

Meme kanseri ilacı

Dr. Akif Akbulat



İlk, orta ve lise öğrenimini Ordu, Ünye'de tamamladı. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1995'te mezun oldu. Adalet Bakanlığı bünyesinde terör cezaevlerinde hekim olarak görev yaptı. Sağlık Bakanlığı bünyesinde 112 Acil Hekimliği, sağlık ocağı, kurum hekimliği gibi farklı görevlerde bulundu. 2005 yılında geçtiği İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nde şube müdürlüğü, daire başkanlığı, çeşitli komisyonlarda üyelikler gibi görevlerde bulundu. Halen Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunda Fiyatlandırma, Mevzuat, Araştırma Dairesi Başkanı olarak görev yapmaktadır. Çalışma alanları; ilaç ekonomisi, sağlık teknolojisi değerlendirilmesi, fiyatlandırma, akılcı ilaç, kanıtla dayalı tıptır.

Kanser, günümüzde kesin tedavisi olmayan, erken tanı konulamaz ise çoğu kez ölümlü sonuçlanan önemli bir hastalık grubudur. Kanser tedavisinde pek çok olumlu adım atılırken çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. İlaç tedavileri bu yöntemlerin başında gelmektedir. Cerrahi şans olmayan veya cerrahi/radyoterapi gibi uygulamalara ek katkı sağlamaya yönelik koruyucu (adjuvant) /yeni-koruyucu (neo-adjuvant) tedavilerde kullanılmak üzere pek çok ilaç geliştirilmiştir.⁽²⁾ Tüm bu olumlu gelişmelerin yanında bu sürecin getirdiği düşündürücü noktalar da yok değildir. Kanserli hücreler kontrolsüz olarak bölünen kendi hücrelerimizdir. Kanser tedavisinde kullanılan büyük bir tedavi grubunu klasik anti-kanserojen ilaçlar oluşturur. Klasik anti-kanserojen ilaçlar normal vücut hücrelerinden daha hızlı bölünme geçiren hücrelere etki eder.

Bu hücreler sağlıklı bir düzende hızlı üreyen kanser hücreleri olabildiği gibi sağlıklı ortamda doğal olarak üreyen saç, kıl, mide barsak hücresi de olabilir. Sağlığını uzun bir etki altında yitiren bir hücre artık önce dokuya, sonra organa ve en sonda bedene ciddi zarar verir.

Tıbbi ve bilimsel taraf

Meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaç gruplarından biri de tek genli antikörlerdir. Tek genli antikörler kanser hücrelerine bağlandıkları antenler (reseptör) üzerinden sinyal göndererek antikora bağlı hücresel zehirlenme (ADCC) ve komplemana bağlı hücresel zehirlenme (CDC) yolu ile etkilerini gösterirler.⁽¹⁾ Meme kanseri tedavisinde kullanılan tek genli bir antikör olan "Trastuzumab" etken maddesi ülkemizde "HERCEPTİN" ismiyle ilaç olarak ruhsatlandırılarak

kanser tedavisine kazandırılmıştır. Bu etken madde Tras-tuzu-mab açısından bakıldığında yeni bir -MAB- grubunun geçiş dönemidir. İlaç metastatik ya da erken evre meme kanserlerinin tedavisinde farklı durumlarda kullanılabilir.

Metastatik Meme Kanseri (MMK)'nde kullanımı:

HERCEPTİN, HER2 (Human Epidermal Growth Receptor 2)'yi yüksek düzeyde eksprese eden (immunohistokimya ile 3+ veya (FISH +) metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde;

a) Metastatik hastalığı için bir veya daha çok kez kemoterapi gören hastaların tedavisinde tek ajan olarak;

b) Metastatik hastalığı için kemoterapi görmemiş hastaların tedavisinde paklitaksel veya dozetaksel ile kombine olarak kullanılır.



Tablo 1: Herceptin kullanım süresi

5 Yıllık Sonuçlar :	9 haftalık kullanım	52 haftalık kullanım
	Trastuzumab	Trastuzumab
Genel hasta sayısı	115	112
% Hastaliksız sağkalım	%76	%75
% Genel sağkalım	%89	%83
HER2 pozitif hasta sayısı	82	75
% Hastaliksız sağkalım	% 78	% 81
% Genel sağkalım	%91	% 86

Tablo 2: Trastuzumab kullanım süresi ve hasta grubu özellikleri⁽⁷⁾

Trastuzumab kullanım süresi			
Hasta Özellikleri	9 hafta	>9 hafta	p
Ortalama yaş	47.4	48.3	0.3
Meme Konservatif cerrahi(%)	17.2	25.8	0.015
Tümör boyutu (%)			
2-5 cm	51.5	60.1	
>5 cm	19.2	10.6	0.13
Lenf nodları (%)			
Negatif	42.6	27.5	
1-3 poz.	25.7	32.7	
4-9 poz.	17.8	20.9	
≥10 poz.	17.4	18.8	0.002
ER pozitif(%)	52.0	48.8	0.22
PR pozitif(%)	53.4	55.6	0.30
Adjuvant KT (%)	97.1	96.7	0.10
Eşzamanlı KT(%)	57.4	51.2	0.14
Adjuvant RT(%)	65.2	78.6	0.001
Adjuvant HT(%)	63.7	56.8	0.14

Erken Evre Meme Kanseri (EEMK)'nde kullanımı:

İmmunohistokimyasal yöntemlerle HER2 (+++) veya FISH/CISH (Fluoresan Insitu Hibridisation/Cromogenic Insitu Hibridisation) yöntemi ile HER2 (+) meme kanserli hastaların adjuvant veya neoadjuvant tedavisinde endikedir. Bu alanda kullanımda aşağıdaki hasta özellikleri esas alınmalıdır:

1. Lenf nodu tutulumu olan veya lokal ileri hastalık bulguları olan hastaların neoadjuvant tedavisinde;
2. Lenf nodu tutulumu olan hastaların adjuvant tedavisinde;
3. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, aşağıdaki bulgulardan biri olması durumunda;
 - a) Hormon reseptörlerin negatif olması,
 - b) Tümör büyüklüğünün 2 cm'den fazla olması,
 - c) Grade 2 veya 3 olması,
 - d) Yaşın 35'den küçük olması⁽²⁾ diye belirlenmiştir.

Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nce "Herceptin" 01.08.2003

tarihinde ruhsatlandırılmış, 15.07.2005 tarihinde de fiyat almıştır. 25.04.2006 tarihi itibarıyla kamu indirimli fiyatı 1064,81 TL'dir.

Herceptin isimli ilacın en çok tartışmaya neden olan tarafı ise meme kanserinde etkililiği değil erken evre meme kanserinde adjuvant/neoadjuvant kullanımda ne kadar süre ile hastalara tedavide verileceğidir. Trastuzumab etken maddeli Herceptin isimli ilacın ruhsata esas olmuş en önemli klinik çalışması HERA çalışmasıdır. 5 bin 90 hasta üzerinden yürütülen HERA çalışmasında ve diğer çalışmalarda Herceptin kabaca klasik antineoplastik ilaçla birlikte veya kıyaslama koluna konularak klinik araştırma yürütülmüştür. Oysaki tartışma konusu olan ileri erken evre meme kanserinde adjuvant/neoadjuvant kullanımda Herceptin 9- 52 hafta kullanımındadır. Buradaki asıl mesele; "Hastalara 52 hafta süreyle Herceptin uygulamasının 9 hafta Herceptin uygulamasına bir ek üstünlüğü var mı?" sorusunun cevabıdır. Bilindiği üzere klinik ilaç araştırmaları ilaç sektöründe desteklenerek yapılmaktadır.

Global bir şirket olan ROCHE firması trastuzumab isimli ilacın erken meme kanserinin adjuvan tedavisinde 9 haftalık kullanım ile 52 haftalık kullanımı kıyaslayan çalışmalara destek vermemiştir. Bu durum akıllara soru işaretleri getirmektedir. "Bu konuda hiç mi çalışma yoktur?" sorusuna ise bir örnekle cevap verilir: Bu çalışmalardan bir tanesi Fin HER çalışmasıdır. Yine doğrudan 9 hafta ile 52 hafta tedavi süresini kıyas eden benzeri sonuçların görüldüğü diğer bir çalışmaya bu makalede değinilmeyecektir. Fin HER çalışmasına göre Tablo 1'de tespit edilen sonuçlara bakacak olursak:

Bu çalışmada aynı hasta grubunda iki kullanım süresi kıyaslanmış ve bir farklılık olmadığı bilimsel olarak gösterilmiştir. Ancak dikkat edilecek olursa bu çalışmada hasta sayısı düşük kalmıştır. Bu durum bilimsel kanıt açısından eleştiri olabilecek bir konudur. Burada şu soruda akla gelmektedir. Fin HER çalışması neden sektör tarafından desteklenmemiştir?

Bu tartışmaların devam ettiği günlerde 19 Nisan 2010 tarihinde Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nde geniş bir onkoloji uzmanları katılımıyla bir toplantı düzenlenmiştir. Bakanlık yetkilileri, Bakanlık akademik danışmanları, onkoloji ile ilgili derneklerin temsilcilerinin de katıldığı toplantıda bu konu masaya yatırılmıştır. Toplantı süresince kesin bir görüş birliğine varılmamıştır. Tedavi süresinin 52 hafta olması noktasında görüş veren onkoloji uzmanları HERA çalışması dahil 4 büyük çalışmaya bilimsel kanıt olarak dikkat çekmişlerdir.

9 hafta ile 52 haftalık tedaviyi kıyas eden gözlemsel bir çalışma 690 hasta sayısıyla Türk Onkoloji Grubu tarafından Sağlık Bakanlığının katkısıyla yapılmıştır.⁽⁷⁾ Bu çalışmanın 1 yıllık sonuçlarına göre bu iki tedavi arasında bir fark görülmemiştir. 3-5 yıllık sonuçlar takip edilecektir. Bu çalışmanın ilk verileri Tablo 2'dedir.

Hukuki süreç

Bu süreçte dikkat çeken başka gelişmeler de olmuştur. Basında çeşitli haberler çıkmaya başlamıştır; 31.10.2007 tarihinde Hürriyet, Radikal ve Posta gazetesinde yayımlanan "Kanser ilacı kısıtlamasına karşı hukuk mücadelesi", "Kanser ilacından tasarrufa savaş açtı" haberleri ile 24.03.2010 tarihinde Vatan Gazetesinde yayımlanan "Kanser hastalarına kötü haber" başlıklı haberler bunlara örnektir. Roche müstahzarları sanayi anonim şirketinin halkla ilişkiler faaliyetlerini yürüten Zarakol İletişim Hizmetlerinin bu haberlerde etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak sonuçta çok zor ve korkutucu bir hastalık olan meme

(...) Bu süreçte dikkat çeken başka gelişmeler de olmuştur. Basında çeşitli haberler çıkmaya başlamıştır; 31.10.2007 tarihinde Hürriyet, Radikal ve Posta gazetesinde yayımlanan “Kanser ilacı kısıtlamasına karşı hukuk mücadelesi”, “Kanser ilacından tasarrufa savaş açtı” haberleri ile 24.03.2010 tarihinde Vatan Gazetesinde yayımlanan “Kanser hastalarına kötü haber” başlıklı haberler bunlara örnektir. Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketinin halkla ilişkiler faaliyetlerini yürüten Zarakol İletişim Hizmetlerinin bu haberlerde etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

kanserine yakalanmış hastalarda, 52 hafta Herceptin tedavisi alması gerektiği yönünde büyük bir beklenti oluşmuştur. Bu beklentiyi bilimsel dayanakları değerlendirerek karşılayamayan kamu tarafına ise çeşitli davalar açılmıştır.

Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün ruhsat dışı alanda ilaç kullanımını düzenleyen 2009/36 sayılı Genelgesine ve ardından Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü'nün 30.12.2009 tarih ve 2009/158 sayılı Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Genelgesine karşı yürütmenin durdurulması ve iptali istemiyle Danıştay'a dava açılmıştır. Mezkûr Genelgede birçok ilacın bedelinin sosyal güvenlik kurumunca ne şekilde ödeneceği düzenlenmiş ve bahsi geçen ilaçla ilgili olarak, “3- Tebliğin “12.7.14. Kanser ilaçları verilme ilkeleri” başlıklı maddesinin c-3-d alt bendinde yer alan “Trastuzumab” etken maddesine ait düzenlemelerde “... Trastuzumab kullanılırken progresyon gelişmesi halinde tedavi sonlandırılır.” cümlesinden sonra gelmek üzere aşağıdaki ifade eklenmiştir: “Erken



evre meme kanseri endikasyonunda tedavi süresi 9 haftadır”⁽⁴⁾

Trastuzumab etken maddeli Herceptin adlı ilacın 9 haftalık bedelinin ödenmesine ilişkin 2009/158 sayılı Genelgenin 3. maddesinde yer alan “Erken evre meme kanseri endikasyonunda tedavi süresi 9 haftadır” ibaresinin yürütmesinin durdurulması ve iptali talebiyle Danıştay 10. Dairesinin 2010/4901 esasına kayıtlı olarak Sosyal Güvenlik Kurumu aleyhine açılan davada Bakanlığımız da hasım mevkiine alınmış ve savunma alınıncaya kadar yürütmenin durdurulması yönünde karar çıkmıştır.⁽⁶⁾

