



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**İNSANİ AMAÇLI İLACA ERKEN ERİŞİM PROGRAMI
(COMPASSIONATE USE) İLE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ
ALAN ONKOLOJİ HASTALARININ ADVERS OLAY
PROFİLİNİN İNCELENMESİ**

Mücahide Mirac ERGÜN

**FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Oğuz ADA**

**ANKARA
2024**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNSANİ AMAÇLI İLACA ERKEN ERİŞİM PROGRAMI
(COMPASSIONATE USE) İLE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ
ALAN ONKOLOJİ HASTALARININ ADVERS OLAY
PROFİLİNİN İNCELENMESİ

Mücahide Mirac ERGÜN

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Oğuz ADA

ANKARA
2024

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı (Compassionate Use) ile Hedefe Yönelik Tedavi Alan Onkoloji Hastalarının Advers Olay Profiline İncelenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Mücahide Mirac ERGÜN

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında

Mücahide Mirac ERGÜN tarafından hazırlanan

“İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı (Compassionate Use) ile Hedefe Yönelik Tedavi Alan Onkoloji Hastalarının Advers Olay Profilinin İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16.07.2024

Prof.Dr. Ahmet Oğuz ADA

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

Doç.Dr. İlker ATEŞ
Ankara Üniversitesi
Raportör

Prof. Dr. Onur ERDEM
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı (Compassionate Use) ile Hedefe Yönelik Tedavi Alan Onkoloji Hastalarının Advers Olay Profilinin İncelenmesi

Kanser, büyüme ve gelişmeyi sağlayan kontrol mekanizmalarının bozulması sonucu hücrelerin kontrolsüz bölünmesiyle oluşan doku veya organlarda görülen bir hastalıktır. Bazı kanser türleri cerrahi, kök hücre nakli, kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilebilirken, bazı durumlarda ise hormon tedavileri, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler gibi güncel yöntemler kullanılmaktadır. İnsan vücudundaki spesifik bir molekülü hedefleyerek tümör büyümesinin durdurulması amaçlayan tedavilere hedefe yönelik tedavi (targeted therapy) denir. Konvansiyonel tedavilere göre daha az olsa da hedefe yönelik tedavilerin de bazı advers etkileri ve toksisiteleri raporlanmaktadır. Hayatı tehdit eden bir hastalığa sahip olan, standart tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu, klinik araştırmalar kapsamına alınamayan hastalar ile ülkede tedavi seçeneği bulunmakla birlikte ilgili ilaçla yüksek yarar sağlanması öngörülen hastalara ülkemizde ruhsatlı olmayan ilaçlar; İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı ile ücretsiz temin edilmektedir. Bu çalışmada; İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı kapsamında hedefe yönelik tedavi alan kanser hastaları için yapılan advers olay bildirimleri, ilgili program özelinde sistem organ sınıflandırması yapılarak incelenmiştir. 29 İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı kapsamında tedavi alan toplam 1774 kanser hastasının 594'ünde advers olay gözlenmiştir. Tüm ilaç grupları içinde en sık gözlenen advers olaylar “Gastrointestinal hastalıklar” sistem organ sınıfına ait bulantı, kusma ve diyare advers olayları olmuştur. “Kan ve lenf sistemi hastalıkları” sınıfına giren trombositopeni, anemi ve nötropeni de benzer sıklıkta gözlenmiştir. Sık gözlenen diğer advers olaylar arasında; deri döküntüsü, pnömoni, AST-ALT ve kreatinin yüksekliği, yorgunluk ve iştah kaybı bulunmaktadır. Program kapsamında temin edilen ilaçların faz II çalışmalarını başarıyla tamamlamış, faz III çalışmaları halen devam eden, yeterli etkinlik ve güvenlik verileri elde edilmiş olan ilaçlar olması sebebiyle gözlenen advers olayların bilimsel literatürlerde bildirilen advers olaylarla uyuşması beklenen bir durumdur. Program kapsamında tedaviye yanıt veren hastalar, tedavi süreci boyunca ilaçların ücretsiz temin edildiği de düşünüldüğünde ilgili program, kanser gibi önemli bir hastalıkla mücadele eden hastalar için umut vericidir.

Anahtar Sözcükler: Advers olay, kanser, hedefe yönelik tedavi

SUMMARY

Investigation of Adverse Event Profile of Oncology Patients Receiving Targeted Therapy with Compassionate Use Program

Cancer is a disease observed in tissues or organs characterized by the uncontrolled division of cells due to the disruption of control mechanisms responsible for growth and development. While some types of cancer can be treated with surgery, stem cell transplantation, chemotherapy, and/or radiotherapy, modern methods such as hormone therapies, immunotherapy, and targeted therapies are also used in certain cases. Targeted therapy aims to stop tumor growth by targeting a specific molecule in the human body. Although targeted therapies have fewer adverse effects and toxicities compared to conventional treatments, some adverse effects are still reported. For patients with life-threatening diseases who have not responded to standard treatment methods, cannot be included in clinical trials, or for whom a highly beneficial outcome is anticipated with a specific drug that is available in the country, unlicensed drugs are provided free of charge through the Compassionate Use Program. In this study, adverse event reports for cancer patients receiving targeted therapy under the Compassionate Use Program were examined by system organ classification specific to the program. Among the total 1774 cancer patients treated under the 29 Compassionate Use Program, adverse events were observed in 594 patients. The most frequently observed adverse events across all drug groups belonged to the "Gastrointestinal diseases" system organ class, including nausea, vomiting, and diarrhea. Thrombocytopenia, anemia, and neutropenia, which belong to the "Blood and lymphatic system diseases" class, were also observed with similar frequency. Other frequently observed adverse events included skin rash, pneumonia, elevated AST-ALT and creatinine levels, fatigue, and loss of appetite. Given that the drugs provided under the program have successfully completed phase II studies, are currently undergoing phase III studies, and have sufficient efficacy and safety data, it is expected that the observed adverse events align with those reported in the scientific literature. Considering that the drugs are provided free of charge throughout the treatment process, the program is promising for patients battling significant diseases like cancer.

Keywords: Adverse event, cancer, targeted therapy

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay Sayfası	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xi
Çizelgeler	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kanser	2
1.1.1. Tanım ve Mekanizma	2
1.1.1.1. Kanser Hücresinin Özellikleri	5
1.1.2. Kanser İçin Risk Faktörleri	6
1.1.2.1. Bireysel Faktörler	6
1.1.2.2. Çevresel Faktörler	9
1.2. Tanı Tedavi Yaklaşımları ve İlaç Sınıflandırması	13
1.2.1. Tanı Yaklaşımları	13
1.2.1.1. Kanserde Görüntüleme Tetkikleri	14
1.2.1.2. Evreleme	14
1.2.1.3. Kanserde Biyobelirteç Testleri	16
1.2.2. Tedavi Yaklaşımları	16
1.2.2.1. Cerrahi	16
1.2.2.2. Radyoterapi	17
1.2.2.3. Kemoterapi	19
1.2.2.4. Hormon Tedavileri	27
1.2.2.5. Hedefe Yönelik Tedaviler	31
1.3. Farmakovijilans Sistemi ve Advers İlaç Reaksiyonları	44
1.3.1. Tanımlamalar	44
1.3.2. Farmakovijilans Sistemi	47
1.3.3. Advers Reaksiyonlar	52
1.4. İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı	61
1.4.1. İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programının (İAİEEP) Tanımı	61
1.4.2. İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programının Gelişimi	62
1.4.3. Kapsamı ve Yürütülme Şekli	63
1.4.4. Ülkemizde İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı'nın İşleyişi	65
1.4.5. Advers Olay Bildirimi Yapılan İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programları ve Bilgileri	68
2. GEREÇ VE YÖNTEM	78
2.1. Verilerin Toplanması	78
2.2. Verilerin Değerlendirilmesi	78

3. BULGULAR	80
3.1. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 36	80
3.2. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 59	80
3.3. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 62	81
3.4. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 73	82
3.5. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 86	83
3.6. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 88	84
3.7. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 98	86
3.8. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 99	88
3.9. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 100	89
3.10. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 104	90
3.11. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 105	91
3.12. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 106	91
3.13. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 109	92
3.14. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 111	94
3.15. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 118	95
3.16. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 120	96
3.17. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 123	97
3.18. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 124	99
3.19. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 127	100
3.20. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 129	101
3.21. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 137	102
3.22. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 138	103
3.23. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 139	103
3.24. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 142	104
3.25. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 149	105
3.26. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 153	107
3.27. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 155	108
3.28. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 156	109
3.29. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 184	109
4. TARTIŞMA	111
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	117
KAYNAKLAR	119
EKLER	131
Ek-1. Advers Reaksiyon Bildirim Formu	131
Ek-2. İlaç Yan Etkisi Bildirim Formu	133
Ek-3. Kurum Verilerine Erişim İzni	135
ÖZGEÇMİŞ	136

ÖNSÖZ

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı; hayatı tehdit edici bir hastalığı olan, standart tedavi yöntemleri ile tedavi edilemeyen veya ilgili ilacın kullanımı ile yüksek klinik yarar beklenen hastalara ilgili ilaçların ücretsiz sağlanması açısından oldukça önemli bir temin programıdır. Program kapsamında temin edilen ilaçların henüz ruhsatlandırılmamış ancak yeterli etkinlik ve güvenlik verileri elde edilmiş olan ilaçlar olması sebebiyle modern tıbbın sunduğu en güncel tedavi yöntemlerinden olduğu söylenebilir.

Yüksek lisans eğitimin boyunca danışmanlığımı üstlenen, tez sürecimde değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, samimiyeti ve yol göstericiliğiyle süreci benim için kolaylaştıran hocam Prof. Dr. Ahmet Oğuz ADA'ya,

Kendi çalışmalarından ve zamanından feragat ederek hayatın her anında olduğu gibi bu çalışmada da bana destek olan, azmini ve akademik birikimini örnek aldığım hayat arkadaşım Halit'e,

Her zaman arkamda duran, en büyük destekçim ve güç kaynağım canım annem, babam ve abime; desteklerini esirgemeyen Ergün aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamı; üniversite yıllarımızı gece gündüz birlikte geçirdiğimiz ve yüksek lisansa birlikte başladığımız, 6 Şubat'ta aramızdan ayrılan arkadaşım Büşra Küçük'ün kıymetli anısına armağan ediyorum.

Ecz. Mücahide Mirac Ergün

Ankara - 2024

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADT	Androjen Deprivasyon Tedavisi
AI	Aromataz İnhibitörü
AİR	Advers İlaç Reaksiyonu
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
AO	Advers Olay
AR	Androjen Reseptörü
BOGR	Bireysel Olgu Güvenlilik Raporu
CDK	Siklin Bağımlı Kinaz
CTLA4	Sitotoksik T-lenfosit İlişkili Protein 4
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
ER	Östrojen Reseptörü
FAP	Familyal Adenomatöz Polipozis
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FDAMA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Modernizasyon Yasası
FİGO	Uluslararası Jinekologlar ve Doğum Uzmanları Federasyonu
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GNRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HER	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HR	Hormon Reseptörü
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
ICH	İlaçların Teknik Gerekliliklerinin Uyumlaştırılması Uluslararası Konseyi
IV	İntravenöz
İAİEEP	İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı
İEGM	İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü
İFU	İyi Farmakovijilans Uygulamaları
İGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KÜB	Kısa Ürün Bilgisi
LH	Lüteinleştirici Hormon
LHRH	Lüteinleştirici Salgılatıcı Hormon
MAPK	Mitojen Aktif Protein Kinaz
MEDDRA	Düzenleyici Faaliyetler için Tıbbi Sözlük

mg	Miligram
mL	Mililitre
MSI	Mikrosatellit İnstabilitesi
PAH	Poliaromatik Hidrokarbon
PARP	Poli-ADP Riboz Polimeraz
PDL	Programlı Ölüm Ligandı
PR	Progesteron Reseptörü
RNA	Ribonükleik Asit
SERM	Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
SOC	Sistem Organ Sınıfı
TADMER	Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi
TGF	Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TMB	Tümör Mutasyon Yüğü
TP53	Tümör Protein 53
TÜFAM	Türkiye Farmakovijilans Merkezi
UMC	Uppsala İzlem Merkezi
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
WHO ART	Dünya Sağlık Örgütü Advers Reaksiyon Terminolojisi
WHO (DSÖ)	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Karsinogenez mekanizması	5
Şekil 1.2. Mikrotübül inhibitörleri	23
Şekil 1.3. Antrasiklin türevleri	25
Şekil 1.4. Endojen aromataz substratları	30
Şekil 1.5. CDK 4/6 İnhibitörleri: Retinoblastoma proteini, siklin bağımlı kinazlar ve hücre döngüsü ilerlemesinin düzenlenmesi	35
Şekil 1.6. Kanser hücresi sinyal yolları ve ilaç hedefleri	37
Şekil 1.7. Antikor hedefleme ve EGFR (HER1) alanları	39
Şekil 1.8. İmmün kontrol noktası hedefleri	42
Şekil 1.9. Talidomid kullanımı sonrasında doğan fokomelili çocuklar	49
Şekil 1.10. MedDRA terminolojisinin yapısal hiyerarşisi	61

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Dünyada farmakovijilansın gelişimi	50
Çizelge 1.2. Türkiye’de farmakovijilans kronolojisi	51
Çizelge 1.3. Naranjo olasılık skalası	57
Çizelge 1.4. MedDRA sistem organ sınıfları	60
Çizelge 3.1. İAİEEP 36 advers olaylar	80
Çizelge 3.2. İAİEEP 59 advers olaylar	81
Çizelge 3.3. İAİEEP 62 advers olaylar	82
Çizelge 3.4. İAİEEP 73 advers olaylar	83
Çizelge 3.5. İAİEEP 86 advers olaylar	83
Çizelge 3.6. İAİEEP 88 advers olaylar	84
Çizelge 3.7. İAİEEP 98 advers olaylar	86
Çizelge 3.8. İAİEEP 99 advers olaylar	88
Çizelge 3.9. İAİEEP 100 advers olaylar	90
Çizelge 3.10. İAİEEP 104 advers olaylar	90
Çizelge 3.11. İAİEEP 106 advers olaylar	91
Çizelge 3.12. İAİEEP 109 advers olaylar	93
Çizelge 3.13. İAİEEP 111 advers olaylar	94
Çizelge 3.14. İAİEEP 118 advers olaylar	95
Çizelge 3.15. İAİEEP 120 advers olaylar	96
Çizelge 3.16. İAİEEP 123 advers olaylar	98
Çizelge 3.17. İAİEEP 124 advers olaylar	100
Çizelge 3.18. İAİEEP 127 advers olaylar	101
Çizelge 3.19. İAİEEP 129 advers olaylar	102
Çizelge 3.20. İAİEEP 137 advers olaylar	102
Çizelge 3.21. İAİEEP 138 advers olaylar	103
Çizelge 3.22. İAİEEP 139 advers olaylar	104

Çizelge 3.23. İAİEEP 142 advers olaylar	105
Çizelge 3.24. İAİEEP 149 advers olaylar	106
Çizelge 3.25. İAİEEP 153 advers olaylar	107
Çizelge 3.26. İAİEEP 155 advers olaylar	108
Çizelge 3.27. İAİEEP 156 advers olaylar	109
Çizelge 3.28. İAİEEP 184 advers olaylar	109



1. GİRİŞ

Kanser, büyüme ve gelişimi sağlayan kontrol mekanizmalarının bozulması sonucu hücrenin kontrolsüz bölünmesiyle oluşan doku veya organlarda görülen bir hastalık türüdür. En çok görülen ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. Bilinen 100'den fazla kanser türü olması ve bazı kanserlerin tedavisi için standart yaklaşımların başarısız olması nedeniyle konvansiyonel tedavilere ek olarak yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir.

Yeni bir etkin maddenin geliştirilmesi ve ilaç olarak piyasaya arzı 10-15 yıl süren, yoğun bir çalışma gerektiren maliyetli bir süreçtir. İlaç geliştirme aşamalarından preklinik çalışmalarda, ilaç in-vivo ve in-vitro deneylerden geçer. Deney hayvanları üzerinde doz-cevap çalışmaları, etkinlik ve güvenlik testleri yapılır. Bu aşamayı başarıyla geçen ilaç için klinik araştırmalara geçilir. Klinik araştırmalar faz I, faz II, faz III ve faz IV olarak ayrılır. Faz I çalışmaları ilacın güvenliğini, farmakokinetik özelliklerini, biyoyararlanımını ve toksisite profilini 20-100 sağlıklı gönüllüde tespit etmeye amaçlayan araştırmalardır. Toler edilebilen maksimum dozun, etki mekanizmasının ve doz sınırlayıcı toksisitenin belirlenmesi hedefidir. Faz II çalışmalarında ise 100-500 hasta üzerinde yapılır. İlacın güvenli doz aralığı, klinik etkinliği, advers etki profili ve güvenliği saptanmaya çalışılır. Faz III çalışmaları; genellikle çok merkezli ve çok uluslu olarak daha geniş bir hasta popülasyonunda (1000-3000 hasta) 3-4 yıl yürütülen, etkinliğin kanıtlanmasını ve advers etki profilini belirlemeyi amaçlayan çalışmalardır. Faz III çalışmalar; randomize, çift-körlü, plasebo veya standart tedavi ile karşılaştırmalı şekilde yürütülebilir. İlk 3 aşamayı başarıyla geçen ilaç ruhsatlandırılarak piyasaya verilir. Pazarlama sonrası çalışmaları faz IV çalışma olarak adlandırılmaktadır. Faz IV çalışmalarda; binlerce hasta üzerinde uzun süreli güvenlik verileri, maliyet-etkinlik analizleri, nadir görülen advers olaylar ve ilaç etkileşimlerine yönelik bilgiler elde edilir. (İkinci Çokay, 2020)

Klinik yararın gözetildiği bazı durumlarda hastaların, ilaçlara ruhsat öncesinde erişimi sağlanabilmektedir. İnsani amaçlı ilaca erken erişim programı (Compassionate Use, Expanded Access, Early Access); ruhsatlandırılmamış bir ilacın veya tıbbi cihazın, ciddi veya hayatı tehdit edici bir hastalığa sahip olan, mevcut tedavi seçenekleri ile tatmin edici yararın beklenmediği ve klinik araştırma sürecine dahil edilemeyen kişilere insani amaçlarla temin edilmesi olarak tanımlanabilir.

1.1. Kanser

1.1.1. Tanım ve Mekanizma

İnsan vücudunun yapı taşı olan hücreler, normal işleyişin bir parçası olarak sürekli yenilenir. Bu yenilenme süreci hücre bölünmesi mekanizması aracılığıyla gerçekleşir. Hücre bölünmesi genlerin kontrolünde gerçekleşen bir olaydır. Hücre bölünmesi ve sayı artışının genler aracılığıyla baskılanıp kontrol altında tutulmasıyla hücrelerin sınırsız çoğalması da önlenmiş olur. Kanser, hücre genetiğindeki değişiklikler sonucunda oluşan anormal hücrelerin kontrolsüz şekilde bölünüp çoğalması olarak tanımlanabilir. Anormal hücrelerden oluşan bu hücre toplulukları, organizmadaki diğer doku ve organlara yayılma eğilimindedir (Aliustaoğlu, 2009)

Hücre döngüsü, bir hücrenin yaşamı boyunca geçirdiği evreleri ifade etmektedir. Bu döngü çeşitli hücrelerde farklı sürelerde gerçekleşmekte olup temelde 5 evreden oluşur:

1. G0 evresi: Hücre döngüsünün bu aşamasında hücreler hareketsizdir ve dinlenme halindedir. Bir önceki bölünmeyi tamamlamış olan hücre, bölünme için yeni uyarı gelene kadar bu evrede kalmaya devam eder. Kök hücreler ve karaciğer hücreleri bu aşamada uzun süre kalırken, epitel hücreleri G0 evresine hiç girmemektedir. Bu evrede protein sentezi devam etmektedir (Yokuş ve Çakır, 2012).
2. İnterfaz: Hücre döngüsünün en uzun evresidir. Bu evrede hücre bölünmeye hazırlanır. Bölünme sırasında gerekli olan maddeler sentezlenir (Aliustaoğlu, 2009)
 - G1 evresi: Bölünme uyarısı alan hücre bu fazda protein, organel ve RNA sentezine girer. G1 evresinde, mevcut DNA'nın bölünme için uygunluk durumu belirlenir. Uygunluk durumuna göre hücreler G0 veya S evresine yönlendirilir. DNA'da mevcut bir hasar varsa tamiri gerçekleştirilir. İlk kontrol noktası olarak da adlandırılır (Aliustaoğlu, 2009)
 - S evresi: Çekirdekte DNA replikasyonu gerçekleşir. RNA ve protein sentezi bu aşamada da devam eder. Aynı zamanda replikasyon sonrası DNA hasarı varsa bu evrede onarılır.(Yokuş ve Çakır, 2012)

- G2 evresi: Bu evre interfazın son aşaması ve diğer bir kontrol noktası olarak görev yapmaktadır. Replikasyon sonrası DNA hasarı kontrol edilir. Büyüme, enzim, RNA ve protein sentezi burada da sürmektedir (Pazarbaşı ve Kasap, 2003).
- 3. M (Mitoz) evresi: Kromozomlar ayrılır ve mitoz bölünme gerçekleşir. 2 hücre oluşur.

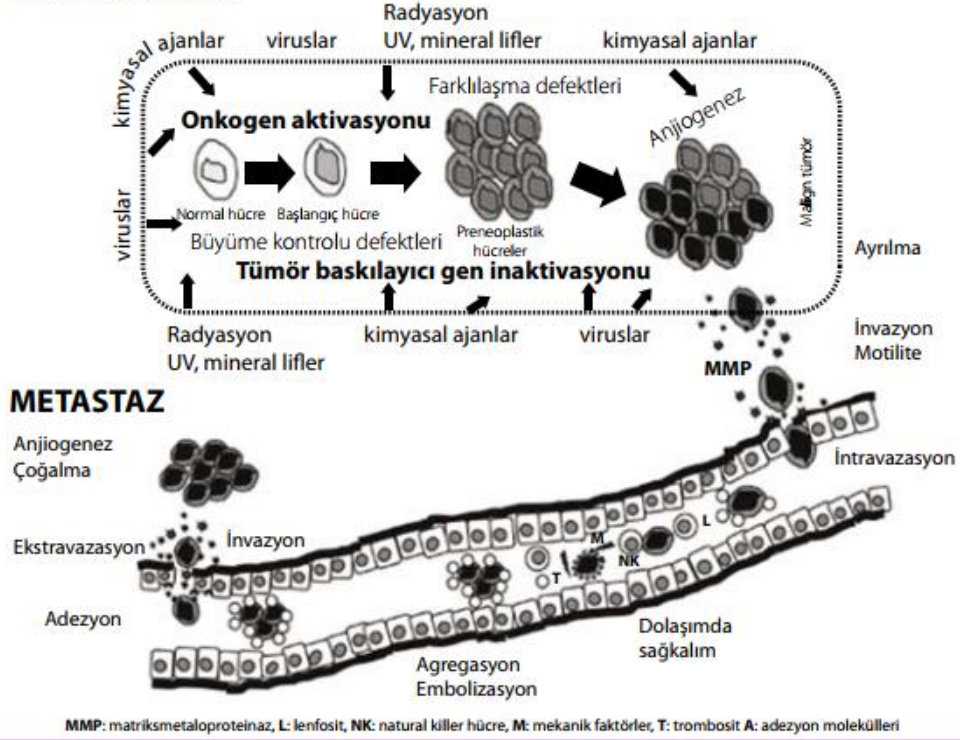
Yukarıda bahsedildiği gibi hücre döngüsünde var olan kontrol noktaları, geçirilen evrelerin denetimini sağlar. Hücre bölünmesinin doğruluğunu kontrol eden bu noktalar, gerekmesi halinde hücre döngüsünün işleyişini durdurabilir veya hücre ölümünü aktifleştirebilir (apoptoz). Apoptoz diğer bir deyişle programlı hücre ölümü; tamiri olanaksız olan hasarlı DNA'ya sahip hücrelerin veya yaşlanıp işlevini kaybetmiş hücrelerin yok edilmesini sağlayan bir mekanizmadır (Akşit ve Bildik, 2008) Vücutta apoptoz mekanizmasını indükleyen veya suprese eden çeşitli genler bulunmakta olup apoptozun baskılanmasıyla kontrolsüz çoğalan hücreler kanser oluşumuna neden olur. Kanser oluşumu olan karsinojenez sürecinde temelde 3 gen grubu etkili olur:

- Onkogenler: Hücreleri çoğalma yönünde uyararak sayı artışına neden olan genlerdir. Hücrelerde çeşitli karsinojenlerin etkisiyle mutasyona uğrayan DNA'nın yapı ve fonksiyonundaki değişiklik sonucunda kanser gelişimini kolaylaştıran bu genler, hücrelerin kontrolsüz çoğalarak invaze olmasını ve malignite kazanmasını tetikler. (Yokuş ve Çakır, 2012). Onkogenler; normal hücrede var olan, büyüme ve çoğalmayı tetikleyen proto-onkogenlerden köken alır. Proto-onkogenler; geçirdikleri insersiyon, delesyon, amplifikasyon, nokta mutasyonu gibi anormal genetik değişiklikler sonucunda aktifleşir ve onkogene dönüşür. (Pazarbaşı ve Kasap, 2003) Hücre büyümesinin normal fonksiyonunda görev yapan bazı proteinler, proto-onkogen ve onkogenler tarafından sentezlenmektedir. Bu genlerin mutasyonu sonucunda oluşan büyüme faktörleri (sis, int), büyüme faktörü reseptörleri (erb-B1, erb-B2), uyarı düzenleyici faktörler (Ret, N-RAS, K-RAS), transkripsiyon faktörleri (C-myc, L-myc), hücre siklusu düzenleyiciler (bcl-1, mdm-2), apoptoz inhibitörleri (bcl-2 inhibitörleri) gibi onkoproteinler; çeşitli kanserlerin gelişimde rol oynar (Yokuş ve Çakır, 2012).
- Tümör baskılayıcı genler: Hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını denetleyen ve baskılayan genlerdir. Hücre bölünmesini baskılayan proteinleri kodlayan bu genler, DNA onarımının başarısız olması durumunda apoptozu tetikler. Tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kayıplarına yol açacak mutasyonlar, çekinik olarak

aktarılır. Yani bu genleri kodlayan her iki kromozomun da mutant olmasıyla hücre büyümesi baskılanır ve kanser oluşur. Bu gen grubunda ilk tanımlanan retinoblastoma genidir (Pazarbaşı ve Kasap, 2003). Tümör baskılayıcı genlerdeki defektler kalıtsal olarak geçtiği takdirde, çocukluk çağı kanserlerinin nedeni olabilmektedir. En önemli tümör supresör genlerden olan TP53 geni, DNA'sı hasarlı olan hücrelerin bölünmesini G1 evresinde durdurur. Böylece hasarlı genetik kod, sonraki hücrelere aktarılmaz ve DNA onarımının gerçekleşmesi beklenir. Onarım gerçekleşmezse hücre apoptoza girer. TP53'ün mutasyonlar sonucunda işlevini kaybetmesi kişiyi karsinogeneze sürecine duyarlı hale getirebilir. TP53 mutasyonu olan hücrelerde DNA onarımı gerçekleşemez ve hasarlı genetik koda sahip hücre çoğalarak tümör oluşturur. Bu mutasyon çoğunlukla kalıtsal olmayıp, sonradan gerçekleşir (Pazarbaşı ve Kasap, 2003). Tümör baskılayıcı genlerden olan apoptozisi uyaran genlerdeki mutasyonlar da tümör hücrelerinin sınırsız çoğalmasına neden olur. BRCA-1 ve 2 gibi inhibisyon genleri, tümör oluşumunu baskılayan diğer genlerdendir. Bu genlerdeki mutasyonlar ise özellikle meme ve prostat kanseri gibi kanserlere yatkınlığı artırır.

- DNA onarım genleri: Hücre döngüsü sırasında ortaya çıkan genetik hasarın onarımından sorumludurlar. Karsinogenlerin neden olduğu DNA hasarı onarılamadığında malign tümör gelişimi söz konusu olur. DNA onarım genleri; proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler vb. genlerdeki hasarları onararak genetik kodun sağlıklı aktarımını sağlar. Eğer hasar onarılamazsa apoptoz süreci başlatılır. Bu genlerdeki işlev kaybı da çekinik kalıtımla aktarılmaktadır. (Aliustaoğlu, 2009).

KARSİNOGENEZ



Şekil 1.1. Karsinogenez mekanizması (İçli ve Akbulut, 2005).

1.1.1. Kanser Hücresinin Özellikleri

Kanser hücreleri, birçok özellik bakımından normal hücrelerden farklıdır. Normal hücrelerden daha uzun yaşayıp hızlı bölünürler. Bunun nedeni kontrolsüz çoğalmayı sağlayan sinyal sistemlerinin olmasıdır. Kanser hücre membranının geçirgenliği ve glikoprotein içeriği değişir. Ayrıca yüzey enzimleri azalır ve elektrik yükü değişebilir. Normal hücrelerde var olan ve hücrelerin birbirine teması sonrası çoğalmanın durmasına yol açan kontakt inhibisyon, kanser hücrelerinde bulunmaz. Bu sebeple tümörün büyümesi durdurulamaz. Kanser hücreleri apoptozdan kaçabilirler. (Ada vd., 2021). Normal hücreler çeşitli besinleri kullanıp enerji sağlayabilir. Ancak kanser hücresi; sürekli olarak proliferasyon yapma yeteneği nedeniyle normal şekilde karşılayamadığı enerjiyi, çeşitli metabolizmalara değiştirerek sağlamaya çalışır. Örneğin, glikozdan enerji elde ederken “aerobik glikoliz” yolağını kullanır. “Warburg etkisi” de denen bu yolakla kanser hücreleri fazla miktarda laktat üretir (Ada vd., 2021). Bu sayede daha hızlı ancak daha az miktarda enerji sağlanmış olur. Kanser hücrelerinin, normal hücrelerden 5-10 kat daha fazla glikoz tükettiği belirlenmiştir. Benzer şekilde, bir aminoasit olan glutamin ve lipid metabolizmasında da değişiklikler söz konusudur (Ada vd., 2021).

Kanserli hücreler, besin ve oksijen desteği olmaksızın büyüyemezler. Dolayısıyla etraflarında kapiller damarlara ihtiyaç duyarlar. Kanserli hücrelerden oluşan tümör, besin ve oksijeni kandan difüzyon yoluyla alarak 2-3 mm'lik büyüklüğe ulaşabilir. Ancak daha fazla büyüebilmesi için anjiogenez şarttır. Anjiogenez, normal dokularda da var olan bir süreçtir. Bu süreçte endotel hücreleri, vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF), insülin benzeri büyüme faktörü (İGF 1-2), P53 gibi bileşenler rol oynar.(Aliustaoğlu, 2009) Vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF), dokuların etrafındaki kılcal damar kapasitesinin ve bu kapasiteyi artıran büyüme faktörlerinin üretimini artırır. Bunun sonucunda tümörün etrafındaki kan akımı artar, tümör hızla büyür ve invazyon özelliği kazanabilir. Metastaz; olgunlaşan tümör hücrelerinin başka dokulara yayılma yeteneği kazanmasıdır. Bu durum, kan veya lenf yoluyla gerçekleşebilir. Kanser hücresinin primer tümörden ayrılıp damar yoluyla diğer organlara iletimi; hücrenin, yayıldığı organ ve damarların yüzey özelliklerine göre değişebilir (Aliustaoğlu, 2009).

1.1.2. Kanser İçin Risk Faktörleri

Organizmada kanser gelişiminin nedenini belirlemek tam olarak mümkün değildir. Ancak araştırmalar kanser için belli risk faktörleri olabileceğini göstermiştir. Dolayısıyla bu risk faktörlerinden yola çıkarak koruyucu faktörler de belirlenebilir. Beslenme, kimyasallara ve güneş ışığına maruziyet gibi çevresel risk faktörlerinin sınırlandırılmasıyla kansere yakalanma riski azaltılabilirken; yaş, cinsiyet ve genetik kod gibi risk faktörlerini değiştirmek mümkün değildir.

1.1.2.1. Bireysel Faktörler

a. Yaş

Her yaşta kanser görülebilmesi mümkün olmasına rağmen ileri yaş, birçok kanser türü için önemli bir risk faktörüdür. Kanser insidansı 20 yaşın altındaki bireylerde 100.000'de 25'ten daha azken, 45-49 yaş grubunda 100.000'de 350'ye yükselmektedir. 60 yaşın üstünde ise her 100.000 bireyden 1000'i kansere yakalanmaktadır. Örneğin meme kanserine yakalanan bireylerin yaş ortalaması 62 iken kolorektal kanser için bu sayı 67, akciğer kanseri için ise 71 olarak saptanmıştır. Belirli kanser türlerine ise çocukluk çağında daha sık rastlanılmaktadır. Örneğin kemik kanseri en sık 20 yaş ve altındaki bireylerde görülür. Tüm kanser türlerinde 20

yaş ve altı bireylerin oranı %1’ken, beyin ve sinir sistemi kanserleri için bu grubun oranı yüzde 12’dir (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2021).

b. Cinsiyet

Mide, akciğer, özofagus ve larinks kanseri erkeklerde daha sık görülürken; meme ve tiroid kanserine kadınlarda daha sık rastlanır. Tedaviye erişim konusunda cinsiyetler arasında dikkate değer bir farklılık olmamasına karşın, erkeklerin mide ve akciğer kanserinden hayatını kaybetme oranı daha yüksek saptanmıştır.(Bayık, 1989)

c. Kalıtım

Daha önce de bahsedildiği gibi kanserli hücrenin oluşumunda DNA’daki genetik değişiklikler rol oynamaktadır. Tek bir genetik varyasyon kansere yol açmasa da, çeşitli varyasyonların uzun yıllar boyunca vücutta var olması kanserli hücre oluşumuna yol açabilir. DNA’daki bu değişiklikler virüsler, UV ışınlar, karsinojen maddeler yoluyla randomize şekilde olabildiği gibi kalıtım yoluyla aktarılabilir de gerçekleşebilir. Örneğin; BRCA 1-2 genlerinde mutasyon olan bir kişinin bu genetik kodu çocuğuna aktarması ile çocuğun, ilgili mutasyona bağlı gelişen kanserlere yakalanma riski de artmış olur. Kalıtımla ilişkili olması muhtemel kanserlerin tüm kanserler içindeki oranının %10 olduğu düşünülmektedir. Bazı bireylerin sahip oldukları genetik kod nedeniyle belirli kanser türlerine yakalanma riskinin fazla olması durumu, “herediter(ailesel) kanser sendromu” olarak adlandırılmaktadır. Bazı ailelerde birden fazla kadında meme, endometrium ve over kanserine rastlanabilmektedir. Bu kişilerin BRCA mutant olması, herediter kanser sendromunu akıllara getirebilir. Benzer bir durum da ailesel adenomatöz polipozisli (FAP) bireylerde görülmektedir. Bu bireyler APC geninde bir varyant söz konusudur. Bu varyasyon, kişilerde kolorektal kanser gelişme riskini artırmaktadır. Lynch sendromu ise, MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 ve PMS2 gen mutasyonları ile ilişkilidir. Bu sendroma sahip kişilerde kolorektal kanser, endometrium kanseri, over ve mide kanserleri gelişme riski daha fazladır (Cancer Research UK, t.y).

d. Etnik köken

Etnik kökenden kaynaklı olarak kanser görülme sıklığı da değişebilmektedir. Bu değişkenlik yukarıda bahsedilen genetik kodla ilişkili olabileceği gibi, toplumların yaşam tarzıyla da ilişkilendirilebilir. Örneğin beslenme alışkanlıkları, toplumlar arasında değişkenlik göstermekte ve beslenmeye bağlı gelişebileceği düşünülen bazı kanser türlerinin prevalansı

ırklar arasında değişebilmektedir. Mide kanseri Japonlar'da Amerikalı'lardan fazla görülmektedir. Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre beyazlar zencilerden daha yüksek oranda kansere yakalanmaktadır. Penil kanserlerin Müslüman ve Yahudiler'de görülme sıklığı, Hristiyan toplumlardan daha azdır (Bayık, 1989).

e. Bağışıklık Sistemi

Bağışıklık sistemini baskılayan bazı hastalıklara sahip ve immunsupresan tedaviler alan kişilerde kanser gelişme riski daha fazladır (Bayık, 1989). İnsan vücudunun, yabancı maddelere karşı antikor geliştirip o madde veya hücreyi yok etmesi nedeniyle organ nakli yapılacak olan alıcıların bağışıklık sistemi ilaçlarla baskılanır. Bu durumda, organizmada gelişebilecek enfeksiyonlara karşı vücut savunmasız hale gelir. Bazı kanser türleri, enfektif ajanlara sekonder gelişebilmektedir. Örneğin; Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu sonrası Non-Hodgkin lenfoma Hepatit B ve C virüsü enfeksiyonları sonrasında ise hepatoselüler kanserler gelişebilmektedir. Benzer şekilde bir bağışıklık sistemi hastalığı olan AIDS/HIV'li kişilerin bağışıklık sistemlerinin normal fonksiyonunu yerine getirememesi nedeniyle Epstein-Barr virüsü, Kaposi sarkomu ilişkisi virüs, İnsan Herpes virüsü gibi enfeksiyonların neden olduğu kanserlere yatkınlığı fazladır. Bu kişiler aynı zamanda Hepatit B ve C virüsü enfeksiyonuna sekonder gelişen hepatoselüler kanser ile Human Papilloma virüsü enfeksiyonu sonrasında gelişen serviks kanseri, orofaringeal ve anal kanserler açısından da riskli gruptadır (Cancer Research UK-2, t.y).

f. Endokrin Sistem

Hem kadınlarda hem de erkeklerde önemli metabolik fonksiyona sahip endojen östrojen ve progesteron hormonlarına artmış maruziyetin, belirli kanserler açısından risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Bu hormonlara maruziyetin fazla olması; kadınlarda geç menapoza girme, erken adet görme, ilk hamileliğin ileri yaşlarda olması veya hiç doğum yapmamış olmakla ilişkili olabilir. Doğum yapmak ise meme kanseri açısından koruyucu etki göstermektedir. Östrojen ve progesteron hormonlarının replasmanı ve oral kontraseptif kullanımı da benzer şekilde artmış meme kanseri riskiyle ilişkilidir. Endokrin bozucu bazı ksenobiyotiklerin de endokrin sistem kanserleriyle ilişkili olduğu belirlenmiş olup, çevresel faktörler başlığı altında incelenecektir (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2015a).

1.1.2.2. Çevresel Faktörler

a. Sosyal çevre

Sosyal çevrenin ve yaşam tarzının belirleyici unsurlarından olan meslekler nedeniyle belirli maddelere maruziyet derecesi değişebilmektedir. Örneğin; tarım işçilerinde güneş maruziyeti nedeniyle cilt kanseri, asbest maruziyeti fazla olan işçilerde mezotelyoma, radyasyon maruziyeti fazla olan meslek gruplarında kan ve kemik iliği kanserleri daha sık görülmektedir. Doğurganlığın arttığı toplumlarda emzirmeye bağlı olarak meme kanserinin arttığı tespit edilmiştir (Bayık, 1989).

b. Beslenme

Yanlış beslenme ve bunun neden olduğu metabolik olaylar, tüm kanser vakalarının üçte birinden sorumludur. Kanserli ve kanser olmayan bireylerin beslenme alışkanlıklarını karşılaştırmaya yönelik yapılan çalışmalar, kanserli bireylerin diyetlerindeki bazı bileşenlerin artmış kanser riskiyle ilişkili olabileceğini belirlemiştir. Serbest radikallerin vücutta karsinogenezis sürecini başlattığı bilinmektedir. Bu nedenle dengeli ve bilinçli beslenmenin kanser riskini azalttığı söylenebilir. Örneğin; lifli gıdaların sindirime ve bağırsak fonksiyonuna yaptığı olumlu etkilerin, kolorektal kanserlerin gelişimini önlemede yardımcı olduğu söylenebilir. (Çevik ve Pirinçci, 2017). Beslenme yoluyla vücuda alınan karsinojenler lipofilik yapıda olduğundan yağda birikir ve fazla yağlı besinler tüketilmemelidir. Çoklu doymamış yağ asitlerinin kolay oksidasyonu sonucu oluşan maddeler, bağışıklık sistemi hasarından sorumludur. Antioksidanların vücuttaki serbest radikalleri indirgeyerek, onların zararlı etkilerinden organizmayı koruduğu bilinmektedir. Dolayısıyla antioksidanlar yönünden zengin diyet, kanser riskini azaltmaktadır. (Çevik ve Pirinçci, 2017). Yağda kızartma ve yüksek sıcaklıkta tütülenme işlemleri sırasında akrilamid türevleri oluşturan patates gibi bazı gıdalar, nitrit ve nitrat içeren işlenmiş et ürünleri, doğrudan yüksek ateşte pişirilmiş ve polisiklik aromatik hidrokarbon açığa çıkaran kırmızı et gibi gıdalar ve yapay tatlandırıcıların kanser açısından risk oluşturduğu belirlenmiştir. Obezite; meme, kolon, pankreas, mide, endometriyum gibi kanser türleri açısından risk faktörüdür. Aynı zamanda nikel, kurşun, kadmiyum gibi karsinojen minerallerin beslenme, solunum vb. yoluyla vücuda girişi de kanser gelişiminde rol oynar (Çevik ve Pirinçci, 2017).

c. Kimyasal maddeler ve karsinojenler:

Karsinojen; hücrelerde genetik hasara yol açan veya karsinogenez mekanizmasını tetikleyen madde olarak tanımlanabilir. Bir kimyasal ajanın vücutta kanser oluşturma mekanizmasını yani kimyasal karsinogenezisi açıklamak çok basamaklı ve oldukça zor bir süreçtir. Temelde elektrofilik özellikteki kimyasal ajan veya metaboliti, DNA'nın nükleofilik bölgesiyle bağ kurar ve DNA hasarı oluşturur. Bu süreç başlama basamağı olarak adlandırılır ve kısa sürer. Hasarlı DNA'ya sahip hücreyi indükleyen sitotoksik maddelere uzun yıllar boyu maruziyetle karsinogenezis mekanizması ilerler. Bu aşama ise destekleme ve ilerleme aşamasıdır. Promoter adı verilen destekleyici maddelerin varlığıyla ilerleyen bu süreç geri dönüşümlüdür. Bir başka deyişle maddeye maruz kalınmazsa ilerlemenin durduğu söylenebilir. Karsinojenler mekanizmalarına göre ikiye ayrılır:

- Genotoksik karsinojenler: DNA'da doğrudan değişikliklere neden olan genotoksik ajanlar veya metabolitleridir. Elektrofilik özellikteki bu maddeler, hasar oluşturma sürecinde metabolik aktivasyona ihtiyaç duyan prokarsinojenler(sekonder) ve direkt etkili olan primer karsinojenler olarak ayrılır. Genotoksik kanserojenler için genellikle eşik değeri belirtilmez. Dolayısıyla bu ajanlara maruziyet için güvenli bir maruziyet seviyesi yoktur. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozaminler, aflatoxin, krom ve nikel bileşikler örnek olarak verilebilir (Koçdor, 2021).
- Epigenetik (Genotoksik olmayan) karsinojenler: DNA ile etkileşmeden, diğer biyolojik etkilerle kanser oluşturan maddelerdir. Bu maddeler promoterler, hormon modifikasyonuna yol açanlar, immunsupresörler, katı hal karsinojenleri vb. olup bu mekanizmalarla etki ederler. Bu maddeler çeşitli testler sonucunda eşik değeri belirlenebilmektedir. (Nohmi, 2018). Örneğin; sülfürik asit buharı genotoksik olmayan karsinojendir. Yüksek konsantrasyonlarda solunum yolu hasarına ve kansere neden olduğu tespit edilmiştir. Düşük maruziyet seviyelerinde ise kanserojen etki saptanmamıştır. Bazı DDE ve dieldrin gibi bazı pestisitler, kroton yağı, asbest, azotiyopurin gibi maddeler diğer örneklerdendir (Hernández vd., 2009).

