



# ilaç araştırmaları ve Onkoloji

**Prof. Dr. Ahmet Demirkazık**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Onkoloji Bilim Dalı

## Türkiye'de Onkoloji Alanında İlaç Araştırmaları

### Antikanser İlaçların Geliştirilmesi

#### Prelinik Toksikoloji

Tümör hücre kültürlerinde antikanser etkisi olduğu gösterilen bir molekül, insanlarda kullanılmadan önce birtakım hayvan deneyleri aşamasından geçmek zorundadır. Antikanser molekül ile yapılacak ilk çalışma, molekülün farelerdeki letal dozunu (LD) bulmak olmalıdır. Daha sonra rat ve köpeklerde letal ve nonletal toksisite araştırılır. Gastrointestinal sistem toksisitesi ratlarda, hepatotoksisite ve nefrotoksisite köpeklerde daha iyi gösterilebilir. Fakat pankreatik, kardiyak, pulmoner toksisiteyi göstermek zordur. Nörolojik toksisiteyi ve cilt toksisitesini göstermek ise çok zordur. Bütün bu hayvan deneylerinin amacı, toksisiteyi tanımlamak ve insana verilebilecek güvenli başlama dozunu bulmaktır.

**Biyolojik Etkili İlaçlar:** Uygun prelinik hayvan modeli bulmak güçtür. Bazı biyolojik ilaçların hayvan deneylerinde antitümör etkisi gösterilebile, çok ciddi toksisiteyi nedeniyle insanlarda kullanımını mümkün olmamaktadır. Bunun en tipik örneği, interferon- $\gamma$  ve TNF (tümör nekrozis faktör) kombinasyonudur. Bu kombinasyon, kolon ve pankreas kanserlerinde *in vitro* olarak çok etkili olduğu halde, toksisite nedeniyle insanlarda kullanımını mümkün değildir.

**Hormonal Etkili İlaçlar:** Prelinik toksikolojilerini hayvan deneyleri ile göstermek çok zordur.

Estrojenik ajanların tromboemboliye neden olduklarını veya endokrin blokaj tedavisinin prematür menopoza veya libido azalmasına neden olduğunu hayvan modellerinde gösterebilmek pek mümkün değildir.

**Toksikoloji - Prelinik ve Klinik Köprü:** En az iki hayvan türünde klinik çalışma yapıldıktan sonra antikanser etkisi olduğu bilinen ilaç, faz I klinik çalışmalarda insanlara uygulanabilir. Farelerdeki letal dozun insandaki eşdeğerine MELD (*murine equivalent lethal dose*) denilmektedir. İnsanlarda ilk ilaç uygulamalarına MELD<sub>10</sub>'un %10'u ile başlanmaktadır. LD'un yüzde biri kadar olan bu başlama dozu, tahmin edilebileceği gibi terapötik düzeyin çok altındadır. Faz I çalışmalarda amaç MTD (maksimum tolere edilebilir dozu) bulmaktır. Genellikle ulaşılabilecek hedef MTD = MELD<sub>10</sub> (LD<sub>10</sub> insan eşdeğeri) olmaktadır.

#### Prospektif Klinik Çalışmalar

**Faz I:** Faz I çalışmalarda hedef, DLT (doz sınırlayıcı toksisite) ve MTD'un belirlenmesidir. İlacın hangi organlara toksik olduğu (kalitatif) ve hangi dozda nereye toksik (kantitatif) olduğu belirlenmeye çalışılır. Yukarıda belirtildiği gibi, özellikle ilk hastaların ilaç dozları tedavi dozunun altındadır. Faz I çalışmaya giren hastalara hastalıkları için bilinen bütün kanser tedavi yöntemleri kullanılmış ve etkisiz bulunmuş olmalı veya o hastalıkta bilinen etkili bir kanser tedavi yöntemi bulunmamalı ve bu ilacın et-

kili olma olasılığı bulunmalıdır. Bunun yanısıra, bu çalışmaya girecek hastaların genel durumları iyi olmalı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, hematolojik tablosu da iyi olmalıdır. Bütün bu şartlara uyan hasta bulunursa ve çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra çalışmaya girmeyi kabul ederse, faz I çalışmaya alınır.

## Antikanser İlaçların Geliştirilmesi

### Preklinik Toksikoloji

Tümör hücre kültürlerinde antikanser etkisi olduğu gösterilen bir molekül, insanlarda kullanılmadan önce birtakım hayvan deneyleri aşamasından geçmek zorundadır. Antikanser molekül ile yapılacak ilk çalışma, molekülün farelerdeki letal dozunu (LD) bulmak olmalıdır. Daha sonra rat ve köpeklerde letal ve nonletal toksisite araştırlır. Gastrointestinal sistem toksisitesi ratlarda, hepatotoksisite ve nefrotoksisite köpeklerde daha iyi gösterilebilir. Fakat pankreatik, kardiyak, pulmoner toksisite göstermek zordur. Nörolojik toksisiteyi ve cilt toksisitesini göstermek ise çok zordur. Bütün bu hayvan deneylerinin amacı, toksisite tanımlamak ve insana verilebilecek güvenli başlama dozunu bulmaktır.

**Biyolojik Etkili İlaçlar:** Uygun preklinik hayvan modeli bulmak güçtür. Bazı biyolojik ilaçların hayvan deneylerinde antitümör etkisi gösterilse bile, çok ciddi toksisite nedeniyle insanlarda kullanımı mümkün olmamaktadır. Bunun en tipik örneği, interferon- $\gamma$  ve TNF (tümör nekrozis faktör) kombinasyonudur. Bu kombinasyon, kolon ve pankreas kanserlerinde *in vitro* olarak çok etkili olduğu halde, toksisite nedeniyle insanlarda kullanımı mümkün değildir.

**Hormonal Etkili İlaçlar:** Preklinik toksikolojilerini hayvan deneyleri ile göstermek çok zordur. Estrojenik ajanların tromboemboliye neden olabildiklerini veya endokrin blokaj tedavisinin premenstrüel menopoza veya libido azalmasına neden olduğunu hayvan modellerinde gösterebilmek pek mümkün değildir.

**Toksikoloji - Preklinik ve Klinik Köprü:** En az iki hayvan türünde klinik çalışma yapıldıktan sonra antikanser etkisi olduğu bilinen ilaç, insanlara faz I klinik çalışmalarda uygulanabilir. Farelerdeki letal dozun insandaki eşdeğerine MELD (*murine equivalent lethal dose*) denilmektedir. İnsanlarda ilk ilaç uygulamalarına MELD<sub>10</sub>'un %10'u ile başlanmaktadır. LD'un yüzde biri kadar olan bu başlama dozu, tahmin edilebileceği gibi terapötik düzeyin çok altındadır. Faz I çalışmalarda amaç

MTD (maksimum tolere edilebilir dozu) bulmaktır. Genellikle ulaşılabilecek hedef MTD = MELD<sub>10</sub> (LD<sub>10</sub> insan eşdeğeri) olmaktadır.

### Prospektif Klinik Çalışmalar

**Faz I:** Faz I çalışmalarda hedef, DLT (doz sınırlayıcı toksisite) ve MTD'un belirlenmesidir. İlaçın hangi organlara toksik olduğu (kalitatif) ve hangi dozda nereye toksik (kantitatif) olduğu belirlenmeye çalışılır. Yukarıda belirtildiği gibi, özellikle ilk hastaların ilaç dozları tedavi dozunun altındadır. Faz I çalışmaya giren hastalara hastalıkları için bilinen bütün kanser tedavi yöntemleri kullanılmış ve etkisiz bulunmuş olmalı veya o hastalıkta bilinen etkili bir kanser tedavi yöntemi bulunmamalı ve bu ilacın etkili olma olasılığı bulunmalıdır. Bunun yanısıra, bu çalışmaya girecek hastaların genel durumları iyi olmalı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, hematolojik tablosu da iyi olmalıdır. Bütün bu şartlara uyan hasta bulunursa ve çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra çalışmaya girmeyi kabul ederse, faz I çalışmaya alınabilir. Görüldüğü gibi, faz I çalışmalarda hasta alınabilmesi oldukça zordur. Genellikle iki yöntem (örnek: tek doz iv veya 5 gün) denir. Çalışma başladıktan sonra birkaç hastada bir (görülen toksisiteye göre) doz artırılır. Her doz seviyesinde 3-6 hasta vardır. Her hasta 1-2 kür tedavi alır. Genellikle bu düzeyde daha fazla kemoterapi verilmez. Bu klinik çalışmada hastalardan alınan kan örnekleriyle plazma tepe konsantrasyonu, kümülatif doz gibi ilacın farmakokinetik özellikleri belirlenir. Faz I çalışmalarda genellikle 20-40 hasta alınır. Faz I çalışmanın sonunda, faz II çalışmalarda kullanılacak MTD, ilacın uygun veriliş yolu, ilacın veriliş hızı belirlenir. Bu hastalar ancak daha sonra faz II çalışmaya alınabilir. Genellikle faz II çalışmalar faz I'in devamı şeklinde yapılarak, birlikte değerlendirilir ve yayınlanırlar. Faz I çalışmalarda akut toksisite değerlendirilebilirken, geç toksisite anlaşılabilir.

**Faz II:** Faz II çalışmalarda, faz I çalışmada bulunmuş olan uygun doz ve uygulama şeması kullanılır. Bu çalışmalar da, faz I'deki gibi, ileri evre, performansı iyi olan ve bilgilendirildikten sonra çalışmaya girmeyi kabul eden hastalarda yapılabilir. Genellikle bir çeşit kanserde (meme kanseri, baş-boyun kanseri gibi) belli bir ilacın etkinliği araştırılır. Bu etkinlik çoğunlukla ilaca yanıt oranıdır (*response rate*). Ancak, bir süre sonra bu hastalardan yanıt verenlerin nükse kadar geçen süreleri (*time to progression* veya *disease free survival*) ve sağkalımları (*survival*) belirlenebilir. Asıl hedef, yeni bir ilacın sağkalım süresini uzatmasıdır. Ancak *time to progression* ve bazen yanıt oranı da,

sağkalımın uzamadığı durumlarda kabul edilebilir etkinlik kriterleri olabilir. Faz II çalışmalara alınacak hasta sayısı da -beklenen yanıt oranına göre değişmekle birlikte- genellikle 100 hastayı geçmez. Faz II çalışmalar çoğunlukla tek merkezli, az bulunan hasta gruplarında yapılır. Bazen çalışmanın hızlı bitirilebilmesi için çok merkezli de olabilir.

**Faz III:** Bir molekülün etkinliği faz II çalışmalarında kanıtlandıktan sonra faz III çalışma başlatılabilir. Bu çalışmalar randomize klinik araştırmalardır. Bir kanser türünde ve çoğunlukla ileri evre hastalarda faz III çalışma yapılır. Araştırma ilacı, çift-kör, tek-kör veya açık olarak eski tedavi yöntemiyle randomize olarak karşılaştırılır. Bu klinik çalışmalara alınacak hasta sayısı, beklenen sağkalım, progresyonsuz yaşam veya yanıt oranları ve iki grup arasında beklenen farka göre çok değişir. Yüksek sağkalım veya yanıt oranları ve gruplar arasında yüksek fark bulunması beklenen çalışmalarda az sayıda hasta (100'den az) yeterli olurken, düşük sağkalım veya yanıt oranları ve gruplar arası farkın düşük olması beklendiğinde çalışmaya çok hasta (bazen her grupta 1000'den fazla hasta) alınması gerekmektedir. Bu çalışmada tedavinin uygulandığı kanser türünde bilinen etkili bir eski tedavi yoksa, kontrol grubunda plasebo kullanılabilir. Ancak günümüzde genellikle bu çalışmalar "standart kemoterapi + yeni ilaca karşı, standart kemoterapi + plasebo" şeklinde yapılmaktadır.

## Kanser İlacının Ruhsatlandırılması

Yeni bir kanser ilacının bir hastalıkta kullanım ruhsatı alabilmesi için, faz III çalışma ile en az eski tedavi kadar etkili olduğunun gösterilmesi gereklidir. Ancak, faz II çalışmalarda yüksek yanıt oranları bulunduğu gösterilen, önemli sağkalım uzaması beklentisi olan bazı ilaçlar, faz III çalışmaları yapılmadan da ruhsat alabilmektedir. Bir kanser ilacının bir endikasyonda ruhsat alabilmesi için kabul edilen altın standart "sağkalım" avantajı sağladığının gösterilmesidir. Ancak, ruhsatlandırma için söz konusu kanserde ileri evre hastalıkta şifa yoksa ve o hastalıkta az sayıda etkili ilaç mevcutsa (alternatif ilaçlara gereksinim varsa), söz konusu ilaç sağkalım avantajı sağlamasa da, *time to progression* ve yüksek yanıt oranı da ruhsatlandırma için yeterli olabilmektedir.

Faz III çalışmanın bir kongrede sunulması ve/veya yayınlanmasından sonra ilacın -o endikasyon için- ruhsatlandırılması daha kolay olabilmektedir. Ruhsatlandırma için, çalışma yeterince güvenli değilse, yeni çalışmaların yapılması gerekli olmaktadır.

## Molekülden Ruhsatlandırılmaya Kadar

### Geçen Süre

Bu süre 3 ile 10 yıl arasında değişmektedir. Bu sürenin bir kısmını da, klinik çalışmalar bittikten sonra ruhsatlandırma süreci oluşturmaktadır. Faz III çalışmanın yayınlanıp ruhsat başvurusundan sonra ruhsat alınmasına kadar geçen süre, bir kaç aydan 3 yıla kadar değişebilmektedir.

### Ruhsat Endikasyonları

Günümüzde antikanser ilaçların ruhsatlandırılması, tek bir kanser türünde bile çok farklı basamaklarda yapılmaktadır. Yeni bir kanser ilacı genellikle önce "metastatik hastalıkta ikinci basamak"ta kullanım için ruhsat almaktadır. Daha sonra, yeni yapılan çalışmalarla "metastatik hastalıkta birinci basamak" için ve sonunda "adjuvan" kullanım için ruhsat almaktadır. Fakat, bazen kanser türüne ve ilacın etki oranına bağlı olarak, bu sıraya uymayan ruhsatlandırmalar olabilmektedir. Bununla birlikte, günümüzde sıklıkla daha küçük ayrıntılara giren ruhsatlar verilmektedir. Daha ayrıntılı ruhsatlar için şu örnekler verilebilir:

**Örnek 1:** Taxotere, metastatik meme kanserinde antrasikline dirençli hastalarda ikinci basamak ruhsat aldı.

**Örnek 2:** Taxol, ER (-) meme kanserli hastalarda adjuvan ruhsatı aldı.

**Örnek 3:** Gleevec, KML kronik faz, interferona dirençli hastalarda ruhsat alamadı.

## Kombinasyon Kemoterapilerinde

### Çalışma Fazları

İlaç araştırmaları yönetmeliğinde bu çalışmalar çoğu kez faz IV sınıfına girer. Kombinasyon kemoterapilerine genellikle ilaç ruhsat aldıktan sonra başlanır. Ancak günümüzde, özellikle yeni biyolojik ilaçların ruhsatlandırma öncesi, kemoterapi ile birlikte kullanımlarına sıklıkla rastlanmaktadır.

Onkoloji alanında ilaç araştırmalarının farklılıklarından birisi de, ilacın ruhsatlandırılmasından sonra diğer antikanser ilaçlarla kombine kullanıldıklarında "faz I, II ve III çalışmalar" kavramlarının yeniden ortaya çıkmasıdır.

Faz I ve faz II çalışmalar, yeni ilacın aynı kanser türünde etkili diğer ilaç veya ilaçlarla kombine edilmesiyle yapılır. Faz I ve faz II çalışmalar, çoğunlukla aynı çalışmanın devamı şeklinde (faz I-II) olmaktadır. Önce iki ilaçlı, daha sonra üç veya daha fazla ilaçlı kombinasyon çalışmaları yapılır.

Şifa şansını artırma amaçlı çalışmalarda çok toksik tedaviler kabul edilebilirken, şifa şansı hiç olmayan hastalarda yapılan "palyatif" tedavilerde ve

## İlaç Araştırmaları ile İlgili Yasal Düzenlemeler

Bu konudaki ilk yasal düzenleme olan “Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi”, 1960 yılında yayınlanmıştır ve ilaç araştırmalarından birkaç cümle ile bahsetmektedir. Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi 13 Ocak 1960'ta kabul edilip 19 Şubat 1960'ta yayınlanmıştır ve halen yürürlüktedir. Bu nizamnamenin onuncu maddesinde klinik araştırmannın etik yönü tanımlanmaktadır: “Araştırma yapmakta olan tabip ve dış tabibi, bulduğu teşhis ve tedavi usulünü yeter derecede tecrübe ederek faydalı olduğuna veya zararlı neticeler tevhit etmeyeceğine kanaat getirmedikçe, tatbik veya tavsiye edemez. Ancak, yeter derecede tecrübe edilmemiş yeni bir keşfin tabikati sırasında alınacak tedbirler hakkında ilgililerin dikkatini celbetmek ve henüz tecrübe safhasında olduğunu ilave etmek şartıyla, bu keşfi tavsiye edebilir” denilmektedir.

Ülkemizde bu konuda ayrıntılı olarak yapılan resmi düzenlemeler 1993 yılında başlatılmıştır. Klinik araştırmaları düzenleyen esaslar, 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe giren “İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik” ve 27 Mayıs 1994 tarih ve 21942 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan “Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoçeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” adlı iki yönetmelikle belirlenmiştir. Daha sonra, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün 29 Aralık 1995 gün ve 51748 sayılı genelgesi yayınlanmış, bu genelgenin ekinde İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu verilmiştir.

### İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik

(29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete)

Bölüm I, Madde 6’da Bakanlıktan izin alınması gereken araştırmalar şu şekilde tanımlanmıştır:

- Farmasötik müstahzar olarak henüz Bakanlıkça ruhsatlandırılmamış ilaçlarla yapılan tüm klinik araştırmalar
- Farmasötik müstahzar olarak Bakanlıkça ruhsatlandırılmış bulunan ilaçlarla yapılacak yeni endikasyon çalışmaları
- Daha önce çalışılmamış bir hasta grubu üzerinde yürütülecek uygulama çalışmaları
- Öngörülen dozun üzerinde, yüksek doz çalışmaları

Bölüm I, Madde 8, b şıkında, “dokuzuncu maddede belirtilen I., II., III. Dönem denemeler, gönüllülerde ve kişinin rızası ile yapılır” denilmektedir.

Bölüm II, Madde 10’da, klinik araştırma III ve IV. dönemleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

**III. Dönem:** I. ve II. dönemlerde olumlu bulunan ilaç, etkinliği, emniyeti ve değişik dozları yönünden daha geniş sayıda hasta üzerinde denenir. Bu araştırmalar, uzman tıp doktorları tarafından yürütülür.

**IV. Dönem:** İlaçların farmasötik müstahzar olarak ruhsatlandırılmasından sonra, kabul edilen endikasyonları üzerinde emniyeti, doz farklılıkları ve yan etkileri gibi konular araştırılır. Bu araştırmalar, uzman tıp doktorları tarafından yürütülür.

### T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün 29 Aralık 1995 Gün ve 51748 Sayılı Genelgesi

Bu genelgede aşağıdaki yasal düzenlemeler hatırlatılmıştır (Bu genelgenin ekinde, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu verilmektedir):

“Türkiye Cumhuriyeti Anayasasının 17. maddesi, Herkes, yaşama, maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir. Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz; rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz hükmünü getirmiştir. 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu’nun 3/k maddesi ise, özel mevzuatına göre, Sağlık Bakanlığı’ndan izin veya ruhsat alınmamış ilaç ve terkiplerin üretimi, ithali, satışı ile, ruhsat veya izin alınmış dahi olsa, ilaç ve terkiplerin bilimsel araştırma amacıyla Sağlık Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımını yasaklamıştır.”

### İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu’nda araştırmannın finansmanı, sigortalama ve gönüllülere karşı mali sorumlulukların tanımlandığı 14. maddenin son şıkı aşağıdaki gibidir:

“14.1.4. Gönüllü, resmi veya özel bir sağlık bakımı güvencesi altında ise, araştırma sırasında gönüllüye uygulanan laboratuvar testleri, muayeneler ve diğer tıbbi işlemlerin masrafı ve araştırmannın sonucu olarak ileride ortaya çıkacak benzer masraflar, hiçbir şekilde güvenceyi sağlayan kurum ve fonlara ödetilemez. Bu masraflar destekleyicinin sorumluluğundadır.”

(Bu maddede belirtilmemekle birlikte, buradaki ifadenin faz I-III çalışmalar için geçerli olduğu, faz IV araştırmalarda ise tedavi masraflarının güvenceyi sağlayan kurum tarafından ödeneceği durumlar olabileceği bilinmektedir).



kemoterapi almasa da şifa şansı olabilecek hastalara verilen “adjuvan” tedavilerde çok toksik dozlar kabul edilemez.

## Onkoloji Alanında Kaç Türlü Klinik İlaç Araştırması Yapılabilir?

Klinik araştırmalar tek merkezli veya çok merkezli olabilir. Çok merkezli çalışmalar, ulusal (ülkemizde ruhsatlı ilaçlarla faz II, III, nadir olarak da faz I) çalışmalar veya uluslararası (genellikle ülkemizde ruhsatı olmayan ilaçlarla faz II, III, az oranda da ülkemizde ruhsatlı ancak başka bir endikasyon için faz II veya faz III) çalışmalardır. Bu çalışmalar, önce yerel etik kurullardan geçmek zorundadır. Çok merkezli çalışmada, yerel etik kurul kararları koordinatör merkezde toplanmalı ve oradan merkezi etik kurula gönderilmelidir. Merkezi etik kuruldan izin çıkarsa çok merkezli çalışmaya başlanabilir. Yürürlükte olan ilaç araştırmaları yönetmeliğine göre faz I, II, III çalışmalar, tek merkezli de olsa, yerel etik kuruldan geçip merkezi etik kurula gitmeli ve oradan izin alınmalıdır. Tek merkezli faz IV çalışmalara ise, yerel etik kuruldan onay alır almaz başlanabilir.

### Uluslararası Çok Merkezli Çalışmalar

Genellikle ülkemizde ruhsatı olmayan ilaçlarla faz II, III, az oranda da ülkemizde ruhsatlı ancak başka bir endikasyon için faz II veya faz III çalışmalardır. Bu araştırma dosyaları, genellikle sorunsuz olarak yerel etik kurullardan ve merkezi etik kuruldan geçer. Çoğunlukla destekleyici olarak bir ilaç firması vardır. Çok ayrıntılı bir araştırma protokolü (tercüme edilmiş olarak) araştırmacının önüne hazır gelir. Hastaların ilaçları, tetkikleri karşılanmaktadır ve sigortaları yapılmıştır. Çalışmayı monitorize edecek (çalışmanın bütün yükünü taşıyacak!) bir CRO (*Contract Research Organization-Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu*) vardır.

### Araştırmacının Planladığı Tek veya Çok Merkezli Çalışmalar (Amatörce Hazırlanmıştır)

Araştırmacı ilk kez bir araştırma dosyası hazırlayacaksa, yardım gerekir. Genellikle her aşamada sorunlar vardır. Çoğunlukla faz IV çalışmadır. Küçük bütçeli bir kombinasyon faz II veya faz III çalışması da olabilir. Çalışmanın destekleyicisi yoktur. Araştırmacı tarafından hazırlanmış çok ayrıntılı olmayan (genellikle eksik ve yanlışları olan) bir araştırma protokolü vardır. Araştırmacının hemen hiç yardımcısı yoktur. Araştırmanın monitorizasyonu da yapılmamaktadır.

## Onkoloji Klinik Araştırmalarında Karşılaşılan Sorunlar

### Genel Sorunlar

#### Çalışma Başlarken

#### Araştırmacılar:

Etik kurullarda dosyalarının oyalanacağından veya reddedileceğinden korkarlar (bilgi azlığı). Çoğunluğu İlaç Araştırmaları Yönetmeliği’ni, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu’nu ve Helsinki Deklarasyonu’nu okumamıştır.

#### Etik Kurul Üyeleri:

Çoğunluğu, bir gün ansızın kendisini “etik kurul üyesi” olarak bulmuştur. Üyelerin çoğunluğu İlaç Araştırmaları Yönetmeliği’ni, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu’nu ve Helsinki Deklarasyonu’nu okumamıştır. Hasta haklarını korumak adına çalışmalarını engellemeye uğraşırlar.

#### Çalışma Başladıktan Sonraki Sorunlar

Ülkemizde araştırmacılar, araştırmada 3-5 görevi aynı anda üstlenirler (çalışma sekreteri, “*pharmacist*”, “*coordinator*”, hastayı izleyen klinisyen). Araştırmacının CRF’leri (*Case Report Form-Olgu Rapor Formu*) doldurmasında sorunlar vardır.

### Onkolojiye Özgü Sorunlar

Hastalık sistemiktir. Hastanın değerlendirilmesi çok ayrıntılı ve vakit alıcıdır. Onkologlar, diğer hasta takiplerinin yanısıra bu hastalara ve CRF’lere çok daha fazla vakit ayırmak zorundadır.

Özellikle metastatik hastalıklarda bir süre sonra kontrol edilemeyen hastalık progresyonu başlayacağı için hasta, sağlık sorunlarının yanında sosyoekonomik sorunlarını da getirir. Hasta tek başına gelemeyebilir, yanında gelecek kimse bulunamayabilir, yanında gelecek birisi olsa bile taksi parası olmayabilir. Başka şehirden gelmiş ve bir akrabasının evinde kalıyorsa, ev sahibi hastanın bir an önce gitmesini arzuluyordur.

Sosyoekonomik sorunlar, bir çok hastanın çalışmalara alınmamasının ve çalışmayı bırakmasının nedeni olabilmektedir. Araştırmacı tarafından hastaya “bu çalışma tedavisini alması bir zorunlulukmuş gibi” gösterilirse hasta çalışmaya sosyoekonomik güçlüklerine rağmen devam edebilmekte, fakat bu kez de araştırmacı etik kuralları çiğnemiş olmaktadır.



## İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ile İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu'nun Uygulanmaları

### Onkoloji'ye Neler Getirdi, Onkoloji'den Neler Götürdü?

#### Getirdikleri

- Hastanın çalışmaya girdiğinin farkında olması ve haklarının korunması sağlanmıştır (etik kurul denetlemeleri ve bilgilendirilmiş olur formu verilmesi).
- Sigorta kurumlarının sırtından araştırma yapılma oranı azalmıştır. Fakat, devlet bundan karlı çıkmamıştır (çünkü araştırma için kullanılmasına izin verilmeyen bir ilaç, rutin olarak reçeteye yazılabilir).

#### Götürdükleri

- Araştırmacının başlattığı (“investigator initiated”) çalışmalar, yapılamaz hale gelmiştir (etik kurullardan “izin” ve/veya hastalardan “olur” alınmadığı için).
- Hatta, rutin olan tetkik ve tedavilerin bile ödenmesinde bazı sorunlar başlamıştır.
- İlaç araştırmalarının yüksek maliyetlerinin de ilaç fiyatlarına eklenmesiyle ilaç maliyetleri (fiyatları) çok artmıştır.

### Onkoloji Alanında Daha Çok ve Daha İyi Araştırmalar Nasıl Yapılabilir?

Mevcut ilaç araştırmaları yönetmeliğine ve İKU kurallarına tüm ayrıntıları ile uyulması gerekir.

Çok sayıda yardımcı araştırmacıya (ve “coordinator”, “study nurse” olarak çalışacak kişilere) gereksinim vardır.

Araştırmacının başlatacağı çalışmaların yapılabilmesi için, ilaç araştırmaları yönetmeliğinde değişikliklere ihtiyaç vardır. İlaç araştırmaları yönetmeliğinin yeniden hazırlanmakta olduğu öğrenilmiştir. Yeni yönetmeliğin, araştırmacının başlatacağı araştırmaları kolaylaştırabileceği ümit edilmektedir.

#### Tıbbi Onkolojide Faz IV Araştırmaların Yapılabilmesi İçin Öneriler

İlaç araştırmaları yönetmeliğindeki faz (dönem) III ve IV tanımları yeterince açık değildir. Fakat 1996 yılında Prof. Dr. Oğuz Kayaalp tarafından yazılan “Klinik Farmakolojinin Esasları ve İnsan-daki İlaç Araştırmaları ile İlgili Resmi düzenleme-

ler” isimli kitapta, faz III ve faz IV çalışmalar çok ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Bu kitabın 43. sayfasından itibaren 6 sayfada faz IV çalışmalara yer verilmiştir. Yeni endikasyon çalışmaları, yeni veriliş yolları ve yöntemleri, yeni hasta popülasyonu veya yeni yaş grubunda uygulamalar, yüksek doz denemeleri, kombinasyon çalışmaları, kohort denemeleri ve olgu-kontrol çalışmaları faz IV çalışma çeşitleri olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle, mevcut ilaç araştırmaları yönetmeliğinde “çalışma dönemleri” Prof. Dr. Oğuz Kayaalp’in kitabındaki gibi ayrıntılı verilmelidir. Bu çalışmalar, Bölüm I, Madde 6’ya göre Sağlık Bakanlığı’ndan izin alınması gereken grup olan b grubunda bırakılsalar bile faz IV kabul edilmelidir.

#### Tıbbi Onkoloji Faz IV Araştırmaları ABD’de Nasıl Yapılıyor?

ABD’de ilaç ruhsatları FDA tarafından verilmektedir. Fakat yine bilindiği gibi bu ülkede kemoterapi ilaçlarının % 95’i “off label” kullanılmaktadır. Bu uygulamalar ACCC (Association of Community Cancer Centers), sayesinde mümkün olmaktadır. ACCC 1970’lerden beri hizmet veren bir kuruluştur. ABD’inde 650’den fazla hastane, onkoloji merkezi ve kanser programı bu birliğe üyedir. ACCC’nin internetten de ulaşılabilen yayın organları vardır. [www.accc-cancer.org](http://www.accc-cancer.org) adresinin ‘publications’ bölümünde ‘The compandia-based drug bulletin’ kısmına girildiğinde, alfabetik dizili bir ilaç listesi karşınıza çıkmaktadır. Bu “generic drug index” senede 4 kez (Şubat, Mayıs, Ağustos, Kasım aylarında) yeniden hazırlanmakta ve hastaya kullanılan ilaç bu listede varsa hastanın bağlı bulunduğu sigorta kurumu da ödeme yapmaktadır. Bu liste, FDA listesine göre daha geniş bir listedir. Örneğin, paclitaxel için 3 endikasyonda FDA ruhsatı varken The compandia-based drug bulletin listesinde 14 organ kanseri yer almaktadır (11 endikasyon ilavesi var).

#### Ülkemizde Rutini Belirleyen ve Araştırmalara Yol Gösteren Bir İlaç Listesi Oluşturulabilir mi?

Medikal Onkoloji Uzmanlık Derneği tarafından seçilecek ve her yıl değiştirilecek uzmanlar tarafından ‘The compandia-based drug bulletin’ benzeri listeler yapılabilir. Bu listeler Medikal Onkoloji Uzmanlık Derneği yönetim kurulu üyeleri tarafından denetlenerek derneğe ait internet sayfasında üç ayda bir yenilenerek yayınlanabilir. Ancak, unutulmaması gereken husus, ülkemizin ABD kadar zengin olmadığıdır.