

**TÜRK AKCİĞER KANSERİ DERNEĞİ**

**AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE**

**İLACA ULAŞIM ÇALIŞTAY RAPORU**

**2014**



**ÇALIŞTAY YERİ:** AÜTF 50. Yıl Amfisi/ANKARA

**ÇALIŞTAY TARİHİ:** 23 11 2013

**ÇALIŞTAY GEREKÇESİ:** Akciğer kanseri tedavisinde uluslararası rehberler ışığında histopatolojik ve gerekirse moleküler patolojik verilere göre kullanılması gereken ve ülkemizde kullanımları sırasında bazı sorunlar ile karşılaşılan tedavi yaklaşımlarını ortaya koymak ve bu konuya yönelik çözüm önerileri oluşturmak.

**YÖNTEM;** Ek-1 detayları belirtilen, çalıştay başkanları, raportörleri ve katılımcıları ile Ankara ÜTF 50. yıl amfisinde toplandı. Doç Dr. Ülkü Yılmaz, Prof. Dr. Ahmet Demirkazık, Prof. Dr. Muzaffer Metintaş, Dr. Rasim Köseleli, Op. Dr. Tonguç Sugüneş konu ile ilgili sunumlarını gerçekleştirdi. Çalıştayı öğleden sonraki oturumunda, çalıştay başkanları, raportörleri ve ek 1 de belirtilen katılımcılardan oluşan bilim insanları, çalıştay raporu oluşturmak üzere toplantıya devam etti..

## ÖZET

### AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE İLACA ERİŞİMDE KARŞILAŞILAN SORUNLAR

1. Yukarıda sözü edilen ilaçlara ülkemizde, endikasyon dışı başvuru yolu ile ulaşılabilir. İlaçlara bu şekilde ulaşım müdavi hekimin insiyatifine kalmıştır. Bu durum, ilaca erişimde fırsat eşitliği ilkesine aykırıdır.
2. Hedefe yönelik ilaçların doğru seçilmiş hastalarda kullanımı çok önemlidir. Bu nedenle onaylı, kabul görmüş, yeterli sayıda moleküler (EGFR, ALK) tetkik laboratuvarlarının gereksinim vardır.
3. Sözü edilen ilaçları kullanmaya aday hasta gruplarının büyüklüğünün yeterince tespit edilememesi, kullanılacak ilaçların kullanım oranları ve maliyetlerinin tam olarak hesaplanamaması.
4. Sosyal Güvenlik Kurumunun geri ödemelerde dikkate almak istediği ülke şartları düşünülerek hazırlanmış klinik rehberlerin olmaması ve bunun için yetkili derneklerden talepte bulunmaması.

## ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

- Akciğer kanserli hastalarda güncel tedavi yaklaşımlarının hastalığın histopatolojik türü ve mutasyonel analizleri doğrultusunda düzenlenmesi gerekmektedir. Tüm hastalara hastalıklarının gerektirdiği güncel tedavi yaklaşımlarının sunulabilmesi hastalıklarının gerektirdiği şekilde ilaç tedavilerini kullanabilmeleri için kendilerine fırsat eşitliği sunulması gerekmektedir. Bu nedenle yukarıda sözü edilen ilaçlara ait ülkemiz endikasyonlarının güncellenmesi yararlı olacaktır.
- İlaçların kullanılması için yapılması gereken histopatolojik ve/veya moleküler (EGFR, ALK) tetkiklerin yapılabileceği onaylı laboratuvarların kurulması ya da merkez laboratuvarların belirlenmelidir.
- Ülkemize ait akciğer kanseri yıllık insidens hızları, prevelans değerleri, histolojik alt tip dağılımları ve mutasyon oranları göz önüne alınarak, sözü edilen hedefe yönelik veya histoloji bazlı ilaçların olası hedef hasta sayısı belirlenmelidir. Olası maliyet projeksiyonları yapılabilmelidir.
- Güncel tedavi yaklaşımlarının uygulanabilmesi için, ilgili dernekler tarafından belli aralıklarla güncellenen rehberlerin Sosyal Güvenlik Kurumu'na geri ödemelerde dikkate alınmak üzere sunulması uygun olacaktır.