Bir karsinojene maruz kalan kişide kanser oluşumu; maddeye maruziyet miktarı, süresi ve bireyin genetik geçmişi gibi faktörlere bağlıdır. Ancak karsinojenlere çevresel veya mesleki nedenlerle maruziyeti daha fazla olan kişilerde, kanser gelişme riski daha yüksektir. Bu nedenle karsinojenlere maruziyetin sınırlandırılması amacıyla kimyasallar için çeşitli

karsinojenite testleri uygulanmış ve sistematik geliştirilmiştir. ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı'nın kurumlar arası bir programı olan Ulusal Toksikoloji Programı ile belli aralıklarla Kanserojen Maddeler Raporu yayınlanmaktadır (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2022a). Dünya Sağlık Örgütü'nün kanser ajansı olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer (IARC)) ise insanlarda kanser riskini artırabilecek maddeler hakkında bilimsel raporlar üretmektedir. Ajans 1971'den bu yana 1.000'den fazla ajanı değerlendirmiş, bunlardan yaklaşık 500 tanesini insanlar için kanserojen, muhtemelen kanserojen veya muhtemelen kanserojen olarak tanımlanmıştır. Günümüzde en geçerli sistematik sınıflandırma IARC'ye aittir (IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans, 2024).

- Grup 1 (Carcinogenic to humans): İnsanlar için karsinojen (129 etken). Bu gruptaki ajanların insanlar için karsinojenik olduğu epidemiyolojik, hayvan ve mekanizma deneyleri ile kanıtlanmıştır. Örn; Asbest, benzen, dietilstilbestrol, kadmiyum bileşikler, Hepatit B ve C virüsleri, aflatoksinler, benzo(a)piren.
- Grup 2A (Probably carcinogenic to humans): İnsanlar için muhtemelen / büyük ihtimalle karsinojen (96 etken). Örn: Akrilamid, sisplatin, adriamisin.
- Grup 2B (Possibly carcinogenic to humans): İnsanlar için olası karsinojen (321 etken). Örn: Aflatoksin M1, etilbenzen, metalik nikel, vinil asetat.
- Grup 3 (Unclassifiable as to carcinogenicity in humans): (499 etken) Etkenin karsinojenik olarak sınıflandırılması için insanlarda yetersiz, hayvanlarda yetersiz veya sınırlı veri bulunmaktadır. Örn: Anilin, dieldrin, 6-merkaptopurin.

d. Tütün ve Alkol

Tütün kullanımı ve bazı kanserler arasında doğrudan nedensellik ilişkisi bulunduğu kanıtlanmıştır. Sigara vb. tütün ürünleri kullanan kişilerde ve bu ürünlerin dumanına maruz kalan pasif içicilerde kanser riski artar. Sigarada bulunan karsinojen maddeler, DNA hasarından ve malign hücre gelişiminden sorumludur. Sigaranın bileşiminde bulunan 5000 zararlı kimyasalın 70'inin kansere neden olduğu bildirilmiştir (Cancer Research UK-3, t.y). Bunların başlıcaları; asetaldehit, aromatik aminler, benzen, arsenik, kadmiyum, PAH, berilyum, 1-3 bütadien ve nitrozaminlerdir. Tütün kullanımı; başta akciğer, larinks ve özofagus olmak üzere mesane, böbrek, mide, kolon ve rektum gibi kanserlerin nedenleri arasındadır. Benzer şekilde alkol alımının da oral kavite, larinks, özofagus, nazofarinks ve karaciğer kanserine neden olduğu belirlenmiştir. Oral kavite kanserlerine alkol alanlarda,

almayanlara oranla 2 kat daha sık rastlanır. (Bayık, 1989)Tüketilen alkol miktarı arttıkça kanser riski de kümülatif artmaktadır. Ayrıca içki alışkanlığı karaciğer sirozunun da nedenidir. Karaciğer sirozu, karaciğer kanser için risk faktörüdür (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2015b)

e. Biyolojik ajanlar

İnsanlarda tümör oluşumuna neden olan biyolojik faktörlerden biri de onkojenik virüslerdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın 2002 yılında dünya çapında yaptığı araştırmalar sonucu; insan kanserlerinin %17.8'inin enfeksiyon kaynaklı olduğunu ve %11,9 ile yedi farklı virüsün birinin bunlara neden olduğu tahmin edilmektedir (Parkin, 2006).

Daha önce de bahsedildiği gibi Hepatit B ve C virüsleri, İnsan Papilloma virüsü, Kaposi sarkomu ilişkili Herpes virüs, Epstein-Barr virüsü, Merkel hücreli poliomavirüsü gibi virüsler, onkojenik virüsler arasındadır.Bu virüslerden bazıları enfeksiyon nedeniyle bağışıklığı etkileyerek kanser riskini artırabildiği gibi, bazıları ise hücre bölünmesini kontrol eden sinyal mekanizmasını etkileyerek kanserli hücre oluşumuna neden olur. Bazı bakteri, parazit ve virüsler ise organizmada kronik enflamasyon oluştururlar. Enflamatuvar süreç, hasarlı dokuların iyileşmesine yol açan bir bağışıklık sistemi yanıtıdır. Enflamasyonun normal şekilde sona ermemesi sonucunda oluşan kronik enflamasyon, hücrelerde zamanla DNA hasarına yol açarak kanserli hücre oluşumuna neden olabilir. Örneğin; Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi kronik enflamatuvar hastalıklar kolon kanseri riskini artırmaktadır. Midede gastrit ve ülser oluşturarak mide kanseri riskini artıran *Helicobacter pylori* ve safra yolu kanserlerine neden olduğu bilinen parazitik *Opisthorchis viverrini* gibi mikroorganizmalar da bu biyolojik ajanlar arasındadır (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2015c).

f. Radyasyon- UV

X-ışınları, gama ışınları, alfa ve beta parçacıkları, nötronlar gibi çeşitli dalga boylarındaki yüksek enerjili radyasyon kaynakları DNA hasarına yol açıp kansere neden olabilir. Görünür ışık, cep telefonları ve diğer elektroniklerin yaydığı radyasyon ise nispeten düşük enerjili olduğundan kanserle ilişkilendirilmemiştir. Medikal tanı ve tetkik amacıyla kullanılan görüntüleme tekniklerinin(röntgen, bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi vb.) yaydığı radyasyon da hücre hasarına neden olmakta ancak düşük maruziyet nedeniyle fayda/risk oranı gözetilerek kullanılabilir (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2019a).

Buna ek olarak radyoaktif elementlerin yaydığı radyasyon enerjisi de DNA hasarına ve kansere yol açabilmektedir. Atom bombası sonrası Hiroşima ve Nagazaki ile Çernobil nükleer facialarının sağlığa olumsuz etkilerinin nesiller boyu sürdüğü düşünülmektedir. Benzer şekilde güneş ışığının yaydığı UV radyasyonun da cildin yaşlanmasına ve cilt kanserine neden olduğu bilinmektedir. (Bayık, 1989)

1.2. Tanı Tedavi Yaklaşımları ve İlaç Sınıflandırması

1.2.1. Tanı Yaklaşımları

Kanserin belirti ve semptomları tümörün bulunduğu vücut bölgesine, büyüklüğüne, çevre doku veya uzak organları ne kadar etkilediğine göre değişebilmektedir. Metastatik kanserlerde, vücudun farklı bölgelerinde semptomlar ortaya çıkabilir ve bu semptomlar ilk etapta primer hastalığı düşündürmeyebilir. Bu semptomlar, çoğu zaman başka hastalığı düşündüren yaygın semptomlar olabileceğinden kişinin kendini iyi gözlemlemesi ve belirtileri atlamaması önemlidir. Örneğin lenf düğümleri; bağışıklık sisteminin önemli parçaları olup vücutta enfeksiyon ve enflamasyon durumunda büyüüp belirgin hale gelir. Benzer şekilde vücuttaki malign tümörler de lenf düğümlerinin büyümesine neden olabilmektedir. Bu gibi olağan dışı oluşum ve semptomlar göz ardı edilmemelidir. Ailesinde kanser öyküsü olan bireyler, daha önce bahsettiğimiz genetik faktörler de göz önünde bulundurulduğunda rutin taramalar konusunda daha hassas olmalıdır. Kanserin neden olabileceği yaygın belirti ve semptomlar şunlar olabilir: (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2019b)

- Vücudun herhangi bir yerinde şişlik ve yumrular
- Ateş ve gece terlemesi
- Kilo kaybı
- Uzun süren halsizlik, şiddetli yorgunluk
- Görme ve işitme bozuklukları
- Dirençli öksürük ve ses kısıklığı
- Memede akıntı, çekilme, şişlik
- Bağırsak fonksiyonlarında alışılmışın dışındaki değişiklikler, kronik ishal veya kabız durumu
- Dışkılama sırasında zorluk, ağrı, dışkıda kan
- Nedeni bilinmeyen ve geçmeyen ağrı
- Tokluk hissi, yutma güçlüğü, bulantı, kusma

- Ciltte pullanan, iyileşmeyen yeni oluşan lezyonlar
- İdrar yaparken ağrı, zorlanma, kanama
- Nörolojik bozukluklar ve davranış değişiklikleri

Sağlık otoriteleri bireylerde belirti ve semptom olmaksızın kansere yönelik bazı rutin test ve taramaların yapılmasını erken teşhis açısından önermektedir. Ancak belirti ve semptomları olan kişilerde çeşitli test ve taramalarla tanı konmaya çalışılır. Örneğin laboratuvar testleri arasında tam kan sayımı, kan biyokimyası, doku, kan, kemik iliği veya amniyotik sıvı örneklerinden sitogenetik analizler, likit biyopsi, idrar tahlili ve sitolojisi sayılabilir (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2019c).

1.2.1.1. Kanserde Görüntüleme Tetkikleri

Görüntüleme tetkikleri; X ışınları, ses dalgaları, radyoaktif parçacıklar veya manyetik alanlar gibi yöntemler kullanılarak vücuttaki değişikliklerin saptanması için kullanılır. Vücutta var olan tümöral oluşumun vücudun hangi bölgesinde, ne büyüklükte olduğu saptanır ve yayılımı tespit edilir. Radyoterapi gibi lokal tedavilerin planlanması ve bir tedavi uygulandıysa yanıtı da bu tetkiklerle belirlenir. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, mammografi, ultrasonografi, nükleer görüntülemeler, pozitron emisyon tomografisi gibi yöntemler örnek olarak verilebilir (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2019c).

Görüntüleme tetkiklerinin ardından var olan lezyonun karakterizasyonunu saptamak için biyopsi ve sitoloji yöntemleri kullanılır. Biyopsi, anormal dokudan alınan örneğin mikroskopik olarak incelendiği ve çeşitli testlerin uygulandığı cerrahi bir işlemdir. İğne biyopsisi ve endoskopik biyopsi ile alınan numuneler incelenip tanı konduktan sonra tedavi işlemi uygulanırken eksizyonel biyopsi gibi cerrahi biyopsilerde tümör tamamen çıkarıldıktan sonra inceleme yapıp tanı ve tedavi uygulanır (Cancer Research UK-4, t.y).

1.2.1.2. Evreleme

Tümör derecesi (tumor grade), kanser hücrelerinin normal hücreden ne kadar farklılaştığının mikroskop altında incelenmesiyle tespit edilir. Hücreler normalden ne kadar farklıysa, kanser o kadar agresif seyreder. Hücrelerin farklılaşma derecesi grade X, 1, 2, 3 ve 4 olarak sınıflandırılır. Grade 1 düşük dereceli, grade 4 ise yüksek dereceli tümör olarak tanımlanır. Grade X ise derecenin belirlenemediğini ifade eder. Tümör derecesi, tedavi planı

ve hastalığın prognozuyla ilgili fikir verir. Tek başına anlam ifade etmemekle birlikte hastalığın evresi, genetik özellikler, yaş ve genel sağlık durumuyla birlikte değerlendirilir.

Evreleme, tümörün ne büyüklükte olduğu ve kanserin vücuda ne kadar yayıldığıyla ilgili bilgi veren bir değerlendirme sistemidir. Kanserın evresine göre tedavi yaklaşımı planlanmaktadır. Örneğin erken evre kanserlerde cerrahi ve diğer lokal tedaviler uygulanabilirken ileri evre kanserlerde sistemik ilaç tedavisi ile tedaviye başlanabilir. Tüm kanser türleri için evreleme yapılabilmesi söz konusu değildir. Evreleme karmaşık bir süreç olup görüntüleme tetkikleri, biyopsi sonuçları, laboratuvar tetkikleri vb. parametreler bir arada değerlendirilerek evre saptanır. Kanserın evrelenmesi için çeşitli sistemler kullanılmakla birlikte en yaygın ve kullanışlı sistem TNM evrelemesidir. TNM sisteminde genel evre, kansere tümör (T), düğüm (N) ve metastaz (M) kategorilerini tanımlamak için bir harf veya sayı atandıktan sonra belirlenir (Amerikan Kanser Derneği-1, t.y).

- T: Primer tümör hakkında fikir verip büyüklüğünü tanımlar. Örneğin TX; primer tümörün ölçülemediğini veya bilgi edinilemediğini ifade eder. T2 ise, tümörün 2 cm olduğunu anlatır (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2022b).
- N: Kanserın yakınlardaki lenf düğümlerine sıçrayıp sıçramadığı belirtir. Örneğin N0 yakınlardaki hiçbir lenf nodunun kanser içermediğini, N1 ise 1 lenf nodunun kanserli olduğunu anlatır (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2022b).
- M: Kanserın uzak organlara metastaz yapıp yapmadığını ifade eder. Örneğin M0 olarak ifade edilen bir kanser uzak organlara metastaz yapmamıştır (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2022b).

TNM evrelemesi ve diğer parametreler, genel evrenin belirlenmesi için birleştirilir ve evre I'den IV'e kadar sınıflandırılır. Örneğin evre I kanserler erken evrede ve prognozu daha iyi olması beklenen kanserlerken evre IV kanserler ileri evre ve metastatik olarak ifade edilir. Bazı kanser türleri TNM evrelemesiyle değil, o kansere spesifik evreleme metoduyla evrelendirilir. Örneğin kadın genital sistem kanserleri için FIGO evrelemesi kullanılır (Amerikan Kanser Derneği-1, t.y).

1.2.1.3.Kanserde Biyobelirteç Testleri

Kanser biyobelirteç testleri, kanserli hücrede var olan spesifik proteinlerin, genlerin ve diğer moleküllerin tespiti için kullanılır. Biyobelirteç testleri sayesinde saptanan hedef moleküller, kanserin yayılımını önlemek açısından kullanılacak yeni nesil tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu yöntemle geliştirilen tedaviler, henüz her kanser türü için yararlı olmasa da sayıları gittikçe artmaktadır. Biyobelirteç testleri genel olarak biyopsi örnekleri veya ameliyat sonrası tümör patolojisi sırasında yapılır. Ancak bazı biyobelirteç testleri kan veya diğer vücut sıvıları örneklerinde de gerçekleştirilebilir. Biyobelirteç testlerine örnek olarak tümör marker testi, tümör alt tiplemesi, genomik profillemeye, moleküler test veya molekül profillemeye, somatik testler ve yeni nesil sekanslama testleri verilebilir. Belirli kanser türlerinde biyobelirteç testi, tedavi şemasını belirlemek için rutin olarak yapılmaktadır. Bazı kanser türlerinde ise bu testler rutin tedavinin parçası olmayıp, kanserin sistemik konvansiyonel tedavilere yanıt vermemesi durumunda yapılması söz konusudur. Biyobelirteç testlerinin yaygın kullanıldığı kanserler ve biyobelirteçler aşağıda örnek olarak verilmiştir:

- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK): KRAS, EGFR, ALK, ROS1, RET, MET ve BRAF gibi genlerdeki değişiklikler
- Meme kanseri: Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) proteinleri; HER2 geni veya protein durumu; BRCA1, BRCA2 ve PIK3CA gibi genlerdeki değişiklikler
- Kolorektal kanser: KRAS, NRAS ve BRAF gibi genlerdeki değişiklikler
- Melanom cilt kanseri: BRAF genindeki değişiklikler
- Herhangi bir kanser: NTRK genlerindeki değişiklikler; uyumsuzluk onarımı (MMR) genlerindeki değişiklikler; mikrosatellit instabilite (MSI) seviyeleri; tümör mutasyon yükü (TMB), programlı ölüm ligandı(PDL) testleri (Amerikan Kanser Derneği-2, t.y).

1.2.2. Tedavi Yaklaşımları

1.2.2.1. Cerrahi

Kanseri önlemek, teşhis etmek, evrelemek ve tedavi etmek amacıyla cerrahi operasyonlar yapılmaktadır. Kanseri önlemek amacıyla uygulanan cerrahi işlemler profilaktik cerrahi olarak adlandırılır. Profilaktik cerrahinin uygulanabildiği hastalarda kansere dönüşmesi muhtemel olan dokular tespit edilmiştir. Bu dokuların kanserleşmemesi veya kanser riskini azaltmak için profilaktik cerrahi uygulanır.

Tanı amacıyla uygulanan cerrahi biyopsilerle alınan tümör örnekleri, tümörün alt tipinin belirlenmesi amacıyla çeşitli mikroskopik ve biyokimyasal testlerden geçer. Kanserin evrenmesi amacıyla yapılan cerrahi işlemlerde ise kanserin hangi vücut bölgelerine yayıldığı tespit edilir. Bu işlem sırasında lenf düğümleri ve çevre organlardaki kanserli hücre durumu incelenir. Elde edilen sonuca göre tedavi planlaması yapılır. Kanserin yalnızca lokal bir bölgede görüldüğü durumlarda ise küratif/primer cerrahi uygulanmaktadır. Küratif cerrahide amaç, tümörün tamamen çıkarılması ve operasyon sonrasında hastalığın bütünüyle ortadan kalkmış olmasıdır. Küratif cerrahi uygulanabilen hastalara, tümörü küçültmek ve cerrahiye hazırlamak amacıyla neoadjuvan tedaviler uygulanabilmektedir. Neoadjuvan tedaviler radyoterapi veya ilaçlı kemoterapi gibi seçenekler olabilir. Kimi durumlarda operasyon yeterli olabilirken kimi durumlarda ise operasyon sonrası adjuvan tedavi verilebilmektedir. Adjuvan tedaviler ise kanserin nüks riskini azaltmaya yönelik koruyucu tedavilerdir.

Tümörün büyük olduğu ve vücudun belirli bir bölgesine zarar verdiği (örneğin artere bası yapması gibi) tespit edilirse, tümörü küçültmek amacıyla debulking cerrahi uygulanmaktadır. Debulking cerrahide tümör tamamen ortadan kaldırılmaz ancak küçültme işlemi uygulanır. Daha sonra kemoterapi, radyoterapi gibi çeşitli tedavilere devam edilir. İleri evre ve metastatik kanserlerde ise, kanserli bölgelerde var olan tümörlerin tamamen çıkarılabilmesi mümkün değildir. Bu durumda hastanın kanser yükünü azaltmak ve kanserin neden olduğu sorunları hafifletmek amacıyla palyatif cerrahi uygulanır. Örneğin, karın boşluğunda var olan kanserler bağırsak obstrüksiyonuna neden olabilir. Obstrüksiyonu gidermek amacıyla tümörün çıkarılması palyatif bir cerrahi işlemdir.

1.2.2.2. Radyoterapi

Radyoterapi veya radyasyon terapisi; X ışınları, gama ışınları, elektron ışınları ve protonlar gibi yüksek enerjili parçacıkların kanser hücreleri yok etmek veya bu hücrelere zarar vermek amacıyla kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Bu yüksek enerjili ışınlar, kanserli hücrenin genetik materyaline zarar vererek hücre bölünmesini engeller (Breur 1973). Kanserli bölgeye lokal olarak verilen bu tedavi yönteminde, kanserli hücrenin yanında sağlıklı hücreler de zarar görebilmektedir. Sağlıklı hücrelerin mümkün olduğunca az zarar görmesi hedeflenerek tedavi planlanır. Çeşitli evrelerdeki kanser hastalarının yaklaşık yüzde 50'sinin radyoterapi aldığı bilinmektedir. (Breur 1973). Uygulama şekline göre radyasyon tedavileri 3'e ayrılmaktadır:

- Sistemik radyoterapi: Radyoaktif madde oral ya da intravenöz verilerek sistemik uygulanır. Bu tedaviyi alan hastaların, belli önlemler alınarak izole edilmeleri gerekebilir. Tiroid kanserinde kullanılan radyoaktif iyot (I-131) bu tedavi türüne örnek olarak verilebilir. Sistemik radyoterapinin bir şekli olan ve moleküler radyoterapi olarak adlandırılan hedefe yönelik radyonüklid tedaviler (Örn: Lutesyum) de prostat kanserinde kullanılmaktadır (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2019d).
- Eksternal radyoterapi: Yüksek enerjili ışınların bir makine aracılığıyla lokal olarak ve kürler şeklinde uygulandığı yöntemdir. Hastalar bu tedavileri, sağlık merkezlerinde ayaktan tedavi şeklinde alabilmekte ve genellikle izolasyon gerekmemektedir. Birçok kanser türünde lokal tedavi seçeneğidir (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2019d).
- İnternal radyoterapi (Brakiterapi): Radyoaktif madde tümörün lokalize olduğu vücut bölgesinde yerleştirilir. Kanser türüne göre bir süre bu bölgede tutulup daha sonra çıkarılabilmektedir. En sık baş boyun, meme ve serviks kanserinde kullanılır (Ulusal Kanser Enstitüsü, 2019d).

Radyasyon tedavisi, bazı kanser türlerinde tek tedavi seçeneği olabiliyorken bazı kanser türlerinde ise diğer tedavilere ek olarak uygulanmaktadır. Cerrahi uygulanabilen tümörlerde neoadjuvan tedavi olarak tümörü küçültme amacıyla uygulanabildiği gibi cerrahi operasyon sonrası adjuvan tedavi şeklinde de kullanılabilir. Vücudun riskli bölgelerinde (örneğin arter etrafında lokalize olmuş) yer alan ve cerrahi operasyona uygun olmayan tümörler de benzer şekilde radyasyon tedavisi ile küçültülebilmektedir. Metastatik evredeki kanserlerde ise hastanın semptomlarını hafifletmek için kullanılabilir. Buna palyatif radyoterapi denir. Palyatif radyoterapi uygulamalarına örnek olarak, kolona yerleşmiş tümörlerde bağırsak tıkanıklığının önlenmesi veya tümörün bası yapması nedeniyle yutma güçlüğü yaşanması gibi durumlar verilebilir. Belirli kanser türlerinde radyoterapi ile kemoterapinin birlikte kullanılması, tek başına radyoterapiden daha etkili bir tedavi yöntemidir. Çeşitli evrelerde ve çeşitli tedavi yöntemlerine ek olarak radyoterapiden faydalanılmaktadır. (National Cancer Institute, 2021).

1.2.2.3.Kemoterapi

Kanserli hücreleri yok etmek veya hücre bölünmesini durdurmak amacıyla çeşitli yollar üzerinden etki eden güçlü sitotoksik ajanlar kemoterapi veya antikanser ilaçlar olarak adlandırılmaktadır. Konvansiyonel kemoterapötik ajanlar; DNA,RNA veya protein sentezi üzerine etki ederek neoplastik hücrelerin apoptoz mekanizmasını tetikler. Ancak bu ajanlar sistemik uygulanmaları ve non selektif olmaları nedeniyle normal hücrelerde de yıkıma yol açar. Bu nedenle advers etki profilleri oldukça geniştir. Bulantı, kusma, saç dökülmesi, diyare, iştah kaybı, ağız yaraları, ağrı vb. etkiler örnek olarak verilebilir. Kemoterapötikler neoadjuvan, adjuvan veya palyatif olarak; tek ajan veya kombine şekilde uygulanabilmektedir (DeVita ve Chu, 2008)

Kemoterapide amaç kanserli hücrelerin tamamını yok etmek olsa da bunun gerçekleştirilemediği durumlarda kanserin yayılımını önlemek veya yavaşlatmak ve kanserin neden olduğu semptomları hafifletmek amacıyla da kullanılabilir. Semptomları gidermek amacıyla uygulanan tedaviye palyatif kemoterapi denir. Çoğu kanser türünde diğer tedavilerle (hormonal tedaviler, hedefe yönelik tedaviler, radyoterapi, cerrahi vb.) kemoterapinin kombine kullanılması, tek başına kemoterapi uygulanmasından daha üstündür. Bunun nedenini açıklayan 3 hipotez bulunmaktadır:

- Fraksiyonel ölüm hipotezi: Belli konsantrasyon ve süredeki kemoterapötik ajanın, tümörün büyüklüğü ve hücre sayısı fark etmeksizin belli sayıdaki tümör hücresine etki ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle tekrarlayan dozlarda tedavi uygulanması gerekmektedir (Skippe, 1979).
- Kemoterapötik ajanın tümör hücrelerine etkisi, doz ile doğru orantılıdır. Lineer bir yanıt söz konusudur. Ancak sitotoksik ajanlar çok yüksek dozlarda uygulanamamaktadır.
- Goldie-Coldman Hipotezi: Tümör hücrelerinde ilaca direnç geliştiren belli sayıda hücre bulunmaktadır. İlaça dirençli bu hücreler, tümör boyutuna ve mutasyon durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle çapraz dirence neden olmayan farklı ajanların birlikte kullanılması, tedavi şansını artırmaktadır. (Woodhouse ve Ferry, 1995).

Kemoterapi ajanları etki mekanizmasına göre 7 grupta incelenmektedir:

a. Alkilleyici ajanlar

Antikanser ilaçlar olarak kullanılan ilk grup alkilleyici ajanlardır. Alkilleyici ajanlar, yapılarındaki alkil grubu ($R-CH_2^+$) aracılığıyla DNA'nın nükleofilik bölgeleriyle kovalent bağ oluşturarak reaksiyona giren ve DNA'ya zarar vererek hücre ölümüne neden olan elektrofilik kimyasallardır. Bu gruptaki ilaçlar, kanserli hücre DNA'sını alkilleyerek DNA iplikleri arasında çapraz bağ oluşturur ve DNA sarmalları olması gerektiği gibi bağlanamaz. DNA sentezi hasar görür ve hücre bölünmesi gerçekleşemez. Hücre bölünmesi fazları üzerine bir etkileri yoktur ve büyük çoğunluğu ön ilaçtır. Lösemi, lenfoma, bazı solid tümörlü kanserler ve yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde genellikle kombinasyon tedavinin bir parçası olarak kullanılır. Alkilleyici ajanlara direnç gelişmesi sık rastlanan bir durumdur. Kemik iliği supresyonu, trombositopeni ve lökopeni gibi advers olaylar görülmesi nedeniyle doza bağlı toksisitesi yüksek olan ilaçlardır. Mukozit, bulantı, kusma, alopesi gibi doz sınırlayıcı toksisiteye bağlı advers etkilerin yanında uzun dönem toksisiteye bağlı pulmoner fibrozis ve infertilite gibi advers etkiler de gözlemlenir. Alkilleyici ajanların kullanımından yıllar sonra lösemi ve lenfoma gibi sekonder malign hastalıkların gelişmesi riski de söz konusudur. Kimyasal yapısına göre 5 grupta incelenirler:

- Nitrojen Mustard Analogları: 1.Dünya Savaşı'nda kullanılan sülfürlü hardal gazının nitrojen türevleridir. Etileniminium iyonu oluştururlar. Siklofosfamid, ifosfamid, bendamustin, mekloreタミン, klorambusil, melfalan vb. ilaçlar bu gruptadır (Brunton ve Knollmann, 2023)
- Etileniminler: DNA ile çapraz bağ oluşturarak antitümöral etki gösterirler. Tiotepa ve onun metaboliti olan trietilenfosforamid, klinikte yeri olan önemli etilenimin türevleri olup allojenik ve otolog kök hücre nakli öncesinde kullanılır (Colvin, 2003)
- Alkil sülfonatlar: Treosulfan ve busulfan, miyelosupresyon etkileri nedeniyle allojenik kök hücre naklinde yüksek dozlarda kullanılır.
- Nitrozürelere: Diğer alkilleyici ajanların etki mekanizmasına benzer şekilde DNA ile çapraz bağlar oluştururlar. Lipofilik özellikleri nedeniyle kan beyin bariyerini geçebildiklerinden beyin tümörlerinde kullanımları yaygındır. Karmustin, lomustin, semustin, streptozosin vb. ilaçlar bu gruba örnek olarak verilebilir. (Brunton ve Knollmann, 2023)

- Diğer alkilleyici ajanlar: Prokarbazin, dakarbazin vb. metilhidrazin türevi ilaçlar metabolik aktivasyon sonrası DNA metilasyonu gerçekleştirir. Hodgkin ve Non-hodgkin lenfoma, malign melanom ve sarkomların tedavisinde kullanılır. (Brunton ve Knollmann, 2023)
- Platin analogları: Hücre bölünmesinin S fazında DNA ile çapraz bağ oluşturarak kırılmaya neden olurlar ve DNA sentezi ile RNA transkripsiyonunu inhibe ederler. Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin bu gruptaki ajanlara örnektir (Rabik vd., 2009) DNA onarım mekanizmasını sağlayan enzimlerin artışıyla platinlere karşı çapraz direnç gelişir. Bu nedenle tedavi yanıtını artırmak amacıyla diğer antineoplastik ajanlarla kombine kullanılır. Testis, over, mesane, akciğer, endometrium ve baş-boyun kanserlerinde yüksek yanıt oranları görülmektedir. Bulantı, kusma, ototoksisite ve nefrotoksisite sık görülen advers etkiler arasındadır (Reed, 1998)

b. Antimetabolitler

Hücre döngüsünün S fazında DNA replikasyonunu inhibe ederek tümör hücrelerinin çoğalmasını önlerler.

- Folat antagonistleri

Folik asit, DNA ve RNA prekürsörleri için metil grup sağlayan kofaktörlerin sentezinde yer alan ve diyetle alınan temel bir bileşendir. Dihidrofolat redüktaz enziminin inhibisyonuna yol açan bu bileşiklerin etkisiyle pürin ve timidin sentezi gerçekleşemez. Dolayısıyla DNA sentezi inhibe olur (Berlin vd., 1963). Antifolat kemoterapinin ilk çarpıcı etkisi metotreksat ile lösemnin geçici remisyonu ve koryokarsinomanın tedavisiyle görülmüştür (Farber vd., 1948) Metotreksatın advers etkileri arasında alopesi, kemik iliği supresyonu ve nefrotoksisite sayılabilir. Pemetrekset, akciğer ve over kanserinde sık kullanılan folat antagonistlerindendir. Bu gruptaki diğer ajanlara örnek olarak pralatreksat ve raltitreksat verilebilir.

- Purin analogları

Doğal pürinlerin analogu olan merkaptopurin ve tiyoguanin, hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz enzimi aracılığıyla 6-tiyoguanozin monofosfat ve 6-tionisin monofosfata dönüştürülür. Bu bileşiklerin yolağa girmesiyle oluşan nükleotidler, pürin ve

dolayısıyla nükleik asit sentezini inhibe ederek antitümöral etki gösterir. Adenozin analogu olan fludarabin ve pürin analogu olan kladribin, kronik lenfosittik lösemi ve lenfomada etkilidir. Yaygın advers etkileri arasında kemik iliği supresyonu, anoreksia, bulantı ve kusma gösterilebilir (Giverhaug vd., 1999).

- Pirimidin analogları

Pirimidin nükleotidleri olan sitozin, urasil ve timinin yerini alarak DNA ve RNA sentezini inhibe eden bileşiklerdir. Bir ön ilaç olan kapesitabin vücutta 5-Fluorourasil'e dönüşerek etki gösterir. Kolon, rektum, meme, serviks, baş-boyun, mide ve gastroözofagiyal kanserler gibi çok sayıda kanserin tedavisinde kullanılır. Purin analoglarından daha toksik olan bu bileşiklerin (kapesitabin, 5-florourasil, trifluridin vb.) advers etkileri arasında kemik iliği supresyonu, alopesi, diyare, bulantı, kusma vb. bulunur (Brunton ve Knollmann, 2023).

- Sitidin analogları

2-deoksisitidinin bir analogu sitarabin, pirimidin bazının nükleozit bağı etrafında dönmesini engeller ve baz eşleşmesini inhibe eder. Akut myelositik lösemi ve akut lenfolastik lösemi tedavisinde yaygın şekilde kullanılır. 5-azasitidin ve desitabin ise DNA-sitozin metiltransferazı inhibe ederek antilösemik etki gösterir. Benzer şekilde etki gösteren gemesitabin, akciğer, pankreas, meme ve mesane kanserlerinde endikedir. Sitidin analoglarının advers etkileri arasında kemik iliği supresyonu, trombositopeni, gastrointestinal sistem semptomları sayılabilir (Brunton ve Knollmann, 2023).

c. Bitki Alkaloidleri ve Diğer Doğal Kaynaklı Ürünler

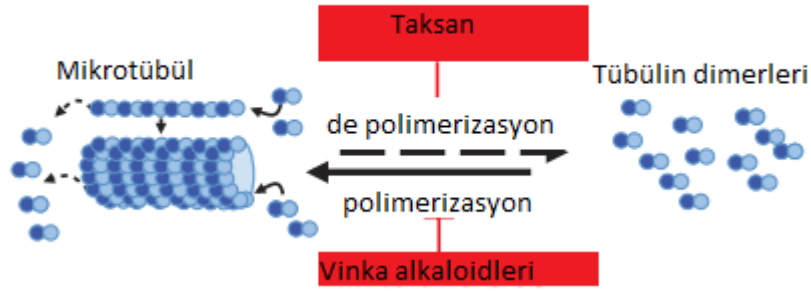
- Mikrotübül inhibitörleri
- Vinka alkaloidleri:

Cezayir menekşesi (*Vinca sp.*) türlerinden elde edilen ve hücre bölünmesinin mitotik fazında tübüline bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu inhibe eden bileşiklerdir. Vinkristin ve vinblastin doğal bileşikler olup akut lösemi, Hodgkin lenfoma, testis ve over kanserinde kullanılmaktadır. Vinorelbin ve vindesin ise sentetik türevlerdir. Vinorelbin, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve meme kanserinde endikedir. Vinka alkaloidlerinin nörotoksik

etkileri bulunmaktadır. Advers etkileri arasında nörolojik semptomlar, lökopeni, granülositopeni, bulantı ve kusma sayılabilir (Kingston, 2009).

- Taksanlar:

Porsuk ağacı (*Taxus brevifolia*) kabuğundan izole edilen ilk bileşik olan Paklitaksel ile yarı sentetik türevleri dosetaksel ve kabazitaksel, mitotik evrede beta tübülüne bağlanıp mikrotübüllerin polimerizasyonunu artırarak içcikleri stabilize eder. Hücreler metafaz evresini geçemez. Meme, prostat, akciğer, over, genitoüriner sistem, baş-boyun gibi birçok kanserin tedavisinde diğer rejimlerle kombine kullanılan ajanlardır. Advers etkileri arasında hipersensitivite reaksiyonları, nötropeni, nöropati, kemik iliği supresyonu vb. etkiler görülür (Nabholtz ve Gligorov, 2005).



Şekil 1.2. Mikrotübül inhibitörleri (Brunton ve Knollmann, 2023)

- Diğer

-Eribulin: *Halichondria okadai* adlı deniz süngerinden elde edilen bir poliyeter makrolid olan bileşik, beta tübülün üzerindeki vinka bölgesine bağlanarak mikrotübül inhibisyonuna yol açar. İlaça dirençli metastatik meme kanseri ve liposarkomda endikedir (Brunton ve Knollmann, 2023).

-Epotilonlar: Bir mikobakteri olan *Sorangium cellulosum* suşlarından izole edilen bir sitotoksik metabolittir. İksabepilon, meme kanseri tedavisinde kullanılır (Lee ve Swain, 2008)

- Topoizomeraz I inhibitörleri

Topoizomerazlar, DNA süper sarmalını oluşturan ve replikasyon, transkripsiyon ve onarım mekanizmasında etkili olan enzimlerdir. Camptotheca acuminata ağacından izole edilen kamptotesin bileşikleri, bölünme sırasında geçici olarak oluşan DNA-topoizomeraz I kompleksine bağlanır ve kompleksi stabilize eder. DNA’da tek sarmallı yapılar oluşur ve bölünme durur. İrinotekan ve topotekan bu grup ajanlardan olup kolorektal, küçük hücreli akciğer ve over kanserlerinde kullanılmaktadır. Başlıca görülen advers etkiler diyare, lökopeni, bulantı ve kusmadır (Pommier, 2013).

- Topoizomeraz II inhibitörleri

Podophyllum peltatum’dan izole edilen podofilotoksinin yarı sentetik türevleri olan etoposid ve teniposid, hücrede topoizomeraz II ile DNA kompleksi oluşturur ve DNA ipliğinin yeniden sarılmasını önleyerek antitümöral etki gösterir. Bölünmenin S ve G2 fazlarında hücreler bu ajanlara karşı duyarlıdır. Etoposid küçük hücreli akciğer kanseri, non-Hodgkin lenfoma, lösemi ve kaposi sarkomunda etkili bir ajandır. Lökopeni, bulantı ve kusma advers olaylar arasındadır (Pommier, 2013).

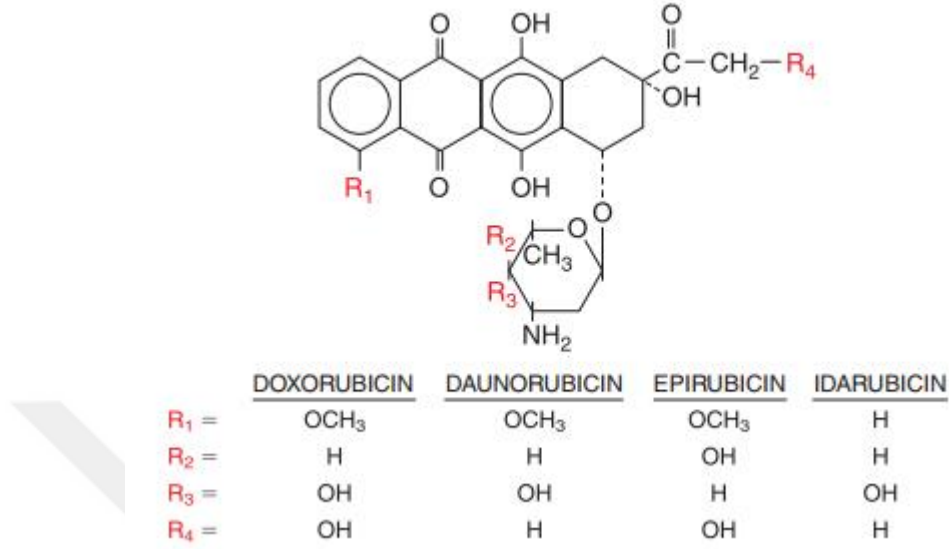
- Antitümör antibiyotikleri
- Aktinomisin türevleri:

Streptomyces türlerinden elde edilen kromopeptitlerdir. DNA ile kuvvetli bağlar oluşturarak RNA polimeraz ile transkripsiyonu bloke eder. Klinikte en sık kullanılan ajan olan aktinomisin D, diğer adıyla daktinomisin, çocukluk çağı sarkomlarında ve Wilms tümöründe endikedir. Advers etkiler arasında pansitopeni, bulantı, kusma ve anoreksia sayılabilir (Despommier ve Jackson, 1972).

- Antrasiklin türevleri:

Antrasiklin türevleri; doksorubisin ve daunorubisin gibi *Streptomyces* türlerinden izole edilen bileşikler ile bunlardan yarı sentezle elde edilen idarubisin, epirubisin vb. bileşiklerden oluşur. Serbest oksijen radikalleri oluşturarak DNA iplikçiklerini kırar ve DNA sentezini inhibe ederler. Aynı zamanda topoizomeraz-DNA kompleksi oluşturarak bölünmeyi durdururlar. Kaposi sarkomu, multipl myelom, lösemi, over ve meme kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde kullanımları bulunmaktadır. Bu ajanların serbest oksijen radikalleri oluşturmaları nedeniyle ilacın toplam dozuyla ilişkili olan ve irreversibl oluşabilen

kardiyomyopati görülebilmektedir. Kemik iliği supresyonu, stomatit, mukozit ve alopesi reversibl advers etkiler arasındadır (Swain vd., 1997).



Şekil 1.3. Antrasiklin türevleri (Brunton ve Knollmann, 2023)

- Diğer doğal kaynaklı ürünler
- Trabektedin analogları:

Ecteinascidin turbine'den izole edilen trabektedin, guanin alkilasyonu ile DNA sarmalını inhibe eden bir alkilleyici ajandır. Liposarkom ve leiomyosarkomda endikedir. Benzer yapıya sahip lurbinektedin ise küçük hücreli akciğer kanserinde kullanılmaya başlanmıştır. Hepatik enzimlerde artış ve yorgunluk başlıca advers etkiler arasındadır (Soares vd., 2011).

d. Diğer Sitotoksik Ajanlar

- Hidroksiüre

Ribonükleotidlerin deoksiribonükleotidlere dönüşümünü katalizleyen ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Lösemi, polisitemia vera ve radyoterapi ile birlikte baş boyun kanserlerinde kullanılmaktadır.

- Tretinoin

Retinoik asit reseptörleri alfa, beta ve gama ve retinoid X reseptörlerine bağlanarak ve bunları aktive ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Akut promyelositik lösemide endikedir.

- Arsenik trioksit

Arsenik trioksitin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. İnsan promyelositik lösemi hücrelerinde DNA parçalanması ve PML/RAR-alfa füzyon proteininin hasar görmesi sonucu hücrelerin apoptoza girmesine neden olduğu düşünülmektedir (Brunton ve Knollmann, 2023).

- Proteazom inhibitörleri

Ubikitin-proteazom yolu, hücre içi protein yıkımında rol oynayan bir yoldur. Proteazoma bağlı anormal proteoliz sonucu kontrolsüz hücre bölünmesi ile bazı maligniteler oluşabilmektedir. Bortezomib, carfilzomib ve iksazomib gibi bileşikler, 26S proteozomuna irreversibl bağlanarak bu yolağı inhibe eder. Hücre döngüsü G2 ve mitotik fazda durur. Bu ajanlar multipl myelom tedavisinde oldukça yaygın kullanılmaktadır (Gentile vd., 2015).

- Bleomisin

Streptomyces verticillus'un fermentasyon ürünü olan Bleomisin, metal iyonlarına bağlanarak oksijen varlığında metallere oksijen radikalleri üretir ve DNA hasarı oluşturur. Lenfoma ve testis kanserinde endikedir (Sausville vd., 1978).

- L- Asparaginaz

Asparaginaz, *Escherichia coli*'den elde edilen ve asparagin aminoasitini parçalayan bir enzimdir. Asparagin sentezi yetersiz tümör hücrelerini, dışarıdan alınması gereken asparaginden yoksun bırakarak hücre ölümüne neden olur. Lösemi ve lenfomada kullanılmaktadır.(Brunton ve Knollmann, 2023).

- Mitotan

Bir insektisit olan diklorodifeniltrikloroetan (DDT)'a yapı olarak benzeyen bu bileşiğin, normal hücreler ile malign adrenal hücreleri ayırt ettiği düşünülmektedir. Adrenokortikal kanserlerde endikedir. Adrenal kortekse zarar vermesi nedeniyle hastalara adrenokortikosteroid replasmanı yapılması gerekmektedir.

1.2.2.4.Hormon Tedavileri

Hormon duyarlı dokularda oluşan tümörlerin seyri, hormon agonistleri veya antagonistleri tarafından değiştirilebilir. Bu mekanizma aracılığıyla meme, prostat, over ve endometriyum gibi kanserlerde hormonal tedaviler etkin şekilde kullanılabilmektedir. Östrojen, progesteron ve androjen analogları, bu hormonların reseptör antagonistleri, steroid hormon sentez inhibitörleri, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları ve antagonistleri klinikte kullanımı olan farmakolojik gruplardır. Bu hormonların aktive ya da inhibe edilmesiyle gen ekspresyonu değişmekte, dolayısıyla tümör gelişimi ve kanserin yayılımı önlenmektedir. Glukokortikoidler ise solid tümörlerde diğer tedavilerin semptomlarını hafifletmek, hematolojik kanserlerde ise antiproliferatif etkileri nedeniyle kullanılmaktadır (Brunton ve Knollmann, 2023).

Tümör hücrelerinde östrojen reseptörü (ER+) ve progesteron reseptörlerinin (PR+) varlığı hormon reseptörü pozitif (HR+) olarak sınıflandırılır ve bu hormonlar aracılığıyla meme kanseri başta olmak üzere birçok kanser türünde tedavi yanıtı gözlenir. Yüksek doz östrojen, meme kanserinde uygulanan ilk tedavilerden biridir (Jordan, 2015) Benzer şekilde androjen hormonlarının prostat bezinin fonksiyonlarında etkili olduğu keşfedildikten sonra androjen deprivasyon tedavileri (ADT) ortaya çıkmıştır. Androjen reseptör (AR) antagonistleri ve androjen sentez inhibitörleri tedavideki diğer ajanlardır.

e. Glukokortikoidler

Glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak etki gösteren glukokortikoid hormon agonistleri, gen ekspresyonunda değişikliklere neden olur. Tümör hücrelerinde proliferasyonu baskılar ve apoptoza yol açar. Prednizolon gibi bu ajanlar, lenfatik hücrelerde mitoz inhibasyonu özellikleri nedeniyle kronik lenfositik lösemi, multipl myelom, Hodgkin ve non

Hodgkin lenfoma tedavisinde sitotoksik ajanlarla birlikte yaygın kullanımdadır (Brunton ve Knollmann, 2023).

f. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) ve Luteinleştirici Hormon (LHRH) Hedefli Hormonal Tedaviler

- GnRH Analogları:

Goserelin, buserelin, löprolid, triptorelin gibi gonadotropin salgılatıcı hormonun sentetik türevleri, ön hipofiz bezindeki GnRH reseptörüne bağlanır. Doğal GnRH'dan çok daha potent olan bu ajanlar, GnRH reseptörlerini down regüle ederek kadınlarda folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleştirici hormonun (LH) salınımını baskılar. Serum östrojen ve progesteron düzeyi düşer ve yumurtalıklarda olgunlaşma durur. GnRH analogları HR+ premenapozal meme kanserinin tedavisinde tamoksifen ve aromataz inhibitörleri ile birlikte kullanılır. Benzer şekilde erkeklerde de bu analogların uzun süreli uygulanması sonucu serum LH ve testosteron seviyeleri düşer. Androjen deprivasyon tedavileri (ADT) prostat kanserinin tedavisinde diğer ajanlarla birlikte kullanılmaktadır. Kadınlarda gözlenen advers etkiler arasında hipoöstrojenizm kaynaklı olarak vajinal kuruluk, amenore, osteoporoz, sıcak basması, seksüel disfonksiyon vb. sayılabilir (Burstein vd., 2016) Erkeklerde ise libido kaybı, iktidarsızlık, jinekomasti, yorgunluk, anemi, kilo alımı, osteoporoz ve kas kütlesi kaybı gözlenebilmektedir (Formenti vd., 2021).

- GnRH Antagonistleri:

Degarelix, setrorelix ve relugolix gibi GnRH antagonistleri, hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerini inhibe ederek LH ve FSH salınımını baskılar. Testosteron seviyelerinin baskılanması nedeniyle prostat kanserinin ilerleyişi önlenir. GnRH antagonistleri gibi androjen deprivasyon tedavileri, kardiyak QT uzamasına neden olur. Kan glukoz seviyelerinde ve karaciğer enzimlerinde artış, yorgunluk ve konstipasyon diğer advers etkiler arasındadır (Steinberg, 2009).

g. Östrojen Reseptörü Hedefli Tedaviler

- Östrojen antagonistleri
- Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM):

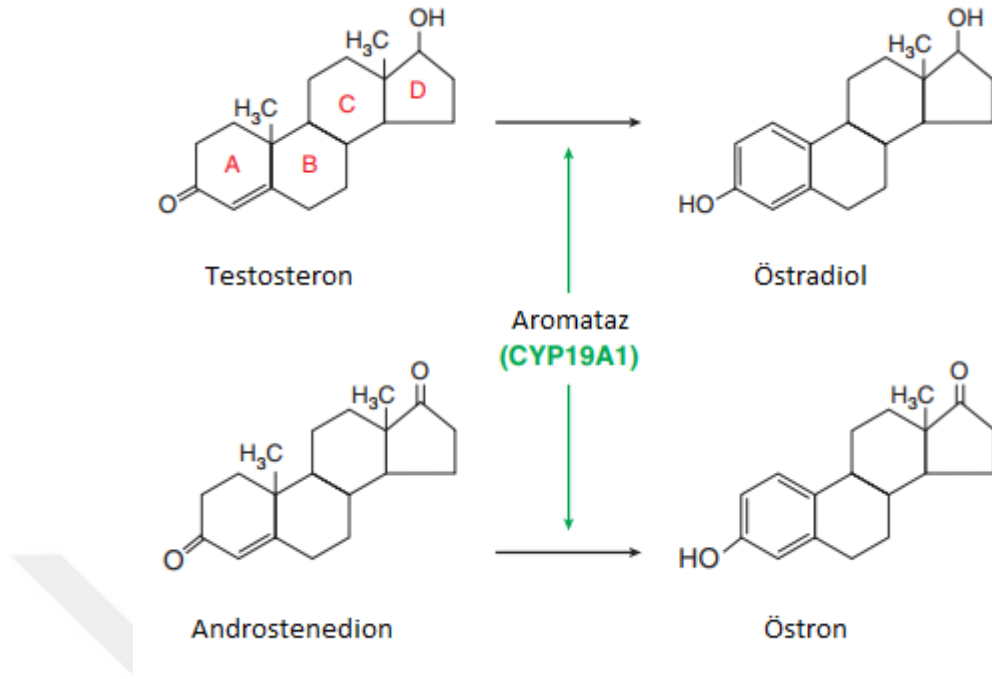
Dokuya spesifik olarak östrojen agonisti veya antagonisti gibi fonksiyon gösteren bileşiklerdir. Tamoksifen, raloksifen ve toremifen gibi bu bileşikler, östrojen reseptörlerine bağlanacak östrojenin kompetitif inhibitörüdür. Meme dokusunda antiöstrojenik etki göstererek tümör oluşumunu inhibe ederler ve adjuvan tedavide kullanılırlar. Seks hormonu bağlayıcı globulinde artışa neden olarak serbest östradiol miktarını azaltırlar. Bu değişiklikler, tümör büyümesini uyaran faktörlerin seviyelerini düşürür. SERM'ler ayrıca ER+ hücrelerde apoptoza neden olur. Yaygın advers etkiler arasında sıcak basması, vajinal kanama, menstrüal düzensizlikler, tromboembolik olaylar bulunur (Abderrahman ve Jordan, 2019).

- Selektif östrojen reseptör downregülatörleri:

Fulvestrant, kanser hücresindeki östrojen reseptörlerine yüksek afinite ile kompetitif ve reversibl olarak bağlanan ve anti-östrojen etkiler gösteren steroid yapılı bir ajandır. Reseptör downregülasyonu sonucu östrojen reseptörlere bağlanamaz ve östrojen reseptörleri fonksiyonunu yitirir. Tamoksifen dirençli ve ER+ meme kanserinde etkilidir. En çok gözlenen advers etkiler arasında asteni, bulantı, ağrı ve sıcak basması bulunur (Kabos ve Borges, 2010).

- Östrojen Seviyesi Azaltan İlaçlar
- Aromataz İnhibitörleri (AI):

Premenapozal kadınlarda östrojen kaynağı östradiol hormonudur. Postmenapozal dönemde ise androjenler (androstenedion ve testosteron; yağ, karaciğer, kas, beyin vb. periferik dokulardaki aromataz enzimi aracılığıyla östrojene dönüştürülür (Brunton ve Knollmann, 2023).



Şekil 1.4. Endojen aromataz substratları (Brunton ve Knollmann, 2023)

Östrojen sentezini engelledikleri için HR+ meme kanserinde kullanılmaktadırlar. 1. ve 2. kuşak aromataz inhibitörleri olan aminoglutetimid ve formestan advers etkileri nedeniyle kullanımdan kalkmış olsa da 3.kuşak aromataz inhibitörleri anastrozol, letrozol ve eksemestan; postmenapozal ER+ meme kanserinin standart tedavileri arasında bulunmaktadır. Başlıca advers etkileri arasında antiöstrojenik etkiye bağlı olarak vajinal kanama, iskemik serebrovasküler olaylar, sıcak basması, venöz tromboembolizm, vajinal kuruluk vb. bulunmaktadır (Bhatnagar, 2007).

h. Progesteron Reseptörü Hedefli Tedaviler

Endometriyum ve meme gibi dokulardaki progesteron reseptörlerine bağlanan progesteron ile antiproliferatif ve apoptotik etki görülür. Hormonal kontraseptif olarak kullanılan megestrol ve medroksiprogesteron asetat gibi bileşikler, yüksek konsantrasyonda endometriyum kanserinin tedavisinde kullanılır (Brunton ve Knollmann, 2023).

i. Androjen Reseptörü Hedefli Tedaviler

- Androjen Reseptör (AR) Antagonistleri

Bu grup ajanlar androjen reseptörlerine bağlanmada testosteron ve dihidrotestosteron gibi androjenlerle yarışarak reseptör inhibisyonu gösterir. Androjenlerin etkisinin bloke edilmesi nedeniyle prostat dokusunun büyümesini önlenerek antitümöral etki sağlanmış olur (Luo vd., 2018)

1.kuşak androjen antagonistleri bikalutamid, flutamid ve nilutamiddir. Bikalutamid, diğer 1.kuşak antagonistlere kıyasla düşük advers olay profili nedeniyle LHRH analogları ile birlikte metastatik prostat kanserinde halen kullanılan ajanlardandır. 2.kuşak AR antagonistleri enzalutamid, apalutamid ve darolutamiddir. 2.kuşak ajanlardan olan enzalutamidin AR afinitesi bikalutamidden yaklaşık 5-8 kat daha fazladır (Tran vd., 2009). Bu nedenle kastrasyona dirençli prostat kanserinde yaygın kullanılmaktadır. AR antagonistlerinin LH üretimi üzerine bir etkisi olmaması nedeniyle vücutta testosteron seviyesi etkilenmez. Bu nedenle hastalarda libido kaybı ve seksüel fonksiyon sorunları görülmez. Sık görülen advers olaylar arasında yorgunluk, sırt ağrısı ve konstipasyon sayılabilir (Schalken ve Fitzpatrick, 2016).

- Androjen Sentezini İnhibe Eden İlaçlar

Dolaşımdaki testosteron, kastrasyon seviyelerinde olsa bile tümör hücrelerindeki AR aktivitesi ile tümör büyümeye devam edebilmektedir. Tümör hücrelerindeki androjen sentezini baskılamak için kullanılan androjen sentez inhibitörleri, prostat kanserinin ilerleyişini durdurmada etkilidir. Abirateron, metastatik kastrasyon dirençli ve duyarlı prostat kanserinde etkili şekilde kullanılmaktadır. En yaygın advers etkiler arasında yorgunluk, artralji, hipertansiyon, bulantı ve hipokalemi bulunmaktadır (Ryan ve Cheng, 2013).

1.2.2.5.Hedefe Yönelik Tedaviler

Kanserin yayılım ve ilerleme mekanizmasının aydınlatılmasıyla birlikte onkojenik yolda rol oynayan molekül ve reseptörler keşfedilmektedir. Kanserli hücrelerin proliferasyonu ve progresyonunda rol oynayan reseptör ve proteinleri hedef alarak kanserin yayılımını önlemeyi sağlayan tedaviler hedefe yönelik tedavi olarak adlandırılmaktadır. Onkojenik yolları hedef alan tedaviler; hücre içine girip hücre içindeki ve dışındaki reseptörleri etkileyen küçük moleküller ile monoklonal antikorlar olarak ayrılmaktadır. Kanser hücresinin gelişiminde etkili olan sürücü (driver) hedeflerin inhibisyonu ile tümörün ilerleyişi durdurulmaya çalışılmaktadır. Kanser hücresinin kontrolsüz çoğalmasına neden olan büyüme

faktörü sinyalleri, tümör anjiogenezi, hücrelerin apoptozu ve kanserli hücrede var olan mutasyon ve hücrel değişikliklerin hedeflenmesi söz konusudur (Brunton ve Knollmann, 2023).

a. Küçük Molekül Hedefli Tedaviler

Reseptör Sinyal İnhibitörleri:

- Tirozin Kinaz Reseptör İnhibitörleri:

Tirozin kinaz, hücre farklılaşmasında ve büyümesinde etkili bir sinyal iletim yolağıdır. Tirozin kinaz sinyallerindeki anormal aktivite, hücrelerin malignite kazanmasında etkilidir. İlk protein kinaz aktivitesi, Hunter ve Sefton tarafından keşfedilmiştir (Hunter ve Sefton, 1980).

- İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör (EGFR/HER1) İnhibitörleri

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü, epitelyal hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasında rol oynayan bir tirozin kinaz reseptör ailesidir. Epitelyal kanserlerde EGFR'nin overekspresyonu ve mutasyonu ile tümörün ilerleyişi söz konusudur. En yaygın rastlanan EGFR ekson 19 ve 21 mutasyonları, EGFR kinazın yapısal aktivasyonuna neden olur. Erlotinib ve gefitinib gibi 1.kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), ilgili mutasyona sahip küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılmaktadır. Ciltte kızarıklık, kuruluk, tırnaklarda şekil bozuklukları gibi cilt reaksiyonları bu grup ilaçların yaygın advers etkileri arasında yer alırken diyare, yorgunluk ve bulantı diğer advers etkiler arasındadır (Raymond vd., 2000) 2. kuşak EGFR inhibitörlerinden afatinib, dakomitinib ve mobosertinib ise EGFR mutasyonunun çeşitli alt tiplerinde kullanılmak üzere küçük hücreli dışı akciğer kanserinde endikedir. Yaygın görülen advers etkileri arasında akneiform tipi dermatit ve diğer cilt reaksiyonları, diyare, tırnakta şekil bozuklukları bulunmaktadır. Osimertinib ise 3. kuşak EGFR inhibitörü olup EGFR ekson 19, ekson 21 ve T790M mutasyonlarının potens inhibitörü olarak küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Advers olay profili 1.ve 2.kuşak inhibitörlerle benzer olmakla birlikte daha ılımlıdır (Oxnard vd., 2016).

- İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2 Reseptör İnhibitörleri (HER2/Neu/ErbB2),

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2/Neu/ErbB2), HER ailesine üye bir reseptördür. HER2 inhibitörleri, kanserli hücre bölünmesinin ErbB tarafından yönetildiği tümörlerde ilgili reseptörü inhibe ederek onkojenik yolağı bloke eder. 17.kromozomdaki gen amplifikasyonu nedeniyle oluşan HER2 overekspresyonu, tüm meme kanseri olgularının yüzde 20 ila 30'unda bulunmakta ve agresif seyirli tümör oluşumuna neden olmaktadır. Bu grup ilaçlardan lapatinib, neratinib ve tukatinib; EGFR ve HER2 tirozin kinazları inhibe ederek HER2 (+) meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Yaygın görülen advers etkileri arasında akneiform tipi cilt reaksiyonları, diyare ve kramplar sayılabilir (Park vd., 2016).

- ALK ve ROS1 İnhibitörleri

Anaplastik lenfoma kinaz aktivasyonu (ALK), apoptozu inhibe edip hücre proliferasyonunu destekler. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin ALK (+) türlerinde ALK gen translokasyonları, onkojenik proteinlerin ekspresyonuna yol açarak tümörün ilerleyişine etki eder. ROS1, akciğer kanseri ve glioblastom gibi tümör hücrelerinde görülen ve kromozomal translokasyon ile oluşan bir onkoproteindir. Krizotinib, alektinib ve lorlatinib gibi ALK ve ROS 1 inhibitörleri, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin ilgili alt türlerinde endikedir. Gastrointestinal sistem toksisiteleri (bulantı, diyare, kusma, kabızlık vb.) ve uzamış QT, yaygın advers etkilerdendir (Katayama vd., 2015).

- NRTK/TRK Füzyon İnhibitörleri

Tropomiyozin reseptör kinaz (TRK), nörotrofik tirozin reseptör kinaz (NTRK) gen füzyonu tarafından kodlanan reseptör tirozin kinaz ailelerinden biridir. Kromozomal değişiklikler sonucu aktifleşen TRK, tümör hücrelerinde proliferasyona ve direnç yoluyla onkojenik driver (sürücü) olarak etki eder. TRK inhibitörlerinden larotreklinib ve entreklinib, başta küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere TRK gen füzyonu saptanan kanserlerde endikedir. Nörotoksik etkiler (kognitif bozukluklar gibi) ve hepatotoksikite, yaygın görülen advers etkilerdendir (Nokin vd., 2021).

Protein Kinaz İnhibitörleri:

- RAS İnhibitörleri:

RAS GTPazlar, hücre dışındaki sinyalleri transmembran reseptörler aracılığıyla hücre içindeki RAF kinazlara aktararak hücre büyümesi ve bölünmesini sağlar. RAS proteinindeki mutasyonlar, hücrelerin malign transformasyonunda etkilidir. HRAS ve KRAS, isimlerini Harvey ve Kirsten sıçan sarkomu virüslerinden almakta olup insan tümörlerinde keşfedilen ilk onkogenlerdir. KRAS, en fazla mutasyona uğramış onkogenlerden biridir. Pankreatik adenokarsinomların %95'inde, kolorektal adenokarsinomların %50'sinde ve akciğer adenokarsinomlarının %32'sinde görülmektedir (Rosen, 2021). Sotorasib, KRAS G12C mutasyonunu hedef alan bir RAS inhibitörüdür. Bu mutasyonu bulunduran akciğer, kolorektal ve diğer kanserlerde kullanılmaktadır. Diyare, bulantı ve hepatotoksisite advers etkiler arasındadır (Skoulidis vd., 2021).

- RAF Kinaz İnhibitörleri:

BRAF; hücre döngüsü ilerlemesi, hücre çoğalması ve apoptozun durdurulmasında rol oynayan bir yol olan RAS/RAF/MEK/ERK veya mutajen aktive protein kinaz (MAPK) yolağının aktivasyonunda görevli bir serin/treonin protein kinazdır. BRAF mutasyonları, bu kinaz yolağının aktivasyonunu sağlar. Melanomların yüzde 55'inde glutamik asit (V600E) ve lizin (V600K) değişiminden kaynaklı mutasyon mevcuttur (Millet vd., 2017). Dabrafenib, vemurafenib ve enkorafenib; BRAF V600E, V600K gibi spesifik mutasyon taşıyan melanom, kolorektal ve akciğer kanserinde yaygın kullanımda olan BRAF kinaz yolağının küçük molekülü inhibitörleridir. Yaygın advers etkileri arasında kütanöz cilt reaksiyonlarında görülmektedir. Kütanöz skuamöz cilt kanseri riskinde artışa neden oldukları bilinmektedir. Diğer advers etkiler arasında yorgunluk, artralji ve bulantı bulunur (Flaherty vd., 2012).

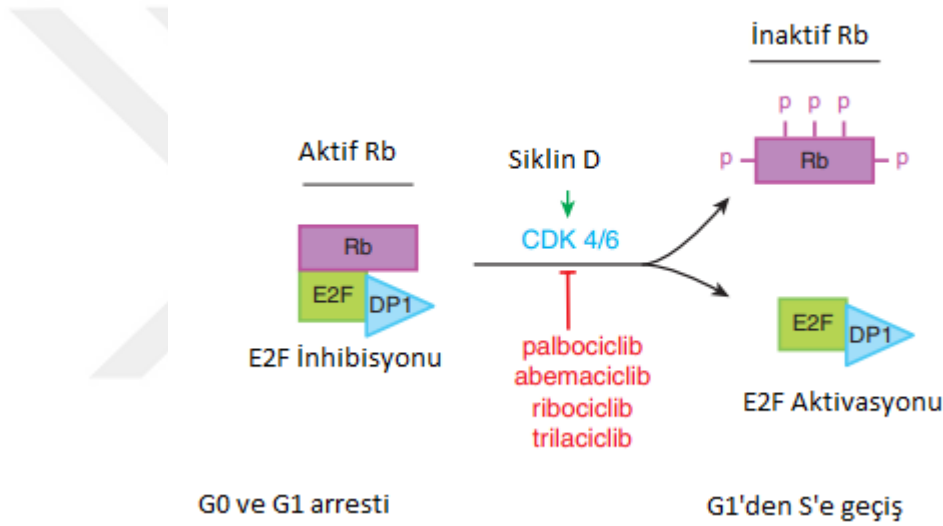
- MEK İnhibitörleri:

Kanserde sıklıkla aktive olan ve hücrenin farklılaşmasını ve büyümesini kontrol eden RAS-RAF-MEK-ERK yolağının bir parçası olan MEK'lerin (mitojenle aktive edilen hücre dışı sinyalle düzenlenen protein kinazlar) inhibisyonuyla, antitümöral etki sağlanmış olur. MAPK yolağının RAF ve MEK inhibitörleri tarafından ikili inhibisyonunun sağlanması ile kanser tedavisinde terapötik etkinlik artmaktadır (Ho vd., 2014). Bu nedenle trametinib, binimetinib, kobimetinib ve selumetinib gibi MEK inhibitörleri; BRAF inhibitörleriyle kombine kullanılmaktadır. Melanom, akciğer ve kolorektal kanserlerde dabrafenib ile birlikte kullanılan trametinibin en sık görülen advers etkisi kütanöz kızarıklık ve akneiform dermatit gibi cilt

reaksiyonlarıdır. Melanomda vemurafenib ile kombine kullanımda olan kobimetinib ise fotosensitivite reaksiyonları ve hemorajik olaylara neden olabilmektedir (Flaherty vd., 2012).

- CDK İnhibitörleri:

Siklin bağımlı kinazlar (CDK), hücre döngüsünün G0/G1 fazlarından S fazına geçişini kontrol eden serin/treonin protein kinaz ailesidir. Siklin D'nin CDK4/6 ile etkileşimi sonucu malign hücreler G0/G1 fazından S fazına geçer. CDK4/6'nın inhibisyonu ile hücreler G1 fazında durdurulur, böylece antitümöral etkinlik sağlanır (Rader vd., 2013).



Şekil 1.5. CDK 4/6 İnhibitörleri: Retinoblastoma proteini, siklin bağımlı kinazlar ve hücre döngüsü ilerlemesinin düzenlenmesi (Brunton ve Knollmann, 2023)

İlk kullanıma giren CDK4/6 inhibitörü palbosiklib, HR (+), HER2 (-) meme kanserinin tedavisinde endike olup yaygın gözlenen advers etkileri arasında nötropeni, lökopeni ve anemi bulunmaktadır. Aynı endikasyona sahip ribosiklib ve abemasiklib ise benzer advers etkilere sahiptir. QT zamanında uzamaya neden olan ribosiklibin aksine palbosiklib böyle bir advers etkiye yol açmamaktadır (O'Leary vd., 2016).

- Multikinaz İnhibitörleri:

Küçük moleküllü protein kinaz inhibitörleri genellikle hedef reseptörlerin ATP bağlama bölgesi ile etkileşime girerek etki göstermektedir. Multikinaz inhibitörleri, reseptörde

bağlanılan bölgenin kimyasal yapısının benzerliğine göre birden fazla reseptör tirozin kinazı inhibe eder. Kabozantinib, VEGFR-1, -2-3, KIT, RET, MET gibi hücrel fonksiyonları kontrol eden çeşitli tirozin kinazları inhibe ederek antitümöral etki gösterir ve renal hücreli karsinomda kullanılır. Diyare, bulantı, yorgunluk ve hipertansiyon tedavinin yaygın advers etkileri arasındadır (Choueiri vd., 2015). Vandetanib ise tiroid kanserinin tedavisinde kullanılan VEGFR, EGFR/HER ve RET inhibitörü olup diyare, citte döküntüler, akneiform dermatit ve hipertansiyon gibi advers etkilere neden olur (Ton vd., 2013).

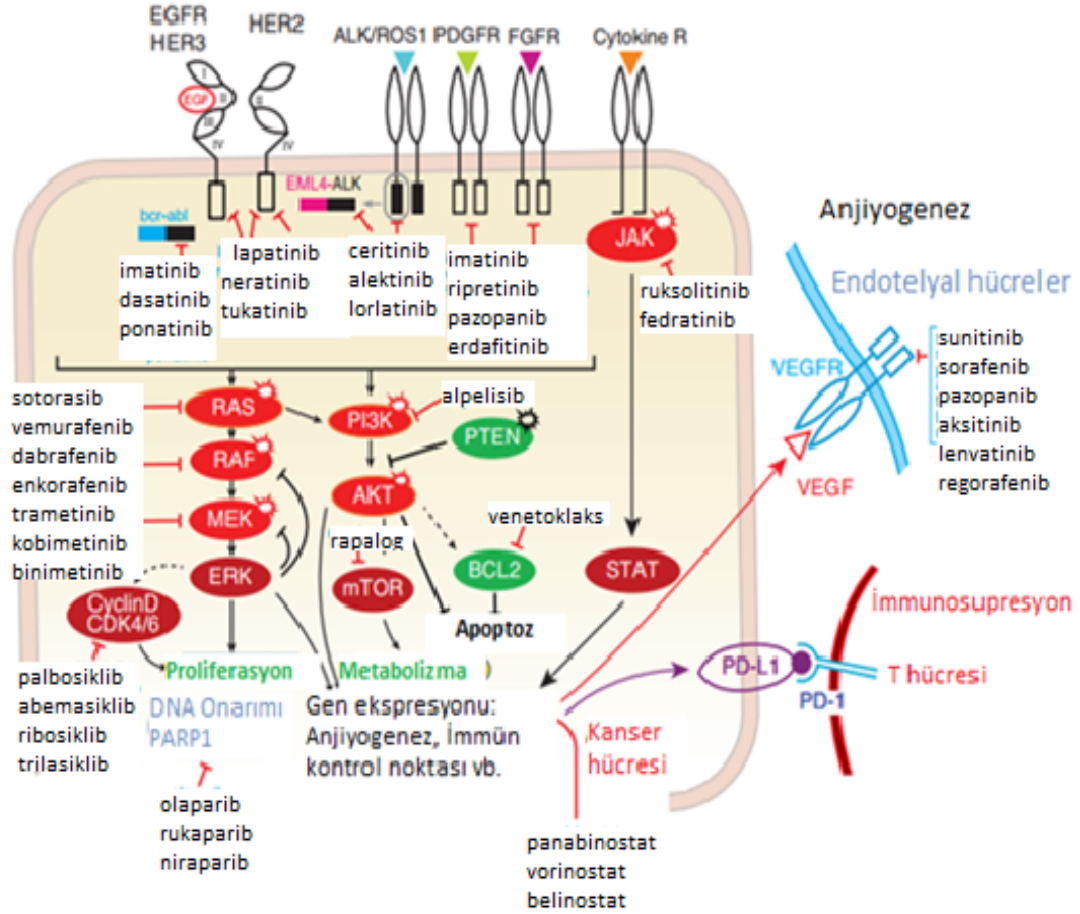
Tümör Anjiogeneze İnhibitörleri

Tümör hücrelerinin etraflarındaki kan damarları, tümörün büyümesine ve metastaz yapma yeteneği kazanmasına yol açar. Anjiogenezi sağlayan anjiogenik faktörler, tümör hücreleri tarafından overeksprese edilir. Solid tümörlerin büyümesinin anjiyogeneze bağlı olduğu ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve transforme edici büyüme faktörleri (TGF) gibi anjiogenik faktörlerin blokajının kanser tedavisinde etkili olacağı, 1971’de Folkman hipotezinde ortaya konmuştur (Folkman, 1971). VEGF’in vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörüne (VEGFR) bağlanmasıyla mitotik ve antiapoptik yollar aktive olur (Nagy vd., 2007). VEGFR’nin tirozin kinaz aktivasyonunu inhibe eden ilaçlar küçük molekül antianjiyogenik ajanlar olabildiği gibi monoklonal antikorlar da aynı etki mekanizmasına sahip yaygın kullanılan ajanlardır.

- Antianjiyogenik Küçük Molekül Kinaz İnhibitörleri

Çok sayıda tirozin kinaz reseptörünü inhibe eden bu ajanlar tümör büyümesi, patolojik anjiyogeneze ve metastatik yolda etki göstererek kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Sunitinib, VEGFR2 ve KIT gibi kinazları hedef alarak renal hücreli karsinom, nöroendokrin ve gastrointestinal tümörlerde etkili olan küçük molekül kinaz inhibitörüdür. Sunitinibin yaygın advers etkileri hipertansiyon, kanama, tromboembolik olaylar ve intestinal perforasyon gibi endotelyal hücre boyutunda görülmektedir. Sorafenib; tiroid, renal ve hepatoselüler kanserlerde yaygın kullanılan antianjiyogenik ajanlardan olup advers etki profili diğer ajanlarla benzerdir. VEGFR 1-2 ve 3 inhibisyonu ile patolojik anjiogeneze üzerine etkili olan aksitinib ise renal hücreli karsinomda kullanılmaktadır. Lenvatinib, VEGFR, FGFR, KIT ve RET gibi çok sayıda kinazı inhibe ederek antitümöral etki göstermektedir. Tiroid kanseri, renal hücreli karsinom, hepatoselüler kanser ve immün kontrol noktası inhibitörleri ile birlikte endometriyum kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Regorafenib ise hepatoselüler ve

kolorektal kanserlerde endikedir. Advers etki profilleri diğer ajanlarla benzerdir (Wu vd., 2015).



Şekil 1.6. Kanser hücresi sinyal yolları ve ilaç hedefleri (Brunton ve Knollmann, 2023)

Poli-ADP-Riboz Polimeraz (PARP) İnhibitörleri:

PARP'lar, DNA transkripsiyonu ve onarımı gibi temel hücresel işlevlerde görev alan enzimlerdir. PARP'lar tek ve çift iplikçik kırıkları gibi DNA hasarlarını tanır ve onarır. BRCA genleri ise DNA hasarının onarılmasında ve hücre bölünmesinde rol oynayan tümör baskılayıcı genlerdir. BRCA mutasyonuna sahip tümör hücrelerinde PARP inhibisyonunu sağlayan ilaçlar ile apoptotik yolak aktive edilmektedir (Bochum vd., 2018). PARP1 ve PARP2'nin selektif ve potens inhibitörü olan olaparib; meme, pankreas ve prostat kanseri olmak üzere BRCA mutant kanserlerde kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlarda gözlenen önemli advers etkilerden biri, myelodisplastik sendrom ve akut lösemi riskinde artış olmasıdır. Bu nedenle hastalar, hematolojik toksisite açısından dikkatle izlenmelidir. Pnömoni, teratojenite,

tromboembolizm, bulantı ve iştah kaybı diğer advers etkilerdendir. Rukaparib, niraparip ve talazoparib diğer PARP inhibitörleri olup over, prostat ve meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Bu ajanların advers etki profili olaparib ile benzerdir (Slade, 2020).

b. Monoklonal Antikorlar ve İmmunoterapiler

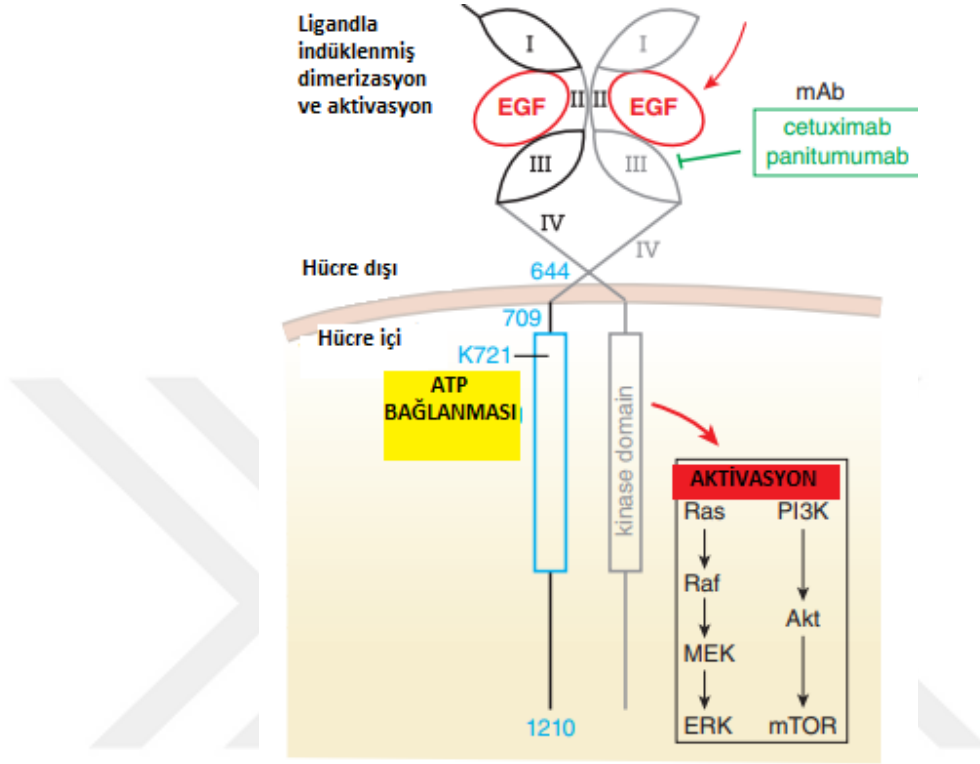
Hedefe yönelik tedavilerde hedef moleküller; kanser hücrelerinde var olan mutasyonlar, reseptörler, tümör anjiyogenezi ve tümörün vücudun immün sistemine yakalanmamak için geliştirdiği mekanizmalar olabilmektedir. Hedefe yönelik tedaviler başlığı altında daha önce küçük molekül hedefli tedavilerden bahsetmiştik. Büyük moleküllü tedaviler ise monoklonal antikorlar ve immunoterapiler olarak ayrılabilir. Monoklonal antikorlar, malign hücre üzerindeki bir antijene bağlanarak onkojenik yolağı inhibe eden veya malign hücrenin immün sistem tarafından yok edilmesini sağlayan immunoglobulinlerdir. İmmunoterapi ise sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4), programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1)' i hedef alarak tümör hücrelerine karşı immün sistemi aktive etmeyi hedefleyen tedavi yöntemidir. 2018 yılı itibariyle kanser hastalarının %43,6'sının, bu tedaviler için uygunluğu saptanmıştır (Haslam vd., 2020). Yeni ajanların geliştirmesi ve farklı endikasyonlarda olumlu sonuçlanan klinik çalışmalarla birlikte bu sayı günümüzde giderek artmaktadır.

Büyüme Faktörü Reseptörü İnhibitörleri

- EGFR İnhibitörleri

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), epitel hücrelerinin büyümesi ve farklılaşması için gerekli olan ve epitelyal dokularda eksprese edilen bir reseptördür. Baş ve boyun, kolon ve rektum kanserleri gibi epitelyal kanserlerde EGFR'nin aşırı ekspresyonu sıklıkla gözlenmektedir. Monoklonal antikorlar, EGFR'nin hücre dışındaki bölgesine bağlanarak sinyali inhibe eder ve immün yanıt oluşturur. EGFR inhibisyonu hücre döngüsü ilerlemesini ve tümör invazyonunu duraklatır (Snyder vd., 2005) Setuksimab, hem normal hücrelerde hem de tümör hücrelerinde EGFR'ye bağlanarak kompetitif inhibisyon gerçekleştiren ve kolon ile baş-boyun kanserlerinde kullanılan IgG1 benzeri monoklonal antikordur (Wong, 2005). EGFR inhibitörü monoklonal antikorların advers etkileri EGFR protein tirozin kinaz inhibitörleri ile benzerdir. Akneiform dermatit, tırnakta şekil bozuklukları, baş ağrısı ve diyare yaygın advers etkiler arasındadır. IgG2 benzeri bir

monoklonal antikor olan panitumumab ise EGFR ekspresyonu olan kolorektal kanserde endikedir. Setuksimaba benzer şekilde hastaların %90'ında dermatolojik toksisiteler raporlanmıştır.



Şekil 1.7. Antikor hedefleme ve EGFR (HER1) alanları (Brunton ve Knollmann, 2023)

- HER2/Neu İnhibitörleri

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ; hücre dışı ligand bağlayıcı alan, transmembran bölge ve hücre içi tirozin kinaz alanından oluşur. HER2'nin aşırı ekspresyonu, hücre içi tirozin kinazı ve onkogenik yolağı aktive ederek anormal hücre proliferasyonuna neden olur. Tüm meme kanserlerinin %20-30'unda bulunan HER2 overekspresyonu, 17.kromozomdaki amplifikasyon nedeniyle gelişir. Bu tip tümörler daha agresif seyirli ve hormonal tedaviye yanıtızdır. İnsan IgG1 benzeri monoklonal antikor olan Trastuzumab, HER2'nin hücre dışı bölgesine bağlanarak HER2 aracılı sinyalleri inhibe eder (Albanell vd., 2003). Meme kanseri ve gastrik kanser gibi HER2 aşırı ekspresyonunun görüldüğü çeşitli kanserlerde kullanılan bu ajanın advers etkileri arasında diğer monoklonal antikorların infüzyonunda da görülen ateş, kızarıklık, döküntüler, bulantı ve dispne bulunmaktadır. Trastuzumabın önemli toksisitelerinde biri olan kardiyotoksositeye bağlı kalp yetmezliği nedeniyle hastalar, tedavi öncesinde elektrokardiyogram ve kardiyak ejeksiyon fraksiyonu ölçümlerine tabi tutulmalıdır. Trastuzumab ile aynı etki mekanizmasına sahip Pertuzumab, meme kanserinin tedavisinde sıklıkla trastuzumab ile birlikte ikili HER2 blokajında kullanılmaktadır. Pertuzumab ve trastuzumab'ın kombine kullanımında kardiyak toksisite gözlenmez (Swain vd., 2015).

Tümör Anjiyogenez İnhibitörleri

- VEGF İnhibitörleri

Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF), anjiyogenez ve tümör büyümesinde önemli bir rol oynadığına daha önceki ilgili bölümde değinmiştik. VEGF'in VEGFR'e bağlanmasıyla hücre içi tirozin kinaz aktivitesi başlar ve antiapoptotik sinyal yolları aktive olur. VEGF hedefli monoklonal antikorlar, VEGF'in reseptörle etkileşimine engel olarak antianjiyojenik etki gösterir (Nagy vd., 2007). Bevasizumab, IgG1 benzeri monoklonal antikor olup VEGF'e bağlanarak endotelial hücrelerdeki reseptörlerle etkileşimine önler. Vasküler permeabilite ve anjiogenezi inhibe eder. Küçük hücreli dışı akciğer, over, endometriyum, kolon ve renal kanserlerde çoğunlukla kemoterapiyle kombine olarak endikedir. Bevacizumab'ın advers etkileri arasında hipertansiyon, gastrointestinal perforasyon, tromboembolik olaylar ve kanama bulunmaktadır. Bu nedenle hemoptizi, beyin metastazı veya kanama öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Ramusirumab VEGFR2'ye bağlanarak etki

gösteren IgG1 benzeri bir monoklonal antikordur. Kolorektal, mide ve renal kanserlerde kullanılmaktadır. Advers etki profili bevasizumab ile benzerdir.

İmmün Sistem Aktivatörleri

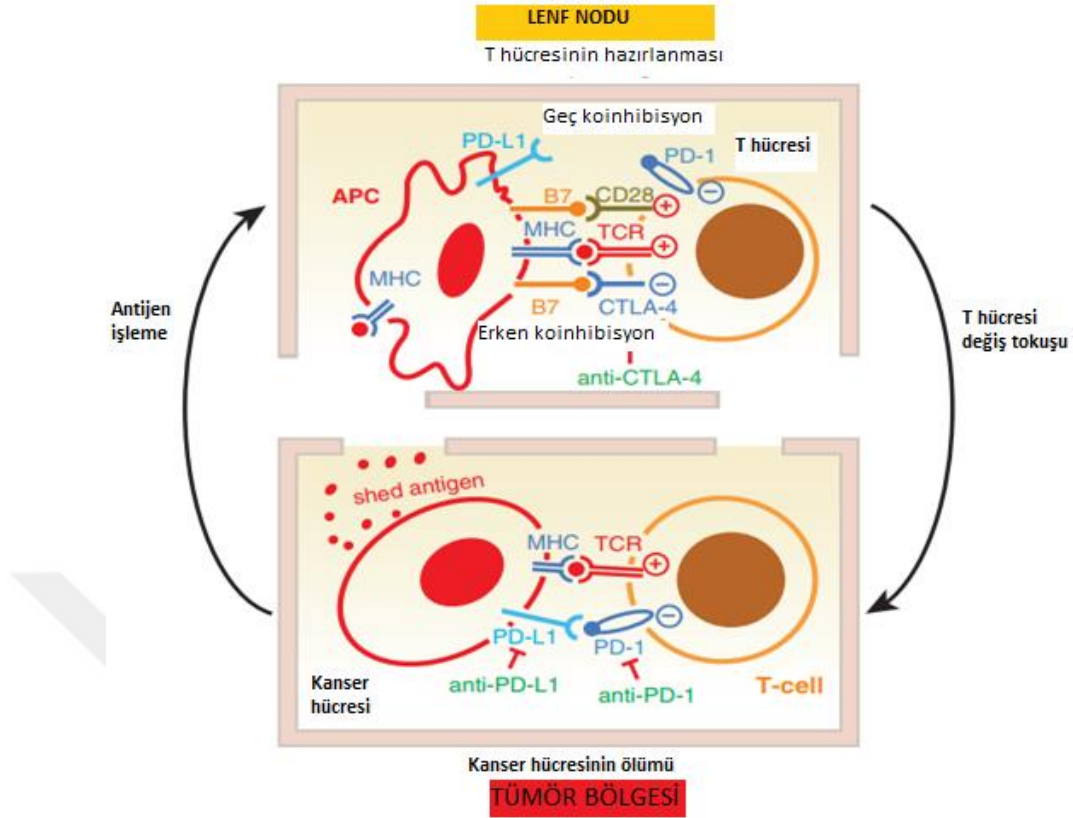
İmmün sistem elemanlarından olan T hücreleri, vücuttaki yabancı organizmaları tanıyıp lenfokin salgılayarak immün sistemi harekete geçiren ve yabancı organizmayı yok etmeyi sağlayan bir lenfositir. T hücresi aktivasyonunu baskılayan inhibitör noktaları yani immün kontrol noktalarını düzenleyerek immün sistemi tekrar aktive etmek antikanser etkinlik sağlamaktadır (Hirata ve Sahai, 2017).

- İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

İmmün kontrol noktalarının bloke edilmesiyle aktifleşen T hücreleri, bu hücreler tarafından tanınan antijenleri eksprese eden kanser hücrelerini yok ederek etki gösterir. Örneğin, bir immün kontrol noktası inhibitörü olan ipilimumab metastatik malign melanom hastalarında uzun süreli tedavi sağlayarak başarılı olmuştur (Delyon vd., 2013).

- CTLA-4 İnhibitörleri

Sitotoksik T-lenfosit antijeni-4 (CTLA-4), aktive CD4 ve CD8 T hücreleri tarafından salınan ve B7 protein ligandlarına bağlanmak için CD28 ile yarışan T hücresi yüzey antijendir. CTLA-4, T hücrelerinin erken aktivasyonunu kontrol ederek immün cevabın zayıflamasına neden olur (Gibney vd., 2016). Bu nedenle CTLA-4 blokajı, sitotoksik T hücresi aktivasyonunu artırır ve immün supresyonu inhibe ederek anti-tümöral aktivite gösterir (Şimşek vd., 2019). Ipilimumab, CTLA-4'ü bağlayarak tümöre karşı T-hücresi aracılı immün yanıtların engellenmesini önleyen bir insan IgG1 benzeri monoklonal antikordur. Malign melanom, kolorektal kanser, akciğer kanseri ve mezotelyoma gibi çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi sırasında pruritus, döküntüler ve vitiligo gibi cilt reaksiyonları, tiroid işlev bozuklukları ve immün ilişkili hepatit gibi immün sistem toksisiteleri gözlenmektedir (Dougan vd., 2021). Tramelimumab ise bu grup ajanlardan klinik çalışmaları halen devam eden insan IgG2 monoklonal antikordur.



Şekil 1.8. İmmün kontrol noktası hedefleri (Brunton ve Knollmann, 2023)

- PD-1 İnhibitörleri

PD-1 (Programlanmış hücre ölümü-1) aktive edilmiş monositler, B hücreleri ve T hücreleri gibi immün sistem hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen ana immün kontrol noktası reseptörüdür. PD-1'in PD-L1 (Programlanmış hücre ölümü ligandı-1) ve PD-L2 (Programlanmış hücre ölümü ligandı-2) olmak üzere 2 ligandı bulunur. Tümör antijenlerini tanıyıp aktifleşen T hücreleri PD-1'i düzenler ve interferon gama salgırlar. İnterferon gamaya cevap olarak tümör ve immün hücreleri PD-L1 eksprese eder. PDL1 daha sonra PD-1'i bağlayarak T hücrelerini baskılar. PD-1 ve PD-L1 etkileşiminin antikorlarla blokajı, kanser hücrelerine immün sistem yanıtını artırmaktadır (Taube vd., 2018) Nivolumab, PD-1 ve ligandı arasındaki etkileşimi bloke eden insan IgG4 benzeri monoklonal antikordur. Malign melanom, akciğer kanseri, renal hücreli kanser, baş boyun kanserleri, kolorektal kanser, özofagus kanseri, hepatoselüler kanser gibi çok sayıda kanserin erken evre ve metastatik aşamadaki tedavisinde yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Cilt döküntüsü, yorgunluk, pnömoni, kas iskelet ağrısı, iştah kaybı vb. etkiler yaygın advers etkiler arasındadır. Bu grup ajanlarda immün ilişkili advers olaylar, CTLA-4 inhibitörlerine göre daha az sıklıkla

gözlennmektedir (Dougan vd., 2021). Benzer etki mekanizmasına sahip PD-1 inhibitörü olan pembrolizumab, IgG4 benzeri monoklonal antikordur. Akciğer ve meme kanseri, ürotelyal, kolorektal ve renal kanserler gibi 20’den fazla kanser türünde endikedir. Pembrolizumab’ın yaygın advers etkileri arasında yorgunluk, öksürük, bulantı, cilt reaksiyonları, konstipasyon ve artralji görülmektedir. Pnömoni, kolit ve hepatit gibi immün sistem ilişkili olaylar ciddi advers etkilerdendir (Dougan vd., 2021). Cemiplimab ise bazal hücreli ve kütanöz skuamöz karsinomlarda kullanılmaktadır.

- PD-L1 Antagonistleri

PD-L1, birçok kanser türünde tümör hücrelerini eksprese ettiği PD-1 ligandıdır. Daha önce ilgili bölümde ifade edildiği gibi tümöre giren sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonunu baskılamaktadır. PD-L1 antagonistleri ise, bu baskılamayı bloke ederek etkili bir antitümör yanıt oluşturur (Taube vd., 2018) Atezolizumab; küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri, ürotelyal kanser, üçlü negatif meme kanseri ve hepatoselüler kanser gibi kanserlerin tedavisinde kullanılan insanlaştırılmış IgG1 monoklonal antikorudur. Yaygın advers etkileri arasında yorgunluk, iştah kaybı, öksürük, bulantı, cilt reaksiyonları, konstipasyon ve artralji bulunmaktadır. İmmün sistem ilişkili toksisitelere bağlı ciddi advers olaylar arasında hepatit, kolit, pankreatit, diyabet ve Guillain-Barré sendromu sayılabilir (Dougan vd., 2021). Diğer bir PD-L1 antagonisti olan durvalumab ürotelyal ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılmaktadır. Avelumab ise ürotelyal ve renal kanserlerde endikedir.

CTLA-4 ve PD-1 inhibitörlerinin farklı immün kontrol noktalarını hedeflemeleri nedeniyle bu ajanların kombine kullanımı, tek ajan kullanıma kıyasla antikanser etkinliği artırmaktadır (Curran vd., 2010)

Antikor-İlaç Konjugatları

Konvansiyonel sitotoksik ajanların hedefe yönelik ajanlara bağlanarak tek bir konjuge molekül halinde sistemik uygulanması, kanserde terapötik etkinliği artırmaktadır. Antikor-ilaç konjugatı olarak adlandırılan bu moleküller aynı zamanda tümör mikroçevresini de etkiler. Bu ajanlardan biri olan ado-trastuzumab emtansine, HER2 hedefli trastuzumab ile maytansinden türetilen bir antimikrotübül ajan olan DM1’in konjugatıdır. HER2 (+) meme kanserinde yaygın kullanılmakta olan bu ajanın, kardiyak disfonksiyon ve hepatotoksisite gibi advers etkileri bulunmaktadır. Fam-trastuzumab deruxtecan ise benzer şekilde meme ve

gastrik kanserin tedavisinde kullanılan ve trastuzumab ile kamptotesin türevi sitotoksik ajan olan deruxtecan'ın konjugatıdır. Kardiyotoksisite ve pnömoni ciddi advers etkileri arasındadır. Sakituzumab govitekan, enfortumab vedotin ve brentuximab vedotin ise kanser tedavisinde kullanılan diğer antikör-ilaç konjugatlarına örnek olarak verilebilir.

Kanser Aşıları

Kanser neoantijenlerini kodlayan veya her hastanın neoantijen bileşimine göre uyarlanmış mRNA bazlı aşılar ve bunların immün kontrol noktası inhibitörleriyle kombine kullanımı, kanser tedavisinde umut vaat eden araştırma konularındandır (Şahin ve Türeci, 2018). T-VEC (*talimogene laherparepvec*), tümörde çoğalan ve belli proteinleri eksprese eden bir onkolitik herpes virüsü olup kütanöz melanomda ruhsatlandırılmıştır. Advers etkileri arasında enjeksiyon bölgesinde ağrı ve grip benzeri semptomlar bulunmaktadır (Sahin vd., 2020).

1.3. Farmakovijilans Sistemi ve Advers İlaç Reaksiyonları

1.3.1. Tanımlamalar

Beşerî Tıbbi Ürün/Ürün

Hastalığı tedavi etmek ve/veya önlemek, bir teşhis yapmak veya bir fizyolojik fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla, insana uygulanan doğal ve/veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonudur.(Resmî Gazete, 2005).

Advers etki

Bir beşerî tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etkiyi tanımlamaktadır. (İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, 2014)

Advers olay (AO), Advers deneyim

İlaç uygulanan bir hastada veya klinik çalışma gönüllüsünde ortaya çıkan istenmeyen ve söz konusu tedavi ile arasında mutlaka bir nedensellik ilişkisi bulunmayan tıbbi olaydır. (İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, 2014)

Advers reaksiyon, Advers ilaç reaksiyonu (AİR), Şüpheli advers (ilaç) reaksiyon, Advers etki, İstenmeyen etki

Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevaptır. (İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, 2014)

Ciddi advers reaksiyon

Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede yatma süresinin uzamasına, kalıcı veya önemli bir sakatlığa veya maluliyete, doğumsal anomaliye veya kusura neden olan advers reaksiyonlardır. (İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, 2014)

Beklenmeyen advers reaksiyon

İlaca ait kısa ürün bilgileri ile nitelik, şiddet veya sonlanım açısından uyumlu olmayan advers reaksiyondur. (İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, 2014)

Sağlık mesleği mensubu

Hekim, eczacı, diş hekimi veya hemşirelerdir (Resmî Gazete, 2005).

Bireysel olgu güvenlilik raporu (BOGR), Advers (ilaç) reaksiyon raporu

Tek bir hastada belli bir zaman noktasında belli bir ilaca karşı gelişen bir veya birden fazla şüpheli advers reaksiyonu bildirirken kullanılan belirli format ve içeriğe sahip raporu ifade eder. (İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, 2014)

Farmakovijilans

Advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen faaliyetler ve bilimsel çalışmalardır. (İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, 2014)

Farmakovijilans sistemi

Ruhsat sahipleri ve başvuru sahipleri, Kurum ve diğer kuruluşlar tarafından İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik'te belirtilen görev ve sorumlulukların yerine getirilmesi için kullanılan ve ilaçların güvenliğini izleyerek yarar/risk dengesinde olabilecek tüm değişiklikleri tespit etmek üzere tasarlanmış olan sistemdir. (İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, 2014)

Sinyal

Gözlemler ve deneyler de dâhil olmak üzere bir veya birden fazla kaynaktan alınan, bir müdahale ile bir veya birden fazla olay arasında olumlu ya da olumsuz olası yeni bir nedensellik ilişkisi bulunduğunu ya da bilinen bir nedensellik ilişkisinin yeni bir boyut kazandığını düşündüren ve doğrulayıcı işlem gerektiren bilgilerdir. (İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, 2014)

Spontan bildirim, Spontan rapor

Bir sağlık mesleği mensubu ya da tüketici tarafından Kuruma ya da ruhsat sahibine özellikle talep edilmeden iletilen, bir veya birden fazla ilaç verilen bir hastada oluşan bir veya birden fazla advers reaksiyonun tarif edildiği ve bir çalışmadan ya da organize veri toplama programından kaynaklanmayan bilgilerdir. (İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, 2014)

TÜFAM

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde kurulmuş olan Türkiye Farmakovijilans Merkezi'dir. (İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmelik 2014)

ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

Uluslararası Harmonizasyon Topluluğu. İlaç ruhsatlandırma sürecindeki regülasyonların harmonizasyonunu sağlamak üzere idari otoritelerin ve ilaç endüstrisinden üyelerin yer aldığı bir yapılanmadır (Brown, vd., 1999).

MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities)

ICH himayesi altında teşhis, semptom ve bulguları, advers ilaç reaksiyonlarını ve terapötik endikasyonları, araştırmaların adlarını ve nitel sonuçlarını, cerrahi ve tıbbi prosedürleri tanımlayan tıbbi terimleri içeren bir sözlüktür (Brown, vd., 1999).

WHO-ART (WHO Advers Reaction Terminology)

Advers ilaç reaksiyonlarını raporlarken kullanılan tıbbi terimlerin kodlanmasını amaçlayan ve Uppsala İzlem Merkezi tarafından yönetilen bir sözlüktü. MedDRA faaliyete girdikten sonra WHO-ART sistemi aktif olarak devam etmemektedir.

Vigibase

DSÖ'nün uluslararası ilaç izleme programı kapsamında kayıtlı katılımcı üye ülkeler tarafından sunulan Bireysel Vaka Güvenlik Raporları'na dair verilerini içeren bir veritabanıdır. (İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, 2014)

1.3.2. Farmakovijilans Sistemi

Farmakovijilans kelimesi, Yunanca kökenli ilaç (farmako) ve Latince kökenli uyanıklık (vigilance) kelimelerinin birleşimiyle oluşturulmuş bir terimdir. Buradan ilacın zararlı etkilerinin farkında olmaya yönelik bir kavram olduğu çıkarılabilir. Diğer bir ifadeyle farmakovijilans terimi; ilaç güvenliğini ilgilendiren sorunların tespiti, takibi ve önlenmesini amaçlayan; farmakoloji ve toksikoloji gibi bilim dallarının yakından ilgilendiği, resmi otoriteler ve firmalar gibi çeşitli kuruluşların müdahil olduğu multidisipliner bir alandır (Kayaalp, 2009). İlaç geliştirme safhalarından olan prelinik ve klinik çalışmalar sırasında ilacın etkinlik, güvenlik ve toksisite özellikleri saptanmaya çalışılır. Faz çalışmalarının ilki

olan faz I çalışmalarında sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan araştırmalar sonrasında faz II’de; terapötik etkinlik, doz aralığı ve advers etki profili araştırılır. Bu aşamaları başarıyla tamamlayan ilaç, faz III çalışmalarıyla daha geniş bir hasta popülasyonu üzerinde kullanılır. Ruhsatlandırma ve piyasaya arz sonrasında pazarlama sonrası çalışmaları kapsayan faz IV çalışmaları yapılır. Faz IV çalışmalarında ise ilacın uzun dönemde güvenliliği, advers olay profili ve ilaç etkileşimleri daha detaylı verilerle elde edilmiş olur. Faz IV öncesinde ilacın nispeten az sayıda hasta üzerinde denenmiş olması nedeniyle kronik toksisite ve advers olay gibi güvenlik verileri yetersizdir. Klinik çalışmalarda, hasta sayısının azlığı nedeniyle yalnızca yaygın görülen advers etkiler tespit edilebilmektedir. Ayrıca çocuklar, yaşlılar ve hamileler ve genetik özellikleri farklı olan bireyler gibi özel hasta gruplarında çalışma yapılamamış olmasından dolayı ilacın bu popülasyonlardaki kullanım bilgileri yetersiz olmaktadır. Bu nedenle faz IV sırasında toplanan farmakovijilans verilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Dünyada Farmakovijilansın Gelişimi

Farmakovijilans kavramının gelişimi, halk sağlığını doğrudan etkileyen ilaç trajedileri ile olmuştur. 1848 yılında Avrupa’da anestezi amaçlı kloroform kullanımı sonrasında görülen ölüm olaylarının ardından advers etkilerin gözlenmesi amacıyla bir komisyon kurulmuştur. Bu komisyonun çalışmaları ve elde edilen veriler Lancet’te yayınlanmıştır. 1937’de Sülfanilamid eliksiri kullanan 354 hastadan 107’sinin böbrek yetmezliği nedeniyle ölümü sonrasında yapılmış yasal düzenlemelerin ilki olan Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası 1938 yılında ABD’de yürürlüğe girmiştir. Advers etkileri konu alan ilk kitap olan “Meyler’s Side Effects of Drugs” 1958 yılında yayınlanmıştır. 1961’de gebelerde bulantının giderilmesi amacıyla Talidomid etkin maddeli ilacın kullanımı sonrasında yaşanan ve binlerce fkomelili bebeğin doğmasına yol açan Talidomid Faciası’ndan sonra, ilaç güvenliği alanında uluslararası çalışmaların yapılması zaruri hale gelmiştir (Kaya vd., 2016).



Şekil 1.9. Talidomid kullanımı sonrasında doğan fokomelili çocuklar
(<https://www.chm.bris.ac.uk/motm/thalidomide/first.html>)

Talidomid faciası sonrasında çeşitli ülkelerde, ilaçların kullanımı ve denetlenmesine yönelik yasal düzenlemeler ardı ardına yapılmıştır. 1962 yılında ABD’de ruhsatlı ilaçların etkinliğinin yanında güvenliğini de denetleyen hukuki düzenlemeler yapılmıştır. 1964 yılında ilaçların güvenliğine yönelik bir komite (Committee on the Safety of Drugs) kurulmuş, sarı kart bildirim sistemi hayata geçirilmiştir. 1965 yılına gelindiğinde AB’de yayınlanan ilgili genelgeye (65/65/CE-the first European Directive) istinaden 1968’de DSÖ önergesi hazırlanmıştır. DSÖ önergesi sonrasında “Uluslararası İlaç İzleme Programı” başlatılmıştır. Program kapsamında ilaç advers etkilerinin tespiti, izlenmesi ve sistematik bilgi birikimi oluşması amaçlanmıştır. 1978’de DSÖ bu projenin merkezini İsveç’e taşımış ve Uppsala İzleme Merkezi (Uppsala Monitoring Center (UMC)) kurulmuştur. 2012 yılı itibariyle bu veritabanına 7 milyon advers etki raporlanmıştı (Sardas ve Memiş, 2006). 1977 yılında ise Fransa’da doktorlar ve eczacıların advers olayları değerlendirmesi için bir düzenleme yapılmıştır. 1993 yılında Avrupa Farmakovijilans Derneği, 1995’te ise Avrupa İlaç Ajansı (EMA) kurulmuştur (Kaya vd., 2016).

Çizelge 1.1. Dünyada farmakovijilansın gelişimi

YIL	ÜLKE	OLAY
1960'ların sonları	-	American Medical Association, FDA ile verilerini paylaştı.
1960'ların sonları	-	Drug advers reaction terms (DART) oluşturuldu.
1964	İngiltere	Committee on the Safety of Drugs (CSD) oluşturuldu.
1964	İngiltere	Sarı kart bildirim sistemi kuruldu.
1958	Almanya	İlaç otoritesi, hekimlerin tüm ilaç advers etkilerini raporlamasını zorunlu tuttu.
1963	Almanya	DSÖ İlaç İzleme Merkezi'ne katıldı.
1965	Norveç – İsveç	DSÖ İlaç İzleme Merkezi'ne advers ilaç reaksiyonlarını iletmek için pilot çalışma başlattı.
1967	Japonya	Gönüllü bir raporlama sistemi başlatıldı.
1973	Norveç	İlaç otoritesi, hekimlerin hayatı tehdit eden ve ciddi advers etkileri raporlamasını zorunlu tuttu.
1975	İsveç ve Danimarka	Norveç'teki uygulamaların benzerini başlattı.
1977	Fransa	Farmakologlar, toksikologlar, hekimler ve eczacılar advers etkileri değerlendirme sistemi oluşturdu.
1995	Avrupa	Avrupa İlaç Ajansı (EMA) kuruldu.
1978	-	Uluslararası İlaç İzleme Merkezi Uppsala-İsveç'e taşındı.

Ülkemizde Farmakovijilansın Gelişimi

Ülkemizde 1985'te T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne bağlı Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi (TADMER) kurulmuştur. TADMER 1987'de DSÖ İlaç İzleme Merkezi üyeliğine 27. olarak kabul edilmiştir (Anon t.y, -b). 1999 yılındaki Avrupa Farmakovijilans toplantısı TADMER ev sahipliğinde ülkemizde gerçekleştirilmiştir. 2004 yılına gelindiğinde “İlaç Güvenliliği İzleme, Değerlendirme Şube Müdürlüğü” kurulmuştur. 2005 yılında yayımlanan “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” ile TADMER'in görev ve sorumlulukları genişletilmiş, daha kapsamlı bir oluşum haline getirilerek adı Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) şeklinde değiştirilmiştir. Aynı yıl “Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri için Farmakovijilans Kılavuzu” oluşturulmuştur.

Çizelge 1.2. Türkiye’de farmakovijilans kronolojisi (Türk Toksikoloji Derneği, t.y).

1985	Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi’nin kuruldu.
1987	Türkiye, DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezi Üyeliği’ne kabul edildi.
24 Kasım 2004	İlaç Güvenliği İzleme ve Değerlendirme Şube Müdürlüğü kuruldu.
14 Ocak 2005	Beşeri Tıbbi Ürün Güvenliğinin İzlenme, Değerlendirme ve Danışma Komisyonu oluşturuldu.
22 Mart 2005	Beşeri Tıbbi Ürün Güvenliğinin İzlenme, Değerlendirmesi hakkında Yönetmeliği yayımlandı.
6 Temmuz 2005	Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri için Farmakovijilans Kılavuzu oluşturuldu.
26 Ocak 2009	Farmakovijilans Denetim Kılavuzu yayımlandı.
1 Ocak 2011	Risk Yönetim Sistemleri Kılavuzu oluşturuldu.
02 Kasım 2011 (28103 sayılı Resmi Gazete Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname)	İlaçlar, etken ve yardımcı maddeler, kontrole tabi maddeler, tıbbi cihazlar, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler, kozmetik ürünler, homeopatik tıbbi ürünler ve özel amaçlı diyet gıdalarla ilgili düzenleme yapmakla görevli olmak üzere; Sağlık Bakanlığına bağlı, özel bütçeli Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu kuruldu.
Mayıs 2012 Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Görev ve Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Yönerge	Risk Yönetimi Dairesi Başkanlığı kuruldu.
12 Haziran 2014	Advers İlaç Reaksiyonlarının Yönetimi ve Bildirimi düzenlendi.
12 Haziran 2014	Tanımlar Kılavuzu oluşturuldu.
15 Temmuz 2014	Ek İzlemeye Tabi İlaçlar Kılavuzu oluşturuldu.
26 Eylül 2014	Periyodik Yarar Risk Değerlendirme Kılavuzu oluşturuldu.
31 Ekim 2014	Farmakovijilans Kalite Sistemi kuruldu.
3 Nisan 2015	Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik revize edildi.
24 Haziran 2015	Risk Yönetimi Sistemleri Kılavuzu oluşturuldu.

2009 yılında Farmakovijilans Denetimlerinin Raporlanmasına ve Yürütülmesine İlişkin Kılavuzlar yürürlüğe girmiştir. 2011 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nun kurulmasının ardından TÜFAM, Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı’na bağlı bir merkez olarak devam etmektedir. İlgili daire başkanlığınca 2014

yılında yayımlanan “İyi Farmakovijilans Uygulamaları (IFU) Kılavuzu” sonraki yıllarda güncellenerek geçerliliğini sürdürmektedir.

1.3.3. Advers Reaksiyonlar

Dünya Sağlık Örgütü verileri; reçeteleme, dağıtım, satış veya uygulama sırasında hatalar bulunması sebebiyle ilaçların %50’sinin yanlış kullanıldığını göstermektedir (Milani ve Scholten 2011). Yaşlı nüfusunun artması ve çoklu ilaç kullanımı advers ilaç reaksiyonlarının artmasına yol açan faktörlerdendir. İlaç güvenliğinin sağlanamaması nedeniyle ortaya çıkan advers ilaç reaksiyonları, dünya genelinde meydana gelen önemli ölüm ve sakatlık sebeplerindendir. Son verilere göre düşük ve orta gelirli ülkelerde - 2.6 milyonu ölümle sonuçlanmak üzere- yılda toplam 134 milyon advers olay meydana gelmektedir (Jha, 2019).

26 hastanede gözlenen advers olaylar üzerine yapılan bir çalışmada, tedavi alan hastaların %8’inde ilaca bağlı advers olay gözlemlendiği raporlanmıştır. Bu olayların yüzde %30’u hastanın ölümüyle sonuçlanmıştır (Wilson vd., 2012) Benzer şekilde, hastanede yatan hastalarda yapılan bir çalışmada, hastalarda gözlenen ciddi AİR insidansı %6,7 olarak belirtilmiştir. Ölümcül AİR insidansı ise %0,32 olarak raporlanmıştır (Lazarou vd., 1998). Hastaneye yapılan başvuruların %5’i AİR nedeniyle olduğu bilinmektedir (Ergün ve Altıntaş Aykan, 2020).

Advers İlaç Reaksiyonlarının (AİR) Sınıflandırılması

Advers ilaç reaksiyonları çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. Bu reaksiyonları tanımlamak ve ortak dil geliştirmek adına advers ilaç reaksiyonları; reaksiyon tipi, reaksiyonun şiddeti, ilacın kullanımıyla nedensellik ilişkisi taşıyıp taşımadığı, ciddiyet derecesi ve beklenebilirliği gibi farklı açılardan sınıflandırılabilir.

a. Tiplerine Göre Air

Tip A (Augmented) AİR

Bu tip advers ilaç reaksiyonları ilacın farmakolojik özellikleri nedeniyle gerçekleşen, öngörülebilir, görülme sıklığı yüksek ve genellikle hafif seyreden olaylardır. Tip A

reaksiyonlar, doza bağımlı olup normal dozlarda ortaya çıkan etkilerin daha yüksek şiddette görülmesi şeklinde olabilir. Gözlenen tüm AİR'lerin %80'ini tip A reaksiyonlar oluşturur (Schatz ve Weber, 2015). İlacın metabolizmasında rol oynayan reaksiyonlar, hepatik ve renal fonksiyonlardaki değişiklikler, diğer ilaçlarla ve besinle etkileşimler vb. parametreler; tip A reaksiyonların gelişiminde etkilidir. Örnek olarak; antikolinerjiklerin konstipasyon ve ağız kuruluğuna neden olması, insülin sonrası hipoglisemi gelişmesi veya diüretik kullanımı sonrası gözlenen hipokalemi verilebilir (Ergün ve Altıntaş Aykan, 2020).

Tip B (Bizarre) AİR

Tip B reaksiyonlar ilacın farmakolojik özelliklerinden kaynaklanmayan ve bu nedenle öngörülemeyen, doz-cevap ilişkisi taşımayan, daha az sıklıkla görülen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlara çoğunlukla faz IV çalışmalarda rastlanır ve mortalite oranı yüksektir. Metabolizma enzimlerinin genetik polimorfizmleri, immünolojik yanıtlar ve aşırı duyarlılık gibi etmenler rol oynar. Tip B reaksiyonlar idiyosenkrazik tipte olup alerjik ilaç reaksiyonlarını da kapsar. İnsan lökosit antijeni genleri ve bunların dışındaki genlerin bu reaksiyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin abakavir hipersensitivitesi olarak adlandırılan durum; HLA-B*57:01 aleli taşıyan kişilerde tedavi sırasında cilt döküntüleri, ateş, gastrointestinal ve solunum semptomları görülmesidir (Ma vd., 2010). Tip B ilaç reaksiyonlarına örnek olarak; Tip 1 hipersensitivite reaksiyonları, klozapin kullanımına bağlı agranülositoz ve parasetamolün neden olduğu hepatit verilebilir.

Tip C (Chronic) AİR

İlaca uzun süreli maruziyet sonrası oluşan kümülatif doz nedeniyle meydana gelen advers ilaç reaksiyonlarıdır. Hasta popülasyonunda daha nadir gözlenir. Bifosfanat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu, non steroid al antiinflamatuar kullanımı sonrası interstisyel nefrit ve kronik kortikosteroid kullanımının neden olduğu adrenal supresyon; tip C reaksiyonlara örnektir (Schatz ve Weber, 2015).

Tip D (Delayed) AİR

İlaç tedavisinden bir süre sonra görülen gecikmiş tipte, nadir reaksiyonlardır. Genellikle dozla ilişkili olup nadir gözlenirler. İlaç ilişkili karsinogenite ve teratojenite olayları tip D advers ilaç reaksiyonlarındandır. Dietilstilbesterolün neden olduğu vajinal karsinomlar

ve talidomidin neden olduğu fokomeli vakaları örnek olarak verilebilir (Schatz ve Weber, 2015).

Tip E (End of use) AİR

İlacın kesilmesinden sonra oluşan genellikle çekilme ve yoksunluk sendromlarıdır. Benzodiazepin ve opioid kullanımı sonrası görülen yoksunluk sendromu, uzun süreli beta blokör tedavisi sonrasında meydana gelen rebound taşikardi ve hipertansiyon; tip E advers ilaç reaksiyonlarından (Kaufman, 2016).

Tip F (Failure of therapy) AİR

Tedavi ilacının diğier ilaçlarla etkileşimi gibi durumlar nedeniyle tedavinin başarısız olmasıdır. Oral kontraseptiflerle eş zamanlı olarak enzim indükleyici ilaçların kullanımı sonucunda oral kontraseptif dozunun yetersiz kalması ve kontrasepsiyonun sağlanamaması veya antimikrobiyal ajanlara gelişen rezistans; bu reaksiyonlara örnektir (Kaufman, 2016).

b. Ciddiyetine Göre Advers İlaç Reaksiyonları

Daha önce de bahsedildiği gibi bir ilaç reaksiyonu; ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede yatma süresinin uzamasına, kalıcı bir sakatlığa ve doğumsal anomaliye neden oluyorsa ciddi advers ilaç reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Advers ilaç reaksiyonlarının, ciddiyetlerine göre alternatif sınıflandırılması mümkündür.

Minör AİR

Hastanede uzun süreli yatış ve ek tedavi gerektirmeyen ilaç reaksiyonlarıdır. Antidot tedavi uygulanmayıp ilacın kesilmesi veya doz azaltılması gibi yöntemler uygulanır (Fotis ve Budris, 2012).

Orta AİR

Hastanede en az 1 gün ek yatış ve ileri tetkik gerektiren advers ilaç reaksiyonlarıdır. İlaç tedavisinin değiştirilmesi ve ek tedavi yöntemleri uygulanır (Fotis ve Budris, 2012).

Ciddi- Hayatı Tehdit Eden AİR

Bu tip ilaç reaksiyonları; yoğun tedavi gerektiren, inatçı, kalıcı hasara veya sakatlığa neden olabilen ve hayatı tehdit eden advers reaksiyonlardır. Örnek olarak hastaneye yatış gerektiren hemoraji veya akut böbrek yetmezliği verilebilir (Fotis ve Budris, 2012).

Ciddi – Ölümcül AİR

İlaç tedavisinin direkt veya indirekt yoldan hastanın ölümüne neden olduğu advers reaksiyonlardır (Fotis ve Budris, 2012).

Advers İlaç Reaksiyonlarında Nedensellik Değerlendirmesi

Advers reaksiyon, ilaç ile gözlenen advers olay arasında nedensellik ilişkisinin var olmasıyla belirlenir. Gözlenen her advers olay ilaçla ilişkili olmayabilir ancak advers reaksiyon ile ilaç arasında nedensellik ilişkisi bulunur. Şüpheli advers reaksiyonun ilaca bağlı gerçekleştiğini kesinleştirmek her zaman mümkün olmayabilir. Hastanın çoklu ilaç kullanım öyküsünün bulunması ve ilgili reaksiyonun mevcut hastalığa bağlı olması gibi nedenler, ilaç reaksiyonunun gerçek nedeninin saptanmasına engel olabilmektedir. Bu nedenle nedensellik değerlendirmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Nedensellik değerlendirmesinin yapılabilmesi için öncelikle hastanın almakta olduğu tüm ilaçların bilinmesi gerekmektedir. Daha sonra şüpheli ilacın uygulanma zamanıyla ilgili bilgi sahibi olunmalıdır. İntravenöz uygulanan ilaçlarda reaksiyon genellikle hemen gözlenirken, intramüsküler uygulamada bu süre 30 dk ile 1 saat, oral uygulamada ise birkaç saattir. Karsinojen olduğu düşünülen ilaçlarda ise etkinin gözlenme süresi yıllar ile ifade edilir (Schatz ve Weber, 2015).

Nedensellik değerlendirmesinde bir diğer aşama ise advers reaksiyonun tipini belirlemektir. Daha önce de bahsedildiği gibi tip A advers ilaç reaksiyonlarına ilacın farmakolojik özellikleri neden olur ve öngörülebilir. Ancak öngörülemeyen ve farmakolojik özelliklerden kaynaklanmayan tip B reaksiyonları tespit etmek daha zordur. Reaksiyonun nedenselliği değerlendirilirken diğer parametreler de göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle gerçekleşen reaksiyonun durumuna göre bütüncül bir yaklaşımla laboratuvar tetkikleri ve spesifik tanı testleri yapılmalıdır. İlacın dozunun azaltılması ve kesilmesiyle, gözlenen reaksiyon hafifliyor veya ortadan kalkıyorsa nedensellik belirlenebilir. Benzer şekilde, ilacın

yeniden uygulanmasıyla aynı advers etki gözleniyorsa da nedensellik ilişkisinin bulunduğu söylenebilir. Bu yöntem, sataşmayı ortadan kaldırma veya tekrar sataşma olarak adlandırılabilmektedir. Ancak tip B reaksiyona, örneğin anaflaksiye, yol açan bir ilaç için yeniden uygulanma durumu söz konusu olamaz (Ergün ve Altıntaş Aykan, 2020).

Nedenselliğin Sınıflandırılması

Çeşitli değerlendirme yöntemleri olmakla birlikte en çok kullanılan değerlendirme ölçütü DSÖ Nedensellik Sınıflandırması'dır. Uppsala Gözlem Merkezi (UMC), bireysel vaka güvenlik raporları verilerinin toplandığı Vigibase adlı veritabanını kullanarak değerlendirme yapmaktadır. İlaç ile advers etki arasında nedensellik saptanırsa, UMC ilgili değerlendirmeyi sinyal olarak gönderir. Üye ülkeler, bu sinyallere göre bilgi edinip karar alma mekanizmalarını kullanırlar.

Bu sınıflandırma sistemi, şüpheli advers olay ile ilaç arasındaki nedensellik ilişkisini “Kesin, Olası/Olabilir, Mümkün, Olasılık dışı, Durumsal/Sınıflanmamış ve Değerlendirilemez/Sınıflandırılmaz” olmak üzere 6 kategoriye ayırmıştır.

- Kesin: Mevcut hastalıkların ve kullanılan diğer ilaçların neden olmadığı bilinen, ilacın uygulanmasıyla advers olayın gerçekleşme veya laboratuvar bulgularındaki bozulma zamanı arasında bağlantı bulunan advers reaksiyonlardır. İlaç tekrar uygulandığında (sataşma) reaksiyon tekrarlar, ilaç uygulaması kesildiğinde ise ortadan kalkar. (The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment)
- Olası / Olabilir: Mevcut hastalıkların ve kullanılan diğer ilaçların neden olmadığı düşünülen, ilacın uygulanmasıyla advers olayın gerçekleşme zamanı arasında bağlantı bulunan ve ilaç kesildiğinde tablonun klinik olarak düzeldiği reaksiyonlardır. İlacın tekrar uygulanması gerekli değildir.
- Mümkün: İlaç uygulanma zamanıyla bağlantılı olan ancak mevcut hastalık veya kullanılan diğer ilaçlarla da açıklanabilen advers reaksiyonlardır. İlaç kesildiğinde tablonun nasıl seyrettiği ile ilgili yeterli bilgi elde edilememiştir.
- Olasılık dışı: İlaç uygulanma zamanıyla bağlantısı bulunmayan ve mevcut hastalık veya kullanılan diğer ilaçlarla açıklanabilen advers reaksiyonlardır.
- Durumsal / Sınıflanmamış: Advers reaksiyon olarak değerlendirilebilmesi için daha fazla bilgi ve veri gereken, halen araştırılmakta olan advers olaylardır.

- Değerlendirilemez/Sınıflandırılmaz: Edinilen bilgilerin yetersiz ve çelişkili olduğu, doğrulanamaması nedeniyle değerlendirme yapılamayan advers olaylardır.

Kullanılan bir diğer nedensellik sınıflandırması ise Naranjo yöntemidir. Naranjo yönteminde gözlenen advers olayla ilgili 10 soruluk bir anket doldurulur. Verilen cevaplara göre (“Evet, Hayır ve Bilinmiyor” şeklinde) elde edilen puanlar toplanır. Toplam puan 9 veya üzeri ise advers reaksiyon “Kesin”, 5-8 arasında ise “Olası/Olabilir”, 1-4 arasında ise “Mümkün”, 0 ve altında ise “Kuşkulu” olarak sınıflandırılır.

Çizelge 1.3. Naranjo olasılık skalası (Ergün ve Altıntaş Aykan, 2020)

Soru	Evet	Hayır	Bilinmiyor	Puan
Bu reaksiyon ile ilgili eski bilinen kesin raporlar var mı?	+1	0	0	
Advers olay kuşku edilen ilaç uygulamasından sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0	
İlaç kesildiğinde ya da spesifik bir antagonisti verildiğinde advers reaksiyon düzeldi mi?	+1	0	0	
İlaç tekrar uygulandığında advers reaksiyon tekrarladı mı?	+2	-1	0	
İlaç dışında advers reaksiyona yol açabilecek başka nedenler var mı?	-1	+2	0	
Plasebo verildiğinde reaksiyon tekrar ortaya çıktı mı?	+1	0	0	
İlaç kanda veya diğer vücut sıvılarında toksik sayılabilecek konsantrasyonlarda saptandı mı?	+1	0	0	
İlaç dozu artırıldığında advers reaksiyon daha şiddetli veya doz azaltıldığında daha az şiddetli miydi?	+1	0	0	
Daha önce hastanın bu ilaca veya benzer bir ilaca herhangi bir maruziyetinde benzer bir reaksiyon görüldü mü?	+1	0	0	
Advers reaksiyon herhangi bir objektif kanıt ile teyit edildi mi?	+1	0	0	
Toplam Puan				
Kesin (≥ 9)	Olası/olabilir (5-8)		Mümkün/olanaklı (1-4)	
				Kuşku (0)

AİR Bildirimi

Ülkemizde advers ilaç reaksiyonu bildirimlerinin toplanması, değerlendirilmesi ve Uppsala İzlem Merkezi veri tabanına iletilmesi gibi görev ve faaliyetler, TİTCK Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Daire Başkanlığı bünyesindeki TÜFAM sorumluluğundadır. Ruhsatlandırması sonrası ilaç güvenliğinin sağlanması ve denetlenmesi amacıyla raporlar toplanmaktadır. Bu raporlardan spontan raporlar; TİTCK ve ruhsat sahibi firmaya sağlık çalışanları ve tüketiciler tarafında yapılan bildirimlerdir. Spontan raporlar talep edilmeksizin bildirilen ve organize veri toplama programı kapsamında olmayan raporlardır. Bir advers ilaç reaksiyonunun Bireysel Olgu Güvenlilik Raporu (BOGR) olarak raporlanabilmesi için “asgari raporlanabilirlik kriterlerini” taşıması gerekir. Asgari raporlanabilirlik kriterleri şu şekilde sıralanabilir:

- Raporlamayı, kimliği tespit edilebilen (adı-soyadı veya adı soyadının baş harfleri, adresi, mesleği (hekim, diş hekimi, eczacı veya hemşire) bilinen) bir sağlık mesleği mensubunun yapması,
- Hastanın kimliğinin belirlenebilir olması (adı soyadının baş harfleri, kayıt numarası, doğum tarihi ve cinsiyetinin bilinmesi),
- En az 1 şüpheli ilaç veya kimyasalın olması,
- En az 1 şüpheli advers etkinin olması.

Sağlık mesleği mensubu AİR bildirimlerini “Advers Reaksiyon Bildirim Formu(Ek-1)”nu doldurarak doğrudan veya hastanesinde var olan Farmakovijilans İrtibat Noktası yetkilisi (sorumlu eczacı veya hekim) aracılığıyla TÜFAM’a yapabilmektedir. Sağlık mesleği mensuplarının, ciddi AİR’leri 15 gün içinde TÜFAM’a bildirmesi zorunludur. TÜFAM, kendisine doğrudan yapılan ciddi kategorideki bildirimleri ruhsat sahibi firmaya bildirir. Ruhsat sahibi firmaya yapılan tüm şüpheli AİR’ler firma tarafından kayıt altına alınmak zorundadır. Ruhsat sahibi firma tarafından da ciddi AİR’ler 15 gün içinde TÜFAM’a bildirilmelidir.

Bir hasta veya hasta yakınının yaptığı bildirimler ise sağlık mesleği mensubu tarafından doğrulanması koşuluyla raporlanabilir. İlgili kılavuzda tüketici olarak adlandırılan hastalar, “İlaç Yan Etki Bildirim Formu(Ek-2)” veya “İlaç Yan Etkisi Bildirim Formu Online Başvuru” bölümünden form doldurarak TÜFAM’a başvuru yapabilmektedir.

Klinik çalışmalar, girişimsel olmayan çalışmalar, kişisel tedavi amacıyla kullanım durumu, insani amaçlı ilaca erken erişim programı ve organize veri toplama sistemlerinden elde edilen şüpheli AİR raporları; talepte bulunulan kaynaklardan elde edilen raporlar olup spontan rapor olarak kabul edilmez. (İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu, 2014)

TÜFAM’a bildirim zorunlu olan AİR’ler aşağıda verilmiştir:

- Ciddi advers ilaç reaksiyonları
- Özel popülasyonlarda (çocuklar, yaşlılar, gebelik ve laktasyon döneminde ilaç kullanan kadınlar gibi) görülen advers ilaç reaksiyonları
- İlacın kötüye kullanımı ve doz aşımı
- İlaç – ilaç, ilaç – gıda etkileşimleri sonucu oluşan advers ilaç reaksiyonları
- Endikasyon dışı ilaç kullanımında gözlenen advers ilaç reaksiyonları

- Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler, biyolojik ilaçlar ve aşılarda kullanımına bağlı gözlenen advers ilaç reaksiyonları
- Etkisizlik bildirimleri
- Gecikmiş tipte advers ilaç reaksiyonları
- Ek izleme tabi ilaçların kullanımında ortaya çıkan advers ilaç reaksiyonları

Sağlık mesleği mensupları, tüketiciler veya ruhsat sahibi firma tarafında spontan bildirim şeklinde yapılan AİR bildirimleri, DSÖ terminolojisine göre sınıflandırılıp tanı kodları belirtilir. Varsa bildirimdeki eksiklikler giderildikten sonra nedensellik sınıflandırması yapılır. Gerçekleşen AİR, ilgili komisyonun değerlendirmesinin ardından anlamlı bir veri olarak sınıflandırılırsa ulusal çapta düzenlemeler yapılabilmektedir. Elde edilen veriler DSÖ-Uppsala İzlem Merkezi veri tabanına iletilir. Gerçekleşen AİR ile ilaç arasında nedensellik varsa Uppsala İzlem Merkezi bu veriyi üye ülkelere sinyal olarak gönderir.

Düzenleyici Faaliyetler için Tıbbi Sözlük (Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA))

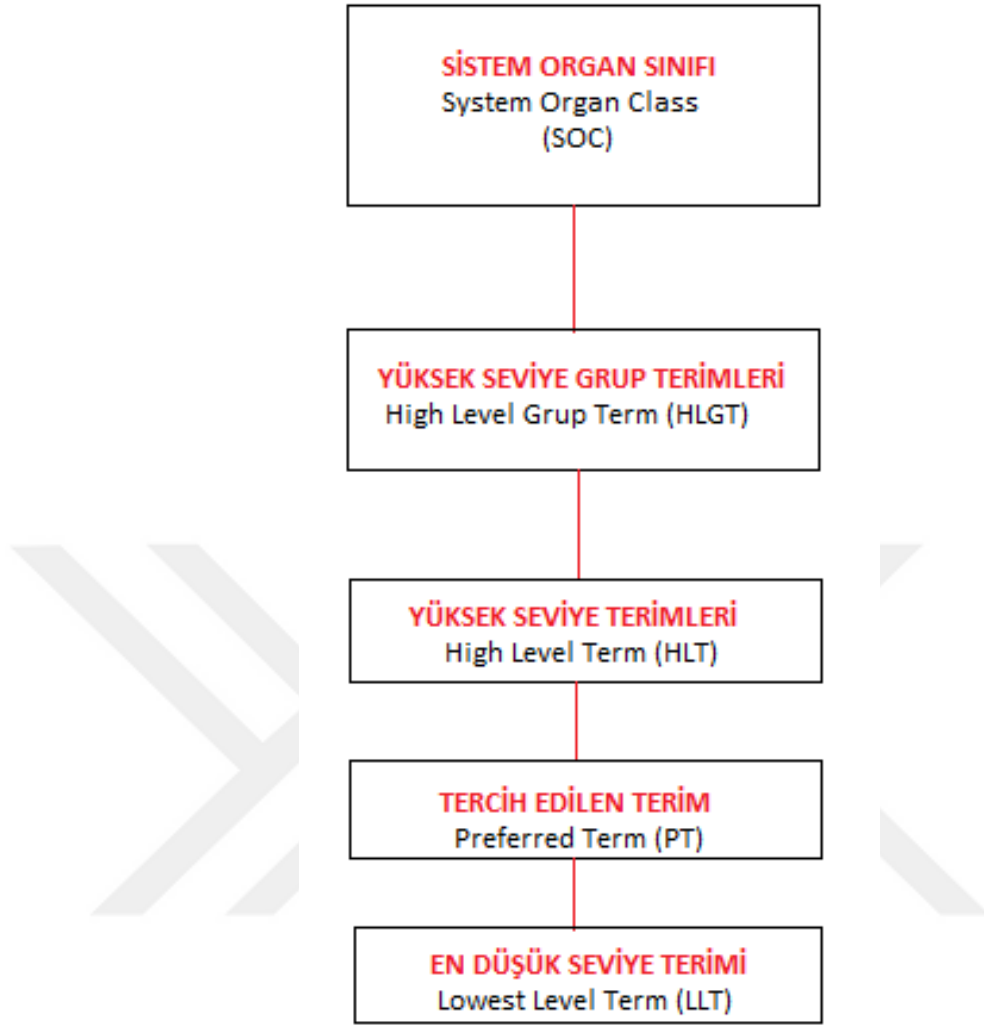
ICH tarafından geliştirilmiş tıbbi sözlüktür. İlaçların geliştirilmesi, pazarlanması ve klinik kullanımı sırasındaki her aşamada ortak bir dil geliştirmek adına bir terminolojiye ihtiyaç duyuluyordu. Özellikle klinik çalışmalarda etkilerin raporlanması, tanı, tedavi, advers ilaç reaksiyonlarının tanımlanması ve raporlanması, advers ilaç reaksiyonlarının ortak veri tabanlarına kaydı ve terapötik endikasyonların belirlenmesi gibi uluslararası çalışmalarda; MedDRA terminolojisi kullanılmaktadır. İngilizce, Almanca, Fransızca, İtalyanca, Çince, Arapça, İspanyolca ve Korece gibi 20 dilde kullanıma açık olan sözlük, kullanıcılarına belli aralıklarla eğitim vermektedir. Sözlük, eylül ve mart aylarının ilk günlerinde olmak üzere yılda 2 kez güncellenmektedir. 1 Mart 2024 tarihi itibarıyla MedDRA 27.0 versiyonu erişime açıktır (MedDRA MSSO, t.y).

Advers reaksiyonların raporlanması için MedDRA sistematğine göre 27 sistem organ sınıfı (SOS) bulunmaktadır.

Çizelge 1.4. MedDRA sistem organ sınıfları (MedDRA Version 27.0 Erişim Tarihi 05.05.2024)

MedDRA SİSTEM ORGAN SINIFLARI
SOS Kan ve lenfatik sistem hastalıkları
SOS Kardiyak hastalıklar
SOS Konjenital, ailesel ve genetik hastalıklar
SOS Kulak ve labirent hastalıkları
SOS Endokrin hastalıklar
SOS Göz hastalıkları
SOS Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar
SOS Hepatobiliyer hastalıklar
SOS Bağışıklık sistemi hastalıkları
SOS Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
SOS Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar
SOS Araştırmalar
SOS Metabolizma ve beslenme hastalıkları
SOS Kas ve iskelet sistemi hastalıkları
SOS İyi huylu, kötü huylu ve belirlenemeyen neoplazmlar
SOS Sinir sistemi hastalıkları
SOS Gebelik ve perinatal durumlar
SOS Ürün sorunları
SOS Psikiyatrik hastalıklar
SOS Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
SOS Üreme sistemi ve meme hastalıkları
SOS Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
SOS Deri ve deri altı doku hastalıkları
SOS Sosyal durumlar
SOS Cerrahi ve medikal prosedürler
SOS Vasküler hastalıklar

Advers reaksiyon sistematigi için genelden özele doğru hiyerarşik bir sınıflandırma yapılmaktadır. Hiyerarşinin en üstünde yer alan Sistem Organ Sınıfları, advers reaksiyonun görüldüğü vücut sistemini ifade eder (Örn: Gastrointestinal bozuklar) Sistem Organ Sınıfı'nın altındaki Üst Düzey Grup Terimleri (High Level Group Terms (HLGT)), reaksiyonla ilgili daha özel bir sınıflandırmadır (Örn: Gastrointestinal belirtiler ve semptomlar) Yüksek düzey terimler (High Level Terms; HLT) olarak adlandırılan bir alt sınıf, semptomun hangi kategoride olduğunu belirtir (Örn: Bulantı ve kusma semptomları) 4.seviye olan Tercih edilen terimler (Preferred Terms; PT) ise semptomun ne olduğu hakkında bilgi verir (Örn: Bulantı) Son olarak; en alt seviyedeki En düşük seviye terimleri (Lowest Level Terms; LLT), hastanın reaksiyonu tanımlama şeklidir (Örn: Mide bulantısı hissetmek)



Şekil 1.10. MedDRA terminolojisinin yapısal hiyerarşisi (MedDRA Version 27.0 Erişim Tarihi 05.05.2024)

1.4. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı

1.4.1. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programının (İAİEEP) Tanımı

Bir hastalığın tedavisinde yeni ilaç keşfi; on yıllar süren, uzun ve maliyetli bir süreçtir. İlacın Ar-Ge çalışmaları olarak adlandırılan araştırma ve geliştirme süreci, preklinik çalışmaları ve klinik çalışmaları (Faz çalışmaları) tamamlandıktan sonra ruhsatlandırılıp piyasa sürülmesi söz konusudur. Ancak klinik yararın gözetildiği bazı durumlarda hastaların, ilaçlara ruhsat öncesinde erişimi sağlanabilmektedir. İnsani amaçlı ilaca erken erişim programı

(Compassionate Use, Expanded Access, Early Access); ruhsatlandırılmamış bir ilacın veya tıbbi cihazın, ciddi veya hayatı tehdit edici bir hastalığa sahip olan, mevcut tedavi seçenekleri ile tatmin edici yararın beklenmediği ve klinik araştırma sürecine dahil edilemeyen kişilere insani amaçlarla temin edilmesi olarak tanımlanabilir. Program dünya genelinde; insani amaçlara yönelik kullanım (compassionate use), genişletilmiş erişim (expanded access), erken erişim (early access), özel erişim (special access), onay öncesi erişim (pre-approval access) gibi terimlerle adlandırılabilir. (Fountzilas vd., 2018).

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na yayınlanan İAİEEP Kılavuzu'nda ilgili program; “Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'na ruhsatlandırılmış/izinli tıbbi ürünler ve standart tedavi yöntemleri ile başarısız olmuş veya bu tedavileri uygulama imkânı kalmamış, hayatı tehdit edici bir hastalığı olan veya hayat kalitesini ciddi şekilde bozan bir hastalığa sahip ve bu konuda düzenlenmiş klinik araştırmalar kapsamına alınamayan hastalar ile ülkede tedavi seçeneği bulunmakla birlikte ilgili ürünün kullanımı ile beklenen yararın yüksek olmasının beklendiği hastalara; ülkemizde ruhsatlı olmayıp, diğer ülkelerde ruhsatlı olan veya olmayan ilacın, ilacı geliştiren/temin eden Destekleyici veya sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından insani gerekçelerle ücretsiz temininin sağlandığı bir temin programı” olarak tanımlanmıştır. (İAİEEP Kılavuzu, 2023).

1.4.2. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programının Gelişimi

İAİEEP; ülkedeki sağlık otoritesinin, düzenleyici kuruluşun, destekleyici firmanın, müdavi hekimin ve hastanın dahil olduğu karmaşık bir süreçtir. 1938 yılında çıkarılan Amerikan Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası'nda tüm ilaçların, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmadan önce güvenlik açısından test edilmesi gerektiği belirtilmiştir. İlgili yasaya 1962 yılında eklenen ve Kefauver- Harris Değişikliği olarak adlandırılan düzenleme ile; ilaç üreticilerinin onay almadan önce ilaçların etkinliğini ve güvenliğini kanıtlaması zorunluluğu getirilmiştir. (Fountzilas vd. 2018). Ayrıca yeni araştırma ilaçlarının kullanımına yönelik denetlemeler yapılması gerektiği belirtilmiştir. FDA, ciddi/hayatı tehdit edici bir hastalığı olan ve bu hastalığa yönelik alternatif tedavi yöntemi bulunmayan hastaların yeni araştırma ilaçlarına erişimine kolaylık sağlaması, 1970'li yıllara dayanmaktadır. Ancak 1987 yılına kadar bu konuda bir yönetmelik yayınlanmamıştır. 1980'li yıllarda görülen AIDS epidemisi sonucu HIV ilaçlarının geliştirilmesi ve acil kullanım ihtiyacının söz konusu olmasıyla birlikte 1987 yılında genişletilmiş erişime yönelik düzenleme getirilmiştir. (Fountzilas vd. 2018). 1987 yılındaki yönetmelikte ilaçlar ve biyolojik ürünler ele alınmış,

1996'da yapılan düzenlemeyle tıbbi cihazlar da söz konusu yönetmeliğe dahil edilmiştir. 21 Kasım 1997'de yürürlüğe giren Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Modernizasyon Yasası (FDAMA) ile ilgili düzenlemeler kanunlaştırılmıştır. (FDA Expanded Access Program Report, 2018) Avrupa'da ise; Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Birliği Konseyi'nin 2004 yılında yayınladığı 726 sayılı düzenleme (Art 83 Regulation 726/2004) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA)'nın 2007 yılında tavsiye niteliğinde yayınladığı kılavuz ile erken erişim programına yönelik düzenlemeler getirilmiştir. İlgili kılavuzdaki düzenlemeler, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin genişletilmiş erişim programı ile oldukça benzeşmektedir. Avrupa İlaç Ajansı üyesi olan ülkelerin bu bağlamda kendi programlarını uygulaması ve gerekli bilgilendirmelerin yapılması öngörülmüştür (CHMP, 2006).

Erken erişim programının ülkemizdeki gelişimine bakılacak olursa; ilgili program için “compassionate use” ifadesi tercih edilmiş ve ilk olarak 2005 yılında İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (İEGM) tarafından yayımlanan genelge ve ekindeki kılavuzla düzenlenmiştir. 2005 yılındaki kılavuzda programın, bir grup hasta üzerinde uygulanabilmesi söz konusu iken, 20 Temmuz 2006'da yayınlanan 2006/86 sayılı İAİEEP Genelgesi'nin eki olan kılavuzdaki değişikliklerle hasta bazlı uygulama sınırlaması getirilmiştir. (Uzmanı ve Aydın 2018a). İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü (İEGM), İAİEEP Kılavuzu'nu 01.01.2009 tarihinde güncellemiştir. Daha sonra ilgili kılavuz, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na 15.11.2022 ve 19.01.2023 tarihlerinde revize edilerek günümüzdeki halini almıştır (İAİEEP Kılavuzu, 2023).

1.4.3. Kapsamı ve Yürütülme Şekli

Erken erişim programları, yukarıda bahsedildiği üzere dünya çapında çeşitli yönetmelik ve kriterlerle uygulanabilmektedir. Ciddi bir hastalığa sahip ve tedavi seçenekleri yetersiz olan hastaların potansiyel olarak faydalı olabileceği düşünülen tedavilere erişimini sağlamak, yeni araştırma ilacının klinik gelişimi ve ilaçla ilgili bilimsel verilerin elde edilmesini kolaylaştırmak gibi amaçlarla bu programlar açılabilir.

FDA; hayatı tehdit eden/ciddi bir hastalık için kullanılması koşuluyla, kabul edilebilir risk-yarar oranı, etkinliği ve güvenliği belli düzeyde belirlenmiş klinik çalışmalara sahip ilaçlar için genişletilmiş erişim programları (expanded use) açabilmektedir. Bu hastalıklar için tatmin edici tedavi seçeneklerinin olmaması ve ilgili ilaçların Faz II veya Faz

III çalışmaları pozitif verilerle sonuçlandırmış olması ön koşuldur. FDA tarafından genişletilmiş erişim programları temel olarak 3 şekilde uygulanmaktadır:

- Tek hasta için genişletilmiş erişim uygulaması: İlgili kullanıma yönelik hasta bazlı değerlendirme yapılmaktadır. Müdavi hekim, fayda-yarar oranını gözetmiş olmalıdır. Bu programa dahil edilecek hastalar, orta büyüklükteki / yaygın genişletilmiş erişim programları ve klinik araştırmalara dahil edilemeyen hastalar olmalıdır. Acil tedavi gerektiren kullanımlar da bu kapsamda değerlendirilmektedir. Daha sonra yazılı talep sunulması koşuluyla FDA, acil kullanıma telefonla veya diğer elektronik iletişim araçlarıyla izin verebilir (Akova, 2008).
- Orta büyüklükteki bir hasta popülasyonu için genişletilmiş erişim uygulaması: 1 hastadan daha çok ancak tipik tedavi sürecinden daha az sayıdaki hasta grubu dahil edilmektedir. Araştırma ilacının pazarlama için geliştirilmediği veya aktif pazarlama sürecinin henüz sonuçlanmadığı durumlarda bu uygulama şekli kullanılır. Hastaların neden klinik araştırmalara dahil edilemediği açıklanmalıdır (Akova, 2008).
- Yaygın kullanım için tedavi uygulaması: Bu kullanımda araştırma ilacının klinik araştırma süreci tamamlanmış ancak ilaç henüz ruhsatlandırılıp piyasaya sürülmemiştir. İlaçların klinik çalışmalarla tespit edilmiş yeterli güvenlik ve etkinlik verileri olduğu belirlenmiştir. Klinik çalışmalarla pazarlama süreci arasındaki bu boşluk, erken erişim programıyla doldurulmuş olur. Örneğin; küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde kullanılan Gefitinib etkin maddeli ilaç FDA tarafından onaylanmadan önce 23.000 hastanın erişimi, bu programla sağlanmıştır (Akova, 2008).

FDA, genişletilmiş erken erişimi kapsamına alınacak ürünleri “ yeni araştırma ilacı (investigational new drug) “ olarak tanımlar. Hasta adına başvuran araştırmacı hekim (investigator), ilaç şirketi, etik kurul (institutional review board) ve FDA süreç boyunca birlikte çalışır. Programlara ait bilgiler kamuya açık internet sitelerinde duyurulmaktadır. Klinik araştırmalarda olduğu gibi hastalardan bilgilendirilmiş hasta oluru alınmaktadır. (FDA Expanded Access Program Report, 2018).

Avrupa İlaç Ajansı (EMA)’nın yaptığı düzenlemelere göre erken erişim programı kapsamına alınacak hastalar; ruhsatlı ilaçlarla beklenildiği gibi tedavi edilemeyen veya henüz

hiçbir ruhsatlı tedavinin bulunmadığı hastalığa sahip olan hastalardır. İlaç insani amaçlarla temin edilmelidir. Hastaların klinik araştırmaya dahil edilmesi önceliklidir. Aynı zamanda bu ilaçların, ruhsat başvuruları yapılmış veya hâlihazırda klinik araştırma süreci devam eden ilaçlar olması gerekmektedir. İlaçların etkililiği için Faz II veya Faz III verileri sunulmalı, güvenlik için ise var olan tüm veriler otoritelerle paylaşılmalıdır. Hasta adına ilacı temin etmek isteyen hekimin, ulusal otoriteyle iletişime geçip belirlenen prosedürü takip etmesi gerekmektedir.

EMA üyesi ülkelerin sağlık otoriteleri, erken erişim kapsamına alınacak hastaların ve hekimin bildirdiği yan etkilerin kaydını tutar. Erken erişim programı ile ilgili kurallar ve yönetmelikler, üye ülkeler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. “ Hasta grupları, hayatı tehdit edici / ciddi hastalık, tatmin edici şekilde tedavi edilemeyen hasta” gibi terimler, Tıbbi Ürünlerin Erken Erişimi Kılavuzu (Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products) ’nda detaylı şekilde tanımlanmıştır (CHMP, 2006).

Ülkemizde ise Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nca yürütülen İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı ile hastalara ilaçlar temin edilmektedir. Nadir hastalıklar ve veri yetersizliğinin bilimsel olarak açıklanabildiği durumlar dışında, en az Faz II araştırmaları veya Faz II ve III’ün birlikte yürütüldüğü adaptif dizaynli çalışmaları tamamlanmış ilaçlar programa alınmaktadır. (Aydın, 2018) Tüm bu çalışmalar boyunca ilgili ilacın etkinlik ve güvenlik verileri olumlu sonuçlanmış olmalıdır. Bahsedilen Faz çalışmalarına ülkemizdeki hasta popülasyonunun da dâhil edilmiş olması şart değildir. Ayrıca program için etik kurul onayı alınması gerekmemektedir (İAİEEP Kılavuzu, 2023).

1.4.4. Ülkemizde İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı’nın İşleyişi

İAİEEP, ülkemizdeki sağlık otoritesinin, düzenleyici kuruluşun, destekleyici firmanın, müdavi hekimin ve hastanın dahil olduğu karmaşık bir süreçtir. Programın tüm aşamaları Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu- Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Daire Başkanlığı’nca yürütülmektedir. İAİEEP Kılavuzu’nda tanımlanan bakanlık, kurum, destekleyici ve sözleşmeli araştırma kuruluşu gibi ifadeler, programın taraflarını oluşturmaktadır (İAİEEP Kılavuzu, 2023).

Dahil Edilecek Hastalar

- Ülkemizdeki mevcut tedavi yöntemleriyle tedavisi başarısız olmuş, alternatif tedavi seçeneği bulunmayan, hayatı tehdit eden veya hayat kalitesini bozan bir hastalığa sahip hastalar,
- Alternatif tedavi seçenekleri bulunan ancak program ilacından beklenen faydanın bu seçeneklerden daha yüksek olduğu durumdaki hastalar,
- Ülkemizde yürütülen klinik araştırmalara dahil edilemeyen hastalar İnsani Amaçlı

İlaça Erken Erişim Programı'na dahil edilebilmektedir. Alınacak hasta sayısı, tarafların görüşmeleri sonrasında belirlenmektedir (İAİEEP Kılavuzu, 2023).

Başvurular ve Tedarik Süreci

Programın açılması için, destekleyici ve sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından endikasyon ve hasta sayısı belirlenip Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvuru yapılır. Destekleyici firma tarafından yapılan başvuruda;

- Programın yürütülme şekli,
- Öngörülen program süresi,
- İlaç yurtdışında “Compassionate Use” programında kullanılıyorsa buna ait bilgiler,
- Programa dahil etme- programdan dışlama kriterleri,
- İlacın formülü, etki mekanizması, öngörülen dozu,
- İlaçla ilgili şimdiye kadar yapılmış preklinik ve klinik çalışmalar vb. bilgi ve belgeler bulunmalıdır (İAİEEP Kılavuzu, 2023).

Başvuru için gerekli tüm bilgi ve belgeler İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı Kılavuzu Ek-1'de yer almaktadır. Destekleyici firmanın başvurusu sonrasında Kurum'un uygun görmesi ile program başlatılır. Onaylı ve devam etmekte olan programların listesi Kurum web sitesinde Kılavuz sayfasında yayımlanır. Hastaların programa dahil edilmesi yönündeki tıbbi karar ve sorumluluk müdavi hekime aittir. Hasta bazlı başvurular, Destekleyici ve sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından Kurum'a yapılır. Hasta başvurularında bulundurulması gereken belgelerden bazıları;

- Söz konusu program dahilinde ilacın hastada kullanılmasının gerekçesi,
- Hasta epikrizi,
- İmzalı hasta olur formu örneği,
- Hastaya yapılacak rutin tetkiklerin hekim tarafından onaylanmış/imzalanmış detaylı listesi,
- İlacın güvenliğiyle ilgili bilgiler,
- Hekime ait yeni tarihli imzalı özgeçmiş
- Hekime ait iyi klinik uygulamalar sertifikası,
- Hekimin sorumlulukları ve uyacağı kuralları gösteren taahhütname,
- Destekleyen kuruluş ile hekim arasında sorumlulukların paylaşılmasını gösteren belge,
- Risk minimizasyon bilgileri/faaliyetleri vb. olup gerekli tüm bilgi ve belgeler ilgili

Kılavuzun 2. ekinde yer almaktadır. Kurum tarafından hasta bazlı onay verilmesinin ardından Destekleyici veya sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından ithalat izin başvurusu yapıp ilacın temini sağlanır ve ilaç müdavi hekime iletilir. Program kapsamında kullanılan ilacın ithalatı, depolanması, imhası vb. işlemlerin kayıtları Destekleyici veya sözleşmeli araştırma kuruluşu tarafından 5 yıl boyunca tutulur (İAİEEP Kılavuzu, 2023).

Advers Olay Bildirimleri ve Programın Sonlandırılması

Program boyunca hastalarda ortaya çıkan advers olaylar, İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı Kılavuzu Ek-5'te yer alan advers olay bildirim formu ile Kurum'a bildirilmek zorundadır. Bildirimler, güncel İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu'nda geçerli olan kurallar ve süreler baz alınarak yapılır. Kullanılan ilaca bağlı olup olmadığına bakılmaksızın tüm ölüm olayları ve ilaçla nedensellik ilişkisi bulunan ciddi advers olaylar, 7 gün içinde Kurum'a bildirilir. Buna ek olarak program boyunca hastaların tedaviden yarar görme durumları için Kılavuz ekindeki Altı Aylık Bildirim Formu ile; advers olaylar için ise Advers Olay Listesi ile 6 ayda bir Kurum'a geri bildirimde bulunulur (İAİEEP Kılavuzu, 2023).

İlgili program ile tedavi alan hasta tedaviden fayda görmüyorsa müdavi hekim tarafından Kurum'a bildirim yapılarak program sonlandırılır. Fakat hasta tedaviden fayda görüyor ise Destekleyici veya sözleşmeli araştırma kuruluşu programı sonlandıramaz. Destekleyici veya sözleşmeli araştırma kuruluşu, ilacın ilgili tanıda ülkemizde ruhsat alıp piyasaya arz edilmesine kadar geçen süre boyunca ilacı hastaya temin etmek zorundadır. İlaç,

isteğe bağılı olarak geri ödemeye alınıncaya dek de temin edilebilir. Programın kapatılması halinde program sonlanım raporu, advers olay listesi, programdan hastanın fayda görüp görmediğine ilişkin hekimin kanaati, sonuç, gözlem ve önerileri gibi belgeler sunulur. Program sonlanım raporunda; hastanın ad-soyadının baş harfleri, yaşı, cinsiyeti, aldığı tüm tedaviler, hastalığın evresi ve hastanın ilaca yanıtını gösteren klinik, radyolojik, laboratuvar tetkikleri gibi bilgi ve belgeler yer almaktadır (İAİEEP Kılavuzu, 2023).

1.4.5. Advers Olay Bildirimi Yapılan İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programları ve Bilgileri

Çalışmamızda inceleyeceğimiz programlar; onkoloji alanında açılmış ve Kurum’a advers olay bildirimi yapılmış olan İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programları’dır. Her program, bir sayıyla adlandırılmakta ve programlara ait bilgiler aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 36

İAİEEP 36 “Daha Önce Erlotinib ya da Gefitinib ile Tedavi Görmüş İleri Evre Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hastalarında Afatinib (BIBW 2992) Konulu bir Açık Etiketli İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Geçmiş tarihli Kurum verilerine erişimin kısıtlı olması nedeniyle programın açılış ve kapanış tarihi net olarak tespit edilememekle beraber 2013 yılı öncesinde açıldığı tahmin edilmektedir.

1. Kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörü olan afatinib, EGFR gen ekson 19 delesyonu ve/veya ekson 21 (L858R) mutasyonu olan küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere 31.10.2016 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 59

İAİEEP 59; “Malign Melanomda Nivolumab İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 25.07.2014- 01.12.2016 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Nivolumab, IgG4 benzeri anti-PD-1 monoklonal antikordur. Melanom, renal hücreli karsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, klasik Hodgkin lenfoma, plevral mezotelyoma,

özofagus ve mide kanseri gibi çok sayıda kanserin tedavisinde ülkemizde endike olup 19.04.2017 tarihinde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 62

İAİEEP 62, “Platin bazlı kemoterapinin ardından tam ya da kısmi yanıt veren BRCA mutasyonlu nüksetmiş over kanseri hastalarının olaparib (AZD2281) tedavisine erişmelerini sağlamak amacıyla tasarlanmış bir gözetimli erişim programı” olarak tanımlanmıştır. Program 2014 yılında başlamış ve 07.04.2021 tarihinde hasta alımına kapatılmıştır.

Olaparib, BRCA mutant kanserlerin tedavisinde kullanılan bir PARP inhibitörüdür. Meme, over, prostat ve pankreas kanserlerinin tedavisinde kullanılmak üzere 21.11.2018 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 73

İAİEEP 73; “Skumöz Hücreli Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) Hastaların Tedavisinde Nivolumab Monoterapisi” olarak tanımlanmıştır. 2015 yılında yürütülmüştür.

Nivolumab, IgG4 benzeri anti-PD-1 monoklonal antikordur. Melanom, renal hücreli karsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, klasik Hodgkin lenfoma, plevral mezotelyoma, özofagus ve mide kanseri gibi çok sayıda kanserin tedavisinde ülkemizde endike olup 19.04.2017 tarihinde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 86

İAİEEP 86; “Pediatrik Glioblastoma Tanısı Almış Hastaların Tedavisinde Nivolumab Monoterapisi İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 25.10.2016 yılında hasta alımına açılmış ve halen devam etmektedir.

Nivolumab, IgG4 benzeri anti-PD-1 monoklonal antikordur. Melanom, renal hücreli karsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, klasik Hodgkin lenfoma, plevral mezotelyoma, özofagus ve mide kanseri gibi çok sayıda kanserin tedavisinde ülkemizde endike olup 19.04.2017 tarihinde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 88

İAİEEP 88; “Daha Önce Platin-Bazlı Tedavinin Başarısız Olduğu İleri Evre Ürotelyal Karsinom Hastaları İçin Atezolizumab İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 09.12.2016- 30.09.2017 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Atezolizumab, IgG1 benzeri anti-programlı ölüm-ligandı 1 (PD-L1) monoklonal antikordur. Erken evre ve metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, hepatoselüler kanser ve üçlü negatif meme kanserinin tedavisinde 14.06.2018 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 98

İAİEEP 98, “Postmenapozal meme kanserinde Ribosiklib+Letrozol İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. 07.07.2016-01.11.2017 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Bir CDK4/6 inhibitörü olan ribosiklib, meme kanserinin çeşitli endikasyonlarında kullanılmak üzere 11.05.2020 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 99

İAİEEP 99; “Hormon reseptör pozitif (HR+) HER2 negatif (HER2-) ileri evre meme kanseri bulunan postmenopozal kadınların tedavisinde endokrin bazlı başlangıç terapisi olarak Letrozol ile kombinasyon şeklinde LEE011 (ribosiklib) kullanımı için İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 07.07.2016 tarihinde hasta alımına açılmıştır.

Bir CDK4/6 inhibitörü olan ribosiklib, meme kanserinin çeşitli endikasyonlarında kullanılmak üzere 11.05.2020 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 100

İAİEEP 100; “Merkel Hücreli Karsinoma tanılı hastaların tedavisinde avelumab kullanımı için İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı’ olarak tanımlanmıştır. Program 29.12.2017-08.01.2018 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Avelumab, anti PD-L1 insan monoklonal IgG1 antikoru olup Merkel hücreli karsinom, ürotelyal karsinom ve renal kanser tanılarının tedavisinde kullanılmak üzere 18.08.2019 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 104

İAİEEP 104; “Apalutamid İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 08.10.2018 tarihinde hasta alımına açılmıştır.

2.kuşak androjen reseptör antagonisti olan apalutamid, prostat kanserinin çeşitli endikasyonlarında kullanılmak üzere 30.03.2021 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 105

İAİEEP 105; “Brigatinib İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 11.09.2018 tarihinde hasta alımına açılmıştır.

Brigatinib, ALK ve ROS1 inhibitörü olup küçük hücreli dışı akciğer kanserinin çeşitli endikasyonlarında kullanılmak üzere 26.07.2019 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 106

İAİEEP 106, “Akciğer kanserinde Dakomitinib İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. 27.09.2018 tarihinde hasta alımına açılmıştır.

Dakomitinib bir EGFR inhibitörü olup 14.10.2021 tarihinde küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 109

İAİEEP 109, “Atezolizumab etkin maddeli ilacın Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. 28.02.2019-17.05.2019 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Atezolizumab, IgG1 benzeri anti-programlı ölüm-ligandı 1 (PD-L1) monoklonal antikorudur. Erken evre ve metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, hepatoselüler kanser ve üçlü negatif meme kanserinin tedavisinde 14.06.2018 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 111

İAİEEP 111, “AG40852 Kodlu NTRK 1/2/3 Füzyon Pozitif, Lokal İleri veya Metastatik Solid Tümörlerde Entrektinib için İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 29.03.2019-04.03.2022 tarihleri arasında yürütülmüştür.

NRTK/TRK füzyon inhibitörü olan entrektinib, NTRK füzyon pozitif solid tümörler ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere 13.12.2022 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 118

İAİEEP 118; “PIK3CA mutasyonu veya PIK3K’yı Aktive Eden Moleküler Değişikliği Pozitif, Üçlü Negatif Metastatik Meme Kanseri" tanısında Alpelisib için İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 12.11.2019-16.06.2022 tarihleri arasında yürütülmüştür.

PI3K alfa inhibitörü olan alpelisib, meme kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere 25.12.2021 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 120

İAİEEP 120, “RET füzyon pozitif metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda Selpercatinib İnsani Amaçlı Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 2020 yılında başlamış, 22.12.2023 tarihinde hasta alımına kapatılmıştır.

Selpercatinib RET reseptör tirozin kinaz inhibitörüdür. Ülkemizde henüz ruhsatlı olmamakla birlikte Yurt Dışı Etkin Madde listesinde olup hasta bazlı temin edilebilmektedir.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 123

İAİEEP 123, “Rezeke Edilemeyen Hepatosellüler Kanserde (Atezolizumab ve Bevacizumab Etkin Maddeli İlaçların Kombine Olarak Kullanımı) İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 2020 yılında başlamıştır.

Atezolizumab, IgG1 benzeri anti-programlı ölüm-ligandı 1 (PD-L1) monoklonal antikordur. Erken evre ve metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, hepatosellüler kanser ve üçlü negatif meme kanserinin tedavisinde 14.06.2018 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

Bevacizumab ise anti-VEGF etkili IgG1 benzeri monoklonal antikordur. Kolorektal kanser, glioblastom ve serviks kanserinin tedavisi için 22.12.2005 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 124

İAİEEP 124, “MET Amplifikasyonu olan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri” tanısında Capmatinib etkin maddeli ilacın ilaca erken erişim programı” olarak tanımlanmıştır. Program 2020 yılında başlamış, 04.09.2023 tarihinde hasta alımına kapatılmıştır.

MET tirozin kinaz inhibitörü olan capmatinib, ülkemizde henüz ruhsatlı olmamakla birlikte Yurt Dışı Etkin Madde listesinde olup hasta bazlı temin edilebilmektedir.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 127

İAİEEP 127, “En az 1 platin içeren kemoterapi rejimi sonrası progrese olmuş, fibroblast büyüme faktörü reseptörü-2 (FGFR-2) veya FGFR-3’de genetik değişiklikleri bulunan lokal ileri ve/veya metastatik ürotelyal kanser” tanısında "Erdafitinib için ilaca erken erişim programı” olarak tanımlanmıştır. Program 2.11.2020-03.05.2023 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Erdafitinib, pan fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) inhibitörüdür. Ürotelyal kanserin çeşitli endikasyonlarında kullanılmak üzere 18.10.2022 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 129

İAİEEP 129, “Over veya Serviks Kanseri Tanısı Almış Hastalarda Nivolumab ile Kombine Halde İpilimumab Tedavisi İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 21.12.2020 tarihinde hasta alımına açılmıştır.

Nivolumab, IgG4 benzeri anti-PD-1 monoklonal antikordur. Melanom, renal hücreli karsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, klasik Hodgkin lenfoma, plevral mezotelyoma, özofagus ve mide kanseri gibi çok sayıda kanserin tedavisinde ülkemizde endike olup 19.04.2017 tarihinde ruhsatlandırılmıştır.

İpilimumab IgG1 benzeri anti-CTLA-4 monoklonal antikordur. Melanom, renal hücreli karsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve plevral mezotelyoma tanılarının tedavisi için 05.06.2014 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 137

İAİEEP 137, “Anrezektabıl veya Metastatik RET-Füzyon Pozitif KHDAA (Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri)” tanıılı hastaların tedavisinde “Pralsetinib” etkin maddeli ilacın kullanılması için İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 04.08.2021-28.07.2022 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Pralsetinib bir RET füzyon inhibitörüdür. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve tiroid kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere 2020 yılında FDA tarafından ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 138

İAİEEP 138, “İleri Evre veya Metastatik RET Mutant MTC (Medüller Tiroid Karsinomu) veya RET Füzyon Pozitif RAI (Radyoaktif İyot) Refrakter Tiroid” tanıılı hastaların tedavisinde “Pralsetinib” etkin maddeli ilacın kullanılması için İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 04.08.2021-28.07.2022 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Pralsetinib bir RET füzyon inhibitörüdür. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve tiroid kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere 2020 yılında FDA tarafından ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 139

İAİEEP 139, “AI tedavisi sırasında veya sonrasında progresyon gelişen, fosfoinositid 3-kinaz mutasyonu olan HR-pozitif, HER2-negatif ileri evre meme kanserli hastalar için Alpelisibe İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 02.09.2021-30.06.2022 tarihleri arasında yürütülmüştür.

PI3K alfa inhibitörü olan alpelisib, meme kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere 25.12.2021 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 142

İAİEEP 142, “Daha Önce Tedavi Almış Lokal İleri ve Rezeke Edilemeyen KRAS p.G12C Mutasyonlu Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalar için Sotorasib (AMG510) Türkiye İnsani Amaçlı Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 2021 yılında hasta alımına başlamış, 18.01.2023 tarihinde sonlandırılmıştır.

Sotorasib KRAS G12C mutasyonunu hedef alan bir RAS inhibitörüdür. Ülkemizde küçük hücreli dışı akciğer kanserinde endike olup 28.10.2022 tarihinde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı 149

İAİEEP 149, “Birinci basamak platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasından sonra (tam veya kısmi olarak) yanıt izlenen veya platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasından en az 6 ay veya daha sonra nüks görülen platine duyarlı, yüksek dereceli, seröz epitelyal over, fallop tüpü veya primer peritoneal kanserli hastaların idame tedavisi için niraparib ile insani amaçlı ilaç erken erişim programı” olarak tanımlanmıştır. Program 16.05.2022-16.11.2022 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Niraparib, bir PARP inhibitörü olup over kanserinin çeşitli endikasyonlarında 19.12.2022 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı 153

İAİEEP 153, “Avelumab’ın rezeke edilemeyen lokal ileri veya metastatik evre ürotelyal kanser hastalarında İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 3.11.2022-25.01.2024 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Avelumab, anti PD-L1 insan monoklonal IgG1 antikoru olup Merkel hücreli karsinom, ürotelyal karsinom ve renal kanser tanılarının tedavisinde kullanılmak üzere 18.08.2019 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı 155

İAİEEP 155, “Histolojik olarak doğrulanmış ve hastalıkları için daha önce sistemik tedavi almamış rezeke edilemeyen hepatoselüler karsinomlu hastalarda Durvalumab ve Tremelimumab kombinasyonunun (HIMALAYA) İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. Program 14.11.2022-30.11.2023 tarihleri arasında yürütülmüştür.

PD-L1 antagonisti olan durvalumab IgG1 monoklonal antikordur. Ülkemizde küçük hücreli, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve safra yolu kanserinin tedavisinde 23.10.2020 tarihinde ruhsatlandırılmıştır. Bir CTLA-4 inhibitörü olan tramelimumab ise 2022 yılında FDA tarafından ruhsatlandırılmıştır. Ülkemizde henüz ruhsatlı olmayıp Yurt Dışı İlaç Listesi’nde de bulunmamaktadır.

İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı 156

İAİEEP 156, “Daha önce sistemik tedavi uygulanmamış, rezeke edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik safra yolu kanseri tanılı hastalarda durvalumab, gemsitabin ve sisplatin kombinasyonunun (TOPAZ-1) İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. 14.11.2022 tarihinde hasta alımına açılmış ve halen devam etmektedir.

PD-L1 antagonisti olan durvalumab IgG1 monoklonal antikordur. Ülkemizde küçük hücreli, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve safra yolu kanserinin tedavisinde 23.10.2020 tarihinde ruhsatlandırılmıştır.

İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı 184

İAİEEP 184, “Atezolizumab ve Trastuzumab emtansine Klinik Çalışma Sonrası Araştırma Ürünü Temini İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı” olarak tanımlanmıştır. 28.09.2023 tarihinde hasta alımına açılmış ve halen devam etmektedir.

Atezolizumab, IgG1 benzeri anti-programlı ölüm-ligandı 1 (PD-L1) monoklonal antikordur. Erken evre ve metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, hepatoselüler kanser ve üçlü negatif meme kanserinin tedavisinde 14.06.2018 tarihinde ülkemizde ruhsatlandırılmıştır.

Trastuzumab emtansin, HER2 hedefli trastuzumab ile maytansinden türetilen bir antimitotik ajan olan DM1’in konjugatı olup erken evre ve metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere 25.03.2016 tarihinde ruhsatlandırılmıştır.

Bu tez çalışması; İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı ve hedefe yönelik tedaviler hakkında bilgi vermeyi, bu program ile tedavi alan hastalarda gelişen advers etkileri sistematik bir biçimde ele alıp sınıflandırmayı, ilaçların Kısa Ürün Bilgisi’ndeki güvenlik profili özetine göre değerlendirme yapmayı amaçlayan tanımlayıcı bir çalışmadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Verilerin Toplanması

Bu tanımlayıcı çalışmada 2013 ile Mayıs 2024 tarihleri arasında onkoloji dalında açılmış İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı kapsamında Kurum'a yapılmış advers etki bildirimleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İlgili verilere sistemsal olarak geriye dönük erişimin sağlandığı son tarihin 2013 yılı olması sebebiyle bu tarihler seçilmiştir. Çalışmanın yürütülebilmesi amacıyla Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu verilerine erişim izni için 3 imzalı makam oluru alınmıştır (28.09.2023 tarih ve E-15122 sayılı karar) (EK-3). Kurum verilerine ek olarak çalışmada; ulusal ve uluslararası yönetmelik ve kılavuzlar, ilgili ilaçların kullanımına yönelik yapılan klinik çalışmalar, PubMed, Science Direct ve Ulakbim gibi veri tabanlarından elde edilen bilimsel literatürler, EMA ve FDA yönergeleri ile ilgili ilaçların Kısa Ürün Bilgileri'nden yararlanılmıştır.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nca yürütülen çeşitli branşlardan yaklaşık 200 İAİEEP arasından onkoloji alanında açılmış olan programlar ele alınmıştır. 2013 yılından bu yana onkoloji alanında açılmış 50 İAİEEP arasından advers olay bildirimi yapılan 29 İAİEEP tespit edilmiştir. Bu programlar boyunca hastaların tedaviden yarar görme durumlarını açıklayan 6 aylık bildirim formu ile advers olaylar için bildirilen Advers Olay Listesi kullanılarak MS Office Excel tabloları oluşturulmuştur. Bu tablolar program bazında tek tek incelenerek her bir program için hasta numarası, hastanın ad ve soyadının baş harfleri, yaşı, cinsiyeti, kullandığı ilaç dozu; tedavi tarihleri, advers etkinin başladığı tarih, gözlenen advers etki, sonuç, yorum ve nedensellik bilgisini içeren verilerle oluşturulmuştur. Eksik veriler değerlendirmeye dahil edilmemiş ve her bir program için eksik veriler belirtilmiştir. Advers olayların nedensellik değerlendirmesi ve ciddiyet sınıflandırması yapıldı ise, ayrıca kaydedilmiştir. Bildirilen advers olayların hangi sistem organ sınıfına dahil olduğunu belirlemek için MedDRA MSSO veri tabanı kullanılmıştır. Birden fazla sistem organ sınıfına dahil edilebilen advers olaylar için ilacın KÜB'ündeki sınıflandırma esas alınmıştır.

2.2. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmanın birinci bölümünde kanser, tanı ve tedavi yaklaşımları, farmakovijilans sistemleri ve advers ilaç reaksiyonları ile İAİEEP hakkında genel bilgiler verilmiştir. 6 aylık bildirim formu ile Advers Olay Listesi kullanılarak oluşturulan MS Office Excel tablolarından

elde edilen veriler sonucunda çalışmanın üçüncü bölümünde; her bir sistem organ sınıfında gözlenen advers olayları ve ilgili advers olayın kaç hastada görüldüğü ile görülme yüzdesini ifade eden çizelgeler sunulmuştur. Hastaların cinsiyet bilgileri, kadın ve erkek hasta sayısı, kadın ve erkek hastalar ile tüm hastaların yaş ortalaması, program kapsamında tedavi alan hastalarda gözlenen ölüm ve hastalık progresyonu bilgileri verilmiştir.

Çalışmanın dördüncü bölümünde advers olaylar, her bir ilacın KÜB'ünde "İstenmeyen etkiler" bölümünde belirtilen sıklık sınıflarına göre (Çok yaygın, yaygın, yaygın olmayan ve seyrek) değerlendirilmiştir. Henüz ruhsatlandırılmamış ilaçlarda görülen advers olaylar, ilgili klinik çalışmalarda elde edilen advers etki verileri ile değerlendirilmiştir. Beşinci bölümde ise bildirimlerde en sık gözlenen advers olaylar ile farmakolojik gruplar özelinde en sık gözlenen advers olayların değerlendirmesi yapılmıştır. Sonuçların, ilgili farmakolojik grupların bilimsel literatürlerde bildirilen advers etkileriyle benzerlik durumu yorumlanmıştır.

3. BULGULAR

3.1. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 36

Daha Önce Erlotinib ya da Gefitinib ile Tedavi Görmüş İleri Evre Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hastalarında Afatinib (BIBW 2992) Konulu bir Açık Etiketli İAİEEP boyunca 3 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler birden fazla advers olayı içerebilmektedir. Program kapsamında toplam kaç hastanın tedaviye eriştiği bilgisine ulaşılamamıştır. Hastaların yaşı ve cinsiyeti bildirilmemiştir. Hastalarda gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. İAİEEP 36 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		20
<i>Diyare</i>	1	20
Deri ve deri altı doku hastalıkları		20
<i>Pruritus</i>	1	20
<i>El ayak sendromu</i>	1	20
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		20
<i>Öksürük</i>	1	20
Kardiyak hastalıklar		20
<i>Göğüs ağrısı</i>	1	20
TOPLAM HASTA SAYISI	-	

“Deri ve deri altı doku hastalıkları” sınıfındaki advers olaylar, tüm advers olayların %40’ını oluşturmaktadır. Diğer sistem organ sınıflarında 1’er advers olay (diyare, öksürük, göğüs ağrısı) raporlanmıştır. Bildirimde bulunulan tüm advers olaylar ciddi olmayan advers olay olarak değerlendirilmiş ve ilaçla nedensellik ilişkisi taşımadığı raporlanmıştır.

3.2. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 59

Malign Melanomda Nivolumab İAİEEP kapsamında 216 hasta nivolumab tedavisi almıştır. Program boyunca 54 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar, hastalık progresyonu veya ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 22 hastada ölüm, 28 hastada ise hastalık progresyonu raporlanmıştır.

Hastaların yaşı ve cinsiyeti bildirilmemiştir. Hastalarda gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.2.'de görülmektedir. Genel durum bozukluğu ve hipofizit 2 hastada görülürken, diğer advers olaylar 1'er hastada gözlenmiştir. En fazla advers olay, 3'er hasta ile "Gastrointestinal hastalıklar" ve "Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar" sınıflarında raporlanmıştır.

Çizelge 3.2. İAİEEP 59 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		1,2
<i>Bulantı</i>	1	0,4
<i>Kusma</i>	1	0,4
<i>Hepatit</i>	1	0,4
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		0,4
<i>Pulmoner emboli</i>	1	0,4
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		1,3
<i>Genel durum bozukluğu</i>	2	0,9
<i>Yorgunluk</i>	1	0,4
Kan ve lenf sistemi hastalıklar		0,4
<i>Hemolitik anemi</i>	1	0,4
Endokrin hastalıkları		0,9
<i>Hipofizit</i>	2	0,9
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		0,4
<i>Septik şok</i>	1	0,4
TOPLAM HASTA SAYISI	216	

Hemolitik anemi ve hastalık progresyonu reaksiyonlarının; ilaçla ilişkili olmadığı raporlanmıştır. Gözlenen diğer advers olayların nedenselliği belirtilmemiştir. Progresyon gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır. Hemolitik anemi ciddi advers olay olarak değerlendirilmiş, diğer advers olayların ciddiyeti değerlendirilmemiştir.

3.3. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 62

Platin bazlı kemoterapinin ardından tam ya da kısmi yanıt veren BRCA mutasyonlu nüksetmiş over kanseri hastalarının olaparib (AZD2281) tedavisine erişmelerini sağlamak amacıyla tasarlanmış bir gözetimli erişim programı kapsamında 42 kadın hasta olaparib tedavisi almıştır. Program boyunca 23 hasta için advers olay bildirimi yapılmış bu bildirimler; advers olaylar, hastalık progresyonu veya ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 2 hastada ölüm, 17 hastada ise hastalık progresyonu raporlanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 51,4 olarak saptanmıştır. Hastalarda gözlenen advers olayların

sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.3.’te görülmektedir. Bildirimlerde en fazla raporlanan advers olay olan anemi, “Kan ve lenf sistemi hastalıkları” sınıfına ait olup 3 hastada gözlenmiştir. Yorgunluk 2 hastada, diğer advers olaylar birer hastada görülmüştür.

Çizelge 3.3. İAİEEP 62 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		2,38
<i>Kusma</i>	1	2,38
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		7,14
<i>Anemi</i>	3	7,14
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		2,38
<i>Hiperglisemi</i>	1	2,38
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		4,76
<i>Yorgunluk</i>	2	4,76
Araştırmalar		2,38
<i>Ca-125 artışı</i>	1	2,38
TOPLAM HASTA SAYISI	42	

Nedensellik değerlendirmesi yapıldığında; anemi, yorgunluk ve kusma reaksiyonlarının ilaçla ilişkili olduğu raporlanmıştır. 4 progresyon vakasının ilaca yanıtızsızlık olarak ilaçla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Geri kalan advers olayların ilaçla ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Progresyon gözlenen hasta programdan çıkarılmış, advers olayların ciddiyetine yönelik değerlendirme yapılmamıştır.

3.4. İnsani Amaçlı İlaç Erken Erişim Programı 73

Skumöz Hücreli Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) hastalarının tedavisinde Nivolumab Monoterapisi İAİEEP kapsamında 20 hasta nivolumab tedavisi almıştır. Program boyunca 3 hasta için advers etki bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar, hastalık progresyonu veya ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 2 hastanın ölümü bildirilmiştir. Bildirimlerde 1 hastanın cinsiyeti erkek, 1 hastanın cinsiyeti kadın olarak belirtilmiştir. Geriye kalan hastalar için cinsiyet belirtilmemiş olup hastaların yaş ortalaması 66’dır. Hastalarda gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.4.’te görülmektedir. En fazla advers olay raporlanan sistem organ sınıfı ” Göz hastalıkları” olmuştur. Diğer advers olaylar birer hastada gözlenmiştir.

Çizelge 3.4. İAİEEP 73 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Sinir sistemi hastalıkları		5
<i>Nöropati</i>	1	5
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		5
<i>Nefropati</i>	1	5
Göz hastalıkları		10
<i>Otoimmün iridosiklit</i>	1	5
<i>Bulanık görme</i>	1	5
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		5
<i>Pnömoni</i>	1	5
TOPLAM HASTA SAYISI	20	

Bildirimlerde advers ilaç olayların nedenselliğine yönelik değerlendirme yapılmamıştır. Nöropati dışındaki advers olaylar ciddi advers olay kategorisinde değerlendirilmiştir.

3.5. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 86

Pediyatrik Glioblastoma Tanısı Almış Hastaların Tedavisinde Nivolumab Monoterapisi İAİEEP kapsamında 10 çocuk hasta nivolumab tedavisi almıştır. Program boyunca 5 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar, hastalık progresyonu veya ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Bildirimlerde 5 ve 15 yaşındaki 2 hastanın cinsiyeti kadın olarak belirtilmiştir. Geriye kalan hastalar için yaş ve cinsiyet belirtilmemiştir. Hastalarda gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.5.'te görülmektedir. Yalnızca 1 hasta için advers olay bildirimi yapılmış ve bu etkinin Covid-19 enfeksiyonu olduğu raporlanmıştır. Program kapsamında tedavi alan 4 hastada ölüm, 1 hastada ise hastalık progresyonu raporlanmıştır.

Çizelge 3.5. İAİEEP 86 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		10
<i>Covid-19</i>	1	10
TOPLAM HASTA SAYISI	10	

Bildirimlerde; progresyonun ilaca bağılı olmadığı, ölümlerin ise nedenselliğinin bilinmediği raporlanmıştır. Progresyon gözlenen hasta programdan çıkarılmış, advers olayların ciddiyetine yönelik değerlendirme yapılmamıştır.

3.6. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 88

Daha önce platin-bazlı tedavinin başarısız olduğu ileri evre ürotelyal karsinom hastaları için atezolizumab İAİEEP kapsamında 180 hasta atezolizumab tedavisi almıştır. Program boyunca 101 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar, hastalık progresyonu veya ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 41 hastada ölüm, 42 hastada ise hastalık progresyonu raporlanmıştır. Bildirimlerde hastaların tamamının cinsiyeti belirtilmemiş olup hastaların 78'i erkek, 17'si kadındır. 6 hastanın ise cinsiyeti belirtilmemiştir. 33 hastanın yaşı bildirilmiş, geriye kalan hastalar için yaş belirtilmemiştir. Yaşı bildirilen hastaların yaş ortalaması 58.5 olarak saptanmıştır. En fazla advers olay idrar yolları enfeksiyonu, septik şok, gribal enfeksiyon ve sepsis gözlenen 18 hasta ile “Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar” sınıfında bildirilmiştir. “Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar” sınıfındaki pnömoni, solunum yetmezliği, bilateral efüzyon, akciğer infiltrasyonu ve akciğer fibrozu gibi advers olaylar 17 hastada görülmüştür. “Böbrek ve idrar yolu hastalıkları” sınıfındaki advers olaylar ise 15 hastada raporlanmıştır. Hastalarda gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.6.'da görülmektedir.

Çizelge 3.6. İAİEEP 88 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		3,33
<i>Diyare</i>	2	1,11
<i>İleus</i>	2	1,11
<i>İntestinal obstrüksiyon</i>	1	0,55
<i>Gastrointestinal sistem perforasyonu</i>	1	0,55
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		1,1
<i>Trombositopeni</i>	1	0,55
<i>Anemi</i>	1	0,55
İyi huylu, kötü huylu ve belirlenemeyen neoplazmlar		0,55
<i>İkinci primer akciğer kanseri</i>	1	0,55
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		0,55
<i>İştah kaybı</i>	1	0,55
Sinir sistemi hastalıkları		0,55
<i>Bayılma</i>	1	0,55

Çizelge 3.6. (devam) İAİEEP 88 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		8,31
<i>Akut böbrek yetmezliği</i>	12	6,66
<i>Üriner obstrüksiyon</i>	1	0,55
<i>Kreatinin yüksekliği</i>	1	0,55
<i>Hematüri</i>	1	0,55
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		3,32
<i>Genel durum bozukluğu</i>	3	1,66
<i>Yorgunluk</i>	2	1,11
<i>Performans kaybı</i>	1	0,55
Araştırmalar		1,11
<i>Kalsiyum yüksekliği</i>	1	0,55
<i>Bilirubin yüksekliği</i>	1	0,55
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		9,42
<i>Pnömoni</i>	8	4,44
<i>Solunum yetmezliği</i>	6	3,33
<i>Bilateral efüzyon</i>	1	0,55
<i>Akciğer infiltrasyonu</i>	1	0,55
<i>Akciğer fibrozu</i>	1	0,55
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		9,99
<i>Covid-19</i>	2	1,11
<i>İdrar yolları enfeksiyonu</i>	6	3,33
<i>Ürosepsis</i>	2	1,11
<i>Septik şok</i>	3	1,66
<i>Gribal enfeksiyon</i>	2	1,11
<i>Sepsis</i>	3	1,66
Deri ve deri altı doku hastalıkları		1,66
<i>Psöriazis</i>	1	0,55
<i>Deri döküntüsü</i>	1	0,55
<i>Dermatit</i>	1	0,55
Endokrin hastalıklar		1,66
<i>Hipotiroidi</i>	2	1,11
<i>Hipertiroidi</i>	1	0,55
Üreme bozuklukları		0,55
<i>Skrotal ödem</i>	1	0,55
Hepatobiliyer hastalıklar		2,75
<i>Akut kolesistik atak</i>	1	0,55
<i>AST-ALT yüksekliği</i>	1	0,55
<i>Hepatit</i>	1	0,55
<i>Karaciğer yetmezliği</i>	1	0,55
<i>Hepatik ensefalopati</i>	1	0,55
Psikiyatrik hastalıkları		0,55
<i>İntihar girişimi</i>	1	0,55
Kardiyak hastalıklar		2,2
<i>Kalp yetmezliği</i>	1	0,55
<i>Miyokard enfarktüsü</i>	1	0,55
<i>Kardiyopulmoner arrest</i>	1	0,55
<i>Taşikardi</i>	1	0,55
Bağışıklık sistemi hastalıkları		1,11
<i>İmmun ilişkili pnömoni</i>	2	1,11

Çizelge 3.6. (devam) İAİEEP 88 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar		1,11
<i>Hepatotoksisite</i>	2	1,11
TOPLAM HASTA SAYISI	180	

Anemi, trombositopeni, hipertiroidi, hipotiroidi, bilateral efüzyon, immün ilişkili pnömoni, 3 ürosepsis, AST-ALT ve bilirubin yüksekliği, hepatit ve akciğer fibrozu reaksiyonlarının; ilaçla ilişkili olduğu raporlanmıştır. Gözlenen diğer advers olaylar ilaçla ilişkilendirilmemiş veya nedensellik belirtilmemiştir. Progresyon gözlenen hastalar programdan çıkarılmış, advers olayların ciddiyetine yönelik değerlendirme yapılmamıştır.

3.7. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 98

Postmenapozal meme kanserinde ribosiklib+letrozol İAİEEP kapsamında 83 kadın hasta ribosiklib tedavisi almıştır. 67 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar, hastalık progresyonu veya ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 12 hastada ölüm, 58 hastada ise hastalık progresyonu raporlanmıştır. Hastaların yaşı bildirilmemiştir. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.7.'de görülmektedir. “Kan ve lenf sistemi hastalıkları” sınıfına ait nötropeni, lökopeni, trombositopeni ve anemi gibi advers olaylar; hastaların %17,4’ünde raporlanan ve en sık görülen advers olaylardır. Bunları %7,5 ile “Gastrointestinal hastalıklar” sınıfındaki advers olaylar takip etmiştir. “Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar” sınıfındaki advers olaylar ise hastaların %5.1’inde görülmüştür.

Çizelge 3.7. İAİEEP 98 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		7,5
<i>İntestinal perforasyon</i>	2	1,5
<i>Bulantı</i>	3	3,6
<i>Diş eti ağrısı</i>	1	1,20
<i>Abdominal ağrı</i>	1	1,20

Çizelge 3.7. (devam) İAİEEP 98 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		17,4
<i>Nötropeni</i>	10	7,6
<i>Lökopeni</i>	1	0,7
<i>Trombositopeni</i>	8	6,1
<i>Anemi</i>	3	2,3
<i>Pansitopeni</i>	1	0,7
Araştırmalar		3
<i>AST-ALT yüksekliği</i>	3	2,3
<i>Kan değerlerinde düşme</i>	1	0,7
Kas ve iskelet sistemi hastalıkları		1,4
<i>Humerus kırığı</i>	1	0,7
<i>Ekstremitte ağrısı</i>	1	0,7
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		5,1
<i>Dispne</i>	3	2,3
<i>Akciğerde konsolidasyon infiltrasyonu</i>	1	0,7
<i>Öksürük</i>	1	0,7
<i>Plevral sıvı birikimi</i>	1	0,7
<i>Solunum arrest</i>	1	0,7
Hepatobiliyer hastalıklar		3,5
<i>Karaciğer yetmezliği</i>	1	0,7
<i>Hiperbilirubinemi</i>	1	0,7
<i>Toksik hepatit</i>	1	0,7
<i>Hepatomegali</i>	1	0,7
<i>Sarılık</i>	1	0,7
Deri ve deri altı doku hastalıkları		1,4
<i>Pruritus</i>	1	0,7
<i>Vitiligo</i>	1	0,7
Sinir sistemi hastalıkları		0,7
<i>Motor aktivite bozukluğu</i>	1	0,7
Üreme sistemi hastalıkları		0,7
<i>Vajinal kanama</i>	1	0,7
Göz hastalıkları		2,8
<i>Orbital ödem</i>	1	0,7
<i>Makuler dejenerasyon</i>	1	0,7
<i>Korneal akomodasyon bozukluğu</i>	1	0,7
<i>Bulanık görme</i>	1	0,7
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		1,4
<i>Hipofosfatemi</i>	1	0,7
<i>Anoreksia</i>	1	0,7
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		0,7
<i>Covid-19</i>	1	0,7
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar		0,7
<i>Yüksek dozda ilaç kullanımı</i>	1	0,7
TOPLAM HASTA SAYISI	83	100

Bildirimlerde makuler rejenerasyon ve korneal akümülayon reaksiyonlarının ilaca bağlı geliştiği değerlendirilmiştir. Diğer advers olayların ciddiyetine ve nedenselliğine yönelik

bir değerlendirme yapılmamıştır. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır.

3.8. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 99

Hormon reseptör pozitif (HR+) HER2 negatif (HER2-) ileri evre meme kanseri bulunan postmenopozal kadınların tedavisinde endokrin bazlı başlangıç terapisi olarak letrozol ile kombinasyon şeklinde LEE011 (ribosiklib) kullanımı için İAİEEP kapsamında 180 kadın hasta ribosiklib tedavisi almıştır. 96 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar, hastalık progresyonu veya ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 3 hastada ölüm, 68 hastada ise hastalık progresyonu raporlanmıştır. Hastaların yalnızca 10'unun yaşı bildirilmiş olup yaş ortalamaları 57,6'dır. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.8.'de görülmektedir. "Kan ve lenf sistemi hastalıkları" sınıfına ait nötropeni, lökopeni, trombositopeni ve anemi gibi advers olaylar; hastaların %12,21'inde raporlanan ve en sık görülen advers olaylardır. "Kardiyak hastalıklar" sınıfındaki advers olaylar hastaların %5'inde, "Deri ve deri altı doku hastalıkları" sınıfındaki advers olaylar ise hastaların %4,97'sinde raporlanmıştır.

Çizelge 3.8. İAİEEP 99 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		3,88
<i>Bulantı</i>	2	1,11
<i>Karın ağrısı</i>	2	1,11
<i>Diyare</i>	3	1,66
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		12,21
<i>Nötropeni</i>	15	8,33
<i>Lökopeni</i>	4	2,22
<i>Trombositopeni</i>	2	1,11
<i>Anemi</i>	1	0,55
Vasküler hastalıklar		1,11
<i>Hipertansiyon</i>	2	1,11
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		1,11
<i>Akut böbrek yetmezliği</i>	1	0,55
<i>Proteinüri</i>	1	0,55
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		0,55
<i>Asteni</i>	1	0,55
Araştırmalar		1,11
<i>AST-ALT yüksekliği</i>	1	0,55
<i>Kan kreatinin artışı</i>	1	0,55
Kas ve iskelet sistemi hastalıkları		1,66
<i>Artrit</i>	1	0,55
<i>Ekstremitte ağrısı</i>	1	0,55
<i>Yürüme güçlüğü</i>	1	0,55

Çizelge 3.8. (devam) İAİEEP 99 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		1,66
<i>Pnömoni</i>	1	0,55
<i>Dispne</i>	2	1,11
Deri ve deri altı doku hastalıkları		4,97
<i>Pruritus</i>	3	1,66
<i>Vitiligo</i>	2	1,11
<i>Ekimoz</i>	1	0,55
<i>Eritem</i>	1	0,55
<i>Dermatiti</i>	1	0,55
<i>Deri döküntüsü</i>	1	0,55
Kardiyak hastalıklar		5
<i>Aritmi</i>	2	1,11
<i>Ventriküler taşikardi</i>	2	1,11
<i>Çarpıntı</i>	2	1,11
<i>Göğüs ağrısı</i>	1	0,55
<i>Akut koroner sendrom</i>	1	0,55
<i>QT uzaması</i>	1	0,55
Sinir sistemi hastalıkları		1,11
<i>Kuadripleji</i>	1	0,55
<i>Spinal müsküler atrofi</i>	1	0,55
Üreme sistemi hastalıkları		0,55
<i>Vajinal kanama</i>	1	0,55
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar		0,55
<i>Miadı geçmiş ilaç kullanımı</i>	1	0,55
TOPLAM HASTA SAYISI	180	

Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır. Advers olayların ciddiyetine ve nedenselliğine yönelik bir değerlendirme yapılmamıştır.

3.9. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 100

Merkel hücreli karsinoma tanılı hastaların tedavisinde avelumab kullanımı için İAİEEP kapsamında 11 hasta avelumab tedavisi almıştır. 6 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar, hastalık progresyonu veya ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 2 hastada ölüm, 5 hastada ise hastalık progresyonu raporlanmıştır. Hastaların yaşı ve cinsiyeti bildirilmemiştir. Akut böbrek yetmezliği ve hipotansiyon 1'er hastada gözlenmiştir. Bu advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.9.'da görülmektedir.

Çizelge 3.9. İAİEEP 100 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		9,09
<i>Akut böbrek yetmezliği</i>	1	9,09
Vasküler hastalıklar		9,09
<i>Hipotansiyon</i>	1	9,09
TOPLAM HASTA SAYISI	11	

Bildirilen tüm advers olayların ilaçla ilişkili olmadığı raporlanmıştır. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır. Advers olayların ciddiyetine yönelik bir değerlendirme yapılmamıştır.

3.10. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 104

Apalutamid İAİEEP kapsamında 26 hasta apalutamid tedavisi almıştır. 11 erkek hasta için advers etki bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar, hastalık progresyonu veya ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 5 hastada ölüm, 5 hastada ise hastalık progresyonu raporlanmıştır. 5 hastanın yaşı bildirilmemiş olup bildirilen hastaların yaş ortalaması 74,8'dir. Hastalar 240 mg dozunda apalutamid kullanmıştır. Covid-19 enfeksiyonu, diyare ve deri döküntüsü birer hastada raporlanmıştır. Bu advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.10.'da görülmektedir.

Çizelge 3.10. İAİEEP 104 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		3,84
<i>Covid-19</i>	1	3,84
Gastrointestinal hastalıklar		3,84
<i>Diyare</i>	1	3,84
Deri ve deri altı doku hastalıkları		3,84
<i>Deri döküntüsü</i>	1	3,84
TOPLAM HASTA SAYISI	26	

Nedensellik değerlendirmesi yapıldığında; deri döküntüsünün ilaçla ilişkili olduğu, diğer reaksiyonların ilaçla ilişkilendirilmediği bildirilmiştir. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır. Advers olayların ciddiyetine yönelik bir değerlendirme yapılmamıştır.

3.11. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 105

Brigatinib İAİEEP kapsamında 57 hasta brigatinib tedavisi almıştır. 1 kadın, 3 erkek olmak üzere 4 hasta için bildirim yapılmış olup bu bildirimler, hastalık progresyonu veya ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Hastaların yaş ortalaması 45,7'dir. Hastalar 180 mg dozunda Brigatinib kullanmıştır. Hastalarda advers olay bildirilmemiş, program kapsamında tedavi alan 2 hastada ölüm, 2 hastada ise hastalık progresyonu raporlanmıştır. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır. Gözlenen olayların nedenselliğine yönelik bir değerlendirme yapılmamıştır.

3.12. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 106

Akciğer kanserinde dakomitinib İAİEEP kapsamında 50 hasta dakomitinib tedavisi almıştır. 20 kadın, 20 erkek olmak üzere 40 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar, hastalık progresyonu veya ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 12 hastada ölüm, 18 hastada ise hastalık progresyonu raporlanmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması 58.2, erkek hastaların yaş ortalaması ise 63.5'tir. Hastalar 30-45 mg dozunda Dakomitinib kullanmıştır. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.11.'de görülmektedir. "Deri ve deri altı doku hastalıkları" sınıfına ait deri döküntüsü, akneiform, el ayak sendromu, kızarıklık ve diğer deri reaksiyonları; hastaların %34'ünde raporlanan ve en sık görülen advers olaylardır. "Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar" ile "Yaralanma, zehirlenme ve diğer prosedürel komplikasyonlar" sınıfındaki advers olaylar hastaların %8'inde raporlanmıştır.

Çizelge 3.11. İAİEEP 106 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		4
<i>Diyare</i>	2	4
Deri ve deri altı doku hastalıkları		34
<i>Deri döküntüsü</i>	3	6
<i>Akneiform</i>	2	4
<i>El ayak sendromu</i>	2	4
<i>Kızarıklık</i>	2	4
<i>Mukozit</i>	1	2
<i>Diğer deri reaksiyonları</i>	7	14

Çizelge 3.11. (devam) İAİEEP 106 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		8
<i>İntolerans</i>	2	4
<i>Yorgunluk</i>	2	4
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		6
<i>Pnömoni</i>	2	4
<i>Parapnömonik efüzyon</i>	1	2
Göz hastalıkları		2
<i>Kseroftalmi</i>	1	2
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		2
<i>Covid-19</i>	1	2
Yaralanma, zehirlenme ve diğer prosedürel komplikasyonlar		8
<i>İlaç toksisitesi</i>	4	8
TOPLAM HASTA SAYISI	50	

Deri döküntüsü, akneiform, el ayak sendromu, kızarıklık, mukozit, diğer deri reaksiyonları, intolerans ve diğer ilaç toksisitelerinin ilaçla ilişkili olduğu raporlanmıştır. Bu reaksiyonlar sonrasında doz düşürülerek tedaviye devam edildiği belirtilmiştir. 18 hastada görülen hastalık progresyonu, 12 ölüm ve Covid-19 enfeksiyonu ilaçla ilişkilendirilmemiştir. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır. Advers olayların ciddiyetine yönelik bir değerlendirme yapılmamıştır.

3.13. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 109

Atezolizumab etkin maddeli ilacın yaygın evre küçük hücreli akciğer kanserinde İAİEEP kapsamında 75 hasta atezolizumab tedavisi almıştır. 7 kadın, 25 erkek olmak üzere 32 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar, hastalık progresyonu veya ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 2 hastada ölüm, 5 hastada ise hastalık progresyonu raporlanmıştır. Kadınların yaş ortalaması 58.5, erkek hastaların yaş ortalaması ise 62.6'dır. Hastalar 1200 mg dozunda atezolizumab kullanmıştır. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.12.'de görülmektedir. "Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar", %7,98 ile hastalarda en fazla gözlenen advers olay sınıfıdır. Pnömoni ve plevral efüzyonu içeren "Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar" sınıfındaki advers olaylar hastaların %5,33'ünde görülürken; hemoptizi, iskemik serebrovasküler olay ve intraoküler tümör kanaması gibi advers olayları içeren "Vasküler hastalıklar" hastaların %5,32'sinde görülmüştür.

Çizelge 3.12. İAİEEP 109 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		2,66
<i>Kusma</i>	1	1,33
<i>Diyare</i>	1	1,33
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		2,66
<i>Nötropeni</i>	2	2,66
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		1,33
<i>İştah kaybı</i>	1	1,33
Vasküler hastalıklar		5,32
<i>Hemoptizi</i>	1	1,33
<i>İskemik serebrovasküler olay</i>	2	2,66
<i>İntraoküler tümör kanaması</i>	1	1,33
Bağışıklık sistemi hastalıkları		1,33
<i>Kriyoglobulinemi</i>	1	1,33
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		2,66
<i>Akut böbrek yetmezliği</i>	2	2,66
Genel bozuklukları ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		1,33
<i>Genel durumda kötüleşme</i>	1	1,33
Kas ve iskelet sistemi hastalıkları		2,66
<i>Kalça kırığı</i>	2	2,66
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		5,33
<i>Pnömoni</i>	3	4
<i>Plevral efüzyon</i>	1	1,33
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		7,98
<i>Sepsis</i>	1	1,33
<i>Covid-19</i>	2	2,66
<i>Vajinal enfeksiyon</i>	1	1,33
<i>Ürosepsis</i>	1	1,33
<i>Üst solunum yolları enfeksiyonu</i>	1	1,33
Endokrin hastalıklar		1,33
<i>Tiroid fonksiyonlarında bozukluk</i>	1	1,33
Kardiyak hastalıklar		4
<i>Akut koroner sendrom</i>	1	1,33
<i>Kalp yetmezliği</i>	2	2,66
Cerrahi ve medikal prosedür komplikasyonları		1,33
<i>Yanlış ilaç verilmesi</i>	1	1,33
TOPLAM HASTA SAYISI	75	

Nedensellik değerlendirmesi yapıldığında kriyoglobulineminin ilaçla ilişkili olduğu ve tedavinin durdurulduğu bildirilmiştir. Diğer advers olaylarla ilaç arasında nedensellik olmadığı belirtilmiştir. Vajinal enfeksiyon, kalça kırığı ve epilepsi atağı; hastaneye yatışa neden olan ciddi advers olay olarak nitelendirilmiştir. Nötropeni, üst solunum yolları enfeksiyonu ve tiroid fonksiyonlarında bozukluk, ciddi olmayan advers olay kategorisindedir. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır.

3.14. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 111

AG40852 kodlu NTRK 1/2/3 füzyon pozitif, lokal ileri veya metastatik solid tümörlerde entrektinib için İAİEEP kapsamında 20 hasta entrektinib tedavisi almıştır. 10 kadın, 8 erkek olmak üzere 18 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar ve hastalık progresyonu ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 9 hastada hastalık progresyonu raporlanmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması 51, erkek hastaların yaş ortalaması ise 45.1'dir. Hastalar 600 mg/gün dozunda Entrektinib kullanmıştır. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.13.'te görülmektedir. Hastalarda en fazla görülen advers olaylar %15 ile "Kan ve lenf sistemi hastalıkları" ile "Araştırmalar" sınıflarına aittir. "Sinir sistemi hastalıkları", "Enfeksiyon ve enfestasyonlar" ve "Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar", hastaların %10'unda görülmüştür.

Çizelge 3.13. İAİEEP 111 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		15
<i>Lökopeni</i>	2	10
<i>Nötropeni</i>	1	5
İyi huylu, kötü huylu ve belirlenemeyen neoplazmlar		5
<i>Sekonder akut myeloid lösemi</i>	1	5
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		10
<i>Yorgunluk</i>	2	10
Kas ve iskelet sistemi hastalıkları		10
<i>Miyalji</i>	1	5
<i>Tibia kırığı</i>	1	5
Sinir sistemi hastalıkları		10
<i>Beyin ödemi</i>	1	5
<i>Epilepsi</i>	1	5
Enfeksiyon ve enfestasyonlar		10
<i>Covid-19</i>	2	10
Göz hastalıkları		5
<i>Görme bozukluğu</i>	1	5
Araştırmalar		15
<i>Karaciğer enzimleri yüksekliği</i>	1	5
<i>Tiroid enzimleri yüksekliği</i>	1	5
<i>Troponin yüksekliği</i>	1	5
TOPLAM HASTA SAYISI	20	

Nedensellik değerlendirmesi yapıldığında karaciğer enzimleri ve troponin yüksekliğinin ilaçla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sekonder akut myeloid lösemi, tibia kırığı,

Covid-19, beyin ödem ve epilepsinin; ilaçla ilişkili olmadığı ve nedensellik taşımadığı raporlanmıştır. Miyalji ve lökopeni; ciddi olmayan advers olay olarak sınıflandırılmış ve bu reaksiyonların gözlemlendiği hastalarda doz azaltımıyla tedaviye devam edildiği belirtilmiştir. Sekonder akut myeloid lösemi gözlenen hastada tedaviye ara verilmiştir. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır.

3.15. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 118

PIK3CA mutasyonu veya PIK3K'yı aktive eden moleküler değişikliği pozitif, üçlü negatif metastatik meme kanseri tanısında alpelisib için İAİEEP kapsamında 167 hasta alpelisib tedavisi almıştır. 50 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar ve hastalık progresyonu ve ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 31 hastada hastalık progresyonu, 14 hastada ise ölüm raporlanmıştır. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgisi belirtilmemiştir. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.14.'te görülmektedir. Hastalarda %3,98 ile en fazla görülen advers olaylar “Endokrin hastalıklar” sınıfına aittir. Bunu, “Gastrointestinal hastalıklar” ve “Deri ve deri altı doku hastalıkları” sınıfındaki advers olaylar takip etmiştir.

Çizelge 3.14. İAİEEP 118 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		2,97
<i>Bulantı</i>	3	1,79
<i>Kusma</i>	1	0,59
<i>Diyare</i>	1	0,59
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		1,79
<i>Trombositopeni</i>	3	1,79
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		2,37
<i>İştahsızlık</i>	2	1,19
<i>Kilo kaybı</i>	1	0,59
<i>Ketoasidoz</i>	1	0,59
Vasküler hastalıklar		1,19
<i>Özofagus varis kanaması</i>	1	0,59
<i>Peteşi</i>	1	0,59
Bağışıklık sistemi hastalıkları		0,59
<i>Alerjik reaksiyon</i>	1	0,59
Genel bozuklukları ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		2,37
<i>Yorgunluk</i>	2	1,19
<i>Genel durumda kötüleşme</i>	1	0,59
<i>Periferik ödem</i>	1	0,59
Kas ve iskelet sistemi hastalıkları		0,59
<i>Kaslarda güçsüzlük</i>	1	0,59

Çizelge 3.14. (devam) İAİEEP 118 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Solunum, göğüs bozuklukları mediastinal hastalıklar		1,19
<i>Pulmoner ödem</i>	1	0,59
<i>Nefes darlığı</i>	1	0,59
Endokrin hastalıklar		3,58
<i>Hiperglisemi</i>	4	2,39
<i>Diyabet</i>	2	1,19
Deri ve deri altı doku hastalıkları		2,99
<i>Deri döküntüsü</i>	3	1,79
<i>Kızarıklık</i>	1	0,59
<i>El ayak sendromu</i>	1	0,59
TOPLAM HASTA SAYISI	167	

Bildirimlerde, advers olayların nedenselliği ve ciddiyetiyle ilgili yorum yapılmamıştır. Hastalık progresyonu gözlenen hasta programdan çıkarılmıştır.

3.16. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 120

RET füzyon pozitif metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda selpercatinib İAİEEP kapsamında 27 hasta selpercatinib tedavisi almıştır. 4 kadın, 2 erkek olmak üzere 6 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar ve hastalık progresyonu ve ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 1 hastada hastalık progresyonu, 1 hastada ise ölüm raporlanmıştır. Kadınların yaş ortalaması 53,2, erkeklerin yaş ortalaması ise 19'dur. Hastalar 320 mg dozunda selpercatinib kullanmıştır. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.15'te görülmektedir. Hastaların %7,4'ünde görülen grade 2 yorgunluk, "Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar" sınıfına aittir. Diğer advers olaylar birer hastada görülmüştür.

Çizelge 3.15. İAİEEP 120 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		7,4
<i>İdrar yolları enfeksiyonu</i>	1	3,7
<i>Septik şok</i>	1	3,7
Endokrin hastalıklar		3,7
<i>Dendritik jinekomasti</i>	1	3,7
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		7,4
<i>Grade 2 yorgunluk</i>	2	7,4

Çizelge 3.15. (devam) İAİEEP 120 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Araştırmalar		3,7
<i>Serum kalsitonin artışı</i>	1	3,7
TOPLAM HASTA SAYISI	27	

Tüm bildirimlerde nedensellik değerlendirmesi yapılmış ayrıca reaksiyonların ciddiyet derecesi belirtilmiştir. Gözlenen grade 2 yorgunluk reaksiyonları, ilaçla ilişkilendirilmiş ve ciddi olmayan advers olay olarak sınıflandırılmıştır. Diğer advers olayların ilaçla ilişkilendirilmediği saptanmıştır. Serum kalsitonin artışı ve idrar yolları enfeksiyonu da ciddi olmayan advers olay şeklinde raporlanmıştır. Hastalık progresyonu gözlenen hasta programdan çıkarılmıştır.

3.17. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 123

Rezekte edilemeyen hepatosellüler kanserde (atezolizumab ve bevacizumab etkin maddeli ilaçların kombine olarak kullanımı) İAİEEP kapsamında 73 hasta atezolizumab-bevacizumab kombinasyon tedavisi almıştır. 56'sı erkek, 9'u kadın olmak üzere 65 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar ve hastalık progresyonu ve ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 37 hastada hastalık progresyonu, 5 hastada ise ölüm raporlanmıştır. 8 hastanın yaşı belirtilmemiş olmakla birlikte yaşı bildirilen kadın hastaların yaş ortalaması 65.8, erkek hastaların yaş ortalaması ise 64,8'dir. Hastalar 1200 mg dozunda atezolizumab ve 15 mg/kg dozunda bevacizumab kullanmıştır. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.16'da görülmektedir. "Vasküler hastalıklar" %16,38 ile en sık gözlenen advers olay sınıfı olup parankimal hemoraji, burun kanaması, gastrointestinal sistem kanaması, özofagus varis kanaması, karaciğerde hemoraji ve hipertansiyon gibi advers olayları içermektedir. Bunu %10,94 ile "Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar" sınıfındaki etkiler takip etmektedir. "Hepatobiliyer" ve "Gastrointestinal hastalıklar" hastaların %9,55'inde görülmüştür.

Çizelge 3.16. İAİEEP 123 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		9,55
<i>Bulantı</i>	2	2,73
<i>Kusma</i>	2	2,73
<i>Karın ağrısı</i>	2	2,73
<i>Diyare</i>	1	1,36
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		1,36
<i>Trombositopeni</i>	1	1,36
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		1,36
<i>İştah kaybı</i>	1	1,36
Vasküler hastalıklar		16,38
<i>Parankimal hemoraji</i>	2	2,73
<i>Burun kanaması</i>	2	2,73
<i>Gastrointestinal sistem kanaması</i>	1	1,36
<i>Özofagus varis kanaması</i>	5	6,84
<i>Karaciğerde hemoraji</i>	1	1,36
<i>Hipertansiyon</i>	1	1,36
Bağışıklık sistemi hastalıkları		2,73
<i>Otoimmün hepatit</i>	1	1,36
<i>İmmün ilişkili kolit</i>	1	1,36
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		5,46
<i>Akut böbrek yetmezliği</i>	2	2,73
<i>Proteinüri</i>	2	2,73
Genel bozuklukları ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		6,82
<i>Halsizlik</i>	1	1,36
<i>Tolerasyon bozukluğu</i>	1	1,36
<i>Performans kaybı</i>	1	1,36
<i>Genel durumda kötüleşme</i>	2	2,73
Araştırmalar		1,36
<i>İndirekt bilirubin yüksekliği</i>	1	1,36
Hepatobiliyer hastalıklar		9,55
<i>AST-ALT yüksekliği</i>	3	4,11
<i>Hiperbilirubinemi</i>	1	1,36
<i>Karaciğer sirozu</i>	1	1,36
<i>Hepatik ensefalopati</i>	1	1,36
<i>Kolanjit</i>	1	1,36
Kas ve iskelet sistemi hastalıkları		4,08
<i>Kosta kırığı</i>	1	1,36
<i>Parmak kırığı</i>	1	1,36
<i>Kalça kırığı</i>	1	1,36
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		10,94
<i>Pnömoni</i>	3	4,11
<i>Nefes darlığı</i>	3	4,11
<i>KOAH</i>	1	1,36
<i>Pulmoner hipertansiyon</i>	1	1,36
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		5,46
<i>Sepsis</i>	2	2,73
<i>Covid-19</i>	2	2,73
Endokrin hastalıklar		1,36
<i>Hipoglisemi</i>	1	1,36

Çizelge 3.16 (devam) İAİEEP 123 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Deri ve deri altı doku hastalıkları		1,36
<i>Pruritus</i>	1	1,36
Kardiyak hastalıklar		2,73
<i>Kalp yetmezliği</i>	2	2,73
TOPLAM HASTA SAYISI	73	

Yapılan bildirimlerde gözlenen 31 hastalık progresyonu “İlaça yanıtızsızlık olarak ilaçla ilişkili” şeklinde raporlanmıştır. Gerçekleşen 5 ölümün ilaçla ilişkilendirilmediği belirtilmiştir. Mide bulantısı, kusma, tolerasyon bozukluğu ve AST-ALT yüksekliği gibi advers olaylar ilaç kombinasyonu ile ilişkilendirilmiştir. 3 özofagus varis kanaması vakası ve trombositopeni doğrudan bevacizumab ile; immün ilişkili kolit ise atezolizumab ile ilişkili olarak raporlanmıştır. Performans kaybı, indirekt bilirubin yüksekliği, burun kanaması, AST-ALT yüksekliği, pruritus, diyare, parmak kırığı, hipertansiyon, karın ağrısı, proteinüri, kalça kırığı gibi reaksiyonlar “Ciddi olmayan advers olay” şeklinde sınıflandırılmıştır.

