlık Bakanlığı ruhsatlı olan ilaçlar.

**Dr. İrfan Tuncay ALKAN:** Dediğim o. İlacın kullanımına olumlu görüşü veya onayını veren Kurum ödesin. Yani nasıl ki şöyle, göç idaresi Suriyelilere ödüyor, Adalet Bakanlığı hapistekilere ödüyor, Meclis kendine ödüyor. O zaman Sağlık Bakanlığı da Türkiye'ye girmesine müsaade ediyorsa bir ilacı, o grubu ödeme alanına alması lazım. Ya da işte Sayın Hocamın olduğu Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Deneği destek verebilir mesela.

**Prof. Dr. Toker ERGÜDER:** Sayın Başkanım İlaç Dairesi Başkanının konuşmasından sonra aklıma şu geldi, eski bir Sağlık Bakanı'nın bir lafı var. Çok da meşhurdur bu. Bir uluslararası toplantıda. Ben demişti Türkiye'nin Sağlık Bakanı değilim. Ben sadece Türkiye'nin Halk Sağlığı Bakanım. Bu çerçevede Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı'nın yetkileri yeniden değerlendirilerek genişletilebilir. O yüzden de şimdi Sayın Başkanım konuşunca aklıma o geldi. Sigara bıraktırma ilaçları var, nikotin veyahut da Champix mesela. Bunlar için yıllar önce bayağı bir toplantılar yaptık Sosyal Güvenlik Kurumu ile. Bu ilaçları geri ödeme kapsamına alın diye. Ama tabii diyorlar Türkiye'de 20 milyon sigara içen var. Yarın bunların hepsi bize başvurursa sigara bıraktırma ilaçları için de doktorlar bunları yazmaya başlarsa ne yapacağız diye. İkna olmamışlardı. Ondan sonra Sağlık Bakanlığı kendisi satın aldı, sigara bıraktırma polikliniklerine kendisi dağıttı. Burada böyle bir model olabilir. Sonuçta hakikaten bütçe devletin bütçesi. Aynı bütçeyi herkes kullanıyor. O yüzden de Başkanım çok sağ olun, ben de eski bir Sağlık Bakanlığı çalışanı olduğum için birazcık o çerçeveden bakıyorum.

