

Türkiye'de Hasta Seçimi ve Reçetelendirme

Dr. Rüçhan USLU



Vaka-1

- 32 yaşında metastatik meme ca vakası (nod pozitif, ER, PR ve Her-2 negatif)
- Adjuvan CEF (6 ay sonra metastatik hale gelmiş)
- 1. hat Taxotere+Xeloda+Zometa
- 2. hat Navelbine+Cisplatin+Zometa
- 3. hat Gemzar+Taxol+Zometa
- 4. hat Mitomycin+UFT+Zometa
- 6. hat CMF+Zometa

Vaka-1

- Progrese, genel durumu çok iyi, organ fonksiyonları normal
- Hasta doktor, durumunun farkında, tedavi olmak istiyor ve Altuzan alıp alamayacağını soruyor
- Ne yaparsınız?

Vaka-2

- 45 yaşında, kadın,
- Böbrek tümörü (berrak hücreli) + akciğer metastazı vakası
- Hasta IL-2 ve IFN kombinasyon tedavisi alıyor
- 2. ayın sonunda yapılan tetkiklerinde progrese
- Hastaya SB'dan onay alınarak Nexavar tedavisi başlanıyor
- 3. ayın sonunda progrese

Vaka-2

- Genel durumu iyi, ECOG 1
- Hasta bu durumda Sutent veya başka tedavi kullanıp kullanamayacağını soruyor..
- Ne yaparsınız ?

Türkiye'de Ruhsatlı Akıllı Moleküller ve Hedefe Yönelik Tedaviler

- Herceptin (Trastuzumab)
- Altuzan (Bevasizumab)
- Mabthera (Rituximab)
- Campath (Alemtuzumab) ?
- Glivec (İmatinib)
- Velcade (Bortezomib)

Yurtdışından Getirilenler

- Erbitux (Cetuximab)
- Zevalin (İbritumomab Tiuksetan)
- Bexxar (Tositumomab/I131 Tositumomab)
- Mylotarg (Gemtuzumab Ozogamicin)
- Tarceva (Erlotinib)
- Iressa (Gefitinib)
- Nexavar (Sorafenib)
- Sutent (Sunitinib)
- Sprycel (Dasatinib)

Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı

- Kim karar vermeli ? (Tıbbi Onkolog ?)
- Nasıl karar vermeli ?
 - * Faz II çalışma, Faz III çalışma, Meta-Analiz, Guideline ?
 - * Hekim isteği, hasta talebi ?
 - * Sağlıkım?
- Ülke ekonomisi hesaba katılmalı mı ?

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 20, 2005

VOL. 353 NO. 16

Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy
in HER2-Positive Breast Cancer

Martine J. Piccart-Gebhart, M.D., Ph.D., Marion Procter, M.Sc., Brian Leyland-Jones, M.D., Ph.D., Aron Goldhirsch, M.D., Michael Untch, M.D., Ian Smith, M.D., Luca Gianni, M.D., Jose Baselga, M.D., Richard Bell, M.D., Christian Jackisch, M.D., David Cameron, M.D., Mitch Dowsett, Ph.D., Carlos H. Barrios, M.D., Günther Steger, M.D., Chiun-Shen Huang, M.D., Ph.D., M.P.H., Michael Andersson, M.D., Dr.Med.Sci., Moshe Inbar, M.D., Mikhail Lichinitser, M.D., István Láng, M.D., Ulrike Nitz, M.D., Hiroji Iwata, M.D., Christoph Thomssen, M.D., Caroline Lohrisch, M.D., Thomas M. Suter, M.D., Josef Rüschoff, M.D., Tamás Sütő, M.D., Ph.D., Victoria Grooten, M.Sc., Carol Ward, M.Sc., Carolyn Straehle, Ph.D., Eleanor McFadden, M.A., M. Stella Dolci, and Richard D. Gelber, Ph.D., for the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team

ORIGINAL ARTICLE

Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer

Edward H. Romond, M.D., Edith A. Perez, M.D., John Bryant, Ph.D.,
Vera J. Suman, Ph.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., Nancy E. Davidson, M.D.,
Elizabeth Tan-Chiu, M.D., Silvana Martino, D.O., Soonmyung Paik, M.D.,
Peter A. Kaufman, M.D., Sandra M. Swain, M.D., Thomas M. Pisansky, M.D.,
Louis Fehrenbacher, M.D., Leila A. Kutteh, M.D.,
Victor G. Vogel, M.D., Daniel W. Visscher, M.D., Greg Yothers, Ph.D.,
Robert B. Jenkins, M.D., Ph.D., Ann M. Brown, Sc.D., Shaker R. Dakhil, M.D.,
Eleftherios P. Mamounas, M.D., M.P.H., Wilma L. Lingle, Ph.D.,
Pamela M. Klein, M.D., James N. Ingle, M.D., and Norman Wolmark, M.D.

ORIGINAL ARTICLE

Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer

Heikki Joensuu, M.D., Pirkko-Liisa Kellokumpu-Lehtinen, M.D., Petri Bono, M.D., Tuomo Alanko, M.D., Vesa Kataja, M.D., Raija Asola, M.D., Tapio Utriainen, M.D., Riitta Kokko, M.D., Akseli Hemminki, M.D., Maija Tarkkanen, M.D., Taina Turpeenniemi-Hujanen, M.D., Sirkku Jyrkkiö, M.D., Martti Flander, M.D., Leena Helle, M.D., Seija Ingalsuo, M.D., Kaisu Johansson, M.D., Anna-Stina Jääskeläinen, M.D., Marjo Pajunen, M.D., Mervi Rauhala, M.D., Jaana Kaleva-Kerola, M.D., Tapio Salminen, M.D., Mika Leinonen, M.Sci., Inkeri Elomaa, M.D., and Jorma Isola, M.D., for the FinHer Study Investigators*

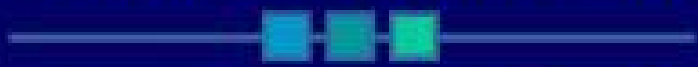
Herceptin (Trastuzumab)

- 16 Aralık 2006'da FDA onayı
- Herceptin 150 mg flakon : 1 335 YTL
- Bir kür (~3 flakon): 4 000 YTL
- Adjuvan tedavi maliyeti 1 yıl 68 000 YTL
- Adjuvan tedavi için SB şu anda onay vermiyor (9 haftalık tedavi için onay aşamasında)



E2100

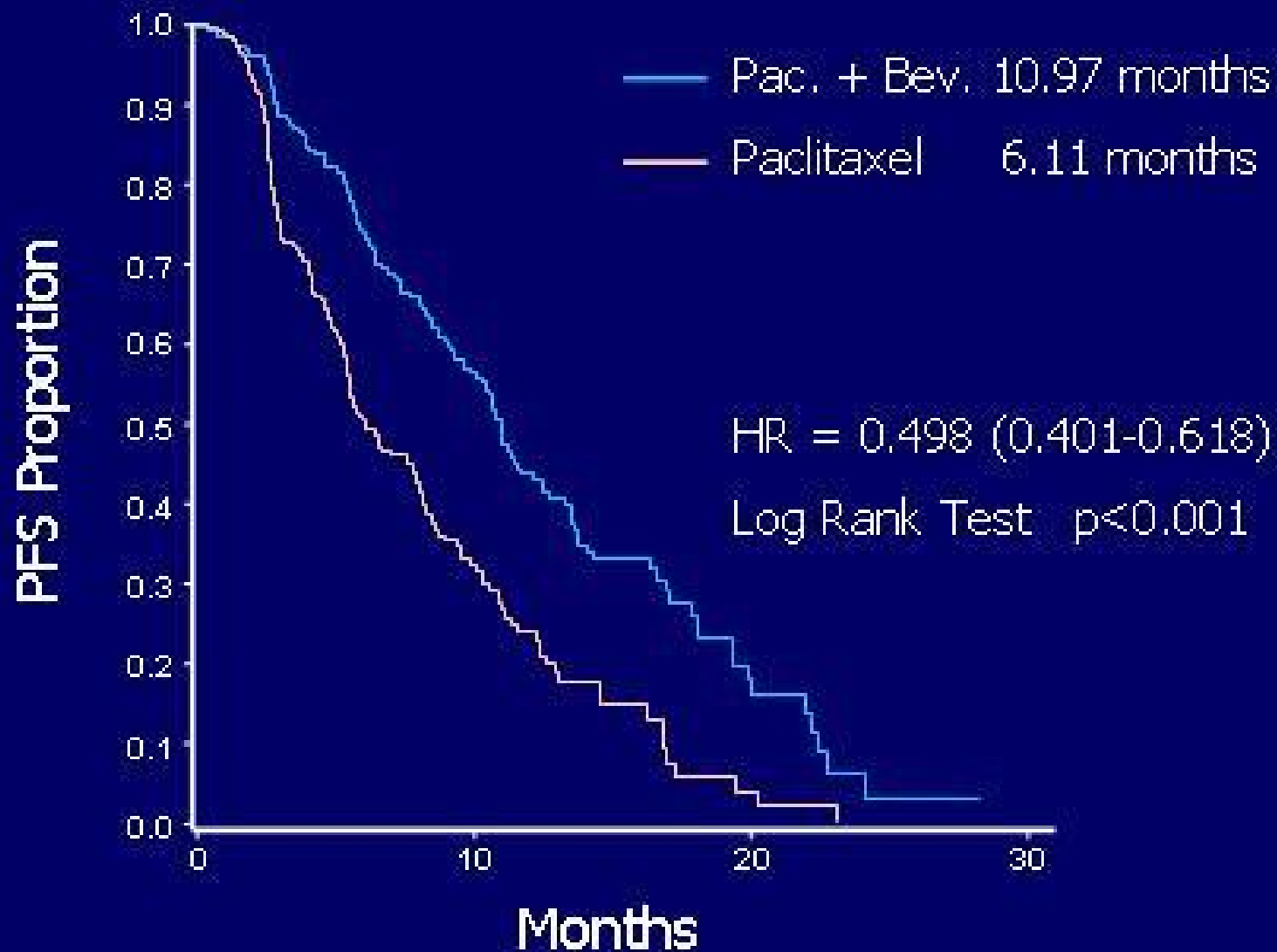
A Randomized Phase III Trial of Paclitaxel
versus Paclitaxel plus Bevacizumab as First-
Line Therapy for Locally Recurrent or
Metastatic Breast Cancer



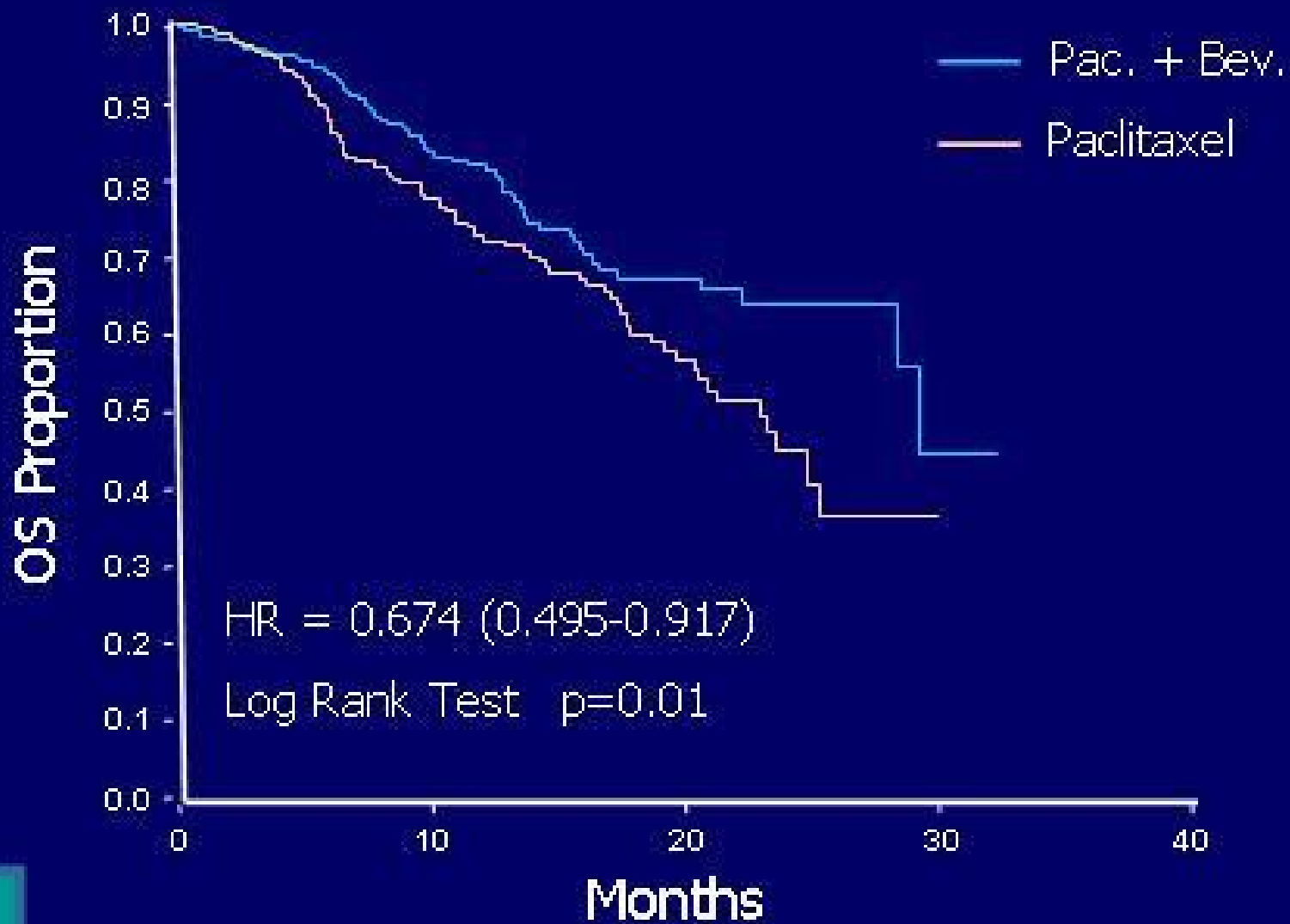
KD Miller, M Wang, J Gralow, M Dickler, MA Cobleigh,
EA Perez, TN Shenkier, NE Davidson

Indiana University Cancer Center, Dana Farber Cancer Institute, Puget
Sound Oncology Consortium, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Rush
University Medical Center, Mayo Clinic, British Columbia Cancer Agency,
Vancouver Cancer Center, Johns Hopkins Oncology Center

Progression Free Survival



Overall Survival



VOLUME 23 • NUMBER 2 • FEBRUARY 1 2005

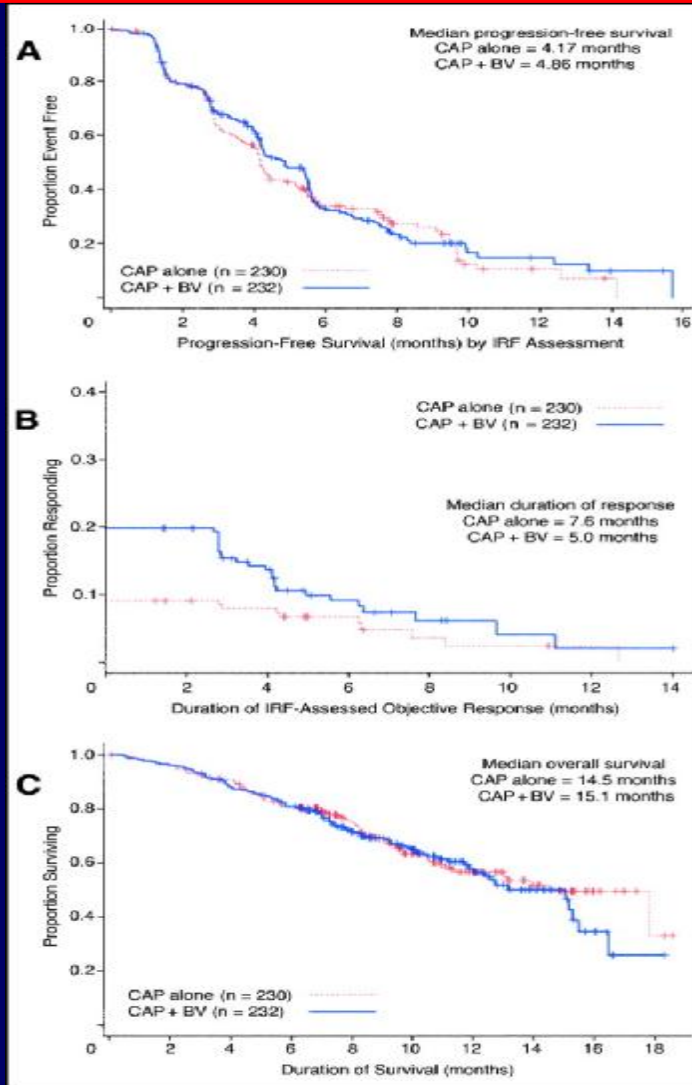
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared With Bevacizumab Plus Capecitabine in Patients With Previously Treated Metastatic Breast Cancer

Kathy D. Miller, Linvora I. Chap, Frankie A. Holmes, Melody A. Cobleigh, P. Kelly Marcom, Louis Fehrenbacher, Mauna Dickler, Beth A. Chinnoy, James D. Robinson, Jerry P. Singh, Virginia Lantgenair, and Hope S. Rugo

Fig 1. (A) The median progression-free survival by independent review facility (IRF) assessment, (B) median duration of IRF-assessed objective response, and (C) median duration of overall survival in both treatment groups



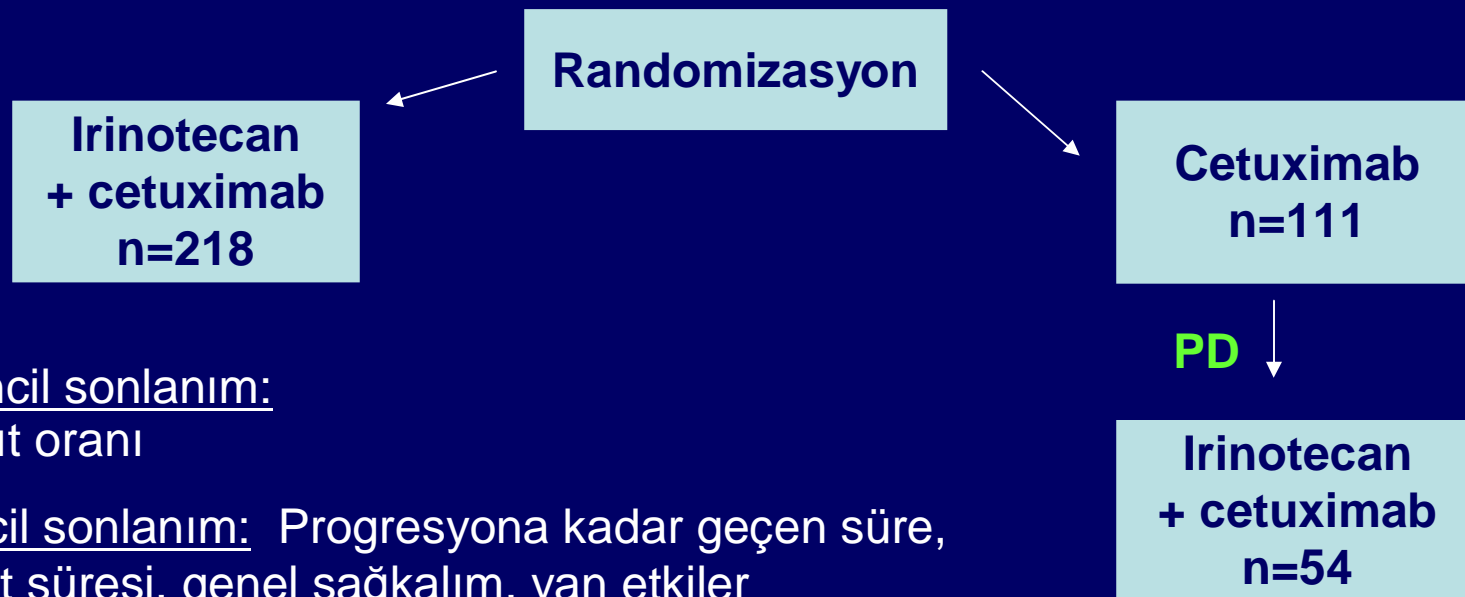
Miller, K. D. et al. J Clin Oncol; 23:792-799 2005

Altuzan (Bevasizumab)

- Altuzan 400 mg flk: 2650,87 YTL
- Aylık maliyeti 10 600 YTL (10 mg/kg dozu için)
- 6 aylık maliyeti 64 000 YTL
- Aylık maliyeti 15 900 YTL (15 mg/kg için)
- 6 aylık maliyeti 96 000 YTL

Cetuximab + irinotecan in irinotecan-refractory mCRC *BOND* randomised Phase II study*

Patients with EGFR-expressing mCRC failing on
or within 3 months of irinotecan-based therapy



Birincil sonlanım:
Yanıt oranı

İkincil sonlanım: Progresyona kadar geçen süre,
yanıt süresi, genel sağkalım, yan etkiler

* *Bowel Oncology with cetuximab aNtiboDy*

**BOND Çalışması:
setuksimab ± irinotekan
*Etkinlik***

	Kombinasyon n=218	Monoterapi n=111	
Yanıt oranı	%23	%11	0.0074
Hastalık kontrolü	%56	%32	0.0001
Ortanca TTP	4.1 ay	1.5 ay	0.0001
Genel sağkalım	8.6 ay	6.9 ay	0.48

Cetuximab + bevacizumab \pm irinotecan: *BOND-2 randomize Faz II çalışma*

Metastatik CRC
Irinotekan'a dirençli
olgular
N=81

Bevacizumab/cetuximab + irinotecan*

n=41

Cetuximab 400 mg/m² loading dose followed by 250 mg/m² weekly

Bevacizumab 5 mg/kg every other week

Irinotecan çalışma öncesi düzende

Bevacizumab/cetuximab*

n=40

Cetuximab 400 mg/m² loading dose followed by 250 mg/m² weekly

Bevacizumab 5 mg/kg every other week

Birincil sonlanım:
yanıt oranı

İkincil sonlanım: PFS, OS

*cetuximab on D 1, bevacizumab on D2

Cetuximab + bevacizumab \pm irinotecan

Ön sonuçlar

	Genel yanıt oranı	Progresyonsuz sağkalım
Bevacizumab + cetuximab + irinotecan	%37 (23)	7.9 ay(4.1)
Bevacizumab + cetuximab	%20 (11)	5.6 ay (1.5)

- EGFR tespiti yapılmadı
- Yan etki tek başına irinotekandan farksız

Erbitux vs Erbitux + Altuzan

- Erbitux Aylık maliyet: 6500 Euro (12 350 YTL)
6 aylık tedavi: 74 100 YTL
- Erbitux + Altuzan Aylık Maliyet: 9300 Euro (17 650 YTL)
6 aylık tedavi: 106 000 YTL

Bu paranın yarısını hastaya ya da yakınlarına teklif etsek ???

Phase II Study of Imatinib Mesylate Plus Hydroxyurea in
Adults With Recurrent Glioblastoma Multiforme

- 33 hasta çalışmaya alınmış
- 3 (%9) hasta radyolojik yanıt
- 14 (%42) hasta stabil yanıt
- Medyan PFS 14.4 hafta

- Çalışmada Glivec 1000 mg/gün kullanılmış
- Aylık maliyet 13 000 YTL
- 6 Aylık maliyet 78 000 YTL

Cancer Therapy: Clinical

Phase I/II Study of Imatinib Mesylate for Recurrent Malignant Gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08

Patrick Y. Wen,¹ W.K. Alfred Yung,² Kathleen R. Lamborn,³ Patricia L. Dahia,¹ Yanfeng Wang,⁴ Bin Peng,⁴ Lauren E. Abrey,⁵ Jeffrey Raizer,⁵ Timothy F. Cloughesy,⁶ Karen Fink,⁷ Mark Gilbert,² Susan Chang,³ Larry Junck,⁸ David Schiff,⁹ Frank Lieberman,⁹ Howard A. Fine,¹⁰ Minesh Mehta,¹¹ H. Ian Robins,¹¹ Lisa M. DeAngelis,⁵ Morris D. Groves,² Vinay K. Puduvalli,² Victor Levin,² Charles Conrad,² Elizabeth A. Maher,¹ Kenneth Aldape,² Michael Hayes,⁴ Laurie Letvak,⁴ Merrill J. Egorin,⁹ Renaud Capdeville,⁴ Richard Kaplan,¹² Anthony J. Murgu,¹² Charles Stiles,¹ and Michael D. Prados³

- 34 hasta çalışmaya alınmış
- Tam yanıt: 0 hasta
- Kısmi yanıt 2 hasta
- Stabil hastalık 6 hasta

- Çalışmada Glivec 800 mg/gün kullanılmış
- Aylık maliyet 10 500 YTL
- 6 Aylık maliyet 63 000 YTL

Clin Cancer Res 2006;12(16) August 15, 2006

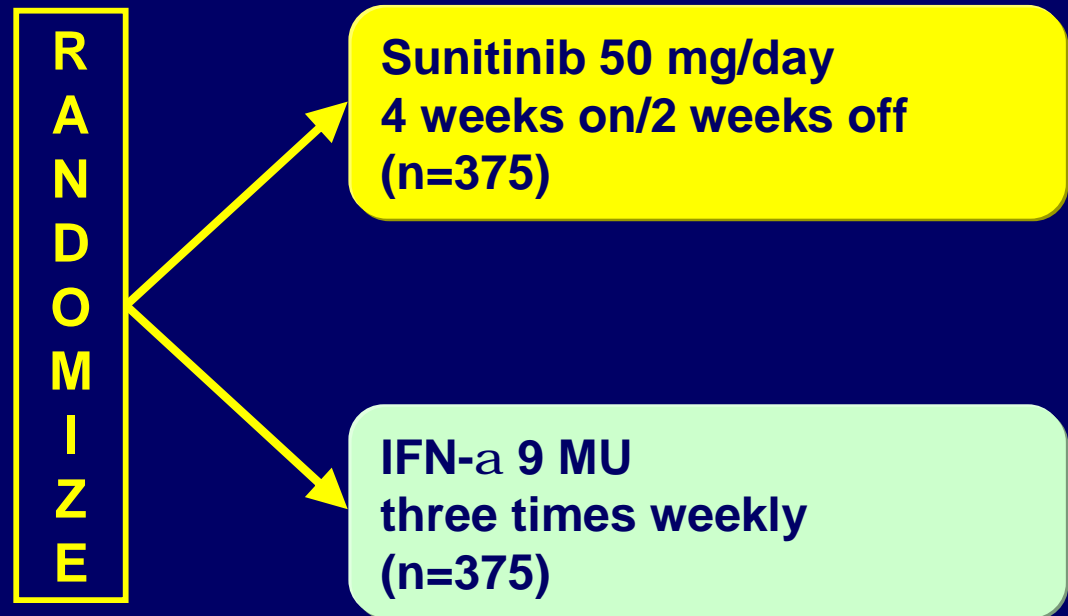
Glivec (İmatinib Mesylate)

- GIST ve KML'de etkinliđi tartiřılmaz
- Sürekli kullanılan bir ajan
- Aylık maliyet: 5222,42 YTL (400 mg için)
- 6 aylık tedavi: 31 335 YTL
- 1 yıllık tedavi: 63 000 YTL

Sunitinib Versus IFN- α as First-line Therapy

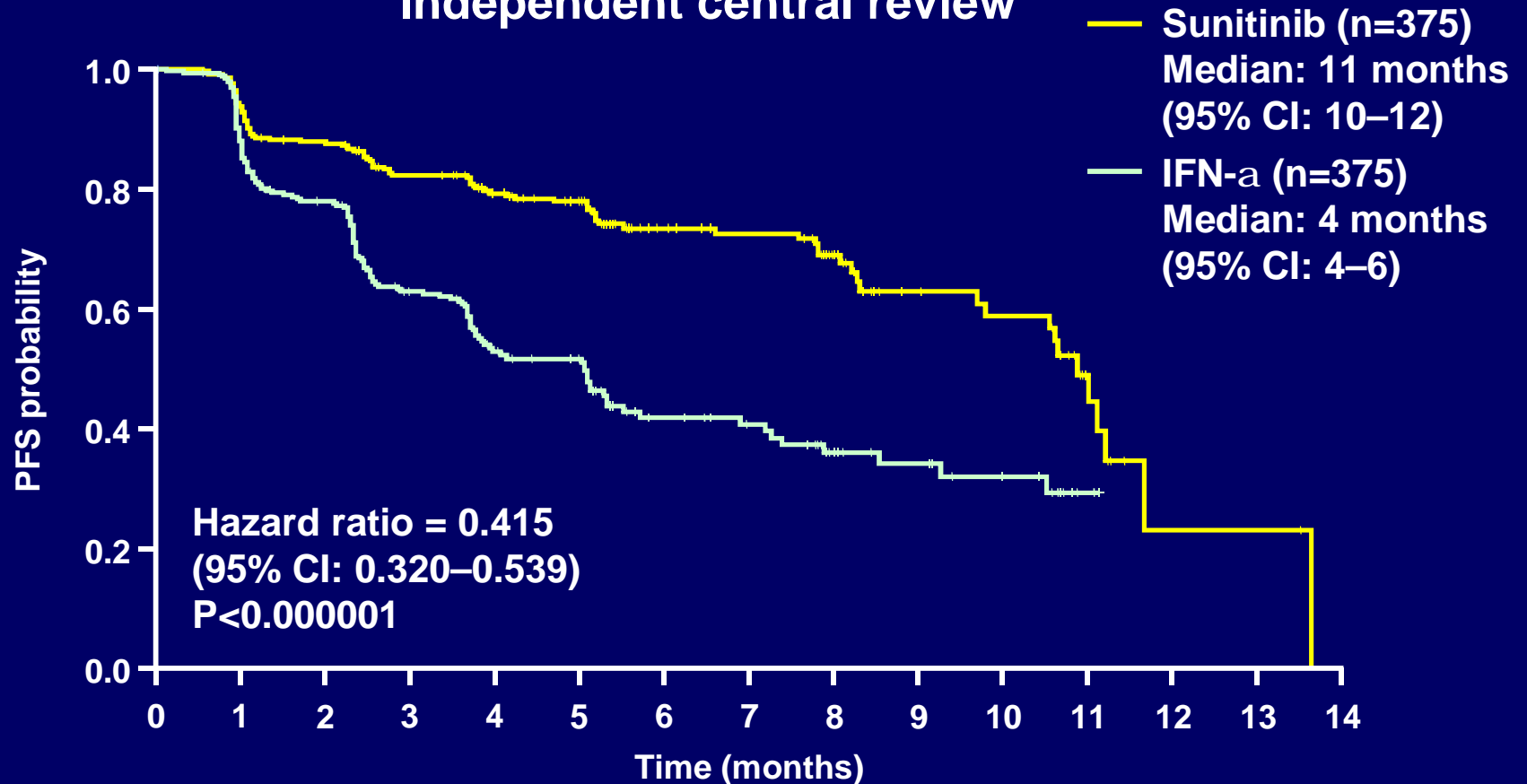
Study design

- N=750
- Stratification factors
 - LDH ≤ 1.5 vs. > 1.5 x ULN
 - ECOG PS 0 vs. 1
- Primary endpoint
 - presence vs. absence of **RFS**
 - neoplasms
- Secondary endpoint
 - response rate, overall survival, safety, and patient reported outcomes



Significantly Longer PFS for Sunitinib vs. IFN-a

Independent central review



No. of subjects at risk	
Sunitinib:	375
IFN-a:	375

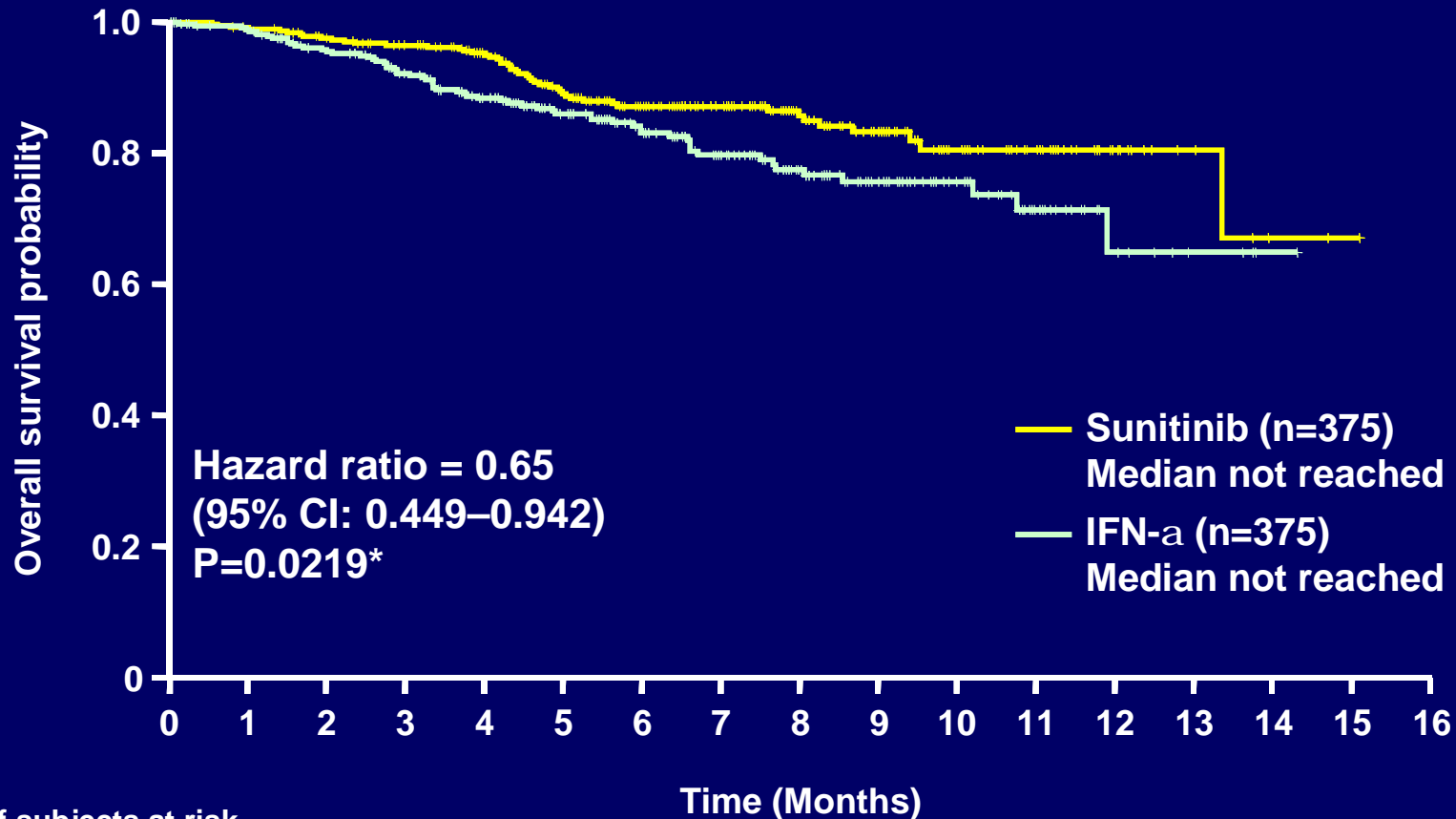
235
152

90
42

32
18

2
0

Median Overall Survival: Not Yet Reached for Both Agents



*The observed P-value did not meet the pre-specified level of significance for this interim analysis

Motzer RJ, et al. ASCO 2006 (Plenary Presentation)

Sutent (Sunitinib) Türkiye

- Ülkemizde henüz pazarlanmamaktadır
- Daha önce IL-2 ve IFN tedavisi görmüş hastalarda SB onay vermektedir.
- Aylık maliyeti 4800 Euro (9100 YTL)
- 6 aylık maliyeti 28 800 Euro (54 600 YTL)

Sorafenib in **Second-line** mRCC: Objective Responses by Investigator Assessment

Phase III, placebo-controlled trial (N=903)

Best response (RECIST), n (%)	Sorafenib (n=451)*	Placebo (n=452)*
Complete response	1 (<1%)	0 (0%)
Partial response	43 (10%)	8 (2%)
Stable disease	333 (74%)	239 (53%)
Progressive disease	56 (12%)	167 (37%)
Missing	18 (4%)	38 (8%)
PFS	6 months**	3 months

*Patients randomized at least 6 weeks before data cut-off of May 31, 2005

**P<0.000001

Eisen T, et al. *J Clin Oncol* 2006;24 (Suppl. 18S):223s (Abstract 4524)

Sorafenib in **Second-line** mRCC: Overall Survival

Phase III, placebo-controlled trial: summary of **crossover analysis**

	OS at crossover	OS 6 months post-crossover	OS 6 months post- crossover with placebo censored
Placebo	14.7 months	15.9 months	14.3 months
Sorafenib	Not reached	19.3 months	19.3 months
Hazard ratio	0.72	0.77	0.74
P-value	0.018*	0.015*	0.01*
O'Brien-Fleming stopping boundary**	0.0005	0.0094	0.0094

*Results are from a planned interim analysis as per protocol (220 events) and are considered preliminary

**Threshold for significance of interim analysis

Eisen T, et al. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl. 18S):223s (Abstract 4524)

Nexavar (Sorafenib) Türkiye

- Ülkemizde henüz pazarlanmamaktadır
- Daha önce IL-2 ve IFN tedavisi görmüş hastalarda SB onay vermektedir.
- Aylık maliyeti 4400 Euro (8360 YTL)
- 6 aylık maliyeti 26 400 Euro (50 160 YTL)

