

KANSER TEDAVİSİNDE MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇ TEMELLİ KİŞİSELLETİRİLMİŞ TIP FIRSATLARI ve SORUNLAR ÇALIŞTAYI RAPORU



**TÜRK KANSER ARAŞTIRMA VE
SAVAŞ KURUMU DERNEĞİ
2021**

ÖNSÖZ

Son yıllarda kanser tanı ve tedavisinde çok önemli gelişmeler olmuştur, özellikle moleküler ve genetik tekniklerin gelişmesi ve klinik uygulamaya girmesi ve buna paralel olarak kanser tedavisinde önemli moleküler hedeflere yönelik ilaç üretebilecek teknolojik seviyeye gelmemiz ve ilaç endüstrisindeki gelişmeler kanser tedavisine önemli bir sıçrama yapmıştır ve yapmaya devam etmektedir.

Bu baş döndürücü ilerlemeler sonucu olarak kanser hastalarına yaklaşımda da önemli bir anlayış değişikliği gereklidir. Bu durum sadece hekim açısından değil, sağlık hizmetleri sağlayıcı ve düzenleyici kurum ve kuruluşlar açısından da önemlidir. Çünkü artık kanserde sadece köken aldığı organ ve histolojik yapısına dayalı sınıflandırma ve tedavi yaklaşımından tedavi açısından daha öne çıkan daha karmaşık moleküler ve genetik bir sınıflandırma, tiplendirme ve alt tiplendirme dönemine geçiş olmuştur. Bu durumda hızla gelişen moleküler patolojinin standartlarının belirlenmesi, hasta ve hekimin bu tanı ve tedavi modalitelerine optimal ulaşımının sağlanması gereği doğmuştur. Hastanın yenilikçi ilaçlara ulaşması yani günümüzün deyimi ile moleküler biyobelirteç tabanlı kişiselleştirilmiş tıp'tan yararlanması yaşamsal bir gerekliliktir ve ertelenmesi ve göz ardı edilmesi mümkün değildir.

Bu sadece tıbbi onkologları değil kanser hastalarına hizmet veren tüm uzmanlık alanlarını ilgilendirmektedir. Bu bağlamda bu çalıştayda konunun doğrudan hastayı ilgilendiren boyutları açısından değerlendirmek üzere konuların uzmanları ile günümüzde kanser tedavisinde moleküler biyobelirteç tabanlı kişiselleştirilmiş tıp konusunda fırsatlar ve sorunlar üzerinde çalışarak kamuoyuna ve ilgili mercilere sunmak üzere bu raporu Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği adına ben Prof. Dr. Şuayib Yalçın (Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı), ve Prof. Dr. Faysal Dane (Acıbadem Altunizade Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı), Prof. Dr. Emel Cabi Ünal (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı), Prof. Dr. Nalan Akyürek (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı), Prof. Dr. Nuriye Yıldırım Özdemir (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı), Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği), Prof. Dr. Toker Ergüder (DSÖ Türkiye Ofisi), Doç. Dr. Atıl Bişgin (Çukurova Üniversitesi, AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) ve Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı), Doç. Dr. Hilmi Kodaz (Acıbadem Eskişehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı), Uzm. Dr. Hakan Taban (Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı) ve Uzm. Ecz. Burcum Uzunoğlu (Rx Kurumsal İletişim) ile birlikte hazırladık. Üstün katkıları ve emekleri için tüm çalıştay üyelerimize ve titiz çalışmaları ve destekleri için başta Uzm Ecz Burcum Uzunoğlu olmak üzere Rx Kurumsal İletişim'e ve Çalıştaya sağladıkları destekler için Sayın Uzm. Dr. Ali Muhittin Taşdoğan (Milletvekili, TBMM Sağlık, Aile, Çalışma ve Sosyal İşler Komisyonu üyesi)' a çok teşekkür ediyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Şuayib Yalçın
Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği Genel Başkanı

ÇALIŞTAY KOMİTESİ

- 1-Prof. Dr. Şuayib Yalçın
(Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı)
 - 2-Prof. Dr. Faysal Dane
(Acıbadem Altunizade Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı)
 - 3-Prof. Dr. Emel Cabi Ünal
(Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı)
 - 4-Prof. Dr. Nalan Akyürek
(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı)
 - 5-Prof. Dr. Nuriye Yıldırım Özdemir
(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı)
 - 6-Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur
(Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği)
 - 7-Prof. Dr. Toker Ergüder
(DSÖ Türkiye Ofisi)
 - 8- Doç. Dr. Atıl Bişgin
(Çukurova Üniversitesi, AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi) ve Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı)
 - 9- Doç. Dr. Hilmi Kodaz
(Acıbadem Eskişehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı)
 - 10-Uzm. Dr. Hakan Taban
(Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı)
 - 11-Uzm. Ecz. Burcum Uzunoğlu
(Rx Kurumsal İletişim)
- Davetli Katılımcı:
- 12-Uzm. Dr. Ali Muhittin Taşdoğan
(Milletvekili, TBMM Sağlık, Aile, Çalışma ve Sosyal İşler Komisyonu)

İÇİNDEKİLER

1. Dünyada ve Ülkemizde Kanser Sorunun Boyutu	5 - 6
2. Gelişmekte Olan Ülkelerdeki Yenilikçi Onkolojik İlaçlara Erişimin Önündeki Engeller	7 - 8
3. Toplumdaki Kanser Yükünün Azaltılması İçin Öneriler	8 - 13
4. Kanser İlaçlarının Geleceği: Kişiselleştirilmiş Tıp ve Hedefe Yönelik Tedaviler	13 - 14
5. Pediatrik Hastalarda Hedefe Yönelik Tedavilerin Konumu	15 - 16
6. Solid Tümörlerde Moleküler Biyobelirteçler ve Test Yöntemleri	16 - 28
7. Sağlık Sisteminde Hedefe Yönelik Kişiselleştirilmiş Tedavilerin Konumlandırılması	29 - 32
8. Kaynaklar	33 - 35

ŞEKİLLER

Şekil 1. 2012 ve 2018 yıllarında farklı bölgelere göre kanser kaynaklı ölümler ve yeni olgular (milyon olarak)	5
Şekil 2. 2010-2014 yılları arasında onkoloji ilaçlarının onayı ve geri ödemesi bakımından ABD'ye kıyasla ortalama gecikme süresi (ay olarak)	10
Şekil 3. Kanser tedavileri için Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi (STD) sonucu (2013-2017)	11
Şekil 4. Geleneksel onkoloji ve Kişiselleştirilmiş tıp tanı ve tedavi algoritması	14
Şekil 5. NTRK1 geni füzyonlarının sık görüldüğü klinik tanılar ve sıklıkla gerçekleştirdiği füzyon partneri genler	20
Şekil 6. NTRK2 ve NTRK3 genleri füzyonlarının sık görüldüğü klinik tanılar ve sıklıkla gerçekleştirdikleri füzyon partneri genler	20
Şekil 7. Pan-kanser tanısal algoritması	22

TABLolar

Tablo 1. Erişkin ve Pediatrik Tümörlerde NTRK1-2 ve 3 rearanjman insidansları	19
Tablo 2: Sık görülen solid tümörlerde kanıta dayalı ve klinik anlamlı biyobelirteçler ve test yöntemleri	23 - 28
Tablo 3. Onaylanmış pan-tümör tedavileri	31

► 1. Dünyada ve Ülkemizde Kanser Sorunun Boyutu

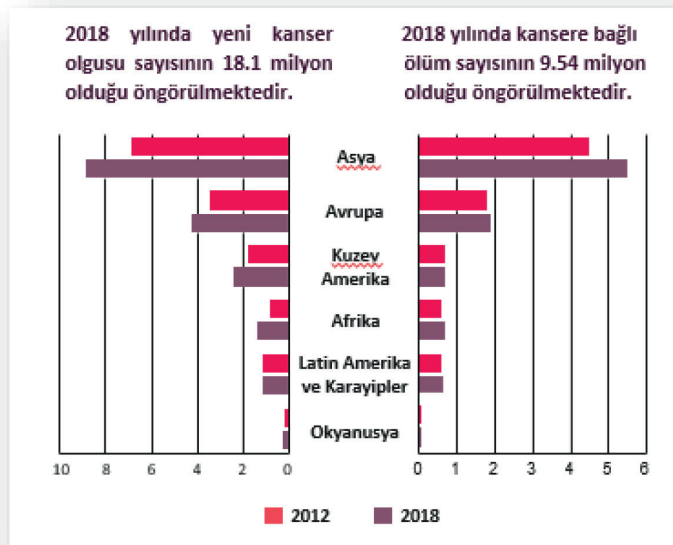
Kanser, majör bir küresel sorun olup, dünya genelinde en çok ölüme yol açan ikinci hastalıktır. Tüm dünyada kanserden ölüm sayısı 2012 yılında 8.24 milyon kişi iken 2018 yılında ise 9.54 milyon kişiye çıkmıştır. Yaklaşık altı ölümden biri kanser kaynaklıdır.¹ 2018 yılında kanser kaynaklı en yüksek ölüm sayısı, yaklaşık 5.5 milyon ölüm ile Asya'da kaydedilmiş, bunu 1.9 milyon ölümle Avrupa takip etmiştir.

Ülkemizde 2020 yılında yıllık yeni kanser vaka sayısı 233.834, kansere bağlı ölüm sayısı ise 126.335 olarak hesaplanmıştır. Bu sayılar 2018 yılında sırasıyla 210.537 ve 116.710 olarak hesaplanmıştır. Türkiye nüfusu artan bir ülkedir. Nüfusumuz 2018 yılında 81.916.866 iken 2020 itibari ile 84.339.067'ye yükselmiştir ve nüfus artışı devam etmektedir. Ve bu artışa bağlı olarak yıllık yeni tanı alan kanser hasta sayısı ve kanserden ölümler de artmaktadır.

Tüm dünyada ise yine benzer şekilde kanser yükünde artış söz konusudur, örneğin 2012 yılında 14.1 milyon kişiye kanser tansısı konmuştur, 2018 yılında ise bu rakam dünya genelinde 18.1 milyona ulaşmıştır. Kanser sıklığı ve ölümlerinin bölgesel dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Hastalar, aileleri ve toplum üzerinde çok büyük bir yük oluşturan kanser, dünya genelinde kamu sağlığı bakımından da önemli bir tehdit teşkil etmektedir.

Dünya genelinde en çok ölüme yol açan ikinci hastalık olan kanser nedeniyle 2015 yılında 8.8 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. Yaklaşık altı ölümden biri kanser kaynaklıdır.² Gelecek yirmi yıl içinde yeni kanser vakalarının %70 oranında artması beklenmektedir.³ Globocan 2020 istatistiklerine göre yıllık kanser sayısı tüm dünyada 19.3 milyon olup, nonmelanom cilt kanserlerini çıkardığımızda yaklaşık yıllık kansere bağlı yaşam kaybının 10 milyon olduğu tahmin edilmiştir.

Şekil 1. 2012 ve 2018 yıllarında farklı bölgelere göre kanser kaynaklı ölümler ve yeni olgular (milyon olarak)¹



Son birkaç yıl içerisinde kanser tanı ve tedavisinde önemli başarılar kaydedilmiş ve bu sayede sağ kalım oranları ve hastaların yaşam kalitesi anlamlı düzeyde yükselmiştir. Günümüzde dünya genelinde kanserle yaşayan 33 milyon kişi olduğu öngörülmektedir. Sağkalım kazanımlarının yaklaşık yüzde 73'ü yeni ilaçlarla artan tedavi başarısı ile ilişkilendirilmektedir.