**Ahmet Oğuz SARICA:** Hocam şimdi şöyle, aslında Tuncay Bey ile yıllardır tanışıyoruz zaten komisyonlarda hep beraberiz. Benim şöyle bir kişisel görüşüm var. Ben Sağlık Bakanlığı'ndayım şu an ama benim girişim Devlet Planlama Teşkilatı, Kalkınma Bakanlığı, Strateji ve Bütçe Başkanlığı. Tuncay Bey'in söylediği ekonomi tarafından aslında ben. Üç yıldır Sağlık Bakanlığı'ndayım. Ama şöyle, ben üç yıldır da çok rol çatışması da yaşıyorum Komisyonlarda. Çünkü işim gereği Sağlık Bakanlığı boyutunu savunuyorum ama bir taraftan arka planında ekonomi tarafı, sağlık ekonomisi tarafı var. O karşı tarafta dedikleri Hazine ve Maliye ve Strateji ve Bütçedekilerin hepsi benim mesai arkadaşım. Şimdi burada dolayısıyla ben konuşmamda biraz da ekonomi boyutuna dem vuracağım. Hatta bazı görüşlerim Sağlık Bakanlığı ile çelişir demeyeyim de, kişisel görüşlerim de ön plana çıkabiliyor. Burada çünkü net tartışmalı görüşler var. Tek doğrusu yok bazı şeylerin. Bir de genel olarak şunu söyleyeyim biraz da DPT bakış açısıyla. Aslında bizim burada en temel problemimiz sadece geri ödeme perspektifinde değil, sağlık ekonomisi, sağlık harcaması boyutunda. Gördüğüm en önemli sıkıntı Türkiye'de bir vizyon sıkıntımız var. Yani bu konularla ilgili vizyonumuz net değil. Kalkınma planımızda bir şeyler yazıyoruz. Politika dokümanlarında yazıyoruz ama vizyonu destekleyecek şeyleri eksik yapıyoruz. Mesela bütçe. En önemli konulardan biri bu. Mesela biz kanser, kişiselleştirilmiş tedavi veya nadir hastalıklar konusunu 15 yıldır aslında tartışıyoruz. Kişisel anlamda Tuncay Bey'e katkı olsun diye söylüyorum. Diyor ya Tuncay Bey SGK açısından nadir hastalık ya da nadir olmayan hastalık tanımı olamaz. Ama bütçe yönetimi anlamında bence ilaç harcamalarını bölmemiz lazım. Şu anlamda. Nadir hastalıklar ayrı olabilir, onkoloji ayrı olabilir, ATC bazlı. Bunlar zamanında tartışıldı. Yurt dışı ilaç bütçesi ayrı bakılmalı. Çünkü bunların hepsi aynı havuzun içinde olduğu zaman, mesela yurt dışı ilaç bütçesi tamamen kura bağlı. Güncel Avro kuru. Avro kuru arttığı zaman Türkiye'deki yani ruhsatlı ilacın harcaması artmasa bile SGK'nın ilaç harcaması acayip artıyor. Çünkü Avro kuru ikiye katlandı. Mesela şu söylem vardı, en büyük ilaç kurumu Türkiye'de TEB'di bir ara. Çünkü yurtdışından getirdiği o kadar ciddi ilaçlar vardı ki en büyük firmanın cirosunu bile geçmiş durumdaydı TEB. Dolayısıyla bütçe konusunu çok netleştirmemiz lazım burada ama tam bu konuda bir netlik yok. Mesela haklı olarak söylüyorsunuz, diyorsunuz ki yerli ilaca bir ayrımcılık yapılabilir mi üretimi arttırmak için, Ar-Ge'yi arttırmak için? Şu an bizim ekonomi birimlerimize

