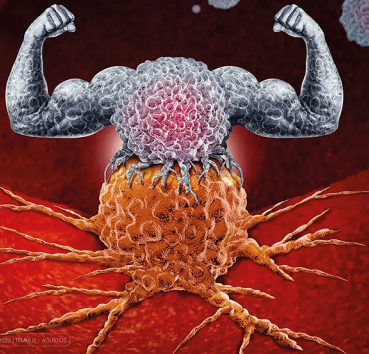


Kanser İlaçlarının Geleceği ve Kişiselleştirilmiş Tıp:

# Hedefe Yönelik Tedaviler-Akıllı İlaçlar



Sevgili Meslektaşlarım,

Hastanın yenikçi ilaçlara ulaşması yani günümüzün deyimî ile moleküler biyobelirteç tabanlı kişiselleştirilmiş tıptan ve geliştirilen akıllı ilaçlardan yararlanması yaşamsal bir gerekliliktir, ertelenmesi ve göz ardı edilmesi mümkün değildir.

Bu sadece onkologların değil kanser hastalarına hizmet veren tüm uzmanlık alanlarını ve halk sağlığı için özveri ile hizmet eden bir eczacıların ilgilendirmektedir.

Hücrelerin, anormal hale dönüşen işlevlerini bloke etmek amacıyla üretilen hedefe yönelik ilaçlara, "akıllı ilaçlar" diyoruz. Kanser oluşumunda etkili genetik mutasyonlar ve moleküler değişimler hakkındaki bilgiler arttıkça akıllı ilaçlar, kanser tedavisinde daha da önem kazanmaktadır.

2021 ve 2022 yıllarında Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği ev sahipliğinde gerçekleştirilmiş olduğumuz, ilgili akademi ve kamu paydaşlarının bir araya getirdiği ve Ulusal Kanser Politikası oluşumu için verimi çıktılarını elde ettiği platformun çalışmaları ilgili Bakanlık,

Kurum ve Kuruluşları ile paylaşılmıştır. Önümüzdeki dönemlerde de çalışmalarımız eşgüdümü olarak devam edecektir. Yapmış olduğumuz çalışmaların çıktılarının bir özet olarak, mesleğimize farklı bir perspektiften katkı sağlamaya çalışan bir meslektaşınız olarak sizlerle paylaşmaktan mutluluk duyuyorum.

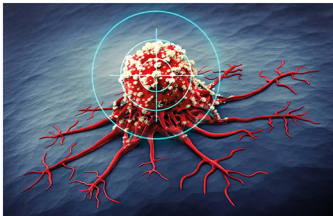
## Kanser İlaçlarının Geleceği

Bu yıllarda kanser tanı ve tedavisinde çok önemli gelişmeler olmuştur, özellikle moleküler ve genetik tekniklerin gelişmesi ve klinik uygulamaya girmesi ve eş zamanlı olarak ilaç sektörünün kanser tedavisinde önemli moleküler hedeflere yönelik ilaç üretebilecek teknolojik seviyeye gelmesi kanser tedavisinde önemli bir sıçrama yapmıştır ve yapmaya devam etmektedir. Bu baş döndürücü ilerlemeler sonucu olarak kanser hastalarına yaklaşımda da önemli bir anlayış değişikliği gereklidir. Bu durum sadece hekim açısından değil, sağlık hizmetleri sağlayıcı ve düzenleyici kurum ve kuruluşları açısından da önemlidir. Çünkü artık kanserde sadece köken aldığı organ ve histolojik yapısına dayalı sınıflandırma ve tedavi yaklaşımından tedavi açısından daha öne çıkan daha karmaşık moleküler ve genetik bir sınıflandırma, lip-lenendirme ve alt lip-lenendirme dönemine geçiş olmuştur. Bu durumda hızla gelişen moleküler patolojinin standartlarının belirlenmesi, hasta ve hekimin bu tanı ve tedavi modellerine optimal ulaşımın sağlanması gereği doğmuştur.



Uzm. Ec. Burcum Uzunoglu





### Kişiselleştirilmiş Tıp: Hedefli Yönelik Tedavi-Akıllı İlaçlar

Kanserin bir genom hastalığı olduğu düşünülürken daha fazla kabul görmektedir. Her insanın genetik yapısı farklıdır, dolayısıyla her bir hastada kanser, çeşitli spesifik faktörlere bağlı olarak gelişmektedir. Genomik ve moleküler biyolojideki yeni gelişmeler sayesinde hücrelerin çalışma sistemleri hakkında daha fazla bilgi edinilmiştir. Bilim insanları artık tümörlerin neden büyüdüğünü anlayabilmek için moleküler düzeyde incelemeler gerçekleştirmektedir. Geçmişte cerrahlar tarafından tüm yeni akciğer kanseri olgularının üçte ikisinde ameliyat gerçekleştiriliyordu, olguların kalan üçte biri ise opere edilemeyen olgu olarak değerlendirilirdi. Ancak yeni olguların yalnızca yüzde altısı ameliyatta iyileşiyordu. Kolorektal kanseri olan pek çok kişi ameliyat ediyor fakat bu hastaların toplamda yalnızca üçte biri iyileşiyordu. Meme kanseri bulunan kadınların yüzde 90'ında hastalık "tokalizem" id, yani henüz başka bölgelere sıçramamış, ancak bu kadınların yalnızca yüzde 40'ü cerrahi ve radyasyonla başarılı bir şekilde tedavi

**Günümüzde onkoloji tedavilerinin yüzde 46'sı hedefli tedavi ve geliştirme aşamasındaki kanser ilaçlarının yüzde 73'ünü kişiselleştirilmiş tedaviler oluşturmaktadır**

ediliyordu. Hastaların kalan yüzde 50'sinde, ameliyattan gerçekleştirilmediği dönemde tümör hücreleri halihazırda kan dolaşımında, bu da hastaların rekürrensini anlamına geliyordu. Cerrahlar, radikal bir ameliyatta sağlıklı organı iyileştirmeye çalışmaktaydı. Geçtiğimiz 30 yıl içerisinde, akademik ve özel araştırmalar, kanserin hücrelerde nasıl ortaya çıktığı ve kanser hücrelerinin değişen ortamlara uyum sağlama becerisi hakkında daha fazlasıyla bilgi edinimisi sağlandı. Bilim, kansere özgü karmaşık yapıyı ortaya koyarak hastalığın daha iyi anlaşılmasını ve onkoloji alanında tamamen yeni yaklaşımları ve tedavilerin geliştirilmesini sağlamaktadır. Kanserin karmaşıklığının anlaşılması ve hastalığın tedavi edilmesi, kanserin tek bir nedeni olmayabileceğinin kabul edilmesi anlamına gelmektedir. Bilim insanları ve doktorlar, hiçbir kanserin bir diğeriyel aynı olmadığının artık kabul etmiştir. Kanser pek çok farklı formda olmaktadır ve her türünün biyokimyasal veya genetik özellikleri tamamen farklılık gösterebilmektedir. Dolayısıyla, kanser için "tek tip" bir tedavi geliştirilmesi mümkün değildir. İnsanların bireysel farklılıkları (genler veya yaş gibi) yalnızca hastalıkların ortaya çıkışında değil, ayrıca ilaçların vücutta emilim ve metabolize edilme şekillerinde de etkilenebilir. Genlerdeki anormal değişiklikler, hücre içinde en fazla görülen sahip olan ve vücudun doku ve organlarının yapısı, işlevi ve düzenlenmesi bakımından gerekli olan proteinlere değişime yol açabilmektedir. Bunun sonucunda, değişen proteinler tümörlerin büyümesini ve yayılmasını tetiklemektedir. Bu genomik etkilerin bilinmesi, bilim insanlarının kanser "onkogenik etkenlerini" moleküler düzeyde spesifik olarak hedefleyebilmeye anlamına gelmektedir. Çağın en yenilikçi

olarak kabul edilmektedir. Günümüzde onkoloji tedavilerinin yüzde 46'sı hedefli tedavi ve geliştirme aşamasındaki kanser ilaçlarının yüzde 73'ünü kişiselleştirilmiş tedaviler oluşturmaktadır. Hedefli tedaviler, sağkalm oranlarının önemli düzeyde artırılmıştır. Çoğu kanser türünde kemoterapi yanıtları %30-50 arasında iken kişiye özgü hedefli tedaviler ile tedaviye bağlı yanıt oranları %80'lere kadar çıkmaktadır. Onkoloji alanında çığır açan kişiselleştirilmiş tıp tedavileri-akıllı ilaçlar, insan vücudunun hangi bölgesinde bulunduğu bakımından, hücrelerdeki bu onkogenik etkenlere bloke etmektedir ("histolojiden bağımsız" veya "tümör-agnostik" tedavi). Bu gelişmeler sayesinde onkolojide daha büyük hasta gruplarına yönelik hedefli tedavilerin daha küçük hasta gruplarının moleküler analizi temel alan kişiselleştirilmiş tıp ve hedefli yönelik tedavilere doğru bir yönelim

kanser tedavileri, spesifik tümör hücrelerini insan organlarındaki veya dokularındaki yerlerine (akciğer, prostat, meme, deri gibi) göre değil tümör için yaşamsal önemi olan moleküler yolları hedef alarak yok etmektedir. Bu girişimler sistemik, kişiye özgü olmayan kemoterapi, hormon tedavisi ve hedefli olmayan radyasyon gibi sınırlıklı bulunan tedavilere kıyasla büyük bir ilerlemeyi temsil etmektedir. Bununla birlikte etkili hastaya ve tedaviye göre değişiklik göstermektedir. Bazı tedavilerde ciddi yan etki riski bulunmaktadır, bazılar ise birkaç tümör türü dışında sınırlı bir kullanım alanına sahiptir. Günümüzde onkoloji tedavilerinin yüzde 46'sı hedefli tedavi ve geliştirme aşamasındaki kanser ilaçlarının yüzde 73'ünü kişiselleştirilmiş tedaviler oluşturmaktadır. Hedefli tedaviler, sağkalm oranlarının önemli düzeyde artırılmıştır. Çoğu kanser türünde kemoterapi yanıtları %30-50 arasında iken kişiye özgü hedefli tedaviler ile tedaviye bağlı yanıt oranları %80'lere kadar çıkmaktadır.



**Şekil 1.** Geleneksel onkoloji ve kişiselleştirilmiş tıp tanı ve tedavi algoritmaları

oluşturmuştur. Onkogenik etkenlerin moleküler düzeyde belirlenmesi ve doğrulanması hedeflenmesi, onkoloji araştırmalarında önemli bir adım olarak kabul edilmektedir. Tümör yeri veya endoksin yanıtına göre kişiselleştirilmiş tedavi alanak geliştirilen yeni "tümör-agnostik kanser ilaçları" yeni bir dönemi başlatmıştır. Kişiselleştirilmiş Tıp'ın amacı, hastaların genetik yapısını ve hastalara özgü diğer özellikleri dikkate alarak tedavileri bireyler için uygun hale getirmektir. Kişiselleştirilmiş Tıp, tümörlerde kansere yol açan genetik değişimleri tanımlanmaktadır. Değişen genler, hedeflenebilir genomik değişiklikleri tespit eden bir test türü olan genomik testlerle tespit edilebilmektedir.

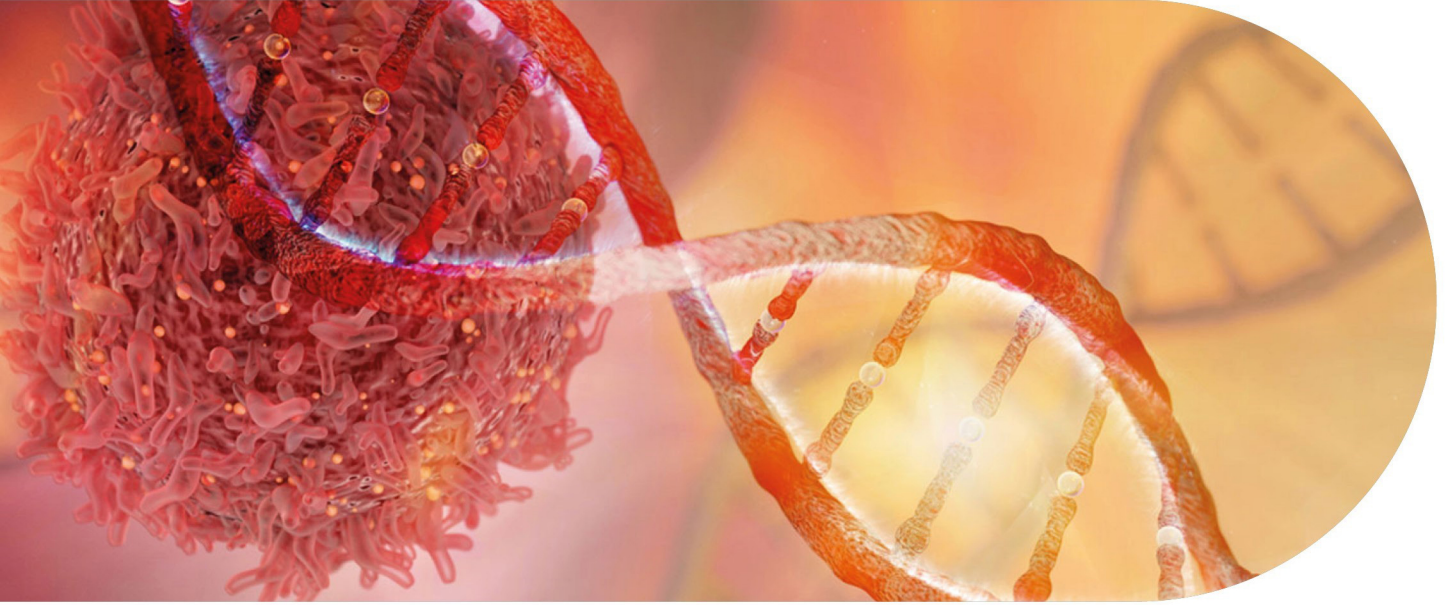
Hastaların kansere yol açan onkogenik etkenleri seçici bir şekilde inhibit eden potansiyel tedavilerin yarar

sağlayabilmesi için yüksek kaliteli gen testlerinin rutin klinik uygulamaları bir parçası olması önemlidir. Çalışmalar, kanserli hastalarda tespit edilen hedeflenebilir onkogenik değişikliklerin tespiti sayısında hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda hedefli yönelik tedavilerin yarar elde edileceğini göstermektedir.

### Ulusal Kanser Politikası ve Mevzuat İhtiyacı

Ülkemizde her türlü etkinliği ispatlanmış kanser tedavilerinin, hedefli yönelik tedavilerin ve ikiden altdi tümör dokusundan başlamış edki eden kanser ilaçlarının hastaların yaşamını uzatma ve sunabilmesi için teknik altyapı, finansal altyapı ve mevzuat altyapısının oluşturulmasına ve gereken tani, tedavi ve takip klavuzlarının hazırlanmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Mevzuat ve yasal düzenlemeleri hayata geçirmek için çalışmalar hızlandırılmaktadır. Zaman çok kritik olduğu ve içerisinde çok kanser hastalarının da bulunduğu, hedefli yönelik kanser tedavilerinin kamu finansmanı kapsamına alınması sürecinde, birim fiyat olarak en ucuz olanı ödemeye alma sistemi yerine sağlık teknoloji değerlendirilmesi yöntemlerinde faydalanılması yönünde ulusal sağlık politikası çalışmalarını başlatılması, sürdürülmesi ve merkezi koordine edilmesidir. Doğru hastalara, biyobiretç testlerinin en uygun zamanda uygulanması, hastalara tanı konulması 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 hedeflenmektedir.

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 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 geliştirile-

rek, kanser, nadir hastalıklar ve yurt dışı ilaç tedariği 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 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 adledilmesi ve koordine çalışmaları planlanmalıdır.

Uluslararası bu konuda mesafe almış diğer ülkeler örneğin 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 eşgüdümü çalışması sağlanmalıdır.<sup>2</sup>

#### Referanslar

<sup>1</sup> TUFTS, 2015. [https://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PMC-PhRMA\\_Tufts\\_Background\\_2015.pdf](https://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PMC-PhRMA_Tufts_Background_2015.pdf)

<sup>2</sup> <https://www.turkkanser.org/haber/171>: Kanser Tedavisinde Moleküler Biyobelirteç Temelli Kişiselleştirilmiş Tıp Fırsatları ve Sorunlar Raporu ve Ulusal Kanser Politikası Yol Haritası Çok Paydaşlı Çalıştayı Raporu