

Bevacizumab Örneğinde Türkiye'de Ruhsatlı Endikasyon Dışı İlaç Kullanımının Etik Yönden Değerlendirilmesi*

Ethical Evaluation of Off-Label Drug use in Turkey:
Bevacizumab as an Axample

Hasan Basri ÇAKMAK¹, Müge DEMİR², Nükhet ÖRNEK BÜKEN³

Derleme

Review Article

ÖZ

Bevacizumab yeni damar oluşumunu engellemek amacıyla sistemik bir ilaç olarak, özellikle kanser tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda bu ilacın ruhsatlı endikasyon dışı (off label) olarak bazı göz hastalıklarının tedavisinde kullanımında bir artış yaşanmıştır. Ruhsatlı endikasyon dışı ilaç kullanımı, bir farmasötik ilacın bilinen, kabul edilmiş, ruhsatlandırılmış alanı dışında kullanımı olarak tanımlanmaktadır. Bevacizumabın sadece kolon kanserlerinin tedavisi için ruhsatlı olması nedeniyle, bevacizumab ancak ruhsatlı endikasyon dışı (off label) olarak kullanılabilir. Bevacizumab geliştirilmiş olan tek vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü değildir, fakat bevacizumabın oftalmolojik hastalıklarda kullanımı diğer VEGF inhibitörlerinden daha yaygındır. Bu durumun en önemli nedeni ise bevacizumab kullanımının diğer ajanlara oranla çok daha ekonomik olmasıdır. Buna rağmen bevacizumabın güvenlik ve etkinliği konusunda kesin bilimsel verilerin olmaması ve intravitreal uygulamaları ile ilgili bilimsel çalışmaların kısa dönemli takip sürelerine sahip olmaları, bevacizumabın intravitreal kullanımı ile ilgili olarak bir takım etik sorunları doğurmaktadır. Bu tür ilaç tedavilerinde hastaya yararlı olma ilkesi ile, kıt kaynakların adil dağıtımı (adalet ilkesinin) çatışmaktadır. Sonuç olarak ruhsatlı endikasyon dışı ilaç kullanımı oldukça karmaşık ve ilgili pek çok tarafın bulunduğu bir konudur. Son kararın verilmesi sadece hekimlerin inisiyatifine bırakılmamalı, konuya dâhil olan herkesin- hekimler, hastalar, ilaç üreticileri, sosyal güvenlik kurumları- derinlemesine tartışması ile sonuca ulaşılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Bevacizumab, ruhsatlı endikasyon dışı ilaç kullanımı, etik.

ABSTRACT

Bevacizumab was used to inhibit neovascularisation as a systemic agent successfully especially in cancer treatment. Its use as an off-label drug in treatment of some ophthalmological diseases was increased in recent years. Off-label drug treatment can be described as use of a therapeutic agent for indications other than approved indications. Bevacizumab is approved for only chemotherapy of colon cancer and its ophthalmological use is an off-label treatment. Bevacizumab is not the single anti vascular endothelial growth factor (VEGF) agent against neovascularisation, but its use is more prevalent. Most important reason for its common usage is its less expensive than the other agents. However decisive scientific data regarding to safety and effectiveness of Bevacizumab's off-label usage are lacking, and only short-term results of Bevacizumab trials are available. These points causes some ethical problems. In these treatments two basic principles of medical ethics, beneficence and justice, are in conflict. In conclusion, off-label treatments is very complex processes and they have multilateral participants. Only initiatives of doctors are not sufficient to reach a solution, in stead a satisfactory solution can only be reached via an extensive discussion by all participating sides including: doctors, patients, drug manufacturers, social security agencies.

Key Words: Bevacizumab, off-label drug treatments, ethic.

Ret-Vit 2008;16:311-315

Geliş Tarihi : 19/11/2008

Kabul Tarihi : 18/12/2008

Received : November 19, 2008

Accepted : December 18, 2008

* 2008 V. Tıp Etiği Kongresi'nde sunulmuştur.
1- Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara, Uzm. Dr.
2- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Etiği ve Tarihi A.D., Ankara, Asist. Dr.
3- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Etiği ve Tarihi A.D., Ankara, Doç. Dr.

1- M.D. Ministry of Health Atatürk Research and Training Hospital 1st Eye Clinic Ankara/TURKEY
ÇAKMAK H.B., hasanbasricakmak@yahoo.com.tr
2- M.D. Hacettepe University Medical faculty, Ankara/TURKEY
DEMİR M.,
3- M.D. Associate Professor, Hacettepe University Medical Faculty, Ankara/TURKEY
BÜKEN N.,

Correspondence: M.D., Hasan Basri ÇAKMAK
Ministry of Health Atatürk Research and Training Hospital 1st Eye Clinic Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Bevacizumab vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) tüm alt tiplerine bağlanabilen tam boyutlu bir antikordur. Bu özelliğinden dolayı yeni damar oluşumunu engellemek amacıyla sistemik bir ilaç olarak, özellikle kanser tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır.¹ Son yıllarda ise yapılan araştırmalar bevacizumabın, intravitreal uygulamalarının santral retinal ven tıkanıklığı sonrasında gelişen maküler ödemin azaltılmasında, proliferatif diyabetik retinopatiye ikincil olarak gelişen fibrovasküler çoğalma ve vasküler geçirgenliğinin geriletilmesinde ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna ikincil olarak gelişen koroidal neovaskülarizasyonun tedavisinde kullanımının faydalı olduğunu göstermiştir.²⁻⁵

Bevacizumab geliştirilmiş olan tek VEGF inhibitörü değildir, fakat bevacizumabın oftalmolojik hastalıklarda kullanımı diğer VEGF inhibitörlerinden daha yaygındır. Bu durumun en önemli nedeni ise bevacizumab kullanımının diğer ajanlara oranla çok daha ekonomik olmasıdır. Buna rağmen bevacizumabın sadece kolon kanserlerinin tedavisi için ruhsatlı olması nedeniyle bevacizumab ancak ruhsatlı endikasyon dışı (off label) olarak kullanılabilir. Bunun yanı sıra bevacizumabın güvenlik ve etkinliği konusunda kesin bilimsel verilerin olmaması ve intravitreal uygulamaları ile ilgili bilimsel çalışmaların kısa dönemli takip sürelerine sahip olmaları, bevacizumabın intravitreal kullanımı ile ilgili olarak bir takım etik sorunları doğurmaktadır. Bu yazıda bu etik sorunların tartışılması planlanmaktadır.

Neden Ruhsatlı Endikasyon Dışı İlaç Kullanılıyor?

İlaçların ruhsatlandırılmış endikasyonlar dışındaki patolojiler için kullanılması tıpta nadir görülen bir durum olmanın tersine, oldukça yaygın bir uygulamadır. Off label ilaç kullanımı belirli bir endikasyon için ruhsat almış bir ilacın prospektüsündeki bilgilerin dışında bir şekilde kullanımı olarak tanımlanabilir.⁶ Bu kullanımlar ilacın farklı bir endikasyon için kullanımı, onaylanandan farklı bir yaş aralığı için kullanımı veya önerilen doz veya uygulama biçiminden farklı bir şekilde ilacın kullanılması olarak görülebilmektedir. Erişkinlerde yapılan tedavilerin %40-%70’ini ruhsatlı endikasyon dışı (off-label) tedaviler oluştururken⁷⁻¹⁰ pediatrik vakalarda bu oranlar %90’a kadar çıkabilmektedir.¹¹⁻¹⁵