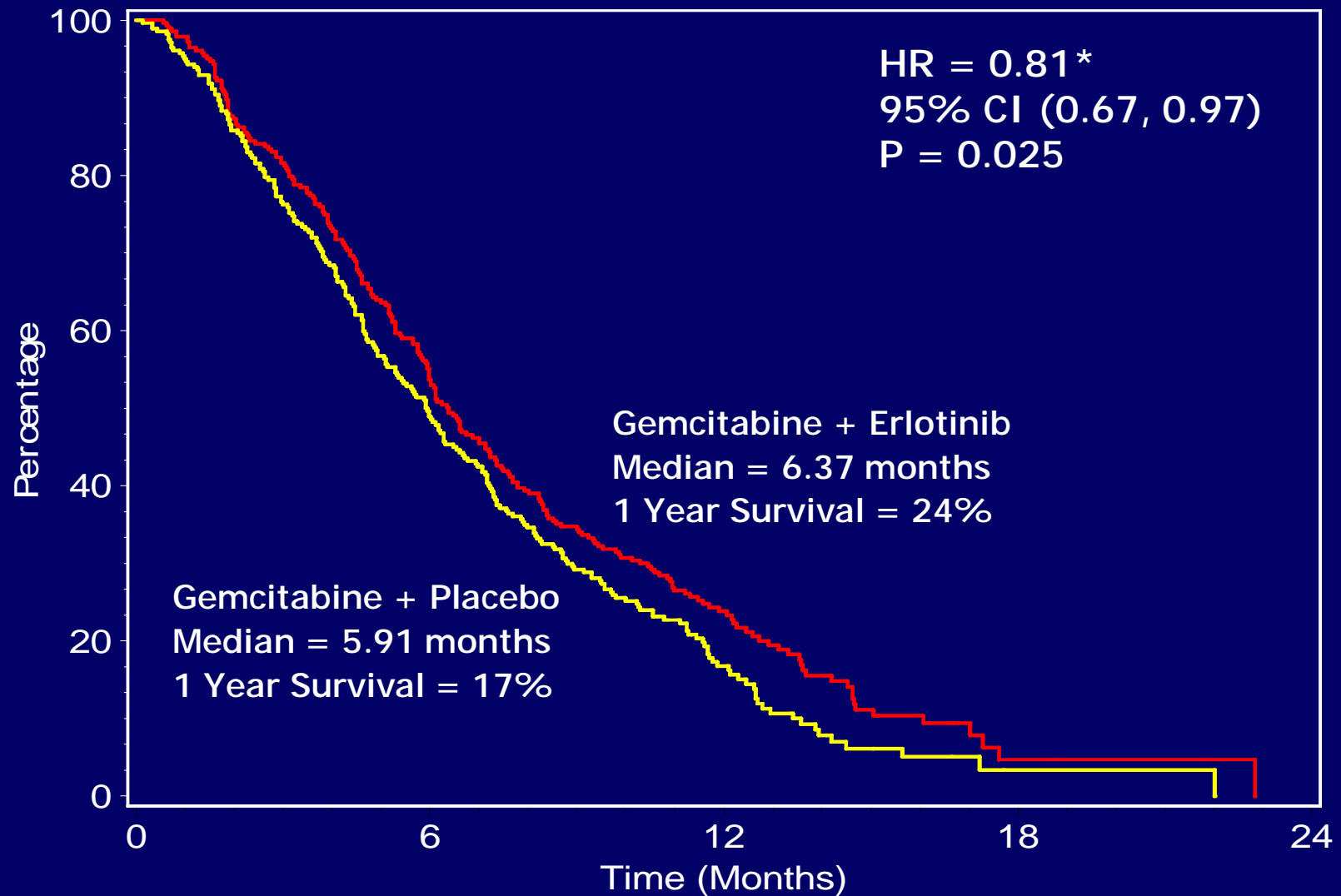
Erlotinib Plus Gemcitabine Compared to Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer

**National Cancer Institute of Canada Clinical Trials
Group – Study PA.3**

**MJ Moore, D Goldstein, J Hamm, A Figer, JR Hecht,
S Gallinger, HJ Au, K Ding, M Ptaszynski, WR Parulekar**



Overall Survival for All Patients



* Adjusted for PS, pain and disease extent at randomization

Tarceva (Erlotinib)

- Aylık maliyet: 2500 Euro (4 750 YTL)
- 6 aylık maliyet: 15 000 Euro (28 500 YTL)

Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Başvurusu için SB Genelgesi

- Başvuruyu hekim bizzat yapacak
- Tüm standart tedavi seçenekleri tüketilmiş olacak
- 3 ayda bir geri bildirim verilecek
- Hasta kaybedilirse ölüm nedeni bildirilecek
- Veriler yayın amacıyla kullanılmayacak
- 1 Aralık 2006'dan itibaren geçerli..
- Onay alınmadan ilaç kullanımı olursa izinsiz klinik deney yapılmış sayılabilir?

Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı

- Kim karar vermeli ? (Tıbbi Onkolog?)
- Nasıl karar vermeli ?
 - * Faz II çalışma, Faz III çalışma, Meta-Analiz Guideline,?)
 - * Hekim isteği, hasta talebi?
 - * Sağkalım?
- Ülke ekonomisi hesaba katılmalı mı?

**Tek bildiđim hi bir Őey
bilmediđimdir**

Socrates

Kanıt Derecesi “NCCN Guidelines”

- Category 1: The recommendation is based on high-level evidence (ie, high-powered randomized clinical trials or meta-analyses), and the panel has reached uniform consensus that the recommendation is indicated. In this context, uniform means near unanimous positive support with some possible neutral positions.

Kanıt Derecesi “NCCN Guidelines”

- Category 2A: The recommendation is based on lower level evidence, but despite the absence of higher level studies, there is uniform consensus that the recommendation is appropriate. Lower level evidence is interpreted broadly, and runs the gamut from phase II or large cohort studies (Cook, 1992) to individual practitioner experience.

Öneriler - 1

- Akıllı moleküller ile tedavide Türkiye için geçerli maliyet-etkinlik araştırması yapılmalı
- Bu tedavilerin sosyal güvenlik kuruluşlarınca geri ödemesi açısından ulusal sağlık politikaları belirlenmeli ve sık güncelleme yapılmalı
- Bu tedaviler için şimdilik en azından FDA ve EMEA onaylarının varlığı aranmalı?

Öneriler - 2

- Sadece sınırlı Faz II çalışmalara dayanarak, hekim isteği ile ya da hasta talebi nedeniyle hastalar tedavi edilmemeli
- Türkiye'de Faz II ve Faz III çalışma sayısı artmalı
- Hastalara bu tedavilerle ilgili gerçekler anlatılmalı
- Kendi kendimize Faz II çalışma yapmamalıyız !