Örneğin 1975 yılında, kanser tanısı konan kişilerin yarısından daha az bir kısmı beş yıl hayatta kalabiliyordu. Günümüzde ise kanser tanısı alan üç kişiden ikisi en az beş yıl boyunca hayatlarını sürdürebilmektedir.⁴ Farmasötik araştırma alanında görülen gelişmeler ve yeni geliştirilen ilaçlar sayesinde yalnızca ABD'de 2026 yılına kadar 4.5 milyon hastanın daha kanserden sağkalım elde etmesi beklenmektedir.⁵

Kanser, hastalar ve hastaların aile bireyleri için çok zorlu bir hastalık olmanın yanı sıra hem birey, hem hasta ailesi için hem de sağlık ekonomisinin tüm paydaşları için ekonomik bir yük oluşturmaktadır. Dünya genelinde 2010 yılında kanserin toplam maliyeti yaklaşık 1.16 trilyon ABD doları, Avrupa Birliği'ndeki maliyeti ise 126 milyar Avro olmuştur.^{6,7} Sadece Almanya'da kanserin toplam yıllık maliyeti 35 milyar Avrodur. Bu rakam, Almanya'nın GSYİH'nın yüzde 1.48'ine karşılık gelmektedir.⁶ Ülkemizde de, büyüklük ve nüfus benzerliği göz önüne alındığında benzer bir durum söz konusu olabilir. Öte yandan, kanserin ekonomik direkt ve indirekt maliyetlerinin yüzde 40'ı hastaya uygulanan sağlık hizmetleriyle ilişkilidir. Kalan yüzde 60'ı ise hastaların iş gücü kaybı ve aile üyelerinin hastalara bakmak için çalışmayı bırakması nedeniyle oluşan verimlilik kaybından kaynaklanmaktadır.⁸

Kansere bağlı maliyetlerin yükselmesindeki önemli etkenlerden biri, hastaların çalışmaya devam edememesi veya erken ölümü sonucu oluşan kayıplardır. Bu kayıp önce birey, sonra ailesi ve yakınları ve sonra da toplum için önemlidir. Örneğin kanser tanısı aldıkları dönemde tam zamanlı çalışan hastaların yüzde 67'si çalışmayı bırakmış veya çalışma saatlerini azaltmıştır. Hastaların bakımıyla ilgilenenlerin yüzde 25'inden fazlası, çalışma şekillerinde uzun süreli değişiklik yapmak zorunda kalmıştır. Kanserle ilişkili erken mortaliteye bağlı verimlilik kaybı çok yüksektir ve 2018 yılı verilerine göre Avrupa Birliğinde 199 Milyar Avro olan toplam kanser hastalığı yükünün, 103 Milyar Avro'su kanser hastalığının yönetimi için sağlık gideri olarak kullanılırken, toplam verimlilik kaybı nedeniyle oluşan maliyet ise 70 Milyar Avro'dur.⁹ Bu maliyetin 50 Milyar Avro'luk bölümü ise prematüre mortalite nedeniyle oluşan verimlilik kaybıdır.⁹

Diğer sosyoekonomik kayıplar, hastanın bakımını üstlenen ve bu nedenle çalışamayan aile üyeleriyle ilişkilendirilmektedir. Avrupa'da hastaların aile üyeleri ve arkadaşları için üç milyar saatlik ücretsiz bakım sağlanmıştır, bu da toplamda 20 milyar Avroya karşılık gelmektedir.⁹ Ülkemizde de benzer şekilde kanser tanısı alanlar genellikle işlerine devam edememekte, uzun süreli iş göremez raporu kullanmakta veya erken emekli olabilmektedir. Hasta yakınlarının da her biri 6 aya kadar refakat izini kullanabilmektedir.

► 2. Gelişmekte Olan Ülkelerdeki Yenilikçi Onkolojik İlaçlara Erişimin Önündeki Engeller

Gelişmekte olan ülkelerde popülasyon payı daha geniş olmasına rağmen kanser vakalarının yüzde 57'si ve kanser ölümlerinin yüzde 65'i bu ülkelerde görülmektedir.¹⁰ Buna rağmen, ağırlıklı olarak bulaşıcı ya da metabolik hastalıklara odaklanan ulusal sağlık stratejileri nedeniyle kanser halen göz ardı edilen bir hastalıktır. Bu ülkelerde kanser hastaları ve aileleri oldukça zor bir durumla karşı karşıyadır.

Genel olarak farkındalık, kanser tedavisi öncelikleri, bakım altyapısı, erken tanı ve özellikle de yenilikçi onkoloji ilaçlarına erişime odaklanma yoluyla tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi unsurlarını içeren bütüncül bir ulusal kanser sağlık politikasına ihtiyaç duyulmaktadır. Erişimde gecikmeler, az gelişmiş ülkelerde daha yaygın bir şekilde görülmektedir. Onkoloji hastalarının uygun tedaviye zamanında erişimindeki sağlık sistemi kaynaklı engeller aşağıda özetlenmiştir:

Geç tanı ve uzman yetersizliği

Yetersiz kanser tarama sistemleri, orta ve düşük gelirli ülkelerdeki en büyük zorluklardan biridir. Geç tanı nedeniyle kanser tedavisi zorlaşmaktadır. Hastalığın ileri evrelerinde tedavi seçenekleri daha yüksek maliyetli ve sağkalım oranı bakımından daha az etkilidir. Ayrıca pek çok ülkede onkolog ve kanser merkezi sayısı oldukça azdır veya bunlar, kırsal bölgelerdeki hastaların ulaşamayacağı noktalardadır. Genel olarak yeterince veri (kansere türleri, mortalite oranları) toplamayan bu ülkelerin sağlık verisi gerekliliklerini netleştirmeleri gerekmektedir.

Yenilikçi tedavilerin geç onaylanması

İleri evre kanser tanısı olan ve tedavi seçenekleri sınırlı olan hastaların daha uzun ve daha iyi bir hayata sahip olmalarını sağlayabilmek için gerekli dönüm noktalarından biri, düzenleyici ve karar verici kurumların yeni tedavileri hızlı bir şekilde onaylamasıdır. Gelişmekte olan ülkelerde karar verici kurumlar genellikle onay sürecine yönelik net kılavuzlara sahip olması önemlidir. Ayrıca bu kurumların ekipman ve teknik uzmanlık (örn. uluslararası standartlar, sağlık ekonomisi ile ilgili) konularının da göz önünde bulundurulması kritiktir.

Kanser tedavisinin kalitesinde gittikçe artan uçurum

Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki statüko odaklı sağlık politikası, bu ülkelerin medikal bilimdeki ve yeni kanser tedavilerindeki hızlı gelişmelere ayak uydurmakta güçlendiğini ortaya koymaktadır. Bunun sonucunda kanser tedavisinin kalitesinde çok büyük farklılıklar ortaya çıkmıştır. Bu fark gittikçe artmaktadır ve ülkeler medikal bakımda iyileştirmeler üzerinde çalışmadığı sürece büyümeye devam edecektir. Gelişen ilaç pazarlarındaki kanser ilacı harcamalarının yarısından fazlası, yirmi yıldan uzun bir süre önce pazara sunulan ilaçlar için yapılmaktadır.¹¹

Kanser ilaçlarının maliyeti

Yenilikçi kanser ilaçlarının maliyetlerinin yükseltilmesine yönelik tüm tartışmalarda, yenilikçi ilaçların sağladığı maliyet tasarrufu da dikkate alınmalıdır. Bu maliyet tasarrufu, kronik bir hastalığın önlenmesi veya kronik bir hastalığın kötüleşmesinin önlenmesi şeklinde gerçekleşebilir. Genel olarak, bir hastalığın şiddeti arttıkça doktor ziyaretleri, ayakta tedavi ve hastaneye yatış maliyetleri nedeniyle hastalığın sağlık sistemine maliyeti de artmaktadır.

Toplumun yaşlanması nedeniyle kanserli hasta sayısının arttığı bu dönemde, olgu başına yatarak tedavi maliyetlerinin azaltılması da önemlidir, çünkü bunlar kanserle ilgili toplam maliyetlerin belirli bir oranını oluşturmaktadır. Son derece etkili kanser ilaçları hastalığın şiddetini azaltarak, küratif tedavi imkânı sunarak, şiddetli ve hasara neden olan girişimlerden kaçınmayı sağlayarak ve hatta hastaları tamamen iyileştirerek hastaneye yatış oranını ve diğer tedavi harcamalarını azaltabilir ve dolayısıyla sürdürülebilir bir sağlık sistemi ve hastalarda iyileştirilmiş yaşam kalitesi değerleri ortaya sunabilmektedir.

► 3. Toplumdaki Kanser Yükünün Azaltılması İçin Öneriler

Histolojik olarak 200'ün üzerinde farklı türü bulunan kanser, karmaşık bir hastalıktır. Dolayısıyla, onkologların hastaların ihtiyaçlarını en iyi şekilde karşılayacak tedavileri belirleyebilmeleri için mümkün olduğunca fazla tedavi seçeneğine erişim sağlayabilmeleri gerekmektedir. Kanserden sağkalımı etkileyen farklı faktörler bulunsun da yeni kanser tedavilerini daha fazla kullanan ülkeler, kanserden etkilenen kişilerin klinik bulgularında ve yaşam kalitelerinde daha iyi sonuçlar gözlemektedir. Bununla birlikte, farklı ülkelerde ve bölgelerde hastaların kanser ilaçlarına erişimi bakımından önemli bir eşitsizlik söz konusudur. Az gelişmiş/düşük ve orta gelirli ülkelerle (LMIC) kıyaslandığında, gelişmiş/yüksek gelirli ülkeler (HIC) yeni tedavilere genellikle daha hızlı bir şekilde uyum sağlamaktadır.¹² Erişim sınırı, üreticilerin ruhsat onayı başvurusunda bulunmaması, onayın gecikmesi veya reddedilmesi ya da üreticilerin ürünü ülkede pazara sunmadan önce geri ödeme görüşmelerinin sonuçlarını beklemesi gibi nedenlerden kaynaklanmaktadır.

Sağlık sistemindeki temel sorunlardan biri, onkolojide yeniliklere yeterince hazır olmamasıdır. Gelişmiş ülkelerde bile, mevcut sağlık hizmeti sistemlerinin, kombinasyon tedavilerinden immünoterapiye ve diğer kişiselleştirilmiş tedavi ve hatta tanı yöntemlerine kadar farklı unsurları kapsayan ve hızla değişen teknolojileri benimsemesi ve özümsemesi gittikçe zorlaşmaktadır. Bu durum ruhsat onayı, fiyatlandırma ve geri ödeme prosedürlerinin yanı sıra klinik uygulama için de geçerlidir.

Kanser gelişmesi riski, yaşla birlikte artış göstermektedir. Ortalama beklenen yaşam süresinin gittikçe artmasıyla birlikte toplumlar gelişmekte ve kanserden etkilenenlerin sayısı artmaktadır. Ancak kanserin toplum üzerinde oluşturduğu yükün artmasının tek nedeni popülasyonun büyümesi ve yaşlanması değildir. Sigara kullanımı ve pek çok ülkede refah seviyesinin artmasıyla ilişkilendirilebilen vücut kütle indeksinin (VKI) artışı gibi yaşam tarzı faktörleri de önemli rol oynamaktadır.¹³ Risk faktörlerinden kaçınıldığında ve kanıta dayalı önlem stratejileri uygulandığında kanserlerin yüzde 30 ila 50'si önlenir.¹

Gelişmekte olan ülkelerde aynı zamanda onkolojiye özel erişim süreçleri uygulamaya konmalıdır. Yeni bir geri ödeme modelinin oluşturulması ve hastaya sağlanan klinik faydanın değerinin etkin şekilde incelenmesi, sürdürülebilir devlet bütçesi yönetimiyle paralel, ülkelerde onkoloji ilaçlarına erişimi artırarak hasta tedavilerine ve sonuçlarına olumlu katkıda bulunabilir. Bu ülkelerde kanserin ulusal sağlık politikasında öncelik haline gelmesi ve ulusal kanser programları geliştirilmesi gerekmektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki hastalar, yeni ve yenilikçi kanser ilaçlarına gereksiz gecikmeler olmadan erişim sağlayabilmelidir.

Bu ülkelerde hastaların yenilikçi ilaçlara erişimini iyileştirmek için uygulanabilecek pek çok politika önerileri bulunmaktadır: Erken tanı için yatırım yapılması ve kanser merkezlerinin sayısının artırılması, farklı kanser türlerinin yük ve gerekliliklerinin daha iyi anlaşılması için etkili kanser veri tabanlarının geliştirilmesi, hastaların erişim gecikmelerinin ve engellerinin azaltılması, ulusal sağlık bütçesi ve sigorta sistemi kapsamında veya ulusal sağlık bütçesinin yeni bir parçası olarak kansere özel finansman ayrılması gelişmekte olan ülkelerdeki yenilikçi onkolojik ilaçların erişiminde olan engellerin hafifletilmesini sağlayacak önlemlerdir.

Kanserin erken tanı ve optimal yönetimi de yükün azaltılmasına yardımcı olabilir. Erken tanı alan ve yeterli tedavi uygulanan kanserlerin iyileşme olasılığı daha yüksektir. Kanser tanısı alan kişilerin sayısı artsa da, daha iyi tarama ve erken tanı olanakları, ve yeni tedavi yöntemleri ve kanser ilaçları hastaların daha uzun süre hayatta kalmasına ve yaşam kalitelerinin iyileşmesine yardımcı olmaktadır.

Son yıllarda hastalık biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve gerçekleştirilen translasyonel araştırmalar ve yeni geliştirilen ilaçlar sayesinde kanser, meme, prostat, kolon, akciğer kanseri gibi bazı kanser türlerinde kronik bir hastalık haline gelmiştir. Oluşturulacak kanser veri tabanları sayesinde, farklı kanser türleri için uygulanması gereken sağlık politikası önerileri daha net anlaşılacaktır. Bu politika önerilerinin hayata geçmesi ile birlikte, Doğru zamanda, etkin tedaviye erişim, hastalarda iyileşen sağkalım oranları ile, kişiler günlük rutinlerini koruyabilmekte ve çalışma hayatlarına devam edebilmekte, böylece de toplum ve ülke ekonomisinde aktif bir rol oynayabilmektedir. Dolayısıyla, ileri yaştaki kişiler de hayatlarını daha uzun, daha aktif ve daha kaliteli olarak sürdürebilme şansı bulabilmektedir.