baktığımız zaman ekonomi tarafına yerli yabancı çok fark etmiyor, yani en ucuza alma sisteminde. Çünkü şöyle bir durum var. Mesela sabah bir toplantı yapıyoruz. Diyoruz ki sağlık; Ar-Ge'yi geliştirelim, klinik araştırmaları geliştirelim, ekonomiye daha fazla katkı sağlasın, ihracat yapılsın. Bunun için gerekli bütün destekleri verelim diyoruz. Bunda herkes hemfikir ekonomi tarafı da olmak üzere herkes tamam bunu yapalım diyor. Öğleden sonra bir toplantı yapıyoruz ilaç tedbirleri. İlaç harcamalarında ne tür tedbir bulabiliriz? Bu sefer yerli ve yabancı olmak üzere mesela iskonto oranlarını arttıralım. Ne bileyim işte her sene biz kur tartışması yaşıyoruz. %37 kur artışı verdik dün, ondan sonra artışı %15 mi verelim %20 mi verelim? Bir taraftan çünkü bir yerde yatırım yapmanın bir yeri büyütmenin en önemli unsurlarından biri bütçe harcaması, yani ciddi bir bütçe ayırmanız gerekiyor. Hele ilaç gibi katma değeri yüksek bir alanda, yenilikçi bir alanda. Ama diğer taraftan da bir kısıntıya gitmek gerektiği zaman da yine aynı alanda mücadele etmeye çalışılıyor, bu sefer kafalar karışıyor. Mesela Tuncay Bey haklı olarak dedi ki komisyonlarda beş tane kurum var. Sağlık Bakanlığı, SGK, Hazine ve Maliye Bakanlığı, Strateji Bütçe Başkanlığı genelde bu yapıda. İşte STK da bir iki kurum daha eklenir ama ekonomi tarafında bir baskınlığı var. Kararlar alınırken ekonomik aktörlerin kararı daha ön planda oluyor. Aslında şu an Türkiye'de Hazine ve Maliye Bakanlığı'ndan bir kişi bile olsa diğer taraf 10 kişi olsa da yine ekonomi tarafının ağırlığı var. Sağlık Bakanlığı olarak karşıma bir ilaç için Maliye Bakanlığı'nı alamam. Global bütçem var. Benim Maliye ile işim var; yani Bakanlık olarak. SUT var, bir sürü kalem var. Para önemli bir unsur. Maliye tarafından baktığımız zaman şimdi buradaki bütün kişiler için haklı olarak sağlık harcamaları çok ön planda. Çünkü hepimiz sağlıkçıyız. Ama ekonomi tarafının önüne çok fazla bütçe kalemi geliyor. Eğitim ayrı bir sorun, savunma ayrı bir sorun. Ve sağlık, diğer hepsini topladığın zaman ciddi bir bütçe açığı var Türkiye'de. Giderek de artıyor zaten. Biliyoruz bütçe harcamalarını Covid salgını ve diğer şeylerde. Bir ekonomi yönetimi ile bütçenin yönetilmesi lazım. Burada benim gözlemim bir planlamacı olarak da planlamada uzun yıllar çalışmış bir kişi olarak da en temel şeyimiz şu; tabi farklı bakış açıları da var burada ama biz planlar yapıyoruz ama önceliklendirme yapmıyoruz ülke olarak. Yani bütün sektörleri önceliklendiriyoruz. Bütün sektörleri. tarımdan tutun, eğitimden tutun, sağlıktan tutun. Doğru bütün sektörler de önemli yani sektörlere baktığımızda, ama bütçemiz sınırlı. Daha da işte problemleri olduğu için ister istemez son noktada ciddi şeylere kaynak ayıramıyoruz. Yani çok sınırlı kaynaklar ayrılıyor. Mesela start-up meselesi söylendi örnek vereyim. Biz mesela Seda Projesi vardı başladık, devamını da getiremedik yoksa start-up'ların ne kadar önemli olduğunu biliyoruz, son dönemde gözlemlediğimizde önemli ilaçlar aslında start-uplarla çıkıyor. Zaten biliyorsunuz çoğu ilaç firması Ar-Ge birimlerini küçültüyor zaten. 10 yıldır start-uplar üzerinden yeni bir iş modeline geçiliyor, başlıyoruz ama devamını getiremiyoruz maalesef. Türkiye'de biraz uzun vadeli bakamıyoruz. Hele ki eğitim ve sağlık uzun vadeli bakılması gereken alanlar. Özellikle eğitim ve sağlık. Bu konuda çok kısa vadeli bakınca sorun yaşıyoruz. Mesela bir de Tuncay Bey'in söylediği kamu sağlık harcamalarında Sosyal Güvenlik Kurumu yani sigortacılık kurumunun çok büyük ağırlığı var. Yapımız bu şekilde. Bu şekilde olunca her şey SGK'nın üzerinden. Genel Sağlık Sigortası üzerinde. Mesela SGK'ya Maliye tarafı diyor ki haklı olarak, harcamaları niye arttırıyorsun? Ciddi de açık veren bir kurum Sosyal Güvenlik Kurumu. SGK da bu minvalde ben bir teşvik kurumu olmamalıyım diyor. Yani olabildiğince en ucuza tedarik etmeye çalışıyor her şeyi. Dolayısıyla burada şöyle bir yapı kurulması lazım. Uzun yıllardır söyledik. Kesinlikle katılıyorum. Yani mesela bir yerli üretimi teşvik edeceksek bunun parasını bizim SGK'ya vermemiz lazım. SGK bunu kendi açığından finanse etmemeli. Çünkü son tahlilde SGK'nın açıkları artırıyor. SGK diyor ki en ucuz bir ilaç varken bir ürün yerli diye ben bunu ödediğim zaman aradaki farkı ben ödemek istemiyorum. Çünkü Sayıştay zimmet çıkarıyor, farklı konular tartışılıyor, niye pahalıyı aldın deniyor. Ben onu desteklemeyi istiyorsam orada mutlaka farklı bir mekanizma geliştirmem gerekiyor. Aslında bunun yolları var zor değil bunun yolları, uygulanıyor. Görev zararı şeklinde verilebilir.

Yani Sağlık Bakanlığı bütçesi altında olabilir, Maliye bütçesi altından olabilir, farklı mekanizmalar geliştirilmeli. Bu yapılmıyor. Dolayısıyla tekrar kanser konusuyla toparlayacak olursam son olarak biz işte SGK ile son 5 yıldır immünoterapiyi tartıştık mesela Opdivo'yu geri ödemeye aldık, ama Opdivo'yu sınırlı birkaç endikasyonda daha önce geri ödemeye almıştık. Küçük hücreli akciğer kanseri endikasyonunda geri ödemeye yeni alındı. Pembrolizumab mesela zaten firma kesti gelmiyor bile bizim komisyonlara, teklif bile vermiyor. Türkiye'de şöyle de bir problem var açıkça konuşmak gerekirse. Bir taraftan artı gibi görünüyor ama bir taraftan kişisel anlamda söylüyorum ciddi bir problem olarak düşünüyorum. Mahkemeler ödeme kurumu haline geldi bu ülkede. Yani o çok ciddi bir problem, erişim açısından ciddi problem. Yani mahkemeye erişen, erişemeyen, o yolu vs. ama bu şekilde olması gereken normalde bununla ilgili kurallar net olmalı ve eğer ödeyeceksek herkes için ödemeliyiz, ödemeyeceksek kimse için ödememeliyiz. Bu bir problem ama diğer taraftan da çok fazla baskı olduğu zaman SGK'nın Sağlık Bakanlığı'nın üzerinden, bir şekilde mahkemeler de o baskıyı bir anlamda alıyor ama işte erişen var erişemeyen var, ayrı bir sorun. Neyse bu immünoterapi konusuna bir şekilde Opdivo ile başlandı, diğerleri ne durumda olur bilemiyorum. İbrahim Bey de söyledi önümüzdeki dönemde bu yenilikçi tedavilerde özellikle kanser tedavilerinde yine en önemli problem bütçe konusu olacak. Bu işe ciddi kaynak ayırmamız gerekiyor, bu kaynağı da sadece SGK finanse etsin anlamında değil. Ciddi kaynaktan kastım şu. Normal ilaç bütçesi içinde değil. Bunun için ilaç bütçesinin arttırılması lazım yani SGK'ya verilen bütçenin baştan arttırılması gerekiyor. Mesele sadece kanser de değil yani nadir hastalık yönetimi, 4C'lilerin yönetimi, kronik hastalıklarla ilgili farklı mekanizmalar. Türkiye'de endikasyon dışı niye çok artıyor? Çünkü bir kere biz ruhsat endikasyonunu kısıtlıyoruz geri ödemeye alırken. Yani ruhsatlı endikasyonundan daha sınırlı geri ödeme endikasyonu var. Asıl endikasyon dışı denilen o. Yani ruhsat dışı TİTCK'nın verdiği ruhsatın dışındaki farklı bir tedavi için endikasyon dışı aslında o'dur ama Türkiye'de ikinci bir endikasyon dışı türedi. Hani ruhsatım da var, geri ödeme endikasyonu sınırlı, aradaki farkı endikasyon dışı olarak kabul ediyoruz. Ama bunu niye böyle yapıyoruz Hocam? Sağlık Bakanlığı olarak biz de bunu onaylıyoruz. Çünkü diyor sınırlı bir alanda da girsin de hani bazı hastalar ulaşabilsin. Çünkü çok ciddi maliyetler var.

**Prof. Dr. Şuayib YALÇIN:** Bu yaklaşımın faydası, kamu fiyatı oluşturularak, kamu maliyesine katkı sağlanıyor.

**Ahmet Oğuz SARICA:** Kanser Tedavisinde Moleküler Biyobelirteç Temelli Kişiselleştirilmiş Tıp Fırsatları ve Sorunlar Çalıştayı Raporunuzu da okudum. Gayet güzel mesela STD konusuna ciddi vurgu yapılmış. Aslında Türkiye'de Sağlık Teknolojisi Değerlendirme önemli bir husus. SGK'nın da, TİTCK'nın da çalışmaları oldu. Genel bir özeleştirme yapmak gerekiyor kamu açısından. Farklı kurumlar da zaman zaman farklı çalışmalar yapıyor ama biraz daha SDT konusunun merkezi koordine edilmesi gerekiyor. Firmalar mesela ilaç başvurularında farmaekonomik değerlendirme raporu hazırlıyorlar. Raporda sağlık ve sağlık dışı maliyetlerin ekonomik olarak etkileri gibi birtakım analizler yapılıyor ama açıkça konuşmak gerekirse komisyon toplantılarında biz daha ziyade ilacın kutu maliyetine bakıyoruz, yoksa bunun ekonomiye getirdiği katkı yani oradaki iş gücü kaybı vs. diğer hususlar ciddi bir analize tabi tutulmuyor. Şunun için, çünkü firmalar genelde bu global value dossier dedikleri küresel değer çalışmalarından Türkiye'ye bir adaptasyon yapmaya çalışıyorlar. Onun çok ciddi bir anlamda Komisyonlar tarafından tetkik edilmesi lazım. Çünkü bir tane Raporu Türkiye'ye uyarlamaya çalışıyor, doğru mu yanlış mı orada da bakış açımızı değiştirmemiz lazım kamu olarak yani daha şu anda biz STD'yi çok dikkate almıyoruz kabul etmek gerekirse. Sadece neredeyse sadece ilaç maliyetine indiriyoruz. Belki Medula, e-Nabız verileri daha ayrıntılı bakılıp, değerlendirilmesi lazım çünkü eğer yapılmazsa zaten yenilikçi ilaç, akıllı

ilaç ve kişileştirilmiş tıbbın ülkemize girme imkânı yok zaten. Çünkü bir faydası var ki ciddi bir fayda, o ciddi faydayı nerede göreceğiz biz? Ya iş gücü kazancı ya da hastane yatış sürelerini düşürüyor vs. yoksa sadece medyana baktığımız zaman mesela medyan, genel sağ kalımı çok sınırlandırıyor. Burada biraz kendimizi geliştirmemiz gerekiyor. Hep diyoruz yine bir özeleştirir. big datadan bahsediyoruz ama mesela medula, e-Nabız verileri vs. bizim bunu daha akılcı kullanmamız lazım. Hatta kişisel düşüncem bu verileri anonimleştirerek çok fazla kullanıcıya da açılması gerektiğini düşünüyorum. Uzun yıllardır da bunu savunuyorum. Çünkü kamunun kapasitesi bunları analiz etmeye yetmez. Olumlu gelişmeler de var, birtakım çalışmalar da yapılıyor. Daha koordineli gitmemiz gerekiyor. Zaman da kaybediyoruz aslında. Mesela genom projesini anlattı TÜSEB ama ben bunu 15 yıl önce tartıştığımızı hatırlıyorum; genom projesinin önemi vs. konular. Başlanması güzel bir şey ama biraz zaman kaybederek gidiyoruz burada genel anlamda. Tabi Türkiye'nin yaşadığı birçok talihsiz olay oldu bu dönemde ister istemez birçok farklı konjonktürel durum oluyor ama daha da hızlanmamız lazım. Yoksa burada Abdullah Hocamın söylediği gibi sağlıkta dönüşüm üçüncü aşama konusunda, akılcı sağlık konularında trendleri kaçırmamız gerekiyor. Kaçırırsak yine ithal eden ülke haline gelebiliriz dedi, ciddi bir risk. Bence de öyle ama hızlı hareket etmemiz gerekiyor.

**Dr. İrfan Tuncay ALKAN:** Ben bir şey ilave edebilir miyim? Bir karar verirken biz hocalarımızı mutlaka davet ediyoruz, yani kendi başımıza oturup da orada asla karar vermiyoruz, veremeyiz de zaten. Ancak gelen davet ettiğimiz hocalara da asla ve asla bu pahalıymış, bunu böyle yapmayın yaklaşımımız olmuyor. Sadece altın standart tedaviyi soruyoruz ve diyoruz ki bunların yanı sıra ne öneriyorsunuz bize? Ve diğer kısımları hocamın da dediği gibi o komisyonda değerlendiriyoruz. Yani para kısmının gelen akademisyenlerle hiçbir şekilde ortak bir noktası olmuyor.

**Prof. Dr. Toker ERGÜDER:** Murat Hocam halk sağlığı perspektifinden değerlendirmeleriniz için sözünüze verelim.

**Dr. Murat TÜRKYILMAZ:** Teşekkür ederim. Zaten hemen hemen her konuya değinildi. Ülkemizin ihtiyaçları ve kaynaklarımız belirli. Moleküler biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş kanser tedavilerinin maliyet etkililiğini, kazançları çok net ortaya koymamız ve karar verici paydaşların dikkatine sunmamız gerekiyor. Kanser Dairesi Başkanlığı olarak olarak moleküler biyobelirteç temelli kişiselleştirilmiş tıp ile ilgili gelişmeleri yakından takip edeceğiz. Yapılan çalışmalara elimizdeki resmi istatistik verileri çerçevesinde katkı sağlayabiliriz. Ayrıca Sağlık Bakanlığınca yapılacak olan yasal düzenlemelerde daire olarak destek verebiliriz.

**Prof. Dr. Toker ERGÜDER:** Ben de teşekkür ediyorum. Sağlık para ve güç tabi bunlar ne zaman bir araya gelirse sağlıkta iyilik hali o zaman olur. O yüzden de bu toplantı çok önemli. En azından bütün ilgili paydaşlar bir araya geldi. Zaten bunu biz en başta planlarken de amacımız tüm paydaşları bir araya getirip değişik görüşleri sunmaktı. Tabi özellikle klinisyen arkadaşların çabaları çok önemli. Her bir hastanın değeri yaşamı çok kıymetli bizim için. Az önce Mehmet Ali Hocam bahsetti. İşte bir kişinin yaşamını 36 aya çıkarmanın ihtimali %60 bile olsa o çok kıymetli bizim için. Eskiden bize halk sağlığı derslerinde ben ilk asistanlık yaparken sorarlardı elinizde bin lira paranız var. Bin çocuğa kızamık aşısı mı yaparsınız yoksa bir çocuğa doğuştan kalp ameliyatı mı yaparsınız diye. O zaman hep biz halk sağlığı asistanı olarak şu cevabı verirdik. Bin çocuğa kızamık aşısı yapalım derdik. Ama artık daha ben kendi asistanlarıma sorduğumda bunun cevabını değiştirdim. Eğer iyi bir halk sağlığıcıysan git 2 bin lira para bul. Yani hem o çocuğun hayatını kurtar hem de bin çocuğa aşı yap. Yani mühim olan iyi sağlıkçı, iyi



halk sağlıkçı bu demektir. Klinik, Halk Sağlığı, Sosyal Güvenlik Kurumu, TİTCK, Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Maliye Bakanlığı ve Strateji Bütçe Başkanlığı'nı bir araya getirebilirsek çok daha iyi olacaktır. Ben tekrar çok teŖekkür ediyorum. Sözü sana vereceğim. Özellikle Burcum Hanım'a teŖekkür ediyoruz. Çok PaydaŖlı ÇalıŖtay'ın sekreteryasını o yaptı. Çok sağ olsun.

**Prof. Dr. Ŗuayib YALÇIN:** Dünyanın dört bir yanını az çok bilen bir hekim olarak gördüğüm Türkiye'nin aslında ulaŖtıđı yer, sosyal devlet yapısı ve ilaçlara eriŖim konusunda yine de avantajlı bir ülkeyiz. Ülkemizin bir mağduriyet ülkesi olmadığını biliyoruz ama her zaman en iyisine layık olmak istiyoruz, ülkemizdeki her bir birey olarak. Buradaki sıkıntıları görebilecek ve iyileŖtirebilecek bir irademiz, yeteneğimiz, kurumlarımız var. Bunu yapmak istiyoruz. Yani eksikleri görüp daha iyisi olmaya çalıŖıyoruz. Tamamen yükü SGK bunu niye ödemiyor boyutuna indirgeyecek durumda olmadığını biliyoruz. Bu tür sorunların -İngiltere dahil, Amerika dahil- birçok yerlerde yaŖandığını da biliyoruz. Bir de gerçek var ki ilaç harcamaları git gide karmaŖık ve maliyeti artan bir yere gidiyor. Bu Panel'de neler yapabiliriz, sorunları ve nasıl çözebiliriz üzerine odaklandık. Bence çok değerli bir çalıŖma oldu, bu masa etrafında toplanabilmek önemliydi. O yüzden ben de çok teŖekkür ediyorum. Çıktı olarak bir Rapor hazırlayacağız. Burcum Hanım'a özellikle teŖekkür ediyorum. Sizlere de ayrı ayrı çok teŖekkür ediyorum. Sağ olun.



# BÖLÜM 3





## ULUSAL KANSER POLİTİKASI YOL HARİTASI ÖNERİLERİ

Ülkemizde her türlü etkinliği ispatlanmış kanser tedavilerinin, hedefe yönelik tedavilerin ve köken aldığı tümör dokusundan bağımsız etki eden kanser ilaçlarının hastaların erişimine zamanında sunulabilmesi için teknik altyapı, finansal altyapı ve mevzuat altyapısının oluşturulmasına ve gereken tanı, tedavi ve takip kılavuzlarının hazırlanmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Mevzuat ve yasal düzenlemeleri hayata geçirmek için çalışmalar hızlandırılmalıdır.

Zamanın çok kritik olduğu ve içerisinde çocuk kanser hastalarının da bulunduğu, hedefe yönelik kanser tedavilerin kamu finansmanı kapsamına alınması sürecinde, birim fiyat olarak en ucuz olanı ödemeye alma sistemi yerine sağlık teknoloji değerlendirme yöntemlerinden faydalanılması yönünde ulusal sağlık politikası çalışmaları başlatılmalı, sürdürülmeli ve merkezi koordine edilmelidir. Doğru hastalarda, biyobelirteç testlerinin en uygun zamanda uygulanması, hastalara tanı konması sürecini hızlandıracaktır. Uygun hasta için en doğru kişiselleştirilmiş tedavi en başta uygulayarak hem hastalığın etkin yönetimi ve hastanın yaşam kalitesinde iyileşme hem de kanserin sağlık bütçesi üzerinde oluşturduğu yükün ve sosyoekonomik maliyetlerin azaltılması hedeflenmelidir.

Nadir kanserlerin ve kanser moleküler alt tiplerinin tanısında biyobelirteçlerin kullanılmasına ve hedefe yönelik kişiselleştirilmiş yenilikçi tedavilere erişimin önünün açılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Yenilikçi tedavilere erişimin önünün açılması araştırma ve geliştirme alt yapılarının oluşmasını ve gelişimini de beraberinde getireceği için ulusal ilaç hamlesine katma değer sağlayacaktır. Mevzuat alt yapısı oluşturulması ve ilgili Bakanlık ve Kurumları kapsayan tek Bilimsel Çalışma Komisyonu 2022 yılının öncelikli Kanser Politikası hedefi olmalıdır.

Medula ve e-nabız verileri kanser kayıtçılığı için anonimleştirilerek kullanıma açılmalıdır. Kanser kayıtçılığına ilave olarak, hastanelerde kanser hastalarına ait doku ve kan bankaları ve veri tabanları da oluşturulmalıdır.

İlaç bütçesi yönetimi için ATC bazlı harcama sistemi geliştirilerek, kanser, nadir hastalıklar ve yurt dışı ilaç tedariki için ayrı bütçeler oluşturulması değerlendirilmelidir. Ülkemize özgü sağlık teknolojisi değerlendirme mevzuatı hazırlanmalıdır, kişiselleştirilmiş tıp ve hedefe yönelik tedavilerin ruhsatlandırma, değer bazlı fiyatlandırma ve geri ödeme süreçleri desteklenmelidir.

Türkiye'nin yer aldığı ve FDA/EMA ruhsatlandırma dosyasında yer alan global klinik araştırma verilerinin şeffaf bir şekilde Türkiye ile paylaşılması zorunlu hale getirilmeli ve bununla ilgili bir mevzuat düzenlemesi yapılmalıdır. Sahada çalışan klinisyen hekimlerden oluşan bilimsel STK'ların ihtiyaçlarını birlikte belirlemek üzere TÜSEB ve TÜBİTAK ile daha yakın işbirliği içinde çalışabilecekleri platformların 2022 yılı içerisinde hayata geçirilmesi sağlanmalıdır. Tüm kanser ve kanser alt tipleriyle ilgili araştırmalar, ilaç ve her türlü ürün üretimine yönelik TÜSEB ve TÜBİTAK tarafından yapılan çağrılar ve klinik araştırma teşvikleri artırılmalıdır.

Türkiye'ye bütçe yükü getiren kanser hastalıklarına yönelik ilaç geliştirilmesi için global start-up firmaları çok yakın takip edilerek ve patentli moleküllerin satın alınarak, klinik araştırmalarının ülkemizde tamamlanması, Sağlık Bakanlığı ilgili kuruluşu TÜSEB ve Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı ilgili kuruluşu TÜBİTAK'ın bu amaç için sorumlu adlandırılması ve koordine çalışmaları planlanmalıdır.

Uluslararası bu konuda mesafe almış diğer ülkeler örneğın Çin modeli bu amaç ile ilgili kuruluşlar tarafından detaylı olarak değerlendirilebilir.

Nitelikli insan kaynağı için gerekli yatırımlar başarıya ulaşabilmek için olmazsa olmazdır. Bilim üretecek, bilgiyi ürüne dönüştürecek ve endüstrileşmesinde yer alacak kalifiye insan kaynağı kapasitesinin artırılması için gerekli adımlar zaman kaybetmeden atılmalıdır. Ülkemizde de yetişmiş insan kaynağının bilimsel çalışma ve klinik araştırmalarda daha verimli kullanılabilmesi için yardımcı ekiple desteklenmesi acil bir ihtiyaçtır.

Devlet kurumları arasında daha çok dayanışma ve işbirliğine dayalı bir model geliştirilerek, ilaç alanında ulusal hamleye katkı sağlayabilecek kamu, üniversite, sektör paydaşlarının eşgüdümlü çalışması sağlanmalıdır.

16 Haziran 2021 ve 15 Şubat 2022 tarihlerinde Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği ev sahipliğinde gerçekleştirilen, ilgili paydaşların biraraya getirildiği ve verimli çıktıların elde edildiği bu platformun çalışmalarının ilgili Bakanlık, Kurum ve Kuruluşlar tarafından sahiplenilerek Ulusal Kanser Politikası oluşumu için devam ettirilmesini önermekteyiz.













**Kanser Tedavisinde Moleküler Biyobelirteç Temelli Kişiselleştirilmiş Tıp Fırsatları ve Sorunlar Raporu ve Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası Çok Paydaşlı Çalışmayı Rx Kurumsal İletişim koordinasyonu ile gerçekleştirilmiştir ve raporlanmıştır.**