3.18. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 124

MET amplifikasyonu olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısında capmatinib etkin maddeli ilacın İAİEEP kapsamında 43 hasta capmatinib tedavisi almıştır. 23’ü erkek, 14’ü kadın olmak üzere 39 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar ve hastalık progresyonu ve ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. 2 hastanın cinsiyeti belirtilmemiştir. Kadınların yaş ortalaması 65.1, erkek hastaların yaş ortalaması ise 64,6’dır. Program kapsamında tedavi alan 17 hastada hastalık progresyonu, 11 hastada ise ölüm raporlanmıştır. Hastalar 800 mg dozunda capmatinib kullanmıştır. Pnömoni, dispne, pulmoner ödem, bilateral alveolar diffüz infiltratlar gibi advers olayları içeren “Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastina hastalıkları” sınıfı, %27,88 ile en fazla advers olayın görüldüğü sınıftır. “Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar” sınıfındaki olaylar, hastaların %11,6’sında görülmüştür. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.17.’de görülmektedir.

Çizelge 3.17. İAİEEP 124 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		6,96
<i>Bulantı</i>	1	2,32
<i>Kusma</i>	1	2,32
<i>Bağırsak perforasyonu</i>	1	2,32
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		11,6
<i>Üst solunum yolları enfeksiyonu</i>	1	2,32
<i>İdrar yolları enfeksiyonu</i>	1	2,32
<i>Septik şok</i>	1	2,32
<i>Covid-19</i>	1	2,32
<i>Enfektif endokardit</i>	1	2,32
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		27,88
<i>Pnömoni</i>	7	16,27
<i>Dispne</i>	3	6,97
<i>Pulmoner ödem</i>	1	2,32
<i>Bilateral alveolar diffüz infiltratlar</i>	1	2,32
Kardiyak hastalıklar		9,3
<i>Kalp yetmezliği</i>	1	2,32
<i>Kardiyak arrest</i>	2	4,65
<i>Taşikardi</i>	1	2,32
Vasküler hastalıklar		2,32
<i>Hipotansiyon</i>	1	2,32
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		9,3
<i>Hiperkalsemi</i>	2	4,65
<i>Hipoalbuminemi</i>	1	2,32
<i>Hiponatremi</i>	1	2,32
Deri ve deri altı doku hastalıkları		2,32
<i>Cilt renginde değişiklik</i>	1	2,32
Genel bozuklukları ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		9,3
<i>Yorgunluk</i>	1	2,32
<i>Periferik ödem</i>	3	6,97
Araştırmalar		9,3
<i>Karaciğer enzim yüksekliği</i>	2	4,65
<i>Kreatinin yüksekliği</i>	2	4,65
TOPLAM HASTA SAYISI	43	

Advers olaylarla ilgili nedensellik değerlendirmesi yapılmamıştır. Periferik ödem, karaciğer enzim yüksekliği ve kreatinin yüksekliği gözlenen hastalarda doz azaltılarak (400 mg/gün) tedaviye devam edildiği belirtilmiştir. Hastalık progresyonu gözlenen hasta programdan çıkarılmıştır.

3.19. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 127

En az 1 platin içeren kemoterapi rejimi sonrası progrese olmuş, fibroblast büyüme faktörü reseptörü-2 (FGFR-2) veya FGFR-3'de genetik değişiklikleri bulunan lokal ileri

ve/veya metastatik ürotelyal kanser tanısında erdafitinib için İAİEEP kapsamında 9 hasta erdafitinib tedavisi almıştır. 2 hasta için advers olay bildirimi yapılmıştır ve bu bildirimler birden fazla olayı içermektedir. 65 yaşındaki kadın hastada onikoliz, 33 yaşındaki erkek hastada mesane perforasyonu, burun kanaması ve hastalık progresyonu gözlenmiştir. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.18’de görülmektedir.

Çizelge 3.18. İAİEEP 127 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Deri ve deri altı doku hastalıkları		11,11
<i>Onikoliz</i>	1	11,11
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		11,11
<i>Mesane perforasyonu</i>	1	11,11
Vasküler hastalıklar		11,11
<i>Burun kanaması</i>	1	11,11
TOPLAM HASTA SAYISI	9	

Advers olayların nedenselliği değerlendirildiğinde; onikolizin ilaçla ilişkili olduğu, diğer advers olayların ilaçla ilişkili olmadığı raporlanmıştır. Hastalık progresyonu gözlenen hasta programdan çıkarılmıştır.

3.20. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 129

Over veya serviks kanseri tanısı almış hastalarda nivolumab ile kombine halde ipilimumab tedavisi İAİEEP kapsamında 12 hasta nivolumab ve ipilimumab tedavisi almıştır. Tüm hastalar için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar ve hastalık progresyonu ve ölüm ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 7 hastada hastalık progresyonu, 1 hastada ise ölüm raporlanmıştır. Tüm hastalar kadın olup hastaların yaş ortalaması 57,5 olarak saptanmıştır. Hastalar 1 mg/kg dozunda nivolumab ile kombine olarak 3 mg/kg dozunda ipilimumab kullanmıştır. Diyare, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi advers olayları içeren “Gastrointestinal hastalıklar”, hastaların %75’inde görülmüştür. En sık advers olay gözlenen 2.sınıf ise “Endokrin hastalıklar” olup hipofizit ve hipotiroidizmi içermektedir. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.19.’da görülmektedir.

Çizelge 3.19. İAİEEP 129 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		75
<i>Diyare</i>	6	50
<i>Karın ağrısı</i>	1	8,33
<i>Bulantı</i>	1	8,33
<i>Kusma</i>	1	8,33
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		8,33
<i>Sepsis</i>	1	8,33
Endokrin hastalıklar		8,33
<i>Hipofizit</i>	1	8,33
<i>Hipotiroidizm</i>	1	8,33
Bağıışıklık sistemi hastalıkları		8,33
<i>İmmün ilişkili kolit</i>	1	8,33
TOPLAM HASTA SAYISI	12	

Yapılan 4 bildirimdeki immün ilişkili kolit, hipotiroidizm, grade 2 diyare ve hastalık progresyonu; ciddi advers olay olarak tanımlanmıştır. Diğer bildirimlerde ciddiyet belirtilmemiştir. Nedensellik değerlendirmesi yalnız bir bildirimde yapılmış, hastanın ölümünün ilaçla ilişkili olmadığı raporlanmıştır. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır. Diyare gözlenen 6 hastadan 5'inin tedavisine ara verildiği belirtilmiştir.

3.21. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 137

Anrezehtabil veya metastatik ret-füzyon pozitif khdak (küçük hücreli dışı akciğer kanseri) tanıli hastaların tedavisinde pralsetinib etkin maddeli ilacın kullanılması için İAİEEP kapsamında 10 hasta pralsetinib tedavisi almıştır. Program kapsamında hastalar 400 mg dozunda pralsetinib kullanmış, yalnız 1 hasta için advers olay bildirilmiştir. 70 yaşındaki erkek hastanın Covid-19 enfeksiyonuna bağlı ölümü raporlanmıştır. İlaçla advers olay arasında nedensellik değerlendirmesi yapılmamıştır. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.20.'de görülmektedir.

Çizelge 3.20. İAİEEP 137 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		10
<i>Covid-19'a bağlı ölüm</i>	1	10
TOPLAM HASTA SAYISI	10	

3.22. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 138

İleri evre veya metastatik ret mutant mtc (medüller tiroid karsinomu) veya ret füzyon pozitif radyoaktif iyot refrakter tiroid kanseri tanılı hastaların tedavisinde pralsetinib etkin maddeli ilacın kullanılması için İAİEEP kapsamında 6 hasta pralsetinib tedavisi almıştır. Program kapsamında hastalar 400 mg dozunda pralsetinib kullanmış, yalnız 1 hasta için advers olay bildirilmiştir. 52 yaşındaki erkek hastada Covid-19 enfeksiyonu ve kreatinin yüksekliği raporlanmıştır. Advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı Çizelge 3.21’de belirtilmiştir.

Çizelge 3.21. İAİEEP 138 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		16,66
<i>Covid-19</i>	1	16,66
Araştırmalar		16,66
<i>Kreatinin yüksekliği</i>	1	16,66
TOPLAM HASTA SAYISI	6	

Hastada gözlenen advers olaylar, ciddi olmayan advers olay olarak raporlanmış ve iyileştikten sonra tedaviye devam edildiği belirtilmiştir.

3.23. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 139

AI tedavisi sırasında veya sonrasında progresyon gelişen, fosfoinositid 3-kinaz mutasyonu olan HR-pozitif, HER2-negatif ileri evre meme kanserli hastalar için alpelisib İAİEEP kapsamında 13 hasta alpelisib tedavisi almıştır. Program boyunca 13 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar ve hastalık progresyonu ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 6 hastada hastalık progresyonu raporlanmıştır. Hastaların tamamı kadın olup yaş ortalaması 56,4’tür. Hastalar standart tedavi dozu olan 300 mg/gün dozunda alpelisib kullanmıştır. Hiperglisemi, hastaların %46,15’inde görülen ve en sık gözlenen advers olaydır. “Gastrointestinal hastalıklar” ve “Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar” sınıftaki olaylar hastaların %15,39’unda görülmüştür. Hastalarda gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.22’de görülmektedir.

Çizelge 3.22. İAİEEP 139 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		15,39
<i>Diyare</i>	1	7,69
<i>Ağız kuruluğu</i>	1	7,69
Endokrin hastalıklar		46,15
<i>Hiperglisemi</i>	6	46,15
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		7,69
<i>Nefes darlığı</i>	1	7,69
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		7,69
<i>Poliüri</i>	1	7,69
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		7,69
<i>İştahsızlık</i>	1	7,69
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		15,38
<i>Yorgunluk</i>	2	15,38
Araştırmalar		7,69
<i>Kreatinin yüksekliği</i>	1	7,69
TOPLAM HASTA SAYISI	13	

Bildirimlerde, gözlenen advers olayların nedenselliği ile ilgili değerlendirme yapılmamıştır. Hiperglisemi gözlenen hastalarda doz azaltımıyla (250 mg/gün) tedaviye devam edildiği belirtilmiştir. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır.

3.24. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 142

Daha önce tedavi almış lokal ileri ve rezeke edilemeyen KRAS p.G12C mutasyonlu metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar için sotorasib (AMG510) İAİEEP kapsamında 73 hasta sotorasib tedavisi almıştır. Program boyunca 24 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar ve hastalık progresyonu ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 5 hastada hastalık progresyonu, 10 hastada ise ölüm raporlanmıştır. Bildirimlerde hastaların tamamının cinsiyeti belirtilmemiş olup cinsiyeti belirtilen 19 hastanın 18'i erkek 1'i ise kadındır. 20 hastanın yaşı bildirilmiş, geriye kalan hastalar için yaş belirtilmemiştir. Yaşı bildirilen hastaların yaş ortalaması 61.1 olarak saptanmıştır. Hastalar standart tedavi dozu olan 960 mg dozunda sotorasib kullanmıştır. Hastalarda en sık gözlenen advers olay sınıfı %6,83 ile “Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar” olmuştur ve pnömoni ile pulmoner sepsisi içermektedir. “Gastrointestinal” ve “Kardiyak hastalıklar” sınıfındaki advers olaylar hastaların %4,08’inde

görülmüştür. Gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.23'te görülmektedir.

Çizelge 3.23. İAİEEP 142 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		4,08
<i>Akut pankreatit</i>	1	1,36
<i>Bulantı</i>	1	1,36
<i>Kusma</i>	1	1,36
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		2,72
<i>Septik şok</i>	1	1,36
<i>Covid-19</i>	1	1,36
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		6,83
<i>Pnömoni</i>	4	5,47
<i>Pulmoner sepsis</i>	1	1,36
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		1,36
<i>Anemi</i>	1	1,36
Kardiyak hastalıklar		4,08
<i>Myokard enfarktüsü</i>	2	2,73
<i>Kardiyak arrest</i>	1	1,36
Kas ve iskelet sistemi hastalıkları		1,36
<i>Femur kırığı</i>	1	1,36
Hepatobiliyer hastalıklar		1,36
<i>Hepatotoksisite</i>	1	1,36
TOPLAM HASTA SAYISI	73	

Nedensellik değerlendirildiğinde; yapılan 3 bildirimdeki 7 advers olay (akut pankreatit, hepatotoksisite, anemi, pnömoni, bulantı, kusma ve yorgunluk) ilaçla ilişkilendirilmiştir. İlaçla ilişkilendirilen advers reaksiyonlar, tüm reaksiyonların %22,5'ini oluşturmaktadır. Geri kalan bildirimlerde advers olayların ilaçla ilişkilendirilmediği belirtilmiştir. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır.

3.25. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 149

Birinci basamak platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasından sonra yanıt izlenen veya platin bazlı kemoterapinin tamamlanmasından en az 6 ay veya daha sonra nüks görülen platine duyarlı, yüksek dereceli, seröz epitelyal over, fallop tüpü veya primer peritoneal kanserli hastaların idame tedavisi için niraparib İAİEEP kapsamında 146 hasta niraparib tedavisi almıştır. Program boyunca 77 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar ve hastalık progresyonu ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 25 hastada hastalık progresyonu, 2 hastada ise ölüm raporlanmıştır.

Bildirimlerde hastaların tamamının cinsiyeti belirtilmemiş olup cinsiyeti belirtilen 46 hastanın 3'ü erkek 43'ü ise kadındır. 17 hastanın yaşı bildirilmiş, geriye kalan hastalar için yaş belirtilmemiştir. Yaşı bildirilen hastaların yaş ortalaması 54.6 olarak saptanmıştır.. Hastalarda en sık gözlenen advers olay sınıfı %29,42 ile “Kan ve lenf sistemi hastalıkları” olmuştur. Trombositopeni, anemi, nötropeni, lökopeni, myelodisplastik sendrom ve saf kırmızı hücre aplazisini içermektedir. Bulantı,kusma ve diyare advers olaylarını içeren “Gastrointestinal hastalıklar” %3,4 oranında görülmüştür. Hastalarda gözlenen advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.24'te görülmektedir.

Çizelge 3.24. İAİEEP 149 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		3,41
<i>Bulantı</i>	3	2,05
<i>Kusma</i>	1	0,68
<i>Diyare</i>	1	0,68
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		29,42
<i>Trombositopeni</i>	21	14,38
<i>Anemi</i>	13	8,90
<i>Nötropeni</i>	5	3,42
<i>Lökopeni</i>	2	1,36
<i>Myelodisplastik sendrom</i>	1	0,68
<i>Saf kırmızı hücre aplazisi</i>	1	0,68
İyi huylu, kötü huylu ve belirlenemeyen neoplazmlar		0,68
<i>Lösemi</i>	1	0,68
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		1,36
<i>Hiperkalemi</i>	1	0,68
<i>Lipödem</i>	1	0,68
Vasküler hastalıklar		2,04
<i>Ven trombozu</i>	1	0,68
<i>Hipotansiyon</i>	1	0,68
<i>Hipertansiyon</i>	1	0,68
Sinir sistemi hastalıklar		0,68
<i>Periferik nöropati</i>	1	0,68
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		1,36
<i>Akut böbrek yetmezliği</i>	2	1,36
Araştırmalar		2,04
<i>Kreatinin yükselişi</i>	2	1,36
<i>GFR artışı</i>	1	0,68
Kulak ve labirent hastalıkları		0,68
<i>İşitme kaybı</i>	1	0,68
Kas ve iskelet sistemi hastalıkları		0,68
<i>Artrit</i>	1	0,68
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		0,68
<i>Pnömoni</i>	1	0,68
TOPLAM HASTA SAYISI	146	

Nedensellik açısından değerlendirildiğinde; 20 advers reaksiyon bildiriminde nedensellik bulunduğu, 14 tanesinde ise nedensellik bulunmadığı raporlanmıştır. 17 bildirimde

nedensellik “Bilinmiyor” şeklinde değerlendirilmiştir. Nedensellik saptanan advers olaylar arasında trombositopeni, anemi ve nötropeni gibi kan ve lenfatik sistem bozuklukları yer almaktadır. Pulmoner emboli, hastalık progresyonu ve işitme kaybı ile ilaç arasında nedensellik tespit edilmediği belirtilmiştir. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır.

3.26. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 153

Avelumab’ın rezeke edilemeyen lokal ileri veya metastatik evre ürotelyal kanser hastalarında İAİEEP kapsamında 135 hasta avelumab tedavisi almıştır. Program boyunca 53 hasta için advers etki bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar ve hastalık progresyonu ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 49 hastada hastalık progresyonu, 5 hastada ise ölüm raporlanmıştır. Bildirim yapılan hastaların 41’i erkek 12’si kadındır. Hastaların yaş ortalaması 65.3 olarak saptanmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması 68.2, erkek hastaların 64.4’tür. Akciğer ödemi, dispne, pulmoner emboli ve pnömoni gibi advers olayları içeren “Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar”, hastaların %3,7’sinde gözlenmiştir. 2 hastada görülen ileus, %1,48 oranında raporlanmıştır. Diğer advers olaylar birer hastada gözlenmiştir ve bu advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.25’te görülmektedir.

Çizelge 3.25. İAİEEP 153 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		1,48
<i>İleus</i>	2	1,48
Hepatobilyer hastalıklar		0,74
<i>Hepatik Ensefalopati</i>	1	0,74
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		3,7
<i>Akciğer ödemi</i>	1	0,74
<i>Dispne</i>	2	1,48
<i>Pulmoner emboli</i>	1	0,74
<i>Pnömoni</i>	1	0,74
Bağışıklık sistemi hastalıklar		0,74
<i>Anaflaktik şok</i>	1	0,74
Vasküler hastalıklar		0,74
<i>Ven trombozu</i>	1	0,74
Endokrin hastalıklar		0,74
<i>Hipertiroidi</i>	1	0,74
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		0,74
<i>Akut böbrek yetmezliği</i>	1	0,74
Araştırmalar		0,74
<i>Hiperkalsemi</i>	1	0,74
TOPLAM HASTA SAYISI	135	

Nedensellik açısından değerlendirildiğinde; 49 hastada gözlenen hastalık progresyonunun, “ilaça yanıtızsızlık olarak ilaçla ilişkili” olduğu bildirilmiştir. 1 hastada gözlenen akciğer ödemi ve 5 hastanın ölümünü içeren bildirimler, araştırmacı tarafından “ilaçla ilişkili değil” şeklinde raporlanmıştır. 1 hastada gözlenen hipertiroidinin ilaçla ilişkili olduğu; ileus, akut böbrek yetmezliği ve anafilaktik şok gözlenen hastalarda tedavinin durdurulduğu belirtilmiştir. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır.

3.27. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 155

Histolojik olarak doğrulanmış ve hastalıkları için daha önce sistemik tedavi almamış rezeke edilemeyen hepatoselüler karsinomlu hastalarda durvalumab ve tremelimumab kombinasyonunun (HIMALAYA) İAİEEP kapsamında 57 hasta durvalumab ve tremelimumab tedavisi almıştır. Program boyunca 32 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar ve hastalık progresyonu ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 18 hastada hastalık progresyonu, 12 hastada ise ölüm raporlanmıştır. Bildirim yapılan hastaların 27’si erkek 4’ü kadındır. 1 hastanın ise cinsiyeti belirtilmemiştir. Hastaların yaş ortalaması 61.5 olarak saptanmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması 52.5, erkek hastaların 62.8’dir. Birer hastada kolit, karaciğer yetmezliği ve hiperbilirubinemi raporlanmıştır ve bu advers olayların sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.26’da görülmektedir.

Çizelge 3.26. İAİEEP 155 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal hastalıklar		1,75
<i>Kolit</i>	1	1,75
Hepatobiliyer hastalıklar		3,5
<i>Karaciğer yetmezliği</i>	1	1,75
<i>Hiperbilirubinemi</i>	1	1,75
TOPLAM HASTA SAYISI	57	

Bildirimlerde; karaciğer yetmezliği, hiperbilirubinemi ve kolit “İyileşmedi/Düzelmedi” şeklinde raporlanmıştır. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır. Advers ilaç olayların nedenselliği ve ciddiyetine yönelik bir değerlendirme yapılmamıştır.

3.28. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 156

Daha önce sistemik tedavi uygulanmamış, rezeke edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik safra yolu kanseri tanılı hastalarda durvalumab, gemsitabin ve sisplatin kombinasyonunun (TOPAZ-1) İAİEEP kapsamında 56 hasta durvalumab tedavisi almıştır. Program boyunca 37 hasta için advers olay bildirimi yapılmış olup bu bildirimler; advers olaylar ve hastalık progresyonu ile ilgili bilgileri içermektedir. Program kapsamında tedavi alan 27 hastada hastalık progresyonu, 10 hastada ise ölüm raporlanmıştır. Bildirim yapılan hastaların 18'i erkek 19'ü kadındır. Hastaların yaş ortalaması 59.8 olarak saptanmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması 60.9, erkek hastaların 58.5'tir. Bir hastada gözlenen mide kanamasının sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.27'de görülmektedir.

Çizelge 3.27. İAİEEP 156 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	n (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Gastrointestinal Bozukluklar		1,78
<i>Mide kanaması</i>	1	1,78
TOPLAM	56	

Bildirimlerde, 3 hastanın programdan kendi isteğiyle ayrıldığı ve tedaviye devam edilmediği belirtilmiştir. Hastalık progresyonu gözlenen hastalar programdan çıkarılmıştır. Advers olayların nedenselliği ve ciddiyetine yönelik bir değerlendirme yapılmamıştır.

3.29. İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı 184

Atezolizumab ve trastuzumab emtansine klinik çalışma sonrası araştırma ürünü temini İAİEEP kapsamında 2 hasta trastuzumab Emtansin ve atezolizumab tedavisi almıştır. Program boyunca 58 yaşındaki 1 kadın hasta için advers olay bildirimi yapılmıştır. Hastada gözlenen pnömoninin sistem organ sınıfına göre dağılımı ve yüzdesi Çizelge 3.28'de görülmektedir.

Çizelge 3.28. İAİEEP 184 advers olaylar

ADVERS OLAY TÜRÜ	N (AO gözlenen hasta sayısı)	% (AO yüzdesi)
Solunum sistemi ve torasik bozukluklar		50
<i>Pnömoni</i>	1	50
TOPLAM	2	

Hastada gözlenen advers olayın düzeldiği ve hastanın tedaviye devam ettiği raporlanmıştır. Advers olayın nedenselliği ve ciddiyetine yönelik bir değerlendirme yapılmamıştır.



4.TARTIŞMA

Bu tez çalışması, İAİEEP konu alan ilk tez çalışması olması bakımından önemlidir. Günümüzde kanser hastalarının kayda değer çoğunluğu, hedefe yönelik tedaviler almaktadır. Çalışmada kullanılan verilerin 2013 ile 2024 yıllarını kapsadığı düşünülürse, modern tıbbın sunduğu en ileri tedavi yöntemleri ele alınmıştır. Çalışmada advers olayları incelenen ilaçların büyük çoğunluğunun daha sonraki dönemlerde ilgili endikasyonlarda ruhsatlandırıldığı göz önünde bulundurulduğunda verilerin; ruhsat sonrasında elde edilen güvenlik verileri baz alınarak daha anlamlı ve tutarlı bir biçimde yorumlanabilmesi mümkündür. Bu nedenle ilgili program kapsamında hedefe yönelik tedavi alan kanser hastalarında gözlenen advers olaylar; ilgili ilaçların ülkemizde ruhsatlı Kısa Ürün Bilgisi(KÜB)'nde bildirilen sıklık sınıfına göre değerlendirilmiştir.

İlaçların KÜB'ünde "İstenmeyen etkiler" başlığı altında belirtilen güvenlik profili özetinde, advers reaksiyon sıklıkları şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$).

İAİEEP 36 kapsamında afatinib kullanan hastalarda bildirilen pruritus,el ayak sendromu ve diyare advers olayları; ilacın KÜB'ünde "Çok Yaygın" kategorisinde sınıflandırılmıştır.(Diyare %95, pruritus %25,6; akneiform dermatit %23,8) Öksürük ve göğüs ağrısı ise KÜB'de bildirilen sıklıktaki advers olaylar arasında bulunmamaktadır (Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş, Giotrif 20 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi)

İAİEEP 59 kapsamında nivolumab kullanan hastalarda bildirilen bulantı, kusma, yorgunluk ve anemi advers olayları; ilacın KÜB'ünde "Çok Yaygın" kategorisinde sınıflandırılmıştır.(Bulantı %23, kusma %14; yorgunluk %45, anemi $\geq 1/10$) Hipofizit ve hepatit "Yaygın olmayan" advers olaylar kategorisindedir. Pulmoner emboli ve septik şok ise KÜB'de bildirilen advers olaylar arasında bulunmamaktadır (Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc, Opdivo 100 Mg/10 Ml İv İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi, Kısa Ürün Bilgisi)

İAİEEP 62 kapsamında olaparib kullanan hastalarda bildirilen kusma, yorgunluk ve anemi advers olayları; ilacın KÜB'ünde "Çok Yaygın" kategorisinde sınıflandırılmıştır. Hiperglisemi ve Ca 125 artışı ise KÜB'de bildirilen sıklıktaki advers olaylar arasında

bulunmamaktadır (Astrazeneca İlaç San. Ve Tic. Ltd. Şti., Lynparza 100 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi)

İAİEEP 73 kapsamında nivolumab kullanan hastalarda bildirilen nöropati, bulanık görme, pnömoni advers olayları; ilacın KÜB'ünde "Yaygın" kategorisinde sınıflandırılmıştır. Otoimmün iridosiklit ve nefropati ise KÜB'de bildirilen sıklıktaki advers olaylar arasında bulunmamaktadır (Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc, Opdivo 100 Mg/10 Ml İv İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi, Kısa Ürün Bilgisi)

İAİEEP 88 kapsamında atezolizumab kullanan hastalarda bildirilen diyare, deri döküntüsü, yorgunluk, iştah kaybı ve idrar yolu enfeksiyonu advers olayları; ilacın KÜB'ünde "Çok Yaygın" kategorisinde sınıflandırılmıştır. (Diyare %27,6; deri döküntüsü %27,8; yorgunluk %33,1; iştah kaybı %21,3; idrar yolu enfeksiyonu %11,5) Trombositopeni, hipertiroidi, hipotiroidi, pnömoni, AST-ALT artışı, hepatit, kan kreatinin yüksekliği ise "Yaygın" gözlenen advers olaylar arasındadır. Psöriazis ve dermatit "Yaygın olmayan" kategorisinde değerlendirilmiştir. Bildirimlerde 1 hastada gözlenen immün ilişkili pnömonit, atezolizumab alan hastaların %3 (130/4349)'ünde görülen bir advers olaydır. (Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Tecentriq 1200 mg/20 ml İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre, Kısa Ürün Bilgisi)

İAİEEP 98 kapsamında ribosiklib kullanan hastalarda bildirilen nötropeni, lökopeni, anemi, solunum yolu enfeksiyonu, dispne, öksürük, bulantı, abdominal ağrı, pruritus, AST-ALT yüksekliği, hiperbilirubinemi advers olayları; ilacın KÜB'ünde "Çok Yaygın (> %20)" kategorisinde sınıflandırılmıştır. Trombositopeni, vitiligo, orofaringeal ağrı, hepatotoksisite, gözyaşı salgısında artış, göz kuruluğu ise "Yaygın" gözlenen advers olaylar arasındadır (Farmanova Sağlık Hizmetleri Ltd. Şti, Valamor 200 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi)

İAİEEP 99 kapsamında ribosiklib kullanan hastalarda bildirilen nötropeni, lökopeni, anemi, dispne, bulantı, kusma, abdominal ağrı, pruritus, dermatit, deri döküntüsü, asteni, AST-ALT yüksekliği ve hiperbilirubinemi advers olayları; ilacın KÜB'ünde "Çok Yaygın (> %20)" kategorisinde sınıflandırılmıştır. Trombositopeni, vitiligo, eritem, kan kreatinin artışı ise "Yaygın" gözlenen advers olaylar arasındadır (Farmanova Sağlık Hizmetleri Ltd. Şti, Valamor 200 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi)

İAİEEP 100 kapsamında avelumab kullanan hastalarda bildirilen böbrek yetmezliği ve hipotansiyon advers olayları KÜB’de “Yaygın olmayan” kategorisinde sınıflandırılmıştır (Merck İlaç Ecza Ve Kimya Tic. A.Ş., Bavencio 200 Mg/10 Ml Iv İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre, Kısa Ürün Bilgisi)

İAİEEP 104 kapsamında apalutamid kullanan hastalarda bildirilen diyare ve deri döküntüsü ilacın KÜB’ünde “Çok Yaygın” kategorisinde sınıflandırılmıştır (Diyare %16, deri döküntüsü %26) (Johnson And Johnson Sıhhi Mal. San. Ve Tic. Ltd. Şti., Erleada 60 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi)

İAİEEP 106 kapsamında dakomitinib kullanan hastalarda bildirilen diyare, deri döküntüsü, akneiform, kızarıklık, el ayak sendromu ve diğer deri reaksiyonları ile yorgunluk; ilacın KÜB’ünde “Çok Yaygın” kategorisinde sınıflandırılmıştır. (Diyare %88,6; deri döküntüsü %79,2; yorgunluk > %20) Pnömoni ise “Yaygın” gözlenen advers olaylar arasındadır.(Pnömoni %2,7) (Pfizer Pfe İlaçları Anonim Şirketi, Vızimpro 15 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi)

İAİEEP 109 kapsamında atezolizumab kullanan hastalarda bildirilen diyare, kusma ve iştah kaybı, ilacın KÜB’ünde “Çok Yaygın” kategorisinde sınıflandırılmıştır. (Diyare %18, kusma %12,5; iştah kaybı %21,3) Pnömoni, tiroid fonksiyon bozukluğu ve kan kreatinin yüksekliği ise “Yaygın” gözlenen advers olaylar arasındadır. Psöriazis ve dermatit ise “Yaygın Olmayan” advers olay olarak değerlendirilmektedir (Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Tecentriq 1200 mg/20 ml İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre, Kısa Ürün Bilgisi)

İAİEEP 111 kapsamında entrektinib kullanan hastalarda bildirilen nötropeni, görme bozukluğu, miyalji, tibia kırığı, yorgunluk ve karaciğer enzimleri yüksekliği advers olayları; ilacın KÜB’ünde “Çok Yaygın” kategorisinde sınıflandırılmıştır.(Nötropeni %11,3; görme bozukluğu % 11,9; miyalji % 19,6; kırıklar %10,5; yorgunluk %45, AST artışı %17,5; ALT artışı %16,1) Hipofizit ve hepatit “Yaygın olmayan” advers olaylar kategorisindedir (Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş., Rozlytrek 100 Mg Sert Kapsül, Kısa Ürün Bilgisi).

İAİEEP 118 kapsamında alpelisib kullanan hastalarda bildirilen diyare, bulantı, kusma, trombositopeni, iştahsızlık, yorgunluk, periferik ödem, hiperglisemi ve deri döküntüsü advers olayları; ilacın KÜB’ünde “Çok Yaygın” kategorisinde sınıflandırılmıştır.(Diyare

%59,5; bulantı %46,8; kusma %28,5; trombositopeni %15,1; iştahsızlık %35,9; yorgunluk %43,3; periferik ödem %16,5; hiperglisemi %79,2; deri döküntüsü %51,8) Alerjik reaksiyon ve kızarıklık, “Yaygın” advers olaylar kategorisindedir.(Alerjik reaksiyon %3,9; kızarıklık %6,3) Ketoasidoz ise KÜB’de “Yaygın olmayan” advers olaylar arasında bulunmaktadır (Ketoasidoz %0,7) (Farmanova Sağlık Hizmetleri Ltd. Şti, Pimreva 150 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi).

İAİEEP 120 kapsamında selpercatinib kullanan hastalarda bildirilen yorgunluk; ilacın KÜB’ünde “Yaygın” kategorisinde sınıflandırılmıştır.(Yorgunluk %46) (Eli Lilly and Company, Retevmo 40 Mg Kapsül, Kısa Ürün Bilgisi).

İAİEEP 123 kapsamında atezolizumab-bevacizumab kullanan hastalarda bildirilen bulantı, diyare, kusma, trombositopeni, iştah kaybı, hipertansiyon, yorgunluk, nefes darlığı ve pruritus advers olayları; ilacın KÜB’ünde “Çok Yaygın” kategorisinde sınıflandırılmıştır.(Bulantı %35,5; diyare %27,6; kusma, trombositopeni %27,1; iştah azalması %24,7; hipertansiyon, yorgunluk %33,1; nefes darlığı, pruritus) Proteinüri, AST-ALT artışı ve sepsis ise “Yaygın” gözlenen advers olaylar arasındadır. Advers etki bildirimlerinde 1’er hastada gözlenen hepatit, atezolizumab alan hastaların %1,7’sinde (75/4349); immün ilişkili kolitin ise hastaların %1,1’inde (50/4349) meydana geldiği KÜB’de raporlanmıştır (Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Tecentriq 1200 mg/20 ml İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre, Kısa Ürün Bilgisi) 1 hastada görülen özofagus varis kanaması, bevacizumab ile ilişkilendirilmiştir. Bevacizumab’ın özellikle tümörle ilişkili kanamalar olmak üzere kanama riskini artırdığı KÜB’de belirtilmiştir (Roche Müstahzarları San. A.Ş, Altuzan 100 Mg/4 Ml Iv Konsantre İnfüzyon Çözeltisi, Kısa Ürün Bilgisi).

İAİEEP 124 kapsamında capmatinib kullanan hastalarda bildirilen periferik ödem, bulantı, yorgunluk, kusma ve dispne advers olayları; ilacın KÜB’ünde “Çok Yaygın” kategorisinde sınıflandırılmıştır.(Periferik ödem %52, bulantı %44, yorgunluk /*-%32, kusma %28, % dispne 24) Pnömoni “Yaygın” gözlenen advers olaylar arasındadır.(Pnömoni %4,8) (Novartis Pharmaceuticals Corporation, Tabrecta 150 mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi).

İAİEEP 127 kapsamında erdafitinib kullanan hastalarda bildirilen onikoliz; ilacın KÜB'ünde "Çok Yaygın" kategorisinde sınıflandırılmıştır (Onikoliz %19) (Janssen Pharmaceutical Companies, Balversa 3 mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi).

İAİEEP 129 kapsamında nivolumab kullanan hastalarda bildirilen diyare, bulantı, kusma, trombositopeni, karın ağrısı ve hipotiroidizm advers olayları; ilacın KÜB'ünde "Çok Yaygın" kategorisinde sınıflandırılmıştır.(Diyare %37; bulantı %31; kusma %27; karın ağrısı %18, hipotiroidizm %16) Hipofizit ve immün ilişkili kolit, "Yaygın" advers olaylar kategorisindedir. İlaçların KÜB'ünde ipilimumab ile kombine halde nivolumab tedavisi alan hastalarda diyare ya da immün ilişkili kolit insidansı %27,7 (580/2094) olarak raporlanmıştır (Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc., Yervoy 200mg/40ml İv İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi İçeren Flakon, Kısa Ürün Bilgisi).

İAİEEP 138 kapsamında pralsetinib kullanan hastalarda bildirilen kreatinin yüksekliği; ilacın KÜB'ünde "Çok Yaygın" kategorisinde sınıflandırılmıştır.(Kreatinin yüksekliği %45) (Genentech USA, Inc. and Blueprint Medicines Corporation, Gavreto 100 mg Kapsül, Kısa Ürün Bilgisi).

İAİEEP 139 kapsamında alpelisib kullanan hastalarda bildirilen diyare, mukozal kuruluk, hiperglisemi, iştahsızlık, yorgunluk ve kreatinin yüksekliği advers olayları; ilacın KÜB'ünde "Çok Yaygın" kategorisinde sınıflandırılmıştır.(Diyare %59,5; mukozal kuruluk %12,7; hiperglisemi %79,2; iştahsızlık %35,9; yorgunluk %43,3; kreatinin yüksekliği %67,6) (Farmanova Sağlık Hizmetleri Ltd. Şti, Pimreva 150 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi).

İAİEEP 142 kapsamında sotorasib kullanan hastalarda bildirilen diyare, bulantı ve anemi advers olayları; ilacın KÜB'ünde "Çok Yaygın" kategorisinde sınıflandırılmıştır.(Diyare %34, bulantı %25, anemi > %10) Bildirimlerde 1 hastada gözlenen hepatotoksisite, ilacın KÜB'ünde ilaca bağlı karaciğer hasarı şeklinde "Yaygın" gözlenen advers olay olarak belirtilmiştir. Pnömoni ise "Yaygın olmayan" advers olay sınıfındadır (Amgen İlaç Ticaret Limited Şirketi, Lumakras 120 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi).

İAİEEP 149 kapsamında niraparib kullanan hastalarda bildirilen bulantı, kusma, diyare, trombositopeni, anemi, nötropeni, lökopeni ve hipertansiyon advers olayları; ilacın KÜB'ünde "Çok Yaygın (>%10)" kategorisinde sınıflandırılmıştır. Bildirimlerde 1 hastada

gözlenen miyelodisplastik sendrom/akut miyeloid lösemi “Yaygın” gözlenen advers olay olarak belirtilmiştir. İlacı KÜB’ünde niraparib ile tedavi edilen hastaların %1’inde MDS/AML meydana geldiği ve bu vakaların %41’inin ölümle sonuçlandığı belirtilmiştir. Pnömoni ise “Yaygın olmayan” advers olay sınıfındadır (Glaxosmithkline İlaçları San. Ve Tic. A.Ş, Zejula 100 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi).

İAİEEP 153 kapsamında avelumab kullanan hastalarda bildirilen dispne, ilacın KÜB’de “Çok Yaygın” kategorisinde sınıflandırılmıştır. Pnömoni ve hipertiroidi, “Yaygın” advers olaylardır. İleus ve böbrek yetmezliği “Yaygın Olmayan” kategorisinde sınıflandırılırken anafilaktik şokun “Seyrek” gözlenen advers olay olduğu belirtilmiştir (Merck İlaç Ecza Ve Kimya Tic. A.Ş., Bavencio 200 Mg/10 Ml İv İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre, Kısa Ürün Bilgisi).

İAİEEP 155 kapsamında durvalumab ve tramelimumab kullanan hastalarda bildirilen hiperbilirubinemi, ilgili ilaçların kullanımına yönelik yürütülen HIMALAYA faz 3 klinik çalışmasındaki hasta grubunda %5,2 oranında görülmüştür (Abou-Alfa vd., 2022).

İAİEEP 184 kapsamında atezolizumab ve trastuzumab emtansin kullanan hastada bildirilen pnömoni, ilgili ilaçların kullanımına yönelik yürütülen faz 3 klinik çalışmasındaki hasta grubunda %4 (5/132) oranında görülmüştür (Emens vd., 2020).

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Advers olay bildirimlerinde var olan yaş, cinsiyet, tedavi başlama ve bitiş tarihi, doz, advers olayın sonucu, advers olayla ilaç arasındaki nedensellik ilişkisi ve advers olayın ciddiyet derecesi gibi verilerin bazılarının bildirimlerde belirtilmemiş olması nedeniyle veri kaybı söz konusudur. Veriler retrospektif olarak incelendiğinden eksik verilere erişim sağlanamamıştır. Ancak eksik verilerin tamamı çalışmada belirtilmiş ve yalnızca var olan verilere göre bir değerlendirme yapılmıştır. Bildirimlerdeki advers olaylardan bazıları, ilaçların KÜB’ünde raporlanan advers olayların dışındadır. Bu advers etkilerle ilaçlar arasında bilinen bir ilişki olmadığından, yalnızca KÜB’de sıklığı bildirilen advers olaylar değerlendirilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

29 İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı kapsamında tedavi alan toplam 1774 kanser hastasının 594'ünde advers olay gözlenmiştir. Bu advers olayların 235 tanesi, ilaçların KÜB'ünde “Çok Yaygın” görülen advers olay olarak sınıflandırılmıştır (%39,56). 65 advers olay “Yaygın” gözlenen advers olay kategorisindedir (%10,94). 14 advers olay “Yaygın Olmayan” sınıfında iken (%2,35) 1 advers olay ise “Seyrek” olarak gözlenmiştir. (%0,16)

Tüm ilaç grupları içinde en sık gözlenen advers olaylar “Gastrointestinal hastalıklar” sistem organ sınıfına ait bulantı, kusma ve diyare olmuştur. “Kan ve lenf sistemi hastalıkları” sınıfına giren trombositopeni, anemi ve nötropeni de benzer sıklıkta gözlenmiştir. Sık gözlenen diğer advers olaylar arasında; “Deri ve deri altı doku hastalıkları” sistem organ sınıfındaki deri döküntüsü ve pruritus, “Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar” sistem organ sınıfındaki pnömoni, “Araştırmalar” sınıfındaki AST-ALT ve kreatinin yüksekliği, “Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar” sistem organ sınıfındaki yorgunluk ve “Metabolizma ve beslenme bozuklukları” sistem organ sınıfındaki iştah kaybı bulunmaktadır.

İlaç grupları özelinde incelendiğinde tirozin kinaz inhibitörü (afatinib, dakomitinib) kullanan hastalarda en sık gözlenen advers olaylar diyare ile pruritus, deri döküntüsü ve el ayak sendromu gibi deri reaksiyonları olmuştur. Bu advers olaylar; tirozin kinaz inhibitörlerinin bilinen advers etkilerinden olup bulgular tıbbi literatürle benzerlik göstermektedir.

CDK inhibitörü (ribosiklib) kullanan hastalarda nötropeni, lökopeni, anemi ve trombositopeni gibi kan ve lenf sistem hastalıkları sık gözlenmiştir. Bulantı, kusma ve AST-ALT yüksekliği; CDK inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda sık gözlenen diğer advers olaylardır. Elde edilen bu veriler, CDK inhibitörlerinin bilinen advers etkileriyle uyusmaktadır.

PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 inhibitörü gibi immün kontrol noktası inhibitörleri ile (nivolumab, atezolizumab, avelumab) tedavi edilen hastalarda en sık gözlenen advers olaylar; diyare, bulantı, kusma, yorgunluk, iştah kaybı, anemi ve pnömoni olmuştur. Bu advers etkiler,

immün kontrol noktası inhibitörlerinin tıbbi literatürde bildirilen advers etkileri arasındadır. İmmün ilişkili pnömoni, immün kolit ve immün ilişkili hepatit gibi bağışıklık sistemi reaksiyonları; immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda görülen diğer advers etkilerdir.