## **TAKD- AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE İLACA ULAŞIM ÇALIŞTAYI**

Akciğer kanseri ile mücadelenin temelinde tütün ve tütün ürünlerinin tüketilmesinin engellenmesi yatmaktadır. Ülkemizde 2008 yılından bu yana tütün ve tütün ürünleri ile yapılan mücadelenin sonuçlarını en erken 20-25 yıl sonra alabileceğiz. Ülkemizde her yıl 30.000 yeni akciğer kanserli hasta oluşmaktadır. 50.000 de akciğer kanserli yeni ve eski hasta bulunmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların yaklaşık %75'i ileri evrede tanı almaktadır. Hastaların yaklaşık %90'ı hastalığın bir evresinde sistemik tedavi almaya ihtiyaç duymaktadır. Bu hastalarda tedavi öncesi hastalığın teyidi için histopatolojik ve/veya sitolojik tanı konması zorunludur. Patolojik tanıda skuamöz ve non-skuamöz (özellikle adenokarsinom, adeno-skuamöz karsinom) olarak alt tip verilmesi tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için gereklidir. Tanı için kullanılan parafin bloklarından moleküler tetkikler yapılabilmelidir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde uluslararası rehberler ışığında histopatolojik ve gerekirse moleküler patolojik verilere göre kullanılması gereken ve ülkemizde kullanımları sırasında bazı sorunlar ile karşılaşılan ilaçlar şunlardır (Tablo 1):

- Pemetrekset
- Erlotinib
- Gefitinib
- Cetuximab
- Bevasizumab
- Crizotinib

Bu ilaçlar ile ilgili ülkemizde ilaca erişim konusunda sorunlar mevcut olup çalıştayın önerileri aşağıda özetlenmiştir:

### **Pemetrekset:**

Yakın zamana kadar tümör tipinin sadece küçük hücreli veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak ayrılabilmesi tedaviyi planlamak için yeterli olurken 2009'dan itibaren kanserin histolojik alt gruplarının da ilaç seçimindeki önemi gösterildi. Son çalışmalar özellikle KHKDAK'de histolojik alt grubun sağkalımda prediktif faktör olduğunu göstermiştir. İkinci basamak tedavide standart tedavi olarak kabul edilen doksetel ile pemetreksetin karşılaştırıldığı faz III çalışmada benzer etkinlik ve daha tolere edilebilir yan etkilerle (daha az hematolojik toksisite ve alopesi) pemetrekset 2. basamak tedavide kabul görmüştür. Bu çalışmanın retrospektif analizinde pemetrekset ile nonskuamöz histolojide daha uzun sağkalım elde edilmiştir. Pemetreksetin nonskuamöz histoloji alt grubunda gösterdiği bu ayırt edici üstünlük 1. basamak ve idame tedavisi uygulanan hastalarda iki ayrı faz III randomize prospektif çalışmada da gösterilmiştir.

Günümüzde kişiselleştirilmiş tedavi kanser tedavisinin önemli bir hedefidir ve histolojik alt grup tedavi kararı alınırken hem prognostik hem de prediktif önemli bir faktör olarak uluslararası tedavi rehberlerinde yerini almıştır. Üç farklı enzim inhibisyonu ile etkinlik gösteren bir antifolat olan pemetrekset KHKDAK'nin nonskuamöz histolojik tipinde hem birinci, hem ikinci basamak hem de idame tedavisinde daha az yan etki ve daha uzun süreli sağkalım oranları nedeniyle tüm dünyada kullanılan standart kemoterapi ajanı olarak kabul edilmektedir. NCCN kılavuzuna göre de nonskuamöz histolojide EGFR mutasyonu olmayan metastatik KHKDAK'li hastalarda kategori 1 kanıt değeri ile standart tedavilerin içinde önerilmektedir. Günümüzde yeni patolojik sınıflandırmalar ve mutasyon analizleri yapılmaktadır. Artık adenokarsinom bile tek başına bir kanser olarak algılanmamaktadır. Histopatolojik olarak tanı konmuş nonskuamöz KHKDAK'nin tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği bilinen ve mevcut tedavilere karşı bazı yönleriyle üstünlük taşıyan pemetreksetin birinci basamakta kullanımı bu tedaviye ihtiyaç duyan sınırlı ve seçilmiş bir hasta grubu için büyük önem taşımaktadır

Sonuç olarak küçük hücreli dışı akciğer kanserinin non-skuamöz histopatolojisine sahip alt tipinde **birinci basamak tedavide** kullanılması gereklidir. Tedaviden klinik yarar (tümörün regresyonu veya stabil hastalık dahil) gördüğünün sağlık kurulu raporu ile onaylanan hastalarda **idame tedavisi** olarak kullanılması önerilmektedir.

### **Bevacizumab:**

Tümör histolojisinin seçiminde önemli rol oynadığı bir diğer ilaç da bevacizumabdır. Bir anjiyogenez inhibitörü olan bevacizumabın nonskuamöz küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde paklitaksel karboplatin ile birlikte kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Kuruluşu tarafından 2006'da onaylanmıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin non-skuamöz histopatolojisine sahip alt tipinde platin içeren kemoterapi rejimi ile birlikte *birinci basamak tedavide* kullanılması gereklidir. Tedaviden klinik yarar (tümörün regresyonu veya stabil hastalık dahil) gördüğünün sağlık kurulu raporu ile onaylanan hastalarda *idame tedavisi* olarak kullanılması önerilmektedir.

### **Erlotinib ve Gefitinib:**

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde epidermal büyüme faktör reseptörlerini kodlayan genlerde somatik mutasyonlar ilk kez 2004'de tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar tüm küçük hücre dışı akciğer kanserli hastaların % 10'unda saptanırken, hiç sigara içmemiş akciğer kanserli hastaların % 50-60'ında tespit edilmektedir. Bu mutasyonların keşfinden sonra yapılan tek kör, mutasyon pozitif hastaların alındığı çalışmalarda yüksek yanıt oranları (%55-80) ve uzamış progresyonsuz sağkalım (9-14 ay) bildirilmiştir.

Genetik yönelimli strateji ile standart birinci aşama kemoterapinin karşılaştırıldığı dört randomize kontrollü çalışmada EGFR mutasyonu pozitif olan hastalarda bu ajanlar kullanıldığında progresyonsuz sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri adenokarsinom histopatolojik alt tipine sahip hastalarda EGFR mutasyonu (Exon 19deLES veya Exon21mut) tespit edilmesi durumunda *birinci basamak tedavide* kullanılması önerilmektedir. Tedaviden klinik yarar (tümörün regresyonu veya stabil hastalık dahil) gördüğünün sağlık kurulu raporu ile onaylanan hastalarda *progresyona kadar* kullanılması önerilmektedir.

### **Crizotinib:**

Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastaların %2-7'sinde EML-ALK füzyon geni pozitifliği saptanmaktadır. Crizotinib ALK ve MET tirozinkinaz inhibitörüdür. Birinci aşama platinli tedavi sonrası progresyon gösteren ALK pozitif hastalara uygulanan krizotinib tedavisi ile yüksek (%60) yanıt oranları bildirilmiştir.

Crizotinibin standart ikinci aşama kemoterapilerle karşılaştırıldığı çalışmanın sonuçlarında progresyonsuz sağkalımda anlamlı uzama bildirilmiştir. Standart birinci aşama kemoterapi ile karşılaştırıldığı çalışma devam etmektedir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri adenokarsinom histopatolojik alt tipine sahip hastalarda ALK pozitifliği tespit edilmesi durumunda **birinci basamak tedavide** kullanılması önerilmektedir. Tedaviden klinik yarar (tümörün regresyonu veya stabil hastalık dahil) gördüğünün sağlık kurulu raporu ile onaylanan hastalarda **progresyona kadar** kullanılması önerilmektedir.

**Cetuximab:** Küçük hücreli dışı akciğer kanserli ve EGFR ekspresyonu yüksek düzeyde saptanmış hastalarda çalışmalarda klinik yarar gösterilmişse de birinci basamak tedavide platin kombinasyonu ile eş zamanlı veya idame tedavisinde kullanılmasının yararı net olarak gösterilememiştir, yeterli veri toplanıncaya kadar ilacın **kullanılmaması** doğru olacaktır.



## SONUÇ ve ÖZET

### AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE İLACA ERİŞİMDE KARŞILAŞILAN SORUNLAR

5. Yukarıda sözü edilen ilaçlara ülkemizde, endikasyon dışı başvuru yolu ile ulaşılabilmektedir. İlaçlara bu şekilde ulaşım müdavi hekimin inisiyatifine kalmıştır. Bu durum, ilaca erişimde fırsat eşitliği ilkesine aykırıdır.

6. Hedefe yönelik ilaçların doğru seçilmiş hastalarda kullanımını çok önemlidir. Bu nedenle onaylı, kabul görmüş, yeterli sayıda moleküler (EGFR, ALK) tetkik laboratuvarlarının gereksinim vardır.

7. Sözü edilen ilaçları kullanmaya aday hasta gruplarının büyüklüğünün yeterince tespit edilememesi, kullanılacak ilaçların kullanım oranları ve maliyetlerinin tam olarak hesaplanamaması.

8. Sosyal Güvenlik Kurumunun geri ödemelerde dikkate almak istediği ülke şartları düşünülerek hazırlanmış klinik rehberlerin olmaması ve bunun için yetkili derneklerden talepte bulunmaması.

## ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

- Akciğer kanserli hastalarda güncel tedavi yaklaşımlarının hastalığın histopatolojik türü ve mutasyonel analizleri doğrultusunda düzenlenmesi gerekmektedir. Tüm hastalara hastalıklarının gerektirdiği güncel tedavi yaklaşımlarının sunulabilmesi hastalıklarının gerektirdiği şekilde ilaç tedavilerini kullanabilmeleri için kendilerine fırsat eşitliği sunulması gerekmektedir. Bu nedenle yukarıda sözü edilen ilaçlara ait ülkemiz endikasyonlarının güncellenmesi yararlı olacaktır.
- İlaçların kullanılması için yapılması gereken histopatolojik ve/veya moleküler (EGFR, ALK) tetkiklerin yapılabileceği onaylı laboratuvarların kurulması ya da merkez laboratuvarların belirlenmelidir.
- Ülkemize ait akciğer kanseri yıllık insidens hızları, prevelans değerleri, histolojik alt tip dağılımları ve mutasyon oranları göz önüne alınarak, sözü edilen hedefe yönelik veya histoloji bazlı ilaçların olası hedef hasta sayısı belirlenmelidir. Olası maliyet projeksiyonları yapılabilmelidir.
- Güncel tedavi yaklaşımlarının uygulanabilmesi için, ilgili dernekler tarafından belli aralıklarla güncellenen rehberlerin Sosyal Güvenlik Kurumu'na geri ödemelerde dikkate alınmak üzere sunulması uygun olacaktır.

Tablo-1 Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan ve erişiminde sorun olan ilaçlar

<b>ENDİKASYON ve GERİ ÖDEME</b>	
<b>Pemetrexet</b>	Metastatik KHDAK non-skuamöz alt tipinde birinci basamak tedavide geri ödeme Metastatik KHDAK non-skuamöz alt tipinde birinci basamak tedavi ile hastalık kontrolü sağlanan hastalarda idame tedavide endikasyon ve geri ödeme
<b>Bevasizumab</b>	Metastatik KHDAK non-skuamöz alt tipinde seçilmiş hastalarda birinci basamak tedavide. Metastatik KHDAK non-skuamöz alt tipinde birinci basamak tedavi ile klinik yarar sağlanan seçilmiş hastalarda idame tedavisi olarak
<b>Erlotinib/ Gefitinib</b>	Metastatik KHDAK adenokarsinom alt tipinde EGFR duyarlı mutasyonu pozitif olan hastalarda birinci basamak tedavide endikasyon veya geri ödeme Metastatik KHDAK adenokarsinomda birinci basamak tedavide hastalık kontrolü sağlanan hastalarda progresyona kadar kullanması endikasyon ve geri ödeme
<b>Crizotinib</b>	Metastatik KHDAK adenokarsinom alt tipinde ALK pozitif olan hastalarda ikinci basamak tedavide geri ödeme

Farklı disiplinlerin katıldığı bu çalışmada, akciğer kanserinde palyatif bakıma yön verecek çok değerli önerilerde bulunmuş ve yetkililere verilmek üzere bu rapor hazırlanmıştır.

Akciğer kanserlerinde palyatif bakıma yön verebilecek öneriler getirilmesi konusunda emek harcıyıp katkıda bulunan tüm katılımcılara teşekkür ederiz.

Türk Akciğer Kanseri Derneği

Yönetim Kurulu

## **Ek:1 ÇALIŞTAY KATILIMCILARI:**

### **ÇALIŞTAY YÖNETMENLERİ**

ProfDr Ahmet Demirkazık (Gazi ÜTF, Tıbbi onkoloji)

DoçDr Ülkü Yılmaz (Atatürk GHCEAH, Göğüs hastalıkları)

### **ÇALIŞTAY RAPORTÖRLERİ**

Uz Dr Burçin Budakoğlu (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ank. Onk. Hast. Tıbbi onkoloji)

DoçDr Deniz Köksal (Hacettepe ÜTF, Göğüs Hastalıkları)

### **ÇALIŞTAY TARTIŞMACILARI**

DoçDr Ufuk Yılmaz (Suat Seren GHCEAH, Göğüs hastalıkları)

ProfDr Atilla Akkoçlu (DEÜTF, Göğüs hastalıkları)

ProfDr Muzaffer Metintaş (Osmangazi ÜTF, Göğüs hastalıkları)

ProfDr Tuncay Göksel (Ege ÜTF, Göğüs hastalıkları)

ProfDr Meral Gülhan (Ufuk ÜTF, Göğüs hastalıkları)

ProfDr Özden Altundağ (Başkent ÜTF, Tıbbi onkoloji)

ProfDr İsmail Savaş (Ankara ÜTF, Göğüs Hastalıkları)

ProfDr Fiğen Atalay ( Kara Elmas ÜTF, Göğüs hastalıkları)

ProfDr Berksoy Şahin (Çukurova ÜTF, Tıbbi onkoloji)

ProfDr Bahar Kurt (Dışkapı EAH, Göğüs hastalıkları)

ProfDr Aydın Şanlı (DEÜTFi Göğüs cerrahisi)

DoçDr Nermin Çapan (Atatürk GHCEAH, Göğüs hastalıkları)

DoçDr Dilek Ernam (Süreyyapaşa GHCEAH, Göğüs hastalıkları)

DoçDr Berna Öksüzoğlu (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ank. Onk. Hast. Tıbbi onkoloji)

DoçDr Ayşegül Karalezli (Atatürk GHCEAH, Göğüs hastalıkları)

Uz Dr Ezgi Hacıkamiloğlu (TC Sağlık Bakanlığı, Kanser Daire Başkanlığı)

Uz Dr Fatma Paksoy Türköz (Atatürk GHCEAH, Tıbbi onkoloji)

Uz Dr Canan Demir