Sağlık teknolojisi açısından

Belçika Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Merkezinin “Trastuzumab” etken maddeli “Herceptin” isimli ilacın kullanım süresine ilişkin yapılan klinik çalışmaların sonuçların açıklandığı analiz raporunda (Trastuzumab in Early Stage Breast Cancer KCE reports vol.34C) şöyle denmektedir: “Tüm alt gruplarda *antrasiklin kullanımı öncesi uygulanan trastuzumab etkisi ile yaş ve evreye göre tanımlanmış alt gruplarda antrasiklin kullanımı sonrası uygulanan trastuzumab etkisi eşit derecede olup genç kadınlarda ve daha ileri evre hastalığı olan kadınlarda daha etkili bulunmuştur. Antrasiklin sonrası kullanımda kardiyak fonksiyonu sınırdan (Sol Ventrikül EF %50-54) hastalarda, trastuzumab tedavisi 50 yaş üstü evre I-II hastalarda yaşam beklentisini azaltır.*

Trastuzumab'ın antrasiklin öncesi kullanımı, antrasiklin sonrası kullanımından daha maliyet-etkilidir ve maliyet azalması dolayısıyla % 20 daha fazla kadın gerekli kanser tedavisine ulaşabilir. HERA senaryosuna göre trastuzumab ile tedavi analiz edilen 15 alt grubun 6'sında maliyet etkili değildir hâlbuki Fin Her'e göre 15 alt grubun sadece 1'i maliyet etkili değildi. 9564 göğüs kanseri tanısı almış hastaların tahminen %14'i Belçika'da HER2 pozitif test edilmiştir. Bu hastaların sadece bir kısmı hali hazırda kemoterapi ile tedavi edilmektedir ve trastuzumab başlanabilecek bir kardiyak fonksiyonu vardır.”⁽³⁾

İngiltere'de sağlık teknolojileri değerlendirmeleri konusunda Ulusal Bağımsız Kurumu olan NICE (National Institute for Clinical Excellence) bu konuda düzenlediği analiz raporlarında da optimal kullanım süresinin (9 hafta mı yoksa 52 hafta mı?) bir an önce netleştirilmesinin gerektiği bu husustaki çalışmaların yeterli düzeyde olmadığı ve bu kapsamdaki çalışmaların en kısa sürede yapılması gerektiği hususu vurgulanmıştır.

“Trastuzumab” ile yapılmış çalışmalarda ayrıca ilacın kalbe toksik etkisi başta olmak üzere Bakanlığa bildirilen vakaları da dikkate alarak, finanse edilen bilimsel çalışmalar bile açıkça göstermiştir ki; klinik çalışma koluna alınan hastalarda (Performansı yüksek genç hasta grubu) % 27'ye varan Evre III ve Evre IV kalp yetmezliği uzun süreli “Herceptin” kullanımında ortaya çıkmıştır. Doğrudan ilaca bağlı kalp toksitesine bağlı ölüm oranı



Tablo 3: Yıllık tüketim miktarı (2007-2011) (5)

HERCEPTİN LİYOFİNİZE FLAKON	2007	2008	2009	2010	2011
Kutu/Yıl	49.972	69.369	97.859	111.029	144.960
TL/Yıl	50.840357	66.601.378	98.601.378	95.800.757	113.372.330

ise %1,4'dür. Bu da ölümlerle sonuçlanabilen veya geri dönüşümsüz kalp yetmezliği evresine giren hasta oranının son derece yüksek olduğunu göstermektedir.⁽³⁾ Herceptin kullanımının ülkemize yıllık bazda basit bir maliyet tablosu şöyledir. (Tablo 3)

Bu tabloyu grafikte gösterecek olursak şöyledir:

Grafik: Yıllık tüketim miktarı (2007-2011)⁽⁵⁾



Bir konuya biraz daha dikkat çekmekte fayda var diye düşünüyorum: Meme kanserli hastalarda Herceptin tedavisi başlanmadan önce hastada immuno histo kimyasal yöntemlerle HER2 reseptörünün kuvvetli pozitif olduğunun gösterilmesi gerektiğine daha önce dikkat çekilmişti. Bu yeterli midir diye bakıldığında; EGFR inhibisyonu (yani yolağının blokajı) için kullanım amacına oturması için gerek EGFR'nin, gerekse de KRAS'ın (Kirsten Rat Sarcoma Gen) çalışır durumda olması yani mutasyonsuz olması gerekmektedir. EGFR ve KRAS geninin ilgili ekzonları (genin protein kodlayan bölgesi) mutasyon açısından araştırıldıktan sonra ilgili ilaçların kullanımına karar verilmemesi durumunda hem hastalar gereksiz toksisiteye maruz bırakılmış olacak, hem akılcı bir tedavi olanağı sağlanmamış olacak, hem de ulusal kaynakları ziyan edilmiş olacaktır.

Ülkemizdeki duruma bakacak olursak, bu ilaçların kullanımı için gerekli mutasyon analizlerini yapabilecek donanım ve bilgi birikimine sahip sınırlı sayıda merkez vardır. Bu ilaçların kullanım öncesi EGFR (ve/veya * teknik bir sıra detayı vardır) KRAS geninin ilgili ekzonlarının mutasyon (ki bunlar net verilerdir) açısından taranmasının bir şart

olarak belirlenmesi, burada gen kopya sayısı (FISH ya da CISH) veya protein ekspresyonu saptanmasının (IHK) asla yeri olmadığına iyi bilinmesi;

Kullanım izniyle birlikte oluşacak potansiyel mutasyon tarama isteklerini karşılayabilecek merkezlerin (ki halen çok az sayıdadır) oluşturulması, geçiş aşamasında kabiliyetleri tespit edilen merkezler üzerinden iyi bir organizasyonla sonuçların alınması;

İleri dönem için tedavi kararını belirleyecek moleküler testlerin yapılacağı koşulların belirlenmesi, bu koşulları sağlayan merkezlerin yeter sayıda oluşturulması ve merkezlerin test başına (yani ilgili testlerin her biri için ayrı ayrı) akredite edilmesi, bu akreditasyon koşullarının sürekliliğinin takip ve kontrolü ayrıca önem arz etmektedir.

Sonuçta hedefe yönelik yeni teknolojik ilaçlar ile ilgili bilimsel ve etik süreçlerin sağlık otoritelerince iyi takip edilmesi gerekmektedir. Klinik çalışmalarda BIAS (Bilimsel çalışmalarda taraf tutma veya aldatma) konusu ve tedavi kılavuzlarının objektif kriterlere göre hazırlanması önemli tartışılmaz konulardır. Kanser tedavileri konusunda kamuoyunun doğru olarak bilgilendirilmesi hastaların çok yüksek beklentiye sokularak mucize tedaviler algısının oluşması engellenmelidir.

Kaynaklar

- 1) Hedefe Yönelik Kanser Tedavisi ve Monoklonal Antikorlar. Demirelli F.H., ANKEM Derg 2005;19(Ek 2):123-125.
- 2) 12.08.2009 Tarihinde İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nce onaylanmış Herceptin Tek Dozlu Liyofilize Toz İçeren Flakon 150 mg. İsimli İlaça ait Kısa Ürün Bilgisi
- 3) Trastuzumab in Early Stage. Huybrechts M, Hulstaert F, Neyt M, Vrijens F, Ramaekers D. Breast Cancer KCE reports 2006, vol. 34C
- 4) Sosyal Güvenlik Kurumu 30.12.2009 tarih ve 2009/158 sayılı Genelgesi
- 5) IMS Data view (Uluslararası Depo İlaç Çıktılarını Gösterir Veri Tabanı)
- 6) B. 10.0.İEG.0.14.00.02 İdari dava ile Alakalı Bilgi ve Belge Gönderilmesi ve YD kararı Gereğinin İfası
- 7) Nine versus 52 weeks of adjuvant Trastuzumab in early breast cancer: An observational study of Turkish Oncology Group (TOG). Içli F., Altundag K., Coşkun U., Paydaş S., Başaran G., Saip P., Dogu G.G., Eralp Y., Uslu R., Sevinç A., Onur H, Mandel N.M., Sezgin C., Altınbaş M., Güler N., Işıkdoğan A., Gökmen E., Uygun K., Üstüner Z., Yaren A., ASCO 2011.