PARP inhibitörleri (olaparib, niraparib) kullanan hastalarda ise bulantı, kusma ile anemi, trombositopeni ve nötropeni gibi kan ve lenf sistemi hastalıkları sık gözlenen advers olaylar arasındadır. Bu grup ilaçların myelodisplastik sendrom ve lösemi riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir. Nitekim niraparib tedavisi alan 2 hastada bu advers olayların görüldüğü raporlanmıştır. Elde edilen bu veriler, PARP inhibitörlerinin bilinen advers etkileridir.

Bildirimlerdeki advers olaylardan bazıları, ilaçların KÜB'ünde raporlanan advers olayların dışındadır. Bu advers olaylarla ilaçlar arasında bilinen bir ilişki olmadığından, yalnızca KÜB'de sıklığı bildirilen advers etkiler değerlendirilmiştir. Ayrıca bildirim yapılan hasta sayısının azlığı nedeniyle advers olayların hasta popülasyonunda yüzde görülme sıklığı açısından KÜB'deki referans verilerle kıyaslanması mümkün olmamıştır. Bu nedenle yalnızca gözlenen advers olayın hangi sıklık sınıfına ait olduğu belirtilmiştir. Bu kısıtlılıklar değerlendirildiğinde, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı; hayatı tehdit edici bir hastalığı olan, standart tedavi yöntemleri ile tedavi edilemeyen veya ilgili ilacın kullanımı ile yüksek klinik yarar beklenen hastalara ilgili ilaçların ücretsiz sağlanması açısından oldukça önemli bir temin programıdır. Program kapsamında temin edilen ilaçların faz II çalışmalarını başarıyla tamamlamış, faz III çalışmaları halen devam eden, yeterli etkinlik ve güvenlik verileri elde edilmiş olan ilaçlar olması sebebiyle gözlenen advers olayların; bilimsel literatürlerde bildirilen advers etkilerle uyuşması beklenen bir durumdur. Program kapsamında tedaviye yanıt veren hastalara tedavi süreci boyunca ilaçların ücretsiz temin edildiği de düşünüldüğünde ilgili program, kanser gibi önemli bir hastalıkla mücadele eden hastalar için umut vericidir.

KAYNAKLAR

- Abou-Alfa, G.K., Lau, G., & Kudo, M (2022) Tremelimumab plus durvalumab in unresectablehepatocellular carcinoma. *NEJM Evid.* 2022;1(8): EVIDoa2100070.
- Ada, S., Ertürk, C., Uçar, A., & Akyüz, S.(2021). Kanser Hücre Metabolizması. *Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi*, 4(3), 66-75. <https://doi.org/10.54537/tusebdergisi.981144>.
- Akal Yıldız, E., (2012). Kanser ve Beslenme. *T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Obezite Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Dairesi Başkanlığı.* https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Kitaplar/Kanser_ve_Beslenme.pdf.
- Akova, M (2008). İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim (Compassionate Use). *İyi Klinik Uygulamalar Dergisi*, 20, 19-24.
- Akşit, H. ve Bildik, A (2008). Apoptozis. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(1), 55-63.
- Albanell, J., Codony, J., Rovira, A., Mellado, B., & Gascón, P (2003). Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies: scientific update on trastuzumab and 2C4. *Advances in experimental medicine and biology*, 532, 253–268. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0081-0_21.
- Aliustaoğlu M (2009). Temel kanser fizyopatolojisi. *Klinik gelişim*, 22(3), 46 – 49.
- Allen, C., Her, S., & Jaffray, D. A (2017). Radiotherapy for Cancer: Present and Future. *Advanced drug delivery reviews*, 109, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.004>.
- Altınel, S (2010). *Gelişmiş ülkelerde uygulanmakta olan ilaç güvenliliği (farmakovijilans) sistemlerinin incelenmesi, Türkiye’deki mevcut yapılanma ile karşılaştırılması ve ülkemizde oluşturulması amaçlanan denetim sisteminin araştırılması*. [Yüksek Lisans Tezi], Marmara Üniversitesi.
- Amerikan Kanser Derneği-1. (t.y). Kanser evrelemesi: Kanser yayılımı ve prognozu. Amerikan Kanser Derneği. <https://www.cancer.org/cancer/diagnosis-staging/staging.html>, Erişim tarihi: 15 Mart 2024.
- Amerikan Kanser Derneği-2 (t.y). Biyomarker testleri ve kanser tedavisi. Amerikan Kanser Derneği. <https://www.cancer.org/cancer/diagnosis-staging/tests/biomarker-tests.html>, Erişim tarihi: 15 Mart 2024.
- Amgen İlaç Ticaret Limited Şirketi, Lumakras 120 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/kubKtAttachments/LUMAKRAS120mgfilmkaplıtablet KB_00ca27e8-ff72-418a-a4fb-93d0f862968c.pdf

- Astrazeneca İlaç San. Ve Tic. Ltd. Şti., Lynparza 100 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi)
https://titck.gov.tr/storage/Archive/2024/kubKtAttachments/1311kub100_4f2849d1-86f2-40e9-b2ac-ea17ed5fd31d.pdf
- Aydın, B (2018). İnsani amaçlı ilaca erken erişim programları. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2018;32(3): 237-242. doi: 10.5505/deutfd.2018.33154
- Aydoğan, F. & Uygun, K (2011). Kanser Hastalarında Palyatif Tedaviler. *Klinik Gelişim*, 24(3), 4 – 9
- Babaç, M., Ekinci, M., & İlem-Özdemir, D (2023). Kanser Tanısı ve Tedavisinde Kullanılan Monoklonal Antikorlar. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 47(1), 295-310. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1196392>.
- Barbara M. and Scholten W (2011). The World Medicines Situation 2011 Access To Controlled Medicines, *World Health Organization*, 1 – 20. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/78334/WHO_EMP_MIE_2011.2.4_eng.pdf?sequence=1
- Barbaros, M. B. ve Dikmen, M (2015). Kanser immünoterapisi. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 31(4), 177-182.
- Bayık, A (1989). Kanser Epidemiyolojisi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 5(3), 58-71.
- Berlin, N. I., Rall, D., Mead, J. A., Freireich, E. J., Vanscott, E., Hertz, R., & Lipsett, M. B (1963). Folic Acid Antagonist. Effects On The Cell And The Patient. Combined Clinical Staff Conference At The National Institutes Of Health. *Annals Of Internal Medicine*, 59, 931–956. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-59-6-931>
- Bhatnagar, A. S (2007). The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast cancer research and treatment*, 105(1), 7–17. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9696-3>.
- Blair, B.G., Larson, C.A., Safaei, R. & Howell, S.B (2009) Copper transporter 2 regulates the cellular accumulation and cytotoxicity of Cisplatin and Carboplatin. *Clin Cancer Res.* 1;15(13):4312-21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0311
- Bochum, S., Berger, S., & Martens, U. M (2018). Olaparib. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, 211, 217–233. https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8_15.
- Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş., (2022). Giotrif 20 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/kubKtAttachments/20kb_b76bf771-9682-4b70-be47-1d8d80ecf19d.pdf
- Brown, E. G., Wood, L., & Wood, S. (1999). The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug safety*, 20(2), 109-117.
- Breur K (1973). Recent developments in radiotherapy. *Archivum chirurgicum Neerlandicum*, 25(4), 341–350.

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc, Opdivo 100 Mg/10 Ml İv İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi, Kısa Ürün Bilgisi
https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/OPDIVO100KB_2e3ce028-1324-4b55-926d-ccabaf4a16d9.pdf

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc., Yervoy 200mg/40ml İv İnfüzyonluk Çözelti Konsantresi İçeren Flakon, Kısa Ürün Bilgisi.
https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/YERVOY200mg40mLKB_94845d83-3efc-43c7-bcf8-7e5a719143b3.pdf

Brunton L.L. and Knollmann B.C.(Eds.) (2023). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition. McGraw-Hill Education.
<https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?>

Buharaloğlu, C.K. ve Aygöl, Ö (2007) *Eczacılar ve Sağlık çalışanları için Farmakovijilansın Önemi. İlaçlar piyasaya çıktıktan Sonra Neden İzlenmelidir?* Yayın No: 2. Ankara: Fersa Matbaacılık Ltd. şti.; p.15-6.)

Buharaloğlu, C. K., & Yıldırım Buharaloğlu, G (2019). Talidomit faciasının farmakovijilans etkinliklerinin gelişimi üzerine etkisi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(1), 136-142. <https://doi.org/10.26559/mersinsbd.474682>.

Cancer Research UK. (t.y). Kalıtsal genler ve kanser türleri. Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/inherited-cancer-genes-and-increased-cancer-risk/inherited-genes-and-cancer-types>, Erişim tarihi: 20 Şubat 2024.

Cancer Research UK-2. (t.y). Enfeksiyonlar (örn. HPV) ve kanser. Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/infections-eg-hpv-and-cancer>, Erişim tarihi: 25 Şubat 2024.

Cancer Research UK-3. (t.y). Sigara içmek kansere nasıl sebep olur?. Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/smoking-and-cancer/how-does-smoking-cause-cancer>, Erişim tarihi: 10 Mart 2024.

Cancer Research UK-4. (t.y). Biyopsi. Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/tests-and-scans/biopsy>, Erişim tarihi: 15 Mart 2024.

Colvin, M (2003) Alkylating agents and platinum antitumor compounds. In: Kufe DW, vd., Holland-Frei *Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton: BC Decker Inc.

Cemiloğlu Ülker Ö. ve Esen B., (2021). Farmakovijilans Sistemi ve Eczacının Rolü: Sistematiik Derleme. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 10(2), 211 – 222.

Çevik, B. A. and Pirinçci, E (2017). Beslenme ve kanser. *Fırat Tıp Dergisi*, 22(1),1-7.

DeVita, V. T., Jr, and Chu, E (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*, 68(21), 8643–8653. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611>.

- Delyon, J., Mateus, C., Lefevre, D., Lanoy, E., Zitvogel, L., Chaput, N., Roy, S., ... & Robert, C (2013). Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(6), 1697–1703. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt027>.
- Despommier, D. D. and Jackson, G. J (1972). Actinomycin-D and Puromycin-HCl in Axenic Cultures of the Nematode, *Neoaplectana glaseri*. *The Journal of Parasitology*, 58(4), 774 – 777. <https://doi.org/10.2307/3278313>.
- Dizdar, Ö., (2022). Endokrin bozucuların üreme sistemi üzerindeki etkileri. K. Şahin & H. F. Keleştemur (Eds.). *Endokrin Bozucular ve Sağlık*. Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. DOI: 10.53478/TUBA.978-625-8352-04-7.ch08.340
- Doğan, A. L. & Güç D., (2004). Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35, 34 – 42.
- Dougan, M., Luoma, A. M., Dougan, S. K., & Wucherpfennig, K. W (2021). Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy. *Cell*, 184(6), 1575–1588. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.011>.
- Eli Lilly and Company. (2022). Retevmo 40 mg kapsül, kısa ürün bilgisi. Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213246s008lbl.pdf
- Emens, L.A., Esteva F.J., Beresford, M., Saura, C., Laurentiis, M., Kim, S.B., Im, S.A., Wang, Y., Salgado, R., ... & Loi, S (2020) Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet Oncology*, The, 2020-10-01, Volume 21, Issue 10, Pages 1283-1295, Copyright © 2020 Elsevier Ltd.
- Ergün, Y. ve Altıntaş Aykan D (2020). Advers ilaç reaksiyonlarına yaklaşım. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 29(2), 97-107. Doi:10.17827/aktd.555013.
- European Medicines Agency (2007). Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP) <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/archives/f/Fungal.pdf>
- Eşer, İ., Khorshid, L., Yapucu Güneş, Ü. & Zaybak, A (2007). Sağlıklı Bireylerde Kanser Risk Faktörleri. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 23(2), 13-22.,
- Farmanova Sağlık Hizmetleri Ltd. Şti, Pimreva 150 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/pimreva150kbtemiz_bc9f956c-4491-4b80-b173-ba8435861a54.pdf
- Farmanova Sağlık Hizmetleri Ltd.Şti, Valamor 200 Mg Film Kaplı Tablet, Kısa Ürün Bilgisi. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/TTCKOnaylKBVALAMOR_e973ce13-c2d2-4886-8257-3cec6726017f.pdf

- Flaherty, K. T., Infante, J. R., Daud, A., Gonzalez, R., Kefford, R. F., Sosman, J., Hamid, O., Schuchter, L., Cebon, J., Ibrahim, N., Kudchadkar, R., Burris, H. A., 3rd, Falchook, G., Algazi, A., Lewis, K., Long, G. V., Puzanov, I., Lebowitz, P., Singh, A., Little, S., ... Weber, J (2012). Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *The New England journal of medicine*, 367(18), 1694–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210093>.
- Food and Drug Administration Expanded Access Program Report (2018). <https://www.fda.gov/media/119971/download>
- Fotis, M. and Budris, W. (2012). Clinical analysis of adverse drug reactions. In A. J. Atkinson, S.-M. Huang, J. J. L. Lertora, & S. P. Markey (Eds.), *Principles of Clinical Pharmacology* (3rd ed., pp. 395-416). Academic Press Elsevier.
- Fountzilas, E., Tsimberidou, A., & Said, R. (2018). Expanded access to investigational drugs: Balancing patient safety with potential therapeutic benefits. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1430137>
- Genentech USA, Inc., & Blueprint Medicines Corporation. (2023). Gavreto 100 mg kapsül, kısa ürün bilgisi. Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/213721s009lbl.pdf
- Gentile, M., Offidani, M., Vigna, E., Corvatta, L., Recchia, A. G., Morabito, L., Morabito, F., & Gentili, S (2015). Ixazomib for the treatment of multiple myeloma. *Expert opinion on investigational drugs*, 24(9), 1287–1298. <https://doi.org/10.1517/13543784.2015.1065250>.
- Giverhaug, T., Loennechen, T., & Aarbakke, J (1999). The interaction of 6-mercaptopurine (6-MP) and methotrexate (MTX). *General pharmacology*, 33(4), 341–346. [https://doi.org/10.1016/s0306-3623\(99\)00022-1](https://doi.org/10.1016/s0306-3623(99)00022-1).
- Glaxosmithkline İlaçları San. ve Tic. A.Ş. (2024). Zejula 100 mg film kaplı tablet, kısa ürün bilgisi. <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2024/kubKtAttachments/1311kubtabletd364ed85>
- Haslam, A., Gill, J., & Prasad, V (2020). Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for Immune Checkpoint Inhibitor Drugs. *JAMA network open*, 3(3), 1-3. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.0423>.
- Hernández LG., Van Steeg H., Luijten M. & Van Benthem J (2009). Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach. *Mutat Res*, 682(2-3) 94-109. Doi: 10.1016/j.mrrev.2009.07.002.
- Ho, M. Y., Morris, M. J., Pirhalla, J. L., Bauman, J. W., Pendry, C. B., Orford, K. W., Morrison, R. A., & Cox, D. S (2014). Trametinib, a first-in-class oral MEK inhibitor mass balance study with limited enrollment of two male subjects with advanced cancers. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, 44(4), 352–368. <https://doi.org/10.3109/00498254.2013.831143>.
- IARC – International Agency for Research on Cancer. (2019). Preamble to the IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. Retrieved from <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf>

- İçli, F., & Akbulut, H. (2005). Onkolojiye giriş. G. İn.iliçin & K. Biberoglu, G. Süleymanlar, (Eds.), *İç hastalıkları içinde* (ss. 2007-2014). Güneş Kitabevi.
- İkinci Çokay E (2020). *Advers etki sebebiyle pazardan toplatılan ilaçlar*. [Yüksek Lisans Tezi], İstanbul Medipol Üniversitesi.
- İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı Kılavuzu, (2023). Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. <https://www.titck.gov.tr/duyuru/insani-amacli-ilaca-erken-erisim-programi-kilavuzu-19012023153211>
- İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu Modül I – Advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi ve bildirimi, (2014). Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. <https://titck.gov.tr/storage/announcement/887fa82316364.pdf>
- Janssen Pharmaceutical Companies. (2020). Balversa 3 mg film kaplı tablet, kısa ürün bilgisi. Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212018s001lbl.pdf
- Jha, A.K (2019) Patient Safety – A Grand Challenge for Healthcare Professionals and Policymakers Alike.
- Johnson And Johnson Sıhhi Mal. San. Ve Tic. Ltd. Şti. (2024). Erleada 60 mg film kaplı tablet, kısa ürün bilgisi. Retrieved from https://titck.gov.tr/storage/Archive/2024/kubKtAttachments/TTCKOnaylKBERLEADA_3e91d8de-9e25-4e2a-bcb1-882391ffaf0e.pdf
- Jones, J. K. and Kingery, E. (2014). History of pharmacovigilance. In M. Mann (Ed.), *Mann's Pharmacovigilance*. Academic.
- Kabos, P., and Borges, V. F (2010). Fulvestrant: a unique antiendocrine agent for estrogen-sensitive breast cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 11(5), 807–816. <https://doi.org/10.1517/14656561003641982>.
- Kahveci, K., ve Türkoğlu, M (2019). İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri Ctlα-4 ve Pd-1/Pd-11'in İmmünoterapideki Yeri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 210-218. <https://doi.org/10.29048/makufed.569375>.
- Katayama, R., Lovly, C. M., & Shaw, A. T (2015). Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 21(10), 2227–2235. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2791>.
- Kaufman G (2016). Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. *Nurs Stand*, 30(50), 53-63. Doi: 10.7748/ns.2016.e10214.
- Kaya D, Sürmelioğlu N. & Karataş Y (2016). Past, present and future of pharmacovigilance. *Archives Medical Review Journal*, 25(2), 129-139. Doi:10.17827/aktd.194121.
- Kayaalp, S. (2009). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji* (12. baskı). Hacettepe Üniversitesi Yayınları.

- Kingston D. G (2009). Tubulin-interactive natural products as anticancer agents. *Journal of natural products*, 72(3), 507–515. <https://doi.org/10.1021/np800568j>.
- Klein, D. J., Thorn, C. F., Desta, Z., Flockhart, D. A., Altman, R. B., & Klein, T. E (2013). PharmGKB summary: tamoxifen pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenetics and genomics*, 23(11), 643–647. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283656bc1>.
- Koçdor H (2021) Moleküler karsinogenez ve kimyasal karsinojenler. Aktaş S. Alakavuklar M (Ed.) *Klinisyenler İçin Temel Onkoloji* (1. Baskı, ss. 33-44). Türkiye Klinikleri.
- Lazarou J., Pomeranz B. H. & Corey P. N (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama*, 279(15), 1200-1205. Doi: 10.1001/jama.279.15.1200.
- Luo, J., Attard, G., Balk, S. P., Bevan, C., Burnstein, K., Cato, L., Cherkasov, A., De Bono, J. S., Dong, Y., Gao, A. C., Gleave, M., Heemers, H., Kanayama, M., Kittler, R., Lang, J. M., Lee, R. J., Logothetis, C. J., Matusik, R., Plymate, S., Sawyers, C. L., ... Raj, G. V (2018). Role of Androgen Receptor Variants in Prostate Cancer: Report from the 2017 Mission Androgen Receptor Variants Meeting. *European urology*, 73(5), 715–723. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.038>.
- Ma J. D., Lee K. C. & Kuo G. M (2010). HLA-B*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity. *PLoS Cur*, 7(2), 1 – 4. Doi: 10.1371/currents.RRN1203.
- MedDRA MSSO. (t.y). MedDRA MSSO. <http://www.meddramsso.com/>, Erişim tarihi: 5 Mayıs 2024.
- Merck İlaç Ecza Ve Kimya Tic. A.Ş. (2024). Bavencio 200 mg/10 ml IV infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre, kısa ürün bilgisi. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2024/kubKtAttachments/BAVENCIO200mg10mLI.V.inf.z.hazrlamakiinkons.KB_1a39613c-0cb4-4ac3-a60f-022b11f0babb.pdf
- Millet, A., Martin, A. R., Ronco, C., Rocchi, S., & Benhida, R (2017). Metastatic Melanoma: Insights Into the Evolution of the Treatments and Future Challenges. *Medicinal research reviews*, 37(1), 98–148. <https://doi.org/10.1002/med.21404>.
- Nabholtz, J. M., & Gligorov, J (2005). The role of taxanes in the treatment of breast cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 6(7), 1073–1094. <https://doi.org/10.1517/14656566.6.7.1073>.
- Nagy, J. A., Dvorak, A. M., & Dvorak, H. F (2007). VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annual review of pathology*, 2, 251–275. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.2.010506.134925>.
- Nohmi T (2018). Thresholds of Genotoxic and Non-Genotoxic Carcinogens. *Toxicological Research*, 34(4), 281 – 290. Doi: 10.5487/TR.2018.34.4.281
- Nokin, M. J., Ambrogio, C., Nadal, E., & Santamaria, D (2021). Targeting Infrequent Driver Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Trends in cancer*, 7(5), 410–429. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.11.005>.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. (2020). Tabrecta 150 mg film kaplı tablet, kısa ürün bilgisi. Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213591s000lbl.pdf

- O'Leary, B., Finn, R. S., & Turner, N. C (2016). Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nature reviews. Clinical Oncology*, 13(7), 417–430. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.26>.
- Oxnard, G. R., Thress, K. S., Alden, R. S., Lawrance, R., Paweletz, C. P., Cantarini, M., Yang, J. C., Barrett, J. C., & Jänne, P. A. (2016). Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(28), 3375–3382. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.7162>
- Park, J. W., Liu, M. C., Yee, D., Yau, C., van 't Veer, L. J., Symmans, W. F., Paoloni, M., Perlmutter, J., Hylton, N. M., Hogarth, M., DeMichele, A., Buxton, M. B., Chien, A. J., Wallace, A. M., Boughhey, J. C., Haddad, T. C., Chui, S. Y., Kemmer, K. A., Kaplan, H. G., Isaacs, C., ... I-SPY 2 Investigators (2016). Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer. *The New England journal of medicine*, 375(1), 11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513750>.
- Parkin, D. M (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *International Journal of Cancer*. 118 (12), 12-44.
- Pazarbaşı A, Kasap M (2003). Kanser Genetiği. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 12(4), 328 – 340
- Ribas, A., Puzanov, I., Dummer, R., Schadendorf, D., Hamid, O., Robert, C., ... & Hodi, F. S. (2014). Pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: A randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *The Lancet*, 384(9948), 1109–1117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60958-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60958-2)
- Pfizer Pfc İlaçları Anonim Şirketi. (2021). Vizimpro 15 mg film kaplı tablet, kısa ürün bilgisi. Retrieved from https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/kubKtAttachments/vizimpro15kb_4d957ae5-5f2d-4548-a005-b16c8ce6f492.pdf
- Pommier Y (2013). Drugging topoisomerases: lessons and challenges. *ACS chemical biology*, 8(1), 82–95. <https://doi.org/10.1021/cb300648v>.
- Pui, C. H., Ribeiro, R. C., Hancock, M. L., Rivera, G. K., Evans, W. E., Raimondi, S. C., Head, D. R., Behm, F. G., Mahmoud, M. H., & Sandlund, J. T (1991). Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine*, 325(24), 1682–1687. <https://doi.org/10.1056/NEJM199112123252402>.
- Rabik, C.A., Maryon, E.B., Kasza, K., Shafer, J.T., Bartnik, C.M., Dolan, M.E (2009) Role of copper transporters in resistance to platinating agents. *Cancer Chemother Pharmacol*. 64(1):133-42. doi: 10.1007/s00280-008-0860-1
- Rader, J., Russell, M. R., Hart, L. S., Nakazawa, M. S., Belcastro, L. T., Martinez, D., Li, Y., Carpenter, E. L., Attiyeh, E. F., Diskin, S. J., Kim, S., Parasuraman, S., Caponigro, G., Schnepf, R. W., Wood, A. C., Pawel, B., Cole, K. A., & Maris, J. M (2013). Dual CDK4/CDK6 inhibition induces cell-cycle arrest and senescence in neuroblastoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 19(22), 6173–6182. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1675>.
- Radiation Therapy and You: Support for People with Cancer, National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/radiation-therapy-and-you>

- Rakici S (2021). Kanser tedavisinde immunoterapi ve radyoterapi. *Rize Tıp Dergisi*, 1(1):16-27.
- Raymond, E., Faivre, S., & Armand, J. P (2000). Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. *Drugs*, 60(1), 15–42. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060001-00002>.
- Resmî Gazete (2005). *Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğinin İzlenmesi, Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik*. Sayı: 25763, 22 Mart 2005.
- Reed E (1998). Platinum-DNA adduct, nucleotide excision repair and platinum based anti-cancer chemotherapy. *Cancer treatment reviews*, 24(5), 331–344. [https://doi.org/10.1016/s0305-7372\(98\)90056-1](https://doi.org/10.1016/s0305-7372(98)90056-1).
- Robert, C., Ribas, A., Wolchok, J. D., Hodi, F. S., Hamid, O., Kefford, R., ... & Daud, A. (2014). Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *The Lancet*, 384(9948), 1109-1117.
- Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş. (2023). Altuzan 100 mg/4 ml IV konsantre infüzyon çözeltisi, kısa ürün bilgisi. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/TTCKOnaylKBALTUZAN100_57b2a15d-08b6-44d8-b550-f89827f1527d.pdf
- Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş. (2023). Rozlytrek 100 mg sert kapsül, kısa ürün bilgisi https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/ROZLYTREK100mgKB_8f3a83c5-af5c-4c0d-883d-fcc0e764f2bd.pdf
- Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş. (2023). Tecentriq 1200 mg/20 ml infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre, kısa ürün bilgisi. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2023/kubKtAttachments/kb_3f12b6b1-83c9-413f-80df-c86ca0a859ef.pdf
- Ryan, C. J., and Cheng, M. L (2013). Abiraterone acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 14(1), 91–96. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.745852>.
- Sahin, U., Oehm, P., Derhovanessian, E., Jabulowsky, R. A., Vormehr, M., Gold, M., Maurus, D., Schwarck-Kokarakis, D., Kuhn, A. N., Omokoko, T., Kranz, L. M., Diken, M., Kreiter, S., Haas, H., Attig, S., Rae, R., Cuk, K., Kemmer-Brück, A., Breitzkreuz, A., Tolliver, C., ... Türeci, Ö (2020). An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature*, 585(7823), 107–112. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2537-9>.
- Sahin, U. and Türeci, Ö (2018). Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science (New York, N.Y.)*, 359(6382), 1355–1360. <https://doi.org/10.1126/science.aar7112>.
- Sardas, S. ve Memiç M (2006). Farmakovijilans. *Türk Eczacıları Birliği 8. Türkiye Eczacılık Kongresi Sunumları*, 151-163.
- Schalken, J., & Fitzpatrick, J. M (2016). Enzalutamide: targeting the androgen signalling pathway in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU international*, 117(2), 215–225. <https://doi.org/10.1111/bju.13123>.

- Schatz, S. N. and Weber, R. J (2015). Adverse Drug Reactions. *Pharmacy Practice*, 1(1), 5 – 26. Doi: 10.1001/archinte.143.8.1631a
- Skipper, H. E (1979) Historic milestones in cancer biology: a few that are important in cancer treatment (revisited). *Semin Oncol.* 6(4),506-14. PMID: 394332.
- Skoulidis, F., Li, B. T., Dy, G. K., Price, T. J., Falchook, G. S., Wolf, J., Italiano, A., Schuler, M., Borghaei, H., Barlesi, F., Kato, T., Curioni-Fontecedro, A., Sacher, A., Spira, A., Ramalingam, S. S., Takahashi, T., Besse, B., Anderson, A., Ang, A., Tran, Q., ... Govindan, R (2021). Sotorasib for Lung Cancers with *KRAS* p.G12C Mutation. *The New England journal of medicine*, 384(25), 2371–2381. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103695>.
- Slade, D (2020). PARP and PARG inhibitors in cancer treatment. *Genes Dev*, 34(5 – 6), 360 – 394. doi: 10.1101/gad.334516.119.
- Snyder, L. C., Astsaturov, I., & Weiner, L. M (2005). Overview of monoclonal antibodies and small molecules targeting the epidermal growth factor receptor pathway in colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*, 5 (2), 71–80. <https://doi.org/10.3816/cc.2005.s.010>.
- Soares, D. G., Machado, M. S., Rocca, C. J., Poindessous, V., Ouaret, D., Sarasin, A., Galmarini, C. M., Henriques, J. A., Escargueil, A. E., & Larsen, A. K (2011). Trabectedin and its C subunit modified analogue PM01183 attenuate nucleotide excision repair and show activity toward platinum-resistant cells. *Molecular cancer therapeutics*, 10(8), 1481–1489. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0252>.
- Steinberg, M (2009). Degarelix: A gonadotropin-releasing hormone antagonist for the management of prostate cancer. *Clinical Therapeutics*, 31(2), 2312–2331. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.11.009>
- Swain, S. M., Baselga, J., Kim, S. B., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., Ciruelos, E., Ferrero, J. M., Schneeweiss, A., Heeson, S., Clark, E., Ross, G., Benyunes, M. C., Cortés, J., & CLEOPATRA Study Group (2015). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 372(8), 724–734. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>
- Swain, S. M., Whaley, F. S., Gerber, M. C., Ewer, M. S., Bianchini, J. R., & Gams, R. A (1997). Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 15(4), 1333–1340. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.4.1333>
- Taube, J., Galon, J., & Sholl, L. (2018). Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics. *Modern Pathology*, 31, 214–234. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.156>
- The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment (t.y). https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf

- Ton, G. N., Banaszynski, M. E., & Kolesar, J. M (2013). Vandetanib: A novel targeted therapy for the treatment of metastatic or locally advanced medullary thyroid cancer. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 70(10), 849–855. <https://doi.org/10.2146/ajhp120253>
- Toni, K., Escudier, B., Powles, T., Mainwaring, P. N., Rini, B. I., Donskov, F., Hammers, H., Hutson, T. E., Lee, J. L., Peltola, K., Roth, B. J., Bjarnason, G. A., & Motzer, R. J. for the METEOR Investigators (2015). Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 373(19), 1814–1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510016>
- Türk Toksikoloji Derneği. (t.y). Türk Toksikoloji Derneği. <https://www.turktox.org.tr>, Erişim tarihi: 1 Mayıs 2024.
- Ulusal Kanser Enstitüsü. (2015a, 29 Nisan). Hormonlar ve kanser riski. Ulusal Sağlık Enstitüleri. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/hormones>, Erişim tarihi: 25 Şubat 2024.
- Ulusal Kanser Enstitüsü. (2015b, 29 Nisan). Alkol ve kanser riski. Ulusal Sağlık Enstitüleri. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol>, Erişim tarihi: 10 Mart 2024.
- Ulusal Kanser Enstitüsü. (2015c, 29 Nisan). Kronik inflamasyon ve kanser riski. Ulusal Sağlık Enstitüleri. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/chronic-inflammation>, Erişim tarihi: 15 Mart 2024.
- Ulusal Kanser Enstitüsü. (2019a, 7 Mart). Radyasyon ve kanser riski. Ulusal Sağlık Enstitüleri. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/radiation>, Erişim tarihi: 15 Mart 2024.
- Ulusal Kanser Enstitüsü. (2019b, 16 Mayıs). Kanser belirtileri. Ulusal Sağlık Enstitüleri. <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/symptoms>, Erişim tarihi: 15 Mart 2024.
- Ulusal Kanser Enstitüsü. (2019c, 16 Mayıs). Kanser teşhisinde kullanılan testler ve prosedürler. Ulusal Sağlık Enstitüleri. <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis>, Erişim tarihi: 15 Mart 2024.
- Ulusal Kanser Enstitüsü. (2019d, 8 Ocak). Kanser tedavisinde radyasyon terapisi. Ulusal Sağlık Enstitüleri. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>, Erişim tarihi: 15 Mart 2024.
- Ulusal Kanser Enstitüsü. (2021, 5 Mart). Yaş ve kanser riski. Ulusal Sağlık Enstitüleri. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>, Erişim tarihi: 20 Şubat 2024.
- Ulusal Kanser Enstitüsü. (2022a, 17 Haziran). Çevredeki kanser yapıcı maddeler. Ulusal Sağlık Enstitüleri. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/substances>, Erişim tarihi: 5 Mart 2024.
- Ulusal Kanser Enstitüsü. (2022b, 14 Ekim). Kanser evrelemesi. Ulusal Sağlık Enstitüleri. <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>, Erişim tarihi: 15 Mart 2024.

- Wilson, R., Michel, P. & Olsen, S. (2012). Patient safety in developing countries: Retrospective estimation of scale and nature of harm to patients in hospital. *BMJ*, 344, 1-14. <https://doi.org/10.1136/bmj.e832>
- Wong, S. F (2005). Cetuximab: An epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for the treatment of colorectal cancer. *Clinical Therapeutics*, 27(6), 684–694. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.06.003>
- Woodhouse, J. R., & Ferry, D. R (1995). The genetic basis of resistance to cancer chemotherapy. *Annals of Medicine*, 27(2), 157–167. <https://doi.org/10.3109/07853899509031953>
- Wu, P., Nielsen, T. E., & Clausen, M. H (2015). FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(7), 422–439. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.005>
- Yokuş, B. ve Çakır, D. Ü (2012). Kanser biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 7-18.



EKLER

Ek-1. Advers Reaksiyon Bildirim Formu



ADVERS REAKSİYON BİLDİRİM FORMU TÜRKİYE FARMAKOVİJÜLANS MERKEZİ



1. Hastanın Adı ve Soyadının Baş Harfleri:		2. Doğum Tarihi:		2a. Yaş:	3. Cinsiyet	4. Boy: _____ cm	5. Ağırlık: _____ kg	2. Ciddiyet Kriteri	
		Gün	Ay	Yıl	☐ Kadın ☐ Erkek			Ciddi ☐ Ciddi olmayan ☐ Ciddi ise aşağıdaki seçeneklerden uygun olanı işaretleyiniz: ☐ Ölüm	
		I	I	I I I				Gün Ay Yıl I I I	
1. Advers Reaksiyonu Tanımlayınız				Başlangıç Tarihi (Gün / Ay / Yıl)	Bitiş Tarihi (Gün/Ay/Yıl)	Sonuç			
						☐ İyileşti/Düzelde			
						☐ İyileşiyor/Düzeliyor			
						☐ Sekel Bırakarak İyileşti /Düzelde			
						☐ Devam Ediyor			
						☐ Ölümlü sonuçlandı			
						☐ Bilinmiyor			
						☐ Diğer			
3. Laboratuvar Bulguları (Tarihleriyle birlikte - Gün / Ay / Yıl)									
4. İlgili Tıbbi Öykü / Eş Zamanlı Hastalıklar: (Örneğin: Alerji, gebelik, sigara ve alkol kullanımı, hepatik/renal yetmezlik, diyabet, hipertansiyon vb.) Konjenital anomaliler için gebelikte ammenin aldığı tüm ilaçlar ve maruz kaldığı hastalıklar ile birlikte son menstruasyon tarihini de belirtiniz. (Gün / Ay / Yıl)									
1. Şüpheli Edilen İlaçın Adı:	2. Veriliş Yolu:	3. Günlük Doz:	4. İlaça Başlama Tarihi(gün/ay/yıl)	5. İlaç Kesildiği Tarih(gün/ay/yıl)	6. Endikasyonu:	7. İlaç kesildi mi?	8. İlaç kesilince veya doz azaltılınca advers reaksiyon azaldı mı?	9. İlaç Yeniden Verildi mi?	10. İlaç Yeniden Verilince Advers Reaksiyon Tekrarladı mı?
						☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
						☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
						☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor
11. Eş Zamanlı Kullanılan İlaç(lar): (Oluşan Advers Reaksiyonun Tedavisi için Kullanılanlar Hariç)									
						12. Diğer Gözlemler ve Yorum: (Kullanılan Beşeri Tıbbi Ürünün Kalitesi ile İlgili Bir Sorundan Şüpheleniyorsa, Lütfen Şüpheli Ürünün Seri Numarası ve Son Kullanma Tarihi ile Birlikte Bu Sorunu Belirtiniz.)			
13. Advers Reaksiyonun Tedavisi: (Tedavi için kullanılan ilaçlar, kullanım tarih (gün/ay/yıl) leriyle birlikte)									

1. Adı, Soyadı:	2. Meslek:	1. Ruhsat/izin Sahibinin Adı:	1a. İletişim Bilgileri: Tel: Faks: Adres:
	3. Tel. No:		
4. Adresi:	5. Faks:	2. Farmakovijilans Yetkilisi/Vekilinin Adı ve Soyadı:	2a. Tel: Faks: E-posta.
	6. E-posta:		
7. İmza:	8. Rapor firmaya da bildirildi mi? ☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilinmiyor	2b. Adresi:	2c. İmzası:
9. Rapor Tarihi:	10. Rapor tipi: ☐ İlk ☐ Takip	3. Ruhsat/izin Sahibinin Rapor Numarası:	
	Kayıt no:	4. 4. Ruhsat/izin Sahibinin İlk Haberdar Olma Tarihi:	
		5. Raporun TÜFAM'a Bildirilme Tarihi:	
		6. Rapor tipi: ☐ İlk ☐ Takip	



Ek-2. İlaç Yan Etkisi Bildirim Formu



İLAÇ YAN ETKİSİ BİLDİRİM FORMU

(Bu Form Hasta ve Hasta Yakınları İçindir)

Lütfen * işaretli tüm bölümleri doldurun ve mümkün olduğunca fazla bilgi vermeye çalışın!

1 Yan etkiyi yaşayan kişiye ait bilgiler:

Adı Soyadı ya da ad-soyad baş harfleri:

Kadın

☐

Erkek

☐

*Yaşı ya da doğum tarihi:

Boy:

Kilosu:

Diğer bilgiler (Hastanın tıbbi öyküsü, şeker hastalığı, yüksek tansiyon, alerji gibi hastalıkları var mı, hasta gebe mi, gebe ise son adet tarihi bilgileri vb.):

2 Yan etki hakkındaki bilgiler:

*Yaşanan yan etkiyi ve nasıl meydana geldiğini tanımlayın (bu alan yeterli gelmediği takdirde forma sayfa ilave edebilirsiniz)

Ne zaman başladı? (tam tarih bilinmiyorsa yan etkinin ilaç kullanımına başladıktan ne kadar süre sonra ortaya çıktığını yazabilirsiniz) :

*Yan etki hastanın yaşamını nasıl etkiledi? (Lütfen uygun olan seçeneğin kutucuğunu işaretleyin)

- ☐ Hafif ☐ Rahatsız edici, ancak günlük yaşamı etkilemedi ☐ Günlük yaşamı etkiledi
☐ Hastaneye yatışa sebep oldu ☐ Kalıcı sakatlığa neden oldu ☐ Doğumsal bir kusura neden oldu
☐ Çok ciddi bir hastalığa sebep oldu ☐ Ölümle sonuçlandı ☐ Diğer _____

*Yan etkiyi yaşayan kişinin şimdiki durumu nasıl?

- ☐ Yan etki tamamen düzeldi/iyileşti ☐ İyileşiyor ☐ Belirtiler devam ediyor/iyileşmedi
☐ Hastalığı şiddetlendi ☐ Öldü ☐ Diğer _____

Daha fazla bilgi verebilir misiniz? Örneğin hasta yan etkinin tedavisi için başka ilaçlar kullandı mı? Yan etki nedeniyle ilacı almayı bıraktı mı?

*İşaretli tüm bölümleri doldurduğunuzdan emin olun.

Lütfen sayfayı çevirin



3 Yan etkiye yol açtığundan şüphe edilen ilaç hakkındaki bilgiler:

Yan etkiye sebep olduğundan şüphe ettiğiniz ilaç hakkında bilgi veriniz.

*İlacın Adı:

Dozu (örneğin 100 mg tablet, günde 3 defa) :

İlacın kullanım nedeni:

Başlama tarihi:

Bitiş tarihi:

Yan etki nedeniyle ilaç kullanımı kesildi mi?

Evet ☐

Hayır ☐

Eş zamanlı olarak kullanılan başka ilaçlar var mı? Varsa lütfen bu ilaçlar hakkında da bilgi veriniz. Birden çok ilaç için bilgi vermek isterseniz sayfa ilave edebilirsiniz. Kullanılan bitkisel ürün ya da alternatif tedaviler varsa bunlarla ilgili detaylar da lütfen belirtiniz.

Diğer ilacın adı:

Dozu (örneğin 100 mg tablet, günde 3 defa) :

İlacın kullanım nedeni:

Başlama tarihi:

Bitiş tarihi:

Bu ilacın da raporladığımız yan etkiye sebep olabileceğini düşünüyorsunuz (lütfen uygun kutucuğu işaretleyin)

Evet ☐

Hayır ☐

Belki ☐

Yan etki nedeniyle ilaç kullanımı kesildi mi?

Evet ☐

Hayır ☐

4 Yan etkiyi raporlayan kişi hakkındaki bilgiler:

Gerektiğinde ilave bilgi sağlamak için iletişim bilgilerinizi vermeniz bizim için önemlidir!

*Adı Soyadı:

Telefon:

e-posta adresi:

*Adres:

Doktorunuzun adı soyadı adresi ya da çalıştığı kurum (isteğe bağlı):

Daha detaylı tıbbi bilgiye ihtiyaç duymamız halinde doktorunuzla iletişime geçmemizi onaylıyor musunuz?

Evet ☐

Hayır ☐

Formu doldurduğunuz için teşekkür ederiz. Formu merkezimize faks, e-posta ya da posta yoluyla ulaştırabilirsiniz.

Ek-3. Kurum Verilerine Erişim İzni



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-24931227-000-15122
Konu : Mücadele Mirac ERGÜN Kurum
Verilerine Erişim Hk.

28.09.2023

BAŐKANLIK MAKAMINA

Kurumumuz Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Kişisel Tedavileri Değerlendirme Biriminde görev yapmakta olan Eczacı Mücadele Mirac ERGÜN, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Tezli Yüksek Lisans Programında lisansüstü eğitimine devam etmektedir. Kurumumuzdan verilere erişim yetkisi verilerek bu şekilde tezlerin hazırlandığı görülmüştür. Tez konusu olarak İnsani Amaçlı Erken Erişim Programı ile hedefe yönelik tedavi alan onkoloji hastalarında advers olay profilinin incelenmesi düşünülmektedir. Bu kapsamda hastaların kişisel bilgileri kullanılmaksızın sayısal bilgilerin kullanılması amaçlanmaktadır.

Söz konusu verilere erişim ve kullanım hususunu tensiplerinize arz ederim.

Dr. İbrahim Muaz YARADILMIŐ
Daire Başkanı

Uygun görüőle arz ederim.
.../.../2023
Doç. Dr. Mehmet Kürőat DERİCİ
Kurum Bařkan Yardımcısı

OLUR
.../.../2023
Dr. Asım HOCAOĞLU
Kurum Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 6ZWS6B0FyZuuxXMEFyQ5NRZWS6SHYJQ5NR Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-tick-etys>

Söğütözü Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60

Bilgi İçin: Mücadele Mirac ERGÜN
Eczacı