Ruhsatlı endikasyon dışı ilaç kullanımını klinik ilaç araştırmalarının faz3B döneminden ve faz4 döneminden ayırmak gereklidir. Zira bu kullanım planlı, organize, sonuçta ruhsata yeni endikasyon ekletmeye yönelik bir araştırma değildir. Bazı durumlarda sadece bir tedavi yöntemidir. Özellikle oftalmolojide günlük pratiğin ayrılmaz bir parçası haline gelmiş olan birçok ilaç tedavisi, ruhsatlı endikasyon dışı kullanımdadır. İntravitreal triamsinolon, doku plasminojen aktivatörleri, intrakameral lignocaine ve intrakameral vancomycin tedavileri, mitomisin c uygulamaları yaygın olarak kullanılan tedavi şe-

killeridir ve bu tedavilerin hepsi de ruhsatlı endikasyon dışıdır. Bir ilacın ruhsatlı endikasyon dışı kullanımı yasalara aykırı olarak kabul edilmemektedir. Fakat ruhsat alan ilaçların, istenmeyen yan etkilerini tespit etmek için yürütülen uzun bir araştırma sürecinden geçip, onaylanmalarından sonra bile kullanımlarında görülen yan etkiler nedeniyle toplatılması, zaman zaman görülen bir durumdur. Bu yüzden ruhsat almış ve kullanımları onaylanmış ilaçlara karşı dahi belli bir kuşku ile yaklaşılmaktadır. Bunun tam tersi olarak kullanılan endikasyon için ruhsatlandırılmamış bu tür bir tedaviye ise çok daha çekimser yaklaşılması gerekmektedir.

Hekimler açısından endikasyon dışı ilaç kullanımına neden olan faktörler incelendiğinde şunlar öne çıkmaktadır:

1. Etkili olduğu randomize klinik çalışmalar ile ispatlanmış bir tedavi şeklinin olmaması,
2. Alternatif tedavilerin maliyetlerinin yüksek olması,
3. Alternatif tedavilere ulaşım imkânının olmaması,
4. Alternatif tedaviler ile benzer etkinliğin gözlenmesi,
5. Ruhsatlandırma çalışmalarının prosedüre bağlı güçlükleri,
6. Endikasyon dışı tedavilerin yeni klinik araştırmalar için kullanılıyor olması,
7. Endikasyon dışı tedavi dışında etkin bir tedavi olmaması veya bu tür tedavilerin geçerli tek tedavi olmaları.

Ruhsatlı endikasyon dışı tedavilerin büyük bir kısmı incelendiğinde bu tedavilerin çoğunun klinik araştırmalarca etkinliklerinin ve güvenilirliklerinin gösteriliyor olmalarına rağmen bu tedaviler için yeni endikasyon başvurusunun yapılmadığı ve bu nedenle de bu ilaçlar için verilen ruhsatlara bu endikasyonların işlenmediği çok görülen bir durumdur.

Piterjium eksizyonu sonrasında pterjium rekürensini azaltmak amacıyla intraoperatif mitomisin c kullanımını, yine benzer bir şekilde trabekülektomi operasyonları sonrasında filtrasyon bleplerinin fonksiyon görme olasılıklarını artırmak için preoperatif Mitomisin C kullanımını birçok klinik araştırma ile etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş olmasına rağmen¹⁶ halen Mitomisin C nin bu endikasyonlar için kullanımı ruhsatlı endikasyon dışı tedavi olarak devam etmektedir.

İlaçların kullanım dozajları hakkında bilinen ve kabul edilen bir uygulamaya rağmen, daha ağır tabloların olduğu klinik durumlarda veya dozaj konusunda kesin verilerin elde edilmesinin zor olduğu pediatrik vakalarda ruhsatlı endikasyon dışı kullanımlar görülebilmektedir. Aynı şekilde bevacizumabın intravitreal dozajlanması tamamen ampirik bilgiler ışığında oluşmuştur. Tekrar bevacizumab tedavisi gereken durumlarda ise bu tedavinin hangi durumlarda, ilk tedaviden ne kadar zaman sonra ve kaç defa yinelenebileceği konuları da benzer bir şekilde tartışmalıdır.

Dramatik etkileri izlenen tedaviler için randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmayabilir. Örneğin pnömoni tedavisinde antibiyotik tedavisinin etkinliğini randomize kontrollü bir çalışma ile test etmeye gerek yoktur. Senil maküla dejenerasyonunda makülada gelişen subretinal neovasküler membranların tedavisinde anti VEGF ajanlarının kullanımından sonra bazı vakalarda dramatik sonuçların elde edildiği bildirilmiştir.¹⁷ Bu durumda dahi bu tedavinin uygulandığı tüm vakalarda belirgin ve dramatik bir sonucun daima elde edilememesi nedeniyle elde edilen neticelerin ne kadar bilimsel olduğunun kanıtlanması için randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Randomize kontrollü çalışmalar olmadan birkaç çarpıcı vaka sonucu ile ruhsatlı endikasyon dışı bir tedavinin risklerinin de iyi bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bevacizumab Örneğinde Etik Değerlendirme

Bevacizumabın göz hastalıklarında ruhsatlı endikasyon dışı kullanımında en önemli sorun aynı kullanım amacıyla ruhsatlı başka ilaçların varlığıdır. Senil maküla dejenerasyonu tedavisi için halen Lucentis (Ranibizumab) ve Macugen (Pegaptanib) ruhsatlandırılmıştır. Bu durumda belirli bir endikasyon için ruhsatlandırılmış bir ilaç varken endikasyon dışı bir ilacın kullanılıyor olmasının ciddi bir şekilde gerekçelendirilmesi gerekmektedir. Ekonomik kaygılar bevacizumab kullanımında etkili olmaktadır. Aynı zamanda etkinlik ve yan etkiler bakımından da hem bevacizumab ve hem de pegaptanib arasında ciddi bir farklılık olmadığı kanısının yaygın olması bu türden bir kullanımı haklı çıkarmaktadır. Fakat Macugen preparatının kullanıma hazır olması ve bevacizumab preparatlarının intravitreal kullanım için hazırlanması gerekliliği bazı çekinceler oluşturmaktadır. Bevacizumab'ın prospektüsünde uzman sağlık personeli tarafından, aseptik tekniklere uyarak hazırlanması gerektiği bildirilmektedir.

Bevacizumab kullanımı sırasında görülen problemler:

- İlacın dozunun ayarlanması,
- Hazırlanan preparatların sterilitelelerinin sağlanmasının güç olması,
- Aynı anda birçok hastaya uygulamanın sağlanabilmesi için vakalara belli dönemler için randevu verilmesi ve bu nedenle uygulama zamanında kısmen gecikmelerin yaşanması,
- Bazı durumlarda ise onkoloji servislerinde kullanılan ilaçların arta kalanlarının göz servislerinde intravitreal uygulamalar için kullanılıyor olması sterilite, uygun dozaj sağlanması ve aktif madde etkinliğinin en uygun düzeyde olmasını tehlikeye atabilmesidir.

Bu şartlar göz önüne alındığında bevacizumab kullanımı, olgularda endoftalmi riski açısından, dolayısıyla hastanın gereksiz riske atılması ve tedavinin düşük etkisinin olabilmesi tehlikesi nedeniyle etik yönden tartışmalıdır. Senil maküla dejenerasyonu tedavisinde kullanılan ajanların hem diğer tedavilerle ve hem de kendi aralarında etkinliklerinin karşılaştırılması için yapılacak olan

klirik araştırmalarda sadece ruhsatlandırılmış preparatların mı yoksa ruhsatlı endikasyon dışı tedavide kullanılan ajanların mı kullanılacağı konusu da tartışmalıdır. Ruhsat almış ilaçlar belli aşamaları geçirmiş olmaları nedeniyle, yapılacak klinik araştırmalarda denek güvenliği yönünden daha fazla tercih edilmektedir. Fakat yeni ilaçların geliştirilmesi ve mevcut ruhsat almış ilaçlar ile halen bu konuda ruhsatlı endikasyon dışı kullanılan ajanların karşılaştırılması gerçek etkinlik düzeylerinin ve preparatlar arasındaki farkların ortaya konulmasında daha gerçekçi olacaktır.

Bevacizumab'ın yüksek molekül ağırlığı nedeniyle intravitreal uygulamalar sonrasında retinanın tüm katmanlarını geçip de koroid üzerinde etkisinin olamayabileceği düşünülerek daha düşük molekül ağırlıklı olan ve bevacizumabın sadece etkin belli bir parçasını içeren ranibizumab (Lucentis) üretilmiştir.¹⁸ Her iki ilacı da üreten aynı firma, Genetech firmasıdır. Lucentis ile Altuzan arasında ise ciddi bir fiyat farkı bulunmaktadır.

1. Her iki ilacı da geliştiren ve ilaç geliştirilmesi için yüksek miktarlarda ARGE yatırımı yapan firmanın bu yatırımlarının karşılığını alamaması adil midir?

2. Lucentis tedavisi gibi yüksek maliyetli bir tedaviyi alma gücü olmayan hastaların, bevacizumab kullanılmaması durumunda, yeterli tedavi alamamaları adil midir?

3. Sadece zengin olan insanların bazı tedavilere ulaşma imkânının olması adil midir?

Sağlık hizmeti alma hakkının, ülkemizdeki tanımında özellikle son zamanlarda daha da artan kafa ve kavram karmaşası nedeniyle, ruhsatlı endikasyon dışı ilaç kullanımlarının sağlık hizmeti vermekle sorumlu olan ve bu hizmeti alan taraflar açısından irdelenmesi gerekmektedir. Ülkemizde anayasa da devletin sosyal bir devlet olduğu açık bir şekilde ifade edilmiştir. Sosyal bir devlet olması nedeniyle vatandaşların sağlık hizmetlerinin düzenlenmesi ve bu hizmetlerin karşılanması da devletin bir görevi olarak görülmektedir. Bu hizmetleri yerine getirirken devletin de tüm sağlık harcamalarını karşılaması mümkün değildir ve bu nedenle devletin kurumlarınca ödemesi yapılan sağlık harcamaları yıllık olarak bütçe uygulama talimatnamesinde belirlenmektedir.

Bu durumda iki tartışmalı durum ortaya çıkmaktadır. Birincisi ruhsatlı endikasyon dışı kullanılan ilaçların endikasyonlarının yeni durumlara göre genişletilmemesi nedeniyle ilaçların maddi durumu uygun olan bir hasta üzerinden reçete edilerek temininin sağlanmasıdır. Daha sonra ilaç birçok hastaya verilebilecek şekilde hazırlanıp, diğer hastaların da bu şekilde tedavi edilmeleri gibi bir pratik yol teşvik edilmektedir.

İkinci olarak ise kolon kanseri teşhisi nedeniyle bevacizumab reçete edilen ilaçların artan kısımlarının göz tedavisi için kullanılması gibi çok sık görülen bir uygulama olarak devam etmektedir. Her iki durumda da ilaçların intravitreal olarak hazırlanması sırasında, asepsi ku-

rallarına yeterince dikkat edilmesini ve hazırlama işlemlerinde uyulması gerekli şartların yerine getirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu yüzden hem tedavi etkinliğinin düşürülmesi ve hem de endoftalmi riskini yükseltmesi söz konusudur.

Bir yandan devlet kurumlarınca ödemesi yapılacak tedavilerin belirlenmesinde kısıtlı ekonomik kaynakların adil bir şekilde kullanılması ilkesine göre hareket edilirken diğer yandan toplumun bazı bireylerinin sağlığa erişim hakkının sadece bu bireylerin ekonomik yetersizlikleri nedeniyle engelleniyor olması gibi ciddi bir etik çatışma ortaya çıkmaktadır. Zaman içerisinde bu tür tedavilerin ödeniyor hale gelmeleri mümkün olabilir, fakat geçen zaman içerisinde hastalarını tedavi etmek yükümlülüğünde olan doktorlar sorumluluklarını nasıl yerine getireceklerdir? Doktorlar hastalarına şu an için etkin bir tedavinin olmadığını mı, yoksa etkin ve güvenli görünen fakat halen onaylanmamış bir tedavinin var olduğunu mu söylemelidirler?

Türkiye’de Yasal Durum

Türkiye’de ruhsatlı endikasyon dışı kullanılan ilaçlarla ilgili Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü 14 Kasım 2006’da 2006/115 sayılı bir genelge yayınlamıştır. Bu genelgede ana ilke olarak ruhsatlı endikasyon dışı ilaç kullanımına izin verilmeyeceği bildirilmiştir. Ancak mevcut standart tedavi seçeneklerinin tümü tüketilmiş ise endikasyon dışı ve/veya standart dozların üzerinde ilaç kullanımı konusunda ayrıcalık tanınacağı belirtilmiştir. Söz konusu durumlarda yapılması gerekenler ve başvuru şartları genelgede belirtilmiştir. Genelgede verilen izinlerin hastaya özel olduğu ve emsal teşkil edemeyeceği, ilaçla ilgili genel bir sağlık stratejisini yansıtmayacağı özellikle vurgulanmıştır. Sağlık Bakanlığı ruhsatlı endikasyon dışı ilaç kullanımı için doldurulması gereken formların içinde aşağıdaki sorulara da cevap verilmesini istemektedir.

1. İlgili ilacın söz konusu endikasyonda onayı bulunan klinik veya tedavi edici eşdeğeri ülkemizde mevcut mudur?

2. Eğer söz konusu endikasyonda onayı bulunan klinik veya tedavi edici eşdeğer ilaç, ülkemizde mevcut ise hastada uygulanmış mıdır?

3. ‘Endikasyon-dışı’ ilacın ülkemizde bulunan klinik veya tedavi edici eşdeğeri hastada uygulanmış ise hangi tarihlerde verilmiş, kaç kür uygulama olmuş ve hangi yanıtlar alınmıştır?

4. ‘Endikasyon-dışı’ ilaç, ilgili endikasyonda FDA veya EMEA onayına sahip ve ruhsatlı mıdır?

5. ‘Endikasyon-dışı’ ilaç ile ilgili olarak, söz konusu endikasyonda yapılmış Faz III Klinik çalışmalar mevcut mudur?

6. ‘Endikasyon-dışı’ ilaç ile ilgili olarak, Faz III Klinik çalışmalarda söz konusu endikasyonda ilacın etkinliği (kontrol gruplarına göre yanıt oranı) nedir?

7. ‘Endikasyon-dışı’ ilacın hastaya hangi dozda, ne

kadar süreyle, kaç kür uygulama ile verilmesi planlanmakta ve hangi klinik ve/veya laboratuvar yanıtların elde edilmesi amaçlanmaktadır? (Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü Genelgesi 14.Kasım. 2006-115)

Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün 2007/63 nolu genelgesi ile bevacizumabın endikasyon dışı kullanımıyla ilgili olarak açıklamalar yapılmıştır. Bevacizumab etkin maddesini içeren ilaçların, oküler neovaskülarizasyonlar ve özellikle makülopati olmak üzere endike olduğu retinopatilerde perioküler ve intraoküler Anti VEGF kapsamında uygulamasında, bevacizumabın çok düşük dozlarda kullanılması nedeni ile birden fazla hastaya uygulanmasının mümkün olduğu belirtilmiştir. Bir ampul bevacizumab 100 mg/4ml flakon ile birden fazla sayıda hastaya tedavi yapılmaktadır. Bevacizumab tedavisi uygulayacak hekimler uygulama sonrasında genelge ekinde yer alan formları ikişer nüsha şeklinde dolduracak, birer nüshasını arşivleyecek, diğer nüshaları ve hastanın durumunu bildirir rapor örneğini ise Bakanlığa gönderecektir. Bevacizumab tedavisi planlayan hekimler hastalarına tedavi sonrasında nüks veya persistans olmaması durumunda en az altı aylık süre ile Ranibizumab ve Pegaptanib tedavisi uygulamayacaklar, bu süre içinde Ranibizumab ve Pegaptanib tedavisi uyguladıkları durumda Sosyal Güvenlik Kurumlarından geri ödeme talep edilmeyecektir, hükmü getirilmiştir.

Bu genelge ile bevacizumabın endikasyon dışı kullanımını kabul edilmiştir. Bütçe imkânlarındaki kısıtlılık nedeniyle de sosyal güvenlik kurumunun kuruma hasta başı maliyeti daha düşük olan bir tedaviyi endikasyon dışı bir tedavi olmasına ve ruhsatlandırılmış alternatif preparatların olmasına rağmen kabul ediyor olması da kaynakların adil dağıtımını ile hastalara zarar vermeme ilkelerinin çatışmasında maddi kaygıların daha ağır bastığına işaret etmektedir.

SONUÇ

Özet olarak bevacizumab kullanıldığı ruhsatlı endikasyon dışı hastalığa ait piyasada ilaç bulunmasına rağmen, daha ekonomik bir alternatif olduğu için Sağlık Bakanlığı tarafından kullanımına izin verilen bir ilaçtır. Bu ilacı kullanan hekimlerin hasta yararını düşünürken düşüğü ikilem ortadadır. Bir yandan hastada enfeksiyon oluşturma riski, tedavinin etkinliğinin azalması, bir yandan da ekonomik olarak klinik açıdan aynı etkiyi yaptığı düşünülen diğer ilaca ulaşma güçlüğü. Hekim bu durumda hastasına ruhsatlı endikasyon dışı kullanılan ilacı önermeli midir?

Bevacizumab örneğinin çok çarpıcı olarak gösterdiği şekilde, yeni tedavi seçeneklerinin uygulanmasında, ruhsatlı endikasyon dışı uygulamalar basit ve yalın durumlar olmanın tersine hastalar, hekimler, üretici firmalar ve sosyal güvenlik kurumlarını ilgilendiren çok boyutlu ve karmaşık uygulamalardır. Bu tür uygulamaların etik yönden, dikkatli bir süreç içerisinde incelenmesi ve tartışılması bir gerekliliktir. Verilecek nihai kararların ise sa-

dece hekimler tarafından alınmasından ziyade ilgili tüm tarafların katılımı ve ortak kararı ile alınması, daha doğru ve adil bir sonuca varılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al.: Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3:391-400.
2. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al.: Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration. Twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology.* 2005;112:1035-1047.
3. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006;113:363-372.
4. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina.* 2006;26:279-284.
5. Spaide RF, Fisher YL.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina.* 2006;26:275-278.
6. Turner S.: Unregistered and off-label drug use in paediatric inpatients. *Aust J Hosp Pharm.* 1999;29:265-268.
7. Rayburn W, Farmer K.: Off-label prescribing during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:471-479.
8. Laetz T, Silberman G.: Reimbursement policies constrain the practice of oncology. *JAMA.* 1991;266:2996-2999.
9. Brosgart C, Mitchell T, Charlebois E, et al.: Off-label drug use in human immunodeficiency virus disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;12:56-62.
10. Douglas-Hall P, Fuller A, Gill-Banham S.: An analysis of off-licence prescribing in psychiatric medicine. *Pharm. J* 2001;267:890-891
11. McIntyre J, Conroy S, Avery A, et al.: Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child.* 2000;83:498-501.
12. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, et al.: Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr.* 2002;91:339-347.
13. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al.: Survey of unlicensed and off-label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ.* 2000;320:79-82.
14. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V.: Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003;17:125-131.
15. Stephenson T.: Medicines for children - the last century and the next. *Arch Dis Child.* 2001;85:177-179.
16. Ang LP, Chua JL, Tan DT.: Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:308-313.
17. Sakaguchi H, Ikuno Y, Gomi F, et al.: Intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularisation associated with pathological myopia. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:161-165.
18. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al.: Comparison of tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol.* 1999;27:536-544.