ABD, yenilikçi ilaçların değerlendirmelerine öncelik vererek, ilaç keşiflerine yönelik kamu yatırımlarını ve özel yatırımları artırmış, klinisyenlerin hastalara uygun tedaviler sunmasına yardımcı olan tanısal testlere erişimi artırmıştır. Yeni nesil kişiselleştirilmiş tıp seçeneklerinin sayısı, özellikle de ABD’de anlamlı düzeyde artış göstermiştir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2006 yılından bu yana toplamda 38 endikasyona sahip 31 kişiselleştirilmiş tıp ürünü kanser ilacını onaylamıştır.¹⁴ Maalesef kanser ilaçlarına erişim tüm dünyada aynı durumda değildir. Ülkeler arasında yenilikçi kanser ilaçlarına erişiminde önemli düzeyde eşitsizlik yaşanmaktadır. Bazı ülkelerde yeni tedavilere uyum sağlama oranı, diğer ülkelere kıyasla daha yüksektir. Bazı ülkelerde hastalar, yeni ve etkili kanser ilaçlarına erişimde uzun süreli gecikmeler yaşamaktadır. Bunun altında ruhsatlandırma, fiyatlandırma ve geri ödeme süreçleri yatmaktadır.

Yenilikçi yeni ilaçlar, küresel kanser yüküyle mücadeleye yardımcı olabilir. Gelecekteki tıbbi yeniliklerin, etkili tedaviler olarak hastalara zamanında yeni umutlar sunmaya devam edebilmesi için devletler, yenilikçi tedavilerin önemli yararlarını kabul etmeli ve ruhsatlandırma, fiyatlandırma ve geri ödeme ekosistemlerinde bu ilaçların uygun zamanda uygun hastaya erişimini sağlanabilmesi için sağlık sistemin iyileştirmeler yapılması için çalışmalıdır.

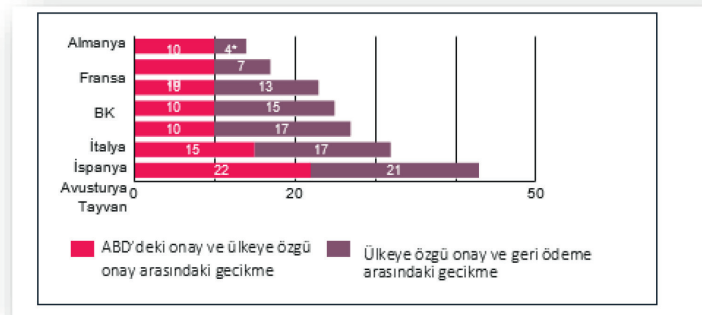
Yenilikçi ilaçların kutu bazlı fiyatlarının başlangıçta eski ilaçlara göre daha fazla olması kaçınılmazdır. Ancak yenilikçi ilaçlarla ilgili politika belirlerken ve fiyatlandırma yaparken yalnızca ilaç fiyatı konusuna odaklanmak hatalı olabilmektedir. Bu tedavilerin sağlık bütçelerinin uzun vadeli sürdürülebilirliği üzerindeki etkisi değerlendirilirken, bu ilaçların hastalar ve toplumlar açısından ortaya koyduğu değerler de ele alınmalıdır. Özellikle nadir görülen kanserlere yönelik çığır açan yeni tedavilerin arttığı bu dönemde ilaç fiyatları ve bu yeni ilaçların ulusal sağlık sisteminin üzerinde etkisi doğal olarak kaygı yaratmaktadır. Ancak bu yeni kanser ilaçlarının yaygın kullanılması ile ekonomilerin finansal istikrarı üzerinde bir tehlike oluşturması ve bu durumun geleceğe yönelik bir tehdit olduğuna dair korkular tam gerçekleşmemiştir.

Bu ilaçlar da ekonominin üretim kapasite artışının bir parçasıdır, doğrudan ve dolaylı olarak ekonomik büyümeye katkı sağlarken aynı zamanda yatarak tedavi, acil serviste kalış süresi, muayenehane ziyaretleri, tanı prosedürleri ve hatta diğer (eş zamanlı) ilaç tedavileri gibi farklı sağlık hizmetleri alanlarındaki maliyetlerin düşürülmesine de yardımcı olabilmektedir. Böylece yenilikçi kanser ilaçları, sağlık sistemi bütçelerinin yeniden tahsis edilmesine ve dolayısıyla sağlık sisteminin etkin bir şekilde yönetilmesine katkı sağlayabilmektedir.

Daha etkin yenilikçi ilaçların olmaması, yaşlanmakta olan toplumdaki kronik hastalıkların maliyetlerindeki çok yönlü artışa neden olmasından dolayı, gelecekte ulusal sağlık sistemleri için aslında daha büyük bir tehdit olacağı da düşünülmektedir. Ancak, kanser tedavilerine erişimin artırılması için sağlık bütçelerinde önemli bir artışa gerek bulunmamaktadır. Çünkü zaten hastalık vardır ve bir şekilde tanı ve tedavi almaktadır.

Bu hastalar için daha etkin yenilikçi tedavilerin kullanımı için, sağlık bütçelerinin rasyonel olarak tahsis edilmesi, fiyatlandırma ve geri ödeme süreçlerinin daha hızlı yürütülmesi yeterlidir. Ancak kanser tedavisi harcamaları benzer düzeyde Avrupa ülkeleri arasında bile kanser ilaçlarının çok farklı kullanıldığı görülmektedir. Bunun nedeni Sağlık Teknolojileri Değerlendirme (STD) kararlarının standart olmamasından kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda, Avrupa Birliği içerisinde hastaların ilaçlara erişimi ve erişim süresi önemli oranda farklılık göstermektedir.¹⁵

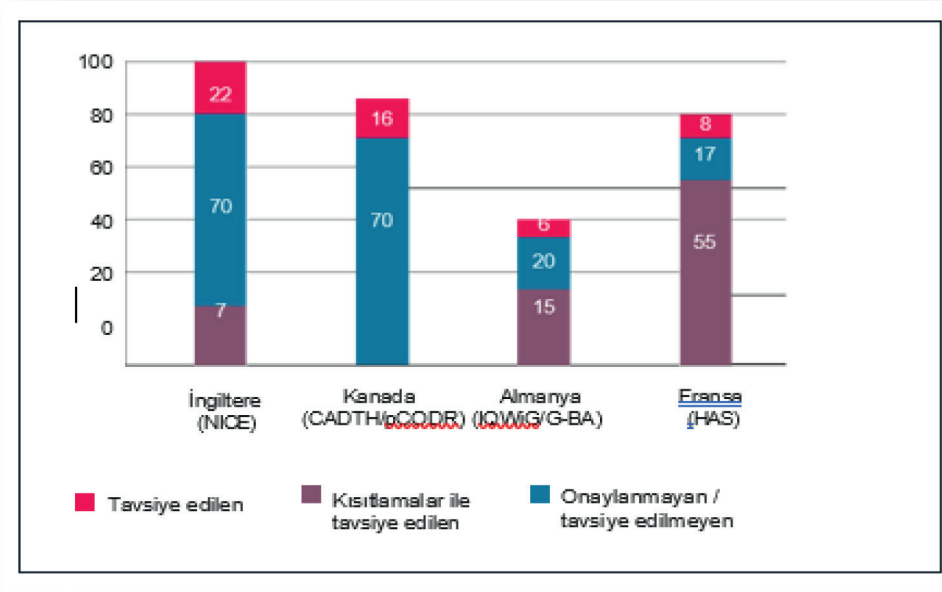
Şekil 2. 2010-2014 yılları arasında onkoloji ilaçlarının onayı ve geri ödemesi bakımından ABD'ye kıyasla ortalama gecikme süresi (ay olarak)



*EMA onayının ardından AB üye ülkelerinin her biri, yeni ilaçlar için bir inceleme gerçekleştirmektedir. AB Şeffaflık Direktifi uyarınca bir incelemenin en fazla 120 gün (4 ay) sürmesi gerekmektedir. (http://europa.eu/rapid/press-release_IP-12-205_en.htm). IQVIA'ya göre, Almanya'da EMA onayı ile 2017 yılındaki ilk satışa kadarki sürede ortalama 3.1 aylık bir süreye ihtiyaç duyulmuştur (<https://www.iqvia.com/library/publications/pricing-and-market-access-outlook-2018>).

Ülkeler arasında Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi kararları arasındaki farklılıklar mevcuttur.¹⁵

Şekil 3. Kanser tedavileri için Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi (STD) sonucu (2013-2017)



Kanser tedavisinde her geçen gün “dönüm noktası” niteliğinde hedefe yönelik yenilikçi kanser ilaçları tedavi cephanemize eklenirken, bazı daha seyrek görülen veya tedavisi daha zor olan kanser türlerindeki gelişmeler daha kademeli ve yavaş olup, mevcut tedavilere yanıt vermeyen hastalar için çok büyük bir sorun yaratmaktadır. Bazı kanser türlerin tanı ve tedavisindeki gelişmeler hala oldukça yavaş ilerlemektedir. Örneğin karaciğer kanseri bulunan hastalarda sağkalım oranları halen çok düşük olup, en gelişmiş ülkelerde bile hastaların sadece yüzde 15’inden azı uzun dönem hayatta kalabilmektedir. Kanser tedavisinde olumlu bir etki yaratılabilmesi için araştırma ve geliştirme alanlarında istikrarlı ve kademeli bir ilerleme kaydedilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, hastaların yaşam süresini ve kalitesini artıracak yenilikçi ilaçlara ihtiyaç vardır.

Günümüzde moleküler patolojinin gelişmesi ve yeni tedavi hedeflerinin keşfi ve bunlara yönelik ilaçların geliştirilmesi ile tüm hastalar için spesifik olmayan tek tip tedavilerden, moleküler analizi sonucu kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedavilere geçiş olmuştur. Bu gerçek bir paradigma değişikliğidir. Bu değişikliğin esası spesifik kanser türlerinin tanımlanması ve tedavinin seçilmesinde rol oynayan biyobelirteçlerin bulunmasıdır. Bu biyobelirteçlerin saptanması için moleküler patolojik ve genetik çalışmalar gerekmektedir. Böylelikle biyobelirteçler sayesinde kişiselleştirilmiş tıp ve hedefe yönelik tedaviler uygulayabilmekte ve hastalara bir yandan klinik etkililiği ispatlanmış, bir yandan da yan etki olayı riskini azaltabilen ilaçlar sunulabilmektedir. Bu yenilikçi ilaçlar en kısa zamanda sağlık sisteminde erişilebilir hale getirilmesi ile birlikte, hastaların tedavi yanıtlarının en üst düzeye çıkarılabilmesi için onkologlara ilave seçenekler sunabilecektir.

Kanser Tedavisinde Değer Bazlı Sağlık Sistemlerine Yönelim İhtiyacı

Tibbin hızla gelişmesi ve ülkelerin gittikçe yaşlanan ve kronik hastalık yükü artan bir popülasyona yüksek kaliteli sağlık hizmeti sunma zorluğuyla karşı karşıya olması, sağlık finansmanı ve hizmet sunma alanlarında niceliğe yoğunlaşan odağın kaliteye ve hastalık yönetimindeki başarıya kaydırılması önemlidir.

Bu açıdan yenilikçi ilaçlar için endikasyon bazlı veya sonuç temelli fiyatlandırma sözleşmeleri gibi esnek, ülkeye özgü fiyatlandırma düzenlemelerini uygulanması önem taşımaktadır. Fiyat kontrol önlemleri, ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Aynı şekilde, bu politikaların uygulanma şekilleri de öngörülebilirlik, şeffaflık, değer tanımlama ve uzun vadeli etkilerle ilişkili bakış açısı bakımından farklıdır. Uygulanan fiyat kontrol önlemleri, ilacın yaşam döngüsü boyunca farklı şekilde gruplandırılabilir. Yeni bir kanser ürünü pazara sunulurken en etkili araç Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi (STD)'dir.

Bu değerlendirmeye yeni ilacın ilk fiyatı belirlenmektedir. Farmasötik ürünlerin yararları veya değeri, dünya genelinde çeşitli ülkelerde çok farklı şekillerde değerlendirilmektedir. Bu değer sistemleri, genellikle ulusal sağlık hizmeti önceliklerinin belirlenmesinde ve ödeme yapan kurumların sağlık harcamalarını tahsisinde bilgi temeli oluşturması amacıyla geliştirilmiştir. Dolayısıyla hekimlerin en iyi tedavi seçeneğini belirlemeleri üzerinde doğrudan etkilidirler.¹⁶

Son beş yıl içerisinde ülkeler genelinde Sağlık Teknolojileri Değerlendirmeleri sayısı iki katına çıkmıştır. Örneğin 2017 yılında bu değerlendirmelerin yarısından azı olumlu öneriyle sonuçlanmış ve çok az bir kısmında ülkeler genelinde tutarlı öneriler yapılmıştır. Bu durum, kullanılan eşiklerin ve yaklaşımların değişkenliğini gözler önüne sermektedir.¹⁷ AB genelinde bile faaliyet gösteren çok sayıda bağımsız sağlık sistemi bulunmaktadır ve yenilikçi kanser ilaçlarının değerinin incelenmesinde her bir Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesini kendi metodolojilerini ve bilimsel değer inceleme yöntemlerini uygulamaktadır. Her ülkeye özgü gereksinime göre özelleştirilmiş bir yarar puanlama sistemi bulunmaktadır.¹⁶

Bu tedavileri değerlendirirken ortaya koydukları klinik fayda, gerçek yaşam verilerini veya bu mümkün değilse temsili sonlanım noktaları göz önünde bulundurulmaktadır. Bu açıdan esas alınan genellikle ruhsat onayı almak için hazırlanan klinik faz 2-3 çalışmalarından elde edilen klinik kanıtları temel almaktadır. Özellikle de onkoloji Sağlık Teknolojileri Değerlendirmelerinde önem taşıyan spesifik hususlardan biri, klinik çalışmalarda genel sağkalım (GS) sonlanım noktası için "temsili" olarak kabul edilmesidir. Genel sağkalım (GS) analizi, uzun bir takip gerektirmenin yanı sıra, ilacın geliştirme çalışmalarını da geciktirmekte ve metodolojik açıdan bakıldığında herhangi bir klinik çalışmayı imkânsız hale getirebilmektedir.

Bazı durumlarda GS ancak pek çok yıl sonrasında elde edilebilmektedir. Bir araştırma ürününün GS'sinin değerlendirilmesi, genellikle etik nedenlerle de sınırlıdır. Bu durum özellikle de hastalığın ileri evreleri için hastanın yaşamını uzatan takip tedavileri olduğunda geçerlidir. Dünya genelinde, Sağlık Teknolojileri Değerlendirmelerinin (STD) bu temsili sonlanım noktaları konusundaki yaklaşımları farklıdır.

STD, yeni ilaçların değerinin farklı paydaş bakış açılarına göre değerlendirilmesi açısından güçlü bir araçtır. İlaç sektörü, sağlık hizmetlerinde bilgiye dayalı kararlar alınması için güçlü kanıtların kullanılmasını desteklemektedir. Fayda / etki değerlendirmeleri, hastaların yenilikçi ürünlere veya tedavilere erişimini geciktirmek ya da kısıtlamak amacıyla kullanılmamalıdır. Bunun yerine, yenilikçi ilaçların değeri, ilgili tüm paydaşlar arasında açık bir diyalog kurulmasını ve bu sayede şeffaf, kanıta dayalı değerlendirmelerin yapıldığı, bilimsel açıdan güçlü ve öngörülebilir bir sistem ile olmalıdır.

Yenilikçi ilaçların değerinin bütüncül ve hasta odaklı bir yaklaşımla anlaşılabilmesi için sağlık sistemleri, hasta deneyimini ve hasta tarafından bildirilen sonuçları fayda değerlendirmesinin esas noktalarından biri haline getirmelidir. Hastalar ve hekimleri, klinik fayda değerlendirmesi ve karar verme süreçlerinin geliştirilmesinde merkezi bir role sahip olmalıdır. Karar vericiler, yenilikçi ilaçlar için endikasyon temelli veya sonuç temelli sözleşmeler gibi esnek, ülkeye özgü fiyat düzenlemeleri yapmaya başlamalıdır.

Devletler, bir Sağlık Teknolojileri Değerlendirme sisteminin uygulamaya konmasına yönelik çalışmaların tüm paydaşlarla birlikte açık ve şeffaf bir şekilde yürütülmesini sağlamalıdır. Devletler, diğer ülkelerdeki deneyimleri dikkate alarak yenilikçi ilaçların değerini uygun bir şekilde belirleyecek ve kanser ilaçlarının hastalar, tedarikçiler ve bakıcılar açısından değerini eksiksiz bir şekilde yansıtabilecek değerlendirme yöntemleri geliştirmelidir.

► 4. Kanser İlaçlarının Geleceği: Kişiselleştirilmiş Tıp ve Hedefe Yönelik Tedaviler

Kanserin bir genom hastalığı olduğu gittikçe daha fazla kabul görmektedir. Her insanın genetik yapısı farklıdır, dolayısıyla her bir hastada kanser, çeşitli spesifik faktörlere bağlı olarak gelişmektedir. Genomik ve moleküler biyolojideki yeni gelişmeler sayesinde hücrelerin çalışma sistemleri hakkında daha fazla bilgi edinilmiştir. Bilim insanları artık tümörlerin neden büyüdüğünü anlayabilmek için moleküler düzeyde incelemeler gerçekleştirmektedir.

Geçmişte cerrahlar tarafından tüm yeni akciğer kanseri olgularının üçte ikisinde ameliyat gerçekleştiriliyor, olguların kalan üçte biri ise opere edilemeyen olgu olarak değerlendiriliyordu. Ancak yeni olguların yalnızca yüzde altısı ameliyatla iyileşiyordu. Kolorektal kanseri olan pek çok kişi ameliyat ediliyor fakat bu hastaların toplamda yalnızca üçte biri iyileşiyordu. Meme kanseri bulunan kadınların yüzde 90'ında hastalık "lokalize" idi, yani henüz başka bölgelere sıçramamıştı, ancak bu kadınların yalnızca yüzde 40'ı cerrahi ve radyasyonla başarılı bir şekilde tedavi ediliyordu. Hastaların kalan yüzde 50'sinde, ameliyatın gerçekleştirildiği dönemde tümör hücreleri halihazırda kan dolaşımındaydı, bu da hastalığın rekürrensi anlamına geliyordu.

Cerrahlar, radikal bir ameliyatla sağkalım oranını iyileştirmeye çalışmaktaydı. Geçtiğimiz 30 yıl içerisinde, akademik ve özel araştırmalar, kanserin hücrelerde nasıl ortaya çıktığı ve kanser hücrelerinin değişen ortamlara uyum sağlama becerisi hakkında daha fazlasıyla bilgi edinmemizi sağlamıştır. Bilim, kansere özgü karmaşık yapıyı ortaya koyarak hastalığın daha iyi anlaşılmasını ve onkoloji alanında tamamen yeni yaklaşımların ve tedavilerin geliştirilmesini sağlamaktadır. Kanser karmaşıklığının anlaşılması ve hastalığın tedavi edilmesi, kanserin tek bir nedeni olmayabileceğinin kabul edilmesi anlamına gelmektedir. Bilim insanları ve doktorlar, hiçbir kanserin bir diğeriyle aynı olmadığını artık kabul etmiştir. Kanser pek çok farklı formda oluşmakta ve her tümörün biyokimyasal veya genetik özellikleri tamamen farklılık gösterebilmektedir.

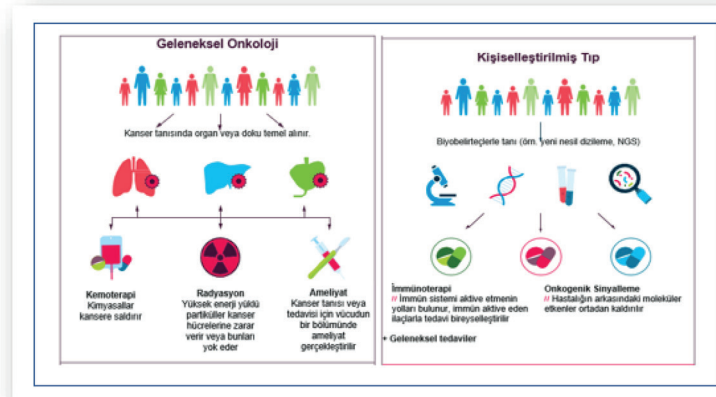
Dolayısıyla, kanser için "tek tip" bir tedavi geliştirilmesi mümkün değildir. İnsanların bireysel farklılıkları (genler veya yaş gibi) yalnızca hastalıkların ortaya çıkışını değil, ayrıca ilaçların vücutta emilim ve metabolize edilme şekillerini de etkilemektedir. Genlerdeki anormal değişiklikler, hücre içinde en fazla göreve sahip olan ve vücudun doku ve organlarının yapısı, işlevi ve düzenlenmesi bakımından gerekli olan proteinlerde değişime yol açabilmektedir.

Bunun sonucunda, değişen proteinler tümörlerin büyümesini ve yayılmasını tetiklemektedir. Bu genomik etkenlerin bilinmesi, bilim insanlarının kanserin “onkogenik etkenlerini” moleküler düzeyde spesifik olarak hedefleyebilmesi anlamına gelmektedir. Çağın en yenilikçi kanser tedavileri, spesifik tümör hücrelerini insan organlarındaki veya dokularındaki yerlerine (akciğer, prostat, meme, deri gibi) göre değil tümör için yaşamsal önemi olan moleküler yolları hedef alarak yok etmektedir. Bu girişimler sistemik, kişiye özgü olmayan kemoterapi, hormon tedavisi ve hedefli olmayan radyasyon gibi sınırlılıkları bulunan tedavilere kıyasla büyük bir ilerlemeyi temsil etmektedir. Bununla birlikte etkililik, hastaya ve tedaviye göre değişiklik göstermektedir.

Bazı tedavilerde ciddi yan etki riski bulunmaktadır, bazıları ise birkaç tümör türü dışında sınırlı bir kullanım alanına sahiptir. Günümüzde onkoloji tedavilerinin yüzde 46’sı hedefli tedavidir ve geliştirme aşamasındaki kanser ilaçlarının yüzde 73’ünü kişiselleştirilmiş tedaviler oluşturmaktadır.18 Hedefli tedaviler, sağkalım oranlarını önemli düzeyde artırmıştır. Çoğu kanser türünde kemoterapi yanıtları %30-50 arasında iken kişiye özgü hedefli tedaviler ile tedaviye bağlı yanıt oranları %80’lere kadar çıkmaktadır.

Onkoloji alanında çığır açan kişiselleştirilmiş tıp tedavileri, insan vücudunun hangi bölgesinde bulunduğu bakılmaksızın, hücrelerdeki bu onkogenik etkenleri bloke etmektedir (“histolojiden bağımsız” veya “tümör-agnostik” tedavi). Bu gelişmeler sayesinde onkolojide daha büyük hasta gruplarına yönelik hedefli tedavilerden daha küçük hasta gruplarının moleküler analizini temel alan kişiselleştirilmiş tıp ve hedefe yönelik tedavilere doğru bir yönelim oluşmuştur. Onkogenik etkenlerin moleküler düzeyde belirlenmesi ve doğrudan hedeflenmesi, onkoloji araştırmalarında önemi gittikçe artan bir odak noktasıdır. Tümör yeri veya endikasyon yerine biyobelirteçler temel alınarak geliştirilen yeni “tümör agnostik” kanser ilaçları yeni bir dönemin başlangıcını temsil etmektedir.

Şekil 4. Geleneksel onkoloji ve Kişiselleştirilmiş tıp tanı ve tedavi algoritması



Kişiselleştirilmiş Tıp'ın amacı, hastaların genetik yapısını ve hastalara özgü diğer özellikleri dikkate alarak tedavileri bireylere uygun hale getirmektir. Kişiselleştirilmiş Tıp, tümörlerde kansere yol açan genetik değişimlere odaklanmaktadır. Değişen genler, hedeflenebilir genomik değişiklikleri tespit eden bir test türü olan genomik testlerle tespit edilebilmektedir.

Hastaların kansere yol açan onkogenik etkenleri seçici bir şekilde inhibe eden potansiyel tedavilerden yarar sağlayabilmesi için yüksek kaliteli gen testlerinin rutin klinik uygulamanın bir parçası olması önemlidir. Çalışmalar, kanserli hastalarda tespit edilen hedeflenebilir onkogenik değişikliklerin tespiti sayesinde hem yetişkin hemde pediatrik hastaların hedefe yönelik tedavilerden yarar elde edeceği göstermektedir.

► 5. Pediatrik Hastalarda Hedefe Yönelik Tedavilerin Konumu

Türkiye’de çocukluk kanserleri görülme sıklığı yüksek gelir düzeyindeki batı ülkeleriyle benzer oranlardadır. Çocukluk çağı kanserleri tüm kanser vakalarının yüzde 1,3’ünü ve tüm kanser ölümlerinin yaklaşık yüzde 1’ini oluşturmaktadır. Milyonda olmak üzere ABD’de 137,9, Norveç’te 143,2, İsveç’te 149,4, İngiltere’de 118,2 ve Türkiye’de 131,3’tür. Ülkemizde her yıl yaklaşık 3000, dünyada ise 175 bin sayısına yakın çocuk, kanser tanısı almaktadır.

Çocukluk Çağı Kanserinin Ortaya Çıkmasının Nedenleri ve Riski Arttıran Faktörler

Annenin hamilelik sürecindeki beslenmesi, sigara kullanımı ve benzeri riski artırır mı? sorusuna yanıt olarak, başta kanser olmak üzere tüm hastalıklar açısından genetik şifremiz birinci belirleyici faktördür. Genlerden sonra da çevresel faktörler, hava kirliliği, tütün ürünleri, sigara dumanı ve sigaradan yayılan radyasyon geliyor.

Bazı enfeksiyon ajanları kanser gelişme riskini artırmaktadır. Örneğin, Hepatit B veya C virüsü karaciğer kanseri, insan papilloma virüsü rahim ağzı- serviks kanseri, baş –boyun kanseri, Helikobakter pilori mide kanseri riskini artırır. Bağışıklık sistemimiz doğuştan zayıf olduğunda veya bağışıklık sistemimizi zayıflatan durumlarda EBV gibi virüsler enfeksiyon oluşturur. Ülkemizde çocuklarda EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık sık görmekteyiz, EBV kanser ve özellikle lenfoma gelişimini kolaylaştırıcı bir faktördür. Çocukluk çağı kanserlerine ilişkin bir tarama programı yok ancak yine de erken teşhisle tedavi başarı oranları yüksektir.

Bugün ülkemizde çok sayıdaki çocuk onkoloji merkezinde çocukluk çağı kanserlerine tanı konulabilmekte ve bu hastalar uluslararası standartlarda tedavi edilebilmektedir. Çocuklarda her iki cinsiyette de sırasıyla lösemiler, lenfomalar, merkezi sinir sistemi tümörleri görülmektedir. Yıllar içinde çok disiplinli tedavi yaklaşımlarının bileşenlerini oluşturan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahideki gelişmelerle birlikte Türkiye’de de çocukluk çağı kanserlerindeki yaşam oranlarının arttığını memnuniyetle görmekteyiz. Günümüzde ülkemizde 36 Pediatrik Kök Hücre ve Kemik İliği nakil merkezinin 33’ünde aktif olarak kemik iliği veya periferik kök hücre nakli yapılabiliyor ve bazı dirençli veya nükseden kanser türlerinde olgularda bu tedavi seçeneklerini kullanılmaktadır.

Bugün artık tedavilerde standart programların yanı sıra bazı hedefe yönelik moleküllerin, hedefe yönelik tedavilerin, immunoterapi ajanlarının da devreye girmesiyle iyileşme oranlarının arttığını görmekteyiz. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu – TİTCK’nın Ekonomik Değerlendirme ve İlaç Tedarik Birimi, çocuk hastalarda ruhsatsız ilaçların tedavide kullanımına bilimsel veriler doğrultusunda onay vermektedir. Bu daire 2011 yılında kuruluşundan itibaren bireysel tedavi komisyonlarıyla 0-18 yaş grubu kanser hastalarının hedefe yönelik tedavi programlarını hızla değerlendirerek, bu tedavilerin kullanımlarına destek sağlamaktadır. Onaylanan hastalarda 3 aylık geri bildirimlerle çocuk hastaların klinik yanıt durumu denetlenmektedir.

Türkiye’de 2002 yılından itibaren Türk Pediatri Onkoloji Grubu Derneği – TPOG ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği TPHD tarafından kanser kayıtlarının düzgün ve sistematik olarak tutulmaya başlanması sonucu elde edilen ulusal verilerin analizleriyle, tüm çocukluk çağı kanserlerinde 5 yıllık yaşam oranı yüzde 70 civarındadır. Bu sonuç, gelişmiş ülkelerde de yüzde 80’dir. Hedef, yüzde 80-90’ları yakalayabilmektir.

Tedavi başarısının yüksekliği ve kanserden iyileşmiş çocukların önlerinde beklenen yaşam süresinin uzunluğu, erken ve etkin tedaviyi, en iyi hizmete erişimi, yaşam kalitesini, geç yan etkilerin izlenmesini, psikososyal yaklaşımı daha da önemli hale getirdiğinin altı çizilmelidir. Pediatrik kanserlerde de kişiselleştirilmiş tıp yöntemleri ile doğru kanser hastasına, kanıta dayalı olarak doğru zamanda doğru tedavi ve bakımı sağlayarak, klinik sonuçlarda ölçülebilir iyileşmeler sunularak ve sağlık bakımı maliyetlerinde azalmanın elde edilmesi mümkündür. Bu nedenle biyobelirteçler ve moleküler bireyselleştirilmiş tıp, geleneksel “herkese uyan tek tıbbın” yerini almaktadır.

Önümüzdeki 10 yıl içinde pediatrik kanserlerin tedavisi reaktif olmaktan proaktif bir disipline geçecektir. Kişiselleştirilmiş onkolojinin özü, moleküler biyobelirteçlerin kullanımında yatmaktadır. Örneğin pediatrik hastalarda NTRK gen füzyonları özellikle NTRK 1 ve 3 infantil fibrosarkomda → yüzde 90 (ETV6-NTRK3 füzyonu), papiller tiroid kanserinde yüzde 3,7-22,2, spitzoid neoplazilerde yüzde 1,9-33,3, sekretuar meme kanserinde yüzde 92 ve gliomlarda yüzde 5,3-6,3 arasında pozitif saptanabilmekte ve spesifik ajanlarda daha üstün tedaviler elde edilebilmektedir.

Dönüm noktası niteliğindeki bu tedaviler, klinik ortamda umut verici sonuçlar göstermekte ve seyrek görülen, tedavisi zor tümörlerle mücadele eden kişiler için tedavinin kapısını aralamaktadır. Spesifik genomik test platformları sayesinde doktorlar ve araştırmacılar, hangi spesifik kanser hastası grubunda hangi tedavi stratejilerinin etkili olacağını daha doğru bir şekilde öngörebilmektedir. Bu sayede, yan etkileri sınırlı olan etkili tedaviler sağlanmaktadır. Doğrulanmış genomik testlerin (moleküler temelli biyobelirteçler; eşlik eden tanısal araçlar) daha düzenli bir şekilde uygulanması, daha fazla hastanın daha etkili tedavilerden yarar sağlamasına yardımcı olabilir.

► 6. Solid Tümörlerde Moleküler Biyobelirteçler ve Test Yöntemleri

Kanser tedavisinde moleküler biyobelirteçlerin kullanımı patofizyolojisinin ve genetiğinin anlaşılması ve bunlara uygun ilaçların geliştirilmesi ile yeni tedavi alanları oluşturmaktadır. Biyobelirteçlerin saptanmasının temelini, gen ürünlerini (transkriptler ve proteinler) ve metabolitleri biyobelirteç olarak kullanan ‘Genomik Profilleme’ oluşturmaktadır. Bu yaklaşımda moleküler düzeydeki farklılıkları saptayabilen, güvenilirliği ve verimi gün geçtikçe artan teknolojiler kullanılmaktadır. Bu teknolojilerin hassasiyetine atfen bu yöntemlerle tedavi belirlenmesinde hassas tıp “precision oncology” terimi de kullanılabilmektedir.

Onkoloji alanında çalışmalar özellikle yeni nesil dizileme teknolojileri (next-generation sequencing, NGS, YND) sayesinde hastalıklarla ilişkili çoklu gen panellerinin çalışabilir hale gelmesi ve hatta tüm ekzom dizileme ve tüm genom dizileme gibi uygulamalarında onkoloji rutininde yer edinmeye başlamasıyla önemi artmıştır.

Kanser hücrelerinde görülen genomik değişimler neden oldukları sonuçlar açısından sürücü (tümörü başlatan ve progresyona etki eden mutasyon tipi) veya doğrudan tümör oluşumuna etki etmeyen yolcu mutasyonlar olarak gruplandırılırlar. Bu nedenle halen süregelen rutin onkoloji kliniğindeki uygulamalarda genomik profillemenin ana hedefi sürücü mutasyonları tanımlamaktır.

Pek çok kanser türünde birden fazla sürücü mutasyon, o kanserin oluşumuna katkı sağlamaktadır. Tümör dokusunda pek çok mutasyon tipi görülse de en sık görülen mutasyonlar dört gruba ayrılabilir:

- 1- Tek nükleotid değişimleri (single nucleotide variations, SNV)
- 2- İnsersiyon-delesyon mutasyonları
- 3- Geniş delesyonlar ve/veya duplikasyonlar
- 4- Kromozomal translokasyon-inversiyon

Bütün bu yukarıda bahsedilen ve kansere neden olan mutasyonlar sıklıkla “hotspot” denilen ve mutasyona eğilimli gen bölgelerinde ortaya çıkarlar. Bazı hotspot mutasyonlar sıklıkla görülürken bazıları daha nadirdir.

Kanser hastalarının sağaltımında büyük öneme sahip bu mutasyonların saptanmasında ve genomik profillemesinde uygulanan testler basitten daha karmaşığa doğru değişmekle birlikte burada patyolojik değerlendirmenin de yeri yadsınamaz derecede önemlidir. Kullanılan teknolojiler patolojik değerlendirmeler olan immünohistokimiyadan moleküler genetik yöntemler olan allele özgü (allele-specific) PCR, Sanger dizileme, pyrosekanslama, MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) ve yeni nesil dizilemeye kadar değişebilmektedir. Gen kopya sayısındaki değişikliklerde YND ile birlikte FISH (Fluorescence in situ hybridization) veya moleküler karyotipleme aracılığı ile de saptanabilirler.

Güncel uygulamalarda tümörün moleküler profillemesi parafinli dokudan veya periferik kandan (likit biyopsi) serbest dolaşan tümör DNA/RNA’sı ya da dolaşımdaki tümör hücresine ait DNA/RNA’nın izolasyonu ile başlar. Klinik uygulamalarda hotspot mutasyonlara ilaveten artık daha nadir olmakla birlikte pan-kanser hedefler de hasta sağaltımına büyük katkı sağlaması açısından önemli konuma gelmişlerdir. Tümör-agnostik yaklaşım olarak da isimlendirilen bu durum ise tanısal açıdan farklı yöntemlerin ve farklı algoritmaların kullanılması zorunluluğunu doğurmaktadır. Özellikle saptanacak olan genetik değişimlerin nadirliği gözönüne alındığında yöntem tanısal sürecin hasta sağaltımında doğru planlanması hem hastalara fayda anlamında hem de mevcut sağlık sistemlerine etkisi açısından detaylı bir şekilde ele alınmalıdır.

Bu nedenle tümör-agnostik yaklaşım için öncelikli olarak yöntemlerin avantaj ve dezavantajlarından da kısaca bahsetmekte fayda vardır.

Araştırılan genetik değişime özgü primer-prob çifti ile yapılan eş zamanlı (Real Time) PCR (RT-PCR) yöntemi kanserli olgularda doku veya likit biyopsi örneklerinde somatik mutasyonu bulmak için oldukça sık kullanılan yöntemlerden olup birçok genetik laboratuvarında bulunan altyapı dışında donanım gerektirmemesi nedeniyle oldukça ekonomik ve hızlı sonuçlandırılan bir yöntemdir. RT-PCR yöntemi bu bağlamda daha önce tanımlanmış genetik değişimlerin saptanmasında duyarlılığı oldukça yüksek bir yöntem olup maliyet ve hız anlamında da büyük avantaj sağlamaktadır. Ancak unutulmamalıdır ki RT-PCR ile hedeflenen ve bilinen bir genetik varyant dışında tümörde bulunan diğer değişimlerin saptanması mümkün olamamaktadır.

DNA dizileme yöntemine gelince, uzun yıllar boyunca etkili ve yoğun bir şekilde kullanılan Sanger yöntemi insan genom projesinin tamamlanmasında ana rolü üstlenmiş bir yöntem olsa da bu yöntemin duyarlılığı RT-PCR’a göre oldukça düşük kalmakta olup mutasyonun saptanabilmesi için gerekli allel fraksiyonunun en az yüzde 15-25 civarında olması gerekmektedir. DNA dizileme amaçlı kullanılan bir diğer yöntem de pyro-sekanslama olup bu yöntemle de kısa hedef gen bölgeleri dizilenebilmekte ve dizilenen bölgenin kısalığı nedeniyle yöntem sınırlanmakta olup duyarlılık olaraksa yüzde 5 civarında kalmaktadır.

Konvansiyonel yöntemler arasında en bilindik olanı ise floresan in-situ hibridizasyon (FISH) olup gen kopya sayılarının ve yapısal kromozomal değişikliklerinin saptanmasında halen en sık kullanılan yöntemdir. Floresan mikroskop ile analizi yapılan bu yöntemde hedef kromozom bölgesi veya gen dizisi incelenmekte ancak yapısal kromozomal değişiklikler solid tümörlerden çok hematolojik kanserlerde görüldüğü için genellikle hematoloji alanında kullanılmaktadır. Solid tümörlerde ise çoğunlukla füzyonların tespitinde kullanılmaktadır.

Konvansiyonel genetik tanı testlerine göre daha hassas ve güvenilir bir çalışma yöntemi olması sebebiyle bütün bu konvansiyonel yöntemler günümüzde yavaş yavaş yerini yeni nesil dizileme teknolojilerine bırakmaya başlamıştır. Bu yöntem ile çok daha fazla sayıda geni aynı anda çalışmak ve hem hasta hem de hastalık hakkında daha fazla bilgiye ulaşmak mümkün olmaktadır.

Bu sayede hem etiyolojisinde birden fazla genin bulunduğu hastalıkların tanısı konulabilmekte hem de kanser gibi alanlarda hedeflenmiş tedavi seçeneklerinin uygulanabilmesi için birçok gen eş zamanlı taranarak, hastada uygun varyantlar tespit edildiğinde hasta sağaltımına büyük katkı sağlanmaktadır. Yeni nesil dizilemenin bir diğer büyük katkısı da bir hücrede ya da dokuda bulunan tüm RNA dizisini ifade eden transkriptom analizleri (RNA sekanslama) olup transkriptomiks olarak adlandırılır ki bu da bize füzyonlardan translokasyonlara kadar birçok değişikliği bu sistemlerle yüksek hassasiyetle tespit edilebilmesine olanak sağlar. Ancak unutulmamalıdır ki bu yöntem, yüksek veri eldesi nedeniyle çok daha kapsamlı analizlerinin yapılmasını gerektirmektedir. Yapılacak çalışmanın güvenilir ve eksiksiz olması, biyoinformatik analiz sonrası raporlamanın doğru yapılması, iyi hekimlik uygulamaları çerçevesinde sağlık hizmetinin en kaliteli şekilde verilmesini sağlayacaktır.

Tümör-agnostik yaklaşımlarda ise iyi klinik uygulamaları kapsamında hangi yaklaşımın, hangi biyobelirtecin ve hangi teknolojinin kullanılacağını tamamen hastalık tanısı ve hastanın ihtiyaçları doğrultusunda belirlenmesi gerekmektedir.

Onkoloji hastalarının sağaltımında rutin uygulama amaçlı yapılacak bir tümör agnostik tanı yönteminin seçimi aslında çok basamaklı bir süreç olup doğru yaklaşımı seçmek adına tavsiye niteliğinde olan aşağıdaki basamaklı yaklaşımın sergilenmesi önerilir:

- 1) Klinik Onkoloji Basamağı:** Tanı ve prognoz doğrultusunda uygulanabilir tüm tanısal yöntemlerin değerlendirilmesi.
- 2) Laboratuvar Test Seçimi:** Kullanılacak tanı yönteminin faydalarının ve test sınırlamalarının belirlenerek hasta sağaltımı açısından hasta için önemi olan genetik tespitlerin değişiminin tespitine yönelik en faydalı yöntem seçimi.
- 3) Klinik Raporlama:** Hasta kliniği doğrultusunda onkoloji kliniğinde değerlendirilebilecek seviyede klinik yorumlamaya sahip raporlamanın oluşturulması.
- 4) Moleküler Tümör Konseyi:** Her hasta için olmamakla birlikte gerekli olan vakalarda ileri düzey planlamaların yapılması.

Bu algoritma doğrultusunda klinik yaklaşımda öncelikli olarak hangi testin hangi amaçla istendiğinin belirlenmesi ve bunun farkındalığına sahip olmak anahtar noktadır. Moleküler testler tanıdan prognoza, tedavi için hedef belirlemeden tedavi ilişkili direnç mekanizmalarının takibine kadar birçok alanda kullanılabilmektedir. Bu nedenledir ki hem ihtiyacın belirlenmesi hem de yapılan testler neticesi yorumlama ve hasta sağaltımı için klasik tümör konseyleri yerine artık daha da büyük ihtiyaç haline gelen ve içerisinde onkoloji uzmanı, ilgili cerrahi branş uzmanı, tıbbi genetik uzmanı, tıbbi patoloji uzmanı ve biyoinformatik ekipten de bir kişinin yer aldığı 'Moleküler Tümör Konseyleri' onkoloji kliniği rutininde yer almalıdır.

Günümüzde kanser tedavisinde çok çeşitli yöntemler ayrı ayrı ya da kombine olarak kullanılmaktadır. Cerrahi olarak tümör rezeksiyonu (parsiyel/total), kemoterapi ve radyoterapi en çok tercih edilen tedavi yöntemlerini oluştursa da kanser tedavisine yeni tanımlanan biyobelirteçler ve bu biyobelirteçlere hedeflenmiş yeni geliştirilen ilaçlar tümör-agnostik veya pan-kanser kavramlarını doğurmuştur.

Bunların başlıcaları Tablo 2'de verilmiştir. Hala bu yönde daha bir çok hasta ve hastalık için biyobelirteç arayışları da artarak devam etmektedir. Bu açıdan NTRK-inhibitörleri iyi bir örnek oluşturmaktadır. NTRK-inhibitörleri NTRK1-2 ve 3 genlerinin füzyonlarının tespit edildiği durumlarda bir çok kanser hastasında etkin bir tedavi alternatifi oluşturmaktadır. Ancak nadir olmaları ancak hemen bir çok yaygın kanserde görülmeleri nedeniyle NTRK1-2 ve 3 genlerinin füzyonlarının tespitinin rutin klinik uygulamalarda geniş bir kullanım alanının olacak olması; mevcut teknik ve ekonomik yük fazlalığı gibi problemlere yol açmaktadır. NTRK gen füzyonları ilgili NTRK geninin 3' ucu ile söz konusu diğer füzyon partner geninin 5' ucu arasında gerçekleşen intrakromozomal veya interkromozomal rearanjmanlar neticesinde oluşmaktadır.

Burada NTRK-inhibitörlerine duyarlılık açısından önemli olanın NTRK genleri nokta mutasyonları değil füzyonları olduğudur. Ayrıca bu rearanjmanlar fonksiyon kaybı, kazancı veya etkisiz rearanjman şeklinde olabilmektedir. Ancak yine unutulmamalıdır ki NTRK-inhibitörleri açısından bunun fonksiyon kazancı şeklinde olması önem arz etmektedir.

Her ne kadar son yıllarda onkolojide özellikle YND moleküler tanı yöntemi olarak altın standart olarak kabul görmeye başlasa da pan-kanser bir biyobelirtecini bu yöntemle saptanması sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük oluşturabileceği gibi aynı zamanda da bu alanda yeterli sayıda yetişmiş insan gücünün olmayışı da doğru sonuçla doğru hastanın tedaviye erişimi açısından risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

NTRK-inhibitörleri özelinde konu tekrar irdelenecek olursa öncelikle NTRK1-2 ve 3 rearanjman insidansları erişkin ve pediatrik gruplarda olmak üzere ele alınmalıdır.

Tablo 1. Erişkin ve Pediatrik Tümörlerde NTRK1-2 ve 3 rearanjman insidansları

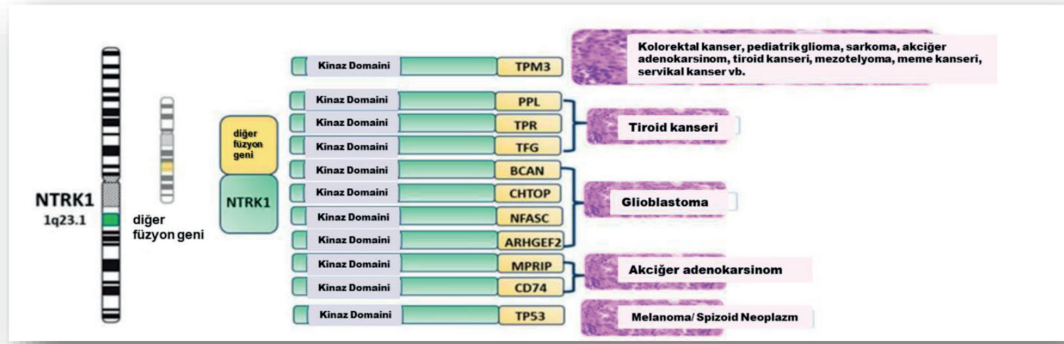
	Erişkin Tümörler	Pediatrik Tümörler
< % 5	Akciğer, Kolorektal, Pankreas, Apandiks, Kolanjiyokarsinoma, Melanoma, Glioma ve bazı Sarkomalar	Glioma ve bazı Sarkomalar
% 5 - 75	Tiroid ve Gastrointestinal Stromal Tümörler (GIST)	Tiroid, Spitzoid Tümörler ve Konjenital Mezoblastik Nefroma
> % 75	Sekretuvar Meme Karsinomu ve Sekretuvar Tükrük Bezi Tümörü	İnfanıl Fibrosarkom ve Sekretuvar Meme Karsinomu

NTRK geni füzyonları ele alındığında hasta yaş grubu ve tanısına göre değişen oranlarda saptanabilmesi hassaslaştırılmış tıp ilkeleri düşünüldüğünde tanısal algoritmaların da bu doğrultuda planlanması gerekliliğini doğurmaktadır.

Her bir NTRK geni için literatürde bilinen ve en sık görülen füzyon partneri genleri ve bunların hangi klinik tanılarla örtüştüğü birlikte değerlendirilmeli ve hasta faydası düşünülerek en hızlı şekilde en yüksek olasılıkla tanıya gidilebilmesi için bir yol çizilmesi tüm sağlık sistemi açısından en faydalı model olacaktır.

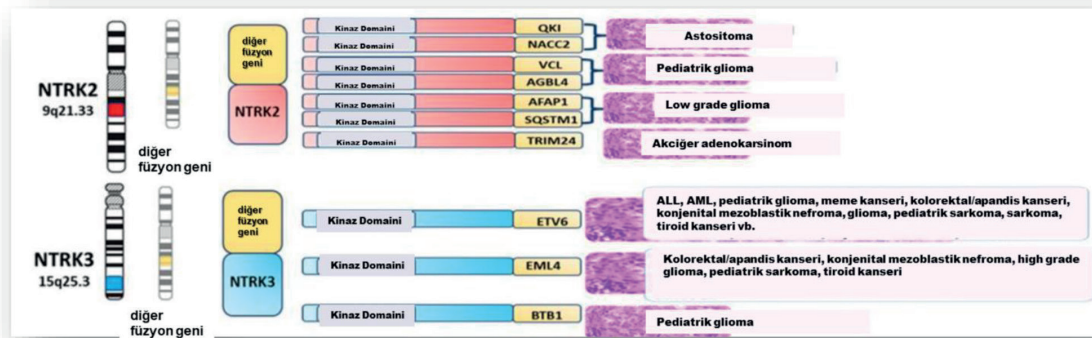
NTRK1 geni füzyonlarının sık görüldüğü klinik tanılar ve sıklıkla gerçekleştirdiği füzyon partneri genler aşağıda özetlenmiştir (Şekil 5). Burada tanısal bir algoritma oluştururken hasta seçimi açısından NTRK1 füzyonlarının ROS1, ALK1, RET, BRAF genleri füzyonları saptanan hastalarda saptanma oranının yüksek olduğu unutulmamalıdır.

Şekil 5. NTRK1 geni füzyonlarının sık görüldüğü klinik tanılar ve sıklıkla gerçekleştirdiği füzyon partneri genler



NTRK2 ve NTRK3 genleri füzyonlarının sık görüldüğü klinik tanılar ve sıklıkla gerçekleştirdikleri füzyon partneri genler aşağıda özetlenmiştir (Şekil 6).

Şekil 6. NTRK2 ve NTRK3 genleri füzyonlarının sık görüldüğü klinik tanılar ve sıklıkla gerçekleştirdikleri füzyon partneri genler



Bütün bu bilgiler ışığında her bir hasta için önümüze iki alternatif yol çıkmaktadır. Konvansiyonel yol seçildiğinde immünohistokimya, FISH ve Real-Time PCR uygulamaları yapılabilirken güncel yaklaşımlarda ise YND teknolojisi aracılı DNA-RNA dizilemeleri uygulanmalıdır. Ancak her bir yol ve yöntemin kendi içinde avantajları ve limitasyonlarının farkında olmak tanısal yaklaşımın belirlenmesinde ana unsur olup aşağıda ana başlıklar halinde listelenmiştir.

1) İHK: Ucuz, güvenilir, hızlı ve yaygın bir yöntem olup doğru antikor seçimi gerektirmektedir. Ayrıca NTRK3 geni füzyonları için hassasiyeti düşük olup ESMO tarafından son önerilerde zayıf sitoplazmik boyanma olan tüm vakalarda moleküler tanının gerekliliği vurgulanmıştır.

2) FISH: Özellikle ETV6-NTRK3 füzyonu için standart yöntem olup belli hastalıklarda ilk basamak olarak uygulanmalıdır. Ancak intrakromozomal füzyonların tespitinde sınırlı bir yöntem olup özellikle de NTRK1 geni füzyonlarının çoğunun intrakromozomal olduğu düşünüldüğünde hasta seçiminin bu doğrultuda yapılması gerekmektedir.

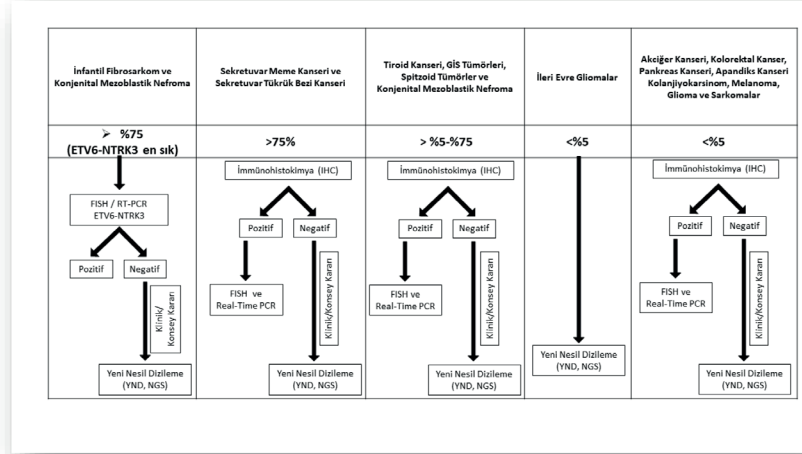
3) Real-Time PCR: Bilinen füzyonların tespiti için ucuz ve hızlı bir yöntem olup İHK'dan daha yüksek hassasiyeti ile ön plana çıkmaktadır. Ancak unutulmamalıdır ki özellikle doku eldesi limitli olan hastalarda patolojik değerlendirmeler ve diğer biyobelirteçler açısından da durumun değerlendirmeye alınması gerekir.

4) Yeni Nesil Dizileme (YND, NGS): DNA ya da RNA temelli yöntemlerle füzyonlar tespit edilebilmektedir. Ancak DNA temelli çalışmalar teknik sınırlamalar nedeniyle özellikle NTRK2 ve NTRK3 genleri füzyonlarının tespitinde sınırlamalara sahiptir. RNA temelli çalışmalarda ise RNA eldesindeki pre-analitik süreçler kaynaklı zorluklar nedeniyle iyi laboratuvar uygulamalarına sahip bir laboratuvarda klinik valide ve veya akredite bir yöntemle çalışılması gerekmektedir. Ayrıca hem avantaj hem de limitasyon olarak değerlendirilebilecek bir konu da çalışılan test panelinin sadece bilinen füzyonlara ya da bilinen bilinmeyen tüm füzyonlara mı yönelik tasarlanıp tasarlanmadığının değerlendirilmesi ve klinik raporlamanın yapılabilirliğidir. Son olarak ve önemli diğer husus da YND teknolojilerinin 4 ayrı jenerasyon ve farklı platformları nedeniyle çok değişken hassasiyet oranlarına sahip olmasıdır. Bu noktada hizmet veren laboratuvar standartlarının mutlaka ilgili onkoloğa ve hastaya bildirilmiş olması gerekir.

Kanserde tümör türünün ve hastalık derecesinin belirlenmesi için kullanılan standart testlerden biri de tanı sırasında tümörün hücresel düzeydeki biyolojik profilini ortaya koyan doku biyopsisidir. Örneğin bir akciğer kanseri tipi olan küçük hücreli kaynaklı veya küçük hücreli dışı kaynaklı olarak ya da skuamöz hücreli veya adenokarsinom olarak sınıflandırılabilir. Bu, tümörün histolojisidir ve tümöre yönelik seçilecek tedavinin belirlenmesine yardımcı olmak için spesifik belirteçler kullanılarak tanı konulabilir.

Kişiselleştirilmiş tıptan hassaslaştırılmış tıbbı geçtiğimiz bu yıllarda özellikle tümör agnostik yaklaşımların hasta yaşamı üzerindeki etkileri de düşünüldüğünde hastalık temelli yaklaşım sergilenmesi gerekliliği doğmuştur. Özellikle de güncel teknolojilerin uygulamalarında kötüye kullanımın da engellenmesi zarar vermeme ilkesi çerçevesinde hareket edilirken aynı zamanda da mevcut sağlık sistemlerinin sürdürülebilirliği de ön planda tutulmalıdır. Bu nedenle yapılacak tüm analizlerde hastaya ait elde edilebilecek bütün klinik bilgiler değerli olup raporlanacak olan sonucu etkileyebilmektedir. Bu nedenle de NTRK-inhibitörleri özelinde gerçekleştirilen pan-kanser tanısallık süreçler için öneri olarak sunulan tanısallık algoritma aşağıda sunulmuştur.

Şekil 7. Pan-kanser tanısal algoritması



Onkoloji pratiğinde kişiye özgün tedavilerin uygulanabilmesi, olası yan etkilerin önceden öngörülebilmesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavi takibinde direnç mekanizmalarının tespit edilerek olası tedavi alternatiflerinin tekrar gözden geçirilmesi açısından 'Genomik Profilleme'nin klinik faydası tartışılmaz hale gelmiştir. Ancak bütün bu süreçlerin rutin uygulamalarında özellikle de tümör agnostik bir yaklaşımda karşılaşılabilecek sorunlara da değinmek gerekir. Bu sorunlar ve olası çözüm önerileri aşağıda listelenmiştir:

- 1) Hasta Sayıları:** Tümör agnostik yaklaşım nedeniyle yüksek sayıdaki hastaların klinik takipleri açısından algoritmaların özellikle tanısal süreçlerde oturtulması, hasta seçim kriterlerinin belirlenmesi ve gerekli vakalarda multidisipliner konseylerin oluşturularak karar alınması,
- 2) Biyolojik Örneklerin Serbest Dolaşımı:** Doğru hastanın doğru yöntemlerin uygulanacağı doğru laboratuvarlara erişiminin sağlanabilmesi adına ve bu sayede de gereksiz tekrar testlerinin engellenmesi ve sağlık sistemindeki maddi yükün kontrol altında tutulabilmesi için biyolojik örnek transfer sistemlerinin kurgulanması ve kayıt sistemiyle birlikte işletilmesi,
- 3) Laboratuvar Uygulamalarındaki Sorunlar:** Pre-analitik süreçten başlayarak uygulanacak yöntemlerin ve teknolojilerin seçimi ve laboratuvar kalite standartlarının oturtulmasına yönelik uygulamaların/yaptırımların getirilmesi,
- 4) Tanı ve Tedavi Karar Mekanizması:** Tümör konseylerinin güncel veriler ışığında Moleküler Tümör Konseylerine dönüşümü, gerekli alanında uzman eksikliği durumunda çevrimiçi sistemlerle süreklilik ve yaygınlığın sağlanması,
- 5) Klinik Yorum ve Uygulama:** Mevcut hasta ve klinik yoğunluğu nedeniyle yeterli zaman ayıramayan moleküler verinin değerlendirilmesi için yerel kılavuzların hazırlanması,
- 6) İlaç/Klinik Çalışma Erişilebilirliği:** İlaç ruhsatlanması ve geri ödeme sistemi sorunlarına yönelik ortak işbirliklerinin artırılması multidisipliner ve kurumlar arası konsorsiyumlarla birlikte politika yapıcılar ve karar vericiler seviyesinde etkinin artırılması.

Sonuç olarak moleküler biyobelirteçler, birçok solid tümörde optimal tedaviyi belirlemek ve etkisiz tedavilerin potansiyel toksisitelerinden kaçınmak için tanısal çalışmanın standart ve kritik bir parçası haline gelmiştir. Sık görülen solid tümörlerde kanıta dayalı ve klinik anlamlı biyobelirteçler ve test yöntemleri aşağıdaki Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2. Sık görülen solid tümörlerde kanıta dayalı ve klinik anlamlı biyobelirteçler ve test yöntemleri

Küçük hücreli dışı kanser ^{19,20}				
Biyobelirteç	Spesifik değişiklik	Endikasyon	Sonuç yorumu	Test yöntemi
EGFR	Ekzon 18-21	EGFR hedefli tirozin kinaz inhibitör (TKİ) tedavisi için	EGFR hedefli TKİ yanıt	PCR temelli yöntemler, YND
	Ekzon 20 inserisyonu	EGFR TKİ tedavisi için	Primer EGFR hedefli TKİ direnç Amivantanab	
	T790M	EGFR tirozin kinaz inhibitör tedavisi için	3. jenerasyon EGFR hedefli TKİ tedavisi	
ALK	ALK rearranjmanı	Hedeflenen inhibitörler ile tedavinin değerlendirilmesi	ALK TKİ inhibitör tedavisine yanıt	FİSH, İHK, YND, RT -PCR
ROS1	ROS1 rearranjmanı	Hedeflenen inhibitörler ile tedavinin değerlendirilmesi	Ceritinib ve Crizotinib'e yanıt	FİSH, YND, RT -PCR, FİSH, İHK (FİSH ile birlikte tarama veya pozitif İHK sonuçların moleküler konfirmasyonu)
BRAF	BRAF V600E	Hedeflenen inhibitörler ile tedavinin değerlendirilmesi	BRAF/MEK inhibitörleri (dabrafenib trametinib) yanıtı tahmin eder Bazı durumlarda Vemurafenib tedavisi	PCR temelli yöntemler, YND
KRAS mutasyonu	KRAS G12C	Hedefe yönelik tedavi için klinik çalışma	KRAS G12C inhibitörü tedavisine yanıt (sotorasib)	PCR temelli yöntemler, YND
	Diğer KRAS mutasyonu		Başka bir hedeflenebilir onkojenik değişikliğe azalmış olasılık	
HER2 mutasyonu	HER2 mutasyonu	Gelişmekte olan tedaviler için	Ado-trastuzumab emtansine ve Trastuzumab deruxtecana yanıt	YND
MET	Ekzon 14 skipping (atlama) değişiklikleri	Hedeflenen inhibitörler ile tedavi için	Capmatinib, tepotinib ve crizotinib'e yanıt	YND, FİSH (amplifikasyon için)
	Yüksek MET amplifikasyonu			

RET	RET rearanjmanı	Hedeflenen inhibitörler ile tedavi için	Selpercatinib, pralsetinib'e (ayrıca cabozantinib, vandetanib) yanıt	FISH, RT-PCR, YND
NTRK 1/2/3	NTRK rearanjmanları	Hedeflenen inhibitörler ile tedavi için	Larotrectinib ve entrectinib'e yanıt	FISH, İHK, RT - PCR, YND
Kolorektalkanser^{21,22}				
Biyobelirteç	Spesifik değişiklik	Endikasyon	Sonuç yorumu	Test yöntemi
KRAS	KRAS mutasyonu	Anti-EGFR – tedavisi için	Panitumumab ve setuksimab ile tedaviye kontrendike	PCR temelli yöntemler, YND
NRAS	NRAS mutasyonu	Anti-EGFR – tedavisi için	Panitumumab ve setuksimab ile tedaviye kontrendike	PCR temelli yöntemler, YND
BRAF	BRAF V600; V600E, V600K	Prognostik	BRAF WT hastalara göre daha kötü prognoz	PCR temelli yöntemler, YND
		Anti-EGFR – tedavisi için	BRAF inhibitörü ile verilmedikçe Panitumumab ve setuksimab ile tedaviye yanıtız	
		MLH1 kaybı olan MMR-eksik tümörler	Mutasyonun varlığı, sporadik tümörü kuvvetle destekler tümör; BRAF mutasyonlarının varlığı Lynch Sendromu riskini ortadan kaldırmaz	
HER2	HER2 amplifikasyonu			
NTRK	Füzyon	Tedavi seçimi	Larotrectinib ve entrectinib'e yanıt	YND, FISH, İHK, PCR temelli yöntemler

MSI/MMR	MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 ekspresyon kaybı ve/veya MSI-yüksek durum	Lynch sendromu tarama	Genetik danışmanlığın dikkate alınması ve germline testi (BRAF mutasyonu veya MLH1 promotör metilasyonu yokluğunda)	İHK, PCR temelli yöntemler
	MSI - yüksek	Tedavi seçimi	Daha iyi prognoz ve 5 FU adjuvan tedavi faydasız. İmmün kontrol noktası inhibitörü tedavisi	
MLH promotör metilasyon	MLH1 promotör metilasyonu	İHK ile MLH1 kaybı	MLH1 kaybı zemininde MLH1 promotör metilasyonunun varlığı sporadikkökenli olduğunu gösterir.	Metilasyon yöntemleri
Gastrik, özefageal ve gastroözefageal bileşke kanserleri ²³				
Biyobelirteç	Spesifik değişiklik	Endikasyon	Sonuç yorumu	Test yöntemi
HER2	HER2 amplifikasyonu	Trastuzumab tedavisi	Trastuzumab tedavisi	FISH, İHK
PD-L1	Ekspresyon	İmmünoterapi	İmmünoterapi	İHK
Pankreatik kanser ²⁴				
Biyobelirteç	Spesifik değişiklik	Endikasyon	Sonuç yorumu	Test yöntemi
BRCA1 ve BRCA2	Mutasyon (somatik ve germline)	Tedavi seçimi	PARP ve diğer DDR enzim inhibitör	YND
Prostat kanseri ^{25, 26, 27}				
Biyobelirteç	Spesifik değişiklik	Endikasyon	Sonuç yorumu	Test yöntemi

BRCA1 ve BRCA2	Mutasyon (somatik ve germline)	Tedavi seçimi	PARP ve diğer DDR enzim inhibitör	YND
ATM	Germline mutasyon	Tedavi seçimi	PARP ve diğer DDR enzim inhibitör	YND
Over kanseri ^{25,26,27}				
Biyobelirteç	Spesifik değişiklik	Endikasyon	Sonuç yorumu	Test yöntemi
BRCA1 ve BRCA2, ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD51C, RAD51D	Mutasyon	Diğer homolog rekombinasyon yolu genlerini ve MSI veya DNA MMR'yi kapsar	Tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olur (örn. PARP veya diğer DDR enzim inhibitörleri; kemoterapi yanıtı)	YND
Meme kanseri ²⁵				
Biyobelirteç	Spesifik değişiklik	Endikasyon	Sonuç yorumu	Test yöntemi
HER2	Gen amplifikasyonu	Tedavi seçimi	HER2 hedefli tedaviye cevap (trastuzumab,	FISH-ISH
BRCA1 ve BRCA2	Germline mutasyon	Tedavi seçimi	PARP inhibitör tedavisi	
Santral sinir sistemi tümörleri ^{25,26,27}				
Biyobelirteç	Spesifik değişiklik	Endikasyon	Sonuç yorumu	Test yöntemi

IDH1 ve IDH2	Mutasyon	Tanı Prognoz Preadjuvan tedavi	İyi prognoz IDH1 veya IDH2 Radyasyon veya alkilatör kemoterapisi ile tedavi edildiğinde sağkalım yararı ile ilişkilidir ve yaygın olarak MGMT promotör metilasyonu ile ilişkilidir.	YND
1p/19q kodelesyonu	Delesyon	Tanı Prognoz Preadjuvan tedavi	İyi prognoz Tek başına alkilleyici kemoterapi ve radyasyonla kombinasyon halinde yanıtı tahmin eder	FISH
MGMT	Promoter metilasyon	Prognoz Preadjuvan tedavi	IDH wild tip tümörlerde bile glioblastomda sağkalım avantajı sağlar. Yüksek dereceli (derece III -IV) gliomalı yaşlı hastalarda tedavi kararında kullanılır. MGMT promoter- metillenmiş glioblastomu olan herhangi bir hasta, MGMT promoteri olmayan hastalara göre temozolomid ile tedaviden daha fazla yarar sağlar.	Metilasyon spesifik PCR
Melanom ^{25,26,27}				
Biyobelirteç	Spesifik değişiklik	Endikasyon	Sonuç yorumu	Test yöntemi
BRAF	Gen mutasyon V600E	Tedavi seçimi	BRAF inhibitörleri	PCR temelli yöntemler ve YND
KIT	Mutasyon	Tedavi seçimi	KIT inhibitörleri	YND
Tiroid kanseri ^{25, 27, 28}				

BRAF	Mutasyon	Tedavi seçimi	BRAF hedefli tedavi	
RET	Mutasyon	Tedavi seçimi	RET inhibitör tedavi	YND, PCR temelli yöntemler
	Füzyon			
NTRK 1/2/3 rearranjmanları	Füzyon	Tedavi seçimi	NTRK inhibitör tedavisi	RT-PCR, YND, FISH
Gastrointestinal stromal tümör ^{25,26,27}				
KIT	Mutasyon	Tedavi seçimi	Imatinib	YND, PCR temelli yöntemler
PDGFRA	Mutasyon	Tedavi seçimi	Avapritinib	YND, PCR temelli yöntemler

Kısaltmalar: YND: yeni nesil dizileme, İHK: immünohistokimya, FISH: floresan in situ hibridizasyon, TKİ: tirozin kinaz kinase inhibitörü, RT – PCR: reverse transcription – polimeraz zincir reaksiyonu

► 7. Sağlık Sisteminde Hedefe Yönelik Kişiselleştirilmiş Tedavilerin Konumlandırılması

Yeni ilaçların hastalar ve toplum açısından değeri yenilikçi tedavilerin fiyatını belirlemekte ve bu tedavilerin bireysel, toplumsal ve ekonomik yararlarını da kapsamaktadır. Bir ilacın değeri genellikle ilgili tedavi alanlarındaki yerleşik ve yenilikçi tedavilerle kıyaslanmaktadır. Bu kıyaslamada etkililik, yaşam süresi, yaşam kalitesi ve diğer sağlık maliyetlerindeki azalma (hastaneye yatış, acil serviste kalış süresi, muayenehane ziyareti, tanısal prosedürler ve hatta diğer [eş zamanlı] ilaç tedavileri) gibi faktörler dikkate alınmaktadır.

Yenilikçi kanser ilaçları, hastalar için yaşam süresini uzatma (mortalite), hastalık yükünü azaltma (morbidity) ve yaşam kalitesini koruma ve iyileştirme bakımından önemli bir fark yaratmaktadır.¹⁷ Bu ilaçlar, kanserden etkilenen kişilere rahat bir aile yaşamı ve aktif iş hayatı, günlük faaliyetlere devam etme ve toplumun aktif bir parçası olma imkânı sağlayarak sosyoekonomik maliyetleri azaltmaktadır.

Kişiselleştirilmiş tıbbın dünya genelinde kanser yükünü anlamlı oranda azaltmada bir rol oynayıp oynamayacağı, sağlık sistemlerinin bu ilaçlara, tanısal araçlara ve gerekli altyapıya zamanında ve uygun maliyetli erişimi ne kadar hızlı sağladığına bağlı olacaktır. Bu şartlar karşılandığında moleküler olarak yönlendirilmiş tıp, potansiyel olarak etkililiği daha kısıtlı olan deneme-yanılma temelli tedavileri ortadan kaldırarak, geleneksel standart tedaviye kıyasla daha etkili ve daha iyi tolere edilen tedaviler sunma olasılığı yaratarak uzun vadede daha uzun sağkalım ve ekonomik maliyet tasarrufu sağlayacaktır.

Öte yandan, dünyanın geri kalan bölgelerinde hastalar halen erişim engelleri, gecikmeleri ve eşitsizlikleriyle karşı karşıyadır. Bu engeller Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi (STD) mevzuatı, fiyatlandırma sorunları, nadir hastalık durumu ve genom testi etrafında toplanabilir. STD kurumlarının bölünmüş ve standartlaştırılmamış klinik fayda değerlendirme yöntemleri, hastaların yeni onaylanmış kanser ilaçlarına erişimini kısıtlamaktadır.²⁹ Etkili ilaçların klinik açıdan uygun hastalarda kullanılmasını geciktiren ve bunun sonucunda yüksek oranda yaşam yılı kaybına neden olan çeşitli faktörler söz konusudur.

Ülke örneklerini incelediğimizde, Japonya’da, Merkezi Sosyal Sigorta Tıp Konseyi (Chuikyo) tarafından yapılan ve şeffaf olmayan değerlendirmenin ardından, yeni ilaçlara bir “yarar değeri” atanmaktadır. Mevzuat uyarınca, “yarar değeri” belirlenirken Yanıt Oranı (RR) ve Advers Olay (AE) profilinin dikkate alınması gerekmektedir. Ancak uygulamada, sınırlı sayıda ilacın tamamı yalnızca Genel Sağkalım (GS) sonuçlarına göre değerlendirilmiştir.³⁰

Çin’de gelişmekte olan bir STD sistemi bulunmaktadır. Kişiselleştirilmiş tıp ürünleri, Ulusal Sağlık Güvenliği İdaresi (NHSA) tarafından düzenlenen fiyat görüşmeleri yoluyla Ulusal Sağlık Sigortası İlaç Kataloğuna eklenebilmektedir. NHSA, prosedürleri ve önemli hususları içeren Ulusal Sağlık Sigortası İlaç Kataloğunun 2019 baskısının düzenlenmesi için bir çalışma planı yayınlamıştır. Bu çalışma planı, seçim kriterlerini ve farmakoekonomik değerlendirme metodolojilerini belirtmemektedir. Planda, dikkate alınması gereken önemli hususlardan biri olarak ulusal sağlık sigortası fonlarının finansal karşılanabilirliği vurgulanmıştır.³¹

Avrupa’da potansiyel kişiselleştirilmiş tıp ürünlerinin kanser hastalarına ulaşmasını geciktiren çeşitli engeller üzerinde çalışmalar devam etmektedir.³² Avrupa Komisyonu, kişiselleştirilmiş tıbbın kanser tedavisinde dönüşüm sağlama potansiyelini kabul etmiş olsa da, Avrupa

Birliğinde Üye Ülkeler arasında hasta erişimi bakımından önemli farklılıklar söz konusudur. Avrupa Hasta Kanseri Koalisyonu Raporuna göre, kişiselleştirilmiş hedefe yönelik yaklaşımlar, kanser tedavilerinin geleceği niteliğinde olup, standart tedavi olarak kabul edilmelidir. Ancak, ülkeler arasında biyobelirteç testlerin erişebilirliği konusunda zorluklar bulunmakta ve bu da zamanında gerekli tedavilere erişim konusunda gecikmelere neden olmaktadır.³³

2006-2018 yılları arasında onaylanan 31 onkoloji ilacına şu anda Avrupa da yalnızca bazı hastaların erişimi bulunmaktadır. Tedavilerin erişilebilir olmaması nedeniyle klinisyenler, yeni kanser ilaçlarından ve genomik test yöntemlerinden tam anlamıyla yararlanamamaktadır. Yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışma, ruhsatlı kanser tedavilerine erişimi kısıtlayan geri ödeme kararlarının 10 yıllık bir sürede 11 AB ülkesinde yaklaşık 200.000 hastayı etkilediğini ortaya koymuştur.³⁴

Kişiselleştirilmiş tıpta yakın zamanda kaydedilen gelişmeler, klinik uygulamada tümörlerin genomik olarak incelenmesine imkan tanıyan genomik dizileme test panellerindeki teknolojik gelişmelerle ilişkilendirilebilir.³⁵

Avrupa Kanseri Hastaları Koalisyonu (ECPC) tarafından gerçekleştirilen bir anket, doktorların yalnızca dörtte birinin (yüzde 23) hastalarının biyobelirteç konusunda tam olarak bilgilendirildiğini düşündüğünü ortaya koymuştur.³⁶ Pek çok ülkede testlerin klinik uygulamaya entegre edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.³⁷

“Kişiselleştirilmiş Tedaviye Yönelik Ulusal Strateji 2017-2020” ve geliştirilen kişiselleştirilmiş tıp altyapısı sayesinde Danimarka, kişiselleştirilmiş tıp ve hedefe yönelik tedavileri desteklemektedir.³⁸ Amerika Birleşik Devletleri’nde olduğu gibi Danimarka da kişiselleştirilmiş tıba öncelik vermiş, altyapı yatırımları yapmış ve hastaların hem ilaç hem de tanı araçlarına (Dx) erişim sahibi olmasını sağlamıştır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Kasım 2017 tarihinde NGS testini onaylamıştır. Mart 2018 tarihinde Medicare ve Medicaid hizmetleri, ileri evre kanser bulunan ve Medicare programına uygun olan hastalarda NGS’nin geri ödeme kapsamında olduğu kararını duyurmuştur.³⁹

Kişiselleştirilmiş hedefe yönelik yaklaşımların hastaların tedavi süreçlerine dahil edilmesi ile birlikte, pan-tümör tedaviler hastaların en yüksek klinik faydayı alabilmelerini sağlamaktadır. Tümör agnostik tedavilerin ortaya koyduğu klinik faydayı incelerken, değerlendirilebilecek parametreler şu şekilde sıralanabilir:

Tedavinin etkilliği ve güvenliliği: Tedavinin ortaya koyduğu etkilliğin genel sağ kalım ve progresyonsuz sağkalım verileri ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Tedavinin sağladığı klinik faydanın yanı sıra, yan etki profilinin de düşük olması hastalık yönetimi sürecinde istenen bir değer olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yaşam kalitesi: Etkin tedavi ile hastalığın yönetimi sürecinde, hastaların yaşam kalitesinde sağlanan iyileşmelerde önemli rol oynamaktadır. Yaşam kalitesinin, kişinin günlük hayatına devamlılığı ve iş gücüne katılım durumu gibi faktörler göz önünde bulundurularak, hastaların klinik anlamda elde ettikleri sağkalım durumunu, yaşam kalitesi de iyileştirilmiş bir konumda devam ettirebilmesi hedeflenmektedir.

Maliyet değerlendirmesi: Pan-tümör yaklaşımların değerlendirilmesi sürecinde, toplam hastalık yükü değerlendirilmesi göz önünde bulundurularak, elde edilen klinik sonuçların uzun vadeli ortaya koyduğu klinik avantajlar ve maliyet tasarrufları incelenmelidir.

Etik değerlendirmeler: Biyobelirteç testler tedavilerin belirlenmesinde önemli bir adım oluşturmaktadır. Doğru hastalarda, test süreçlerinin en uygun zamanda gerçekleştirilmesi, hastaların tanı konması sürecini hızlandırarak, etkin tedaviye ulaşmalarını mümkün kılacak, maksimum klinik faydaya ulaşabilmelerini sağlayacaktır.

2017 yılından bu yana, 3 adet pan-tümör tedavi Amerika Birleşik Devletleri'nde yetkili kurum olan FDA ve Avrupa'daki yetkili kurum olan EMA tarafından onaylanmıştır. Bu tedaviler, belirli genetik anomaliler nedeniyle ortaya çıkan tümör hücrelerini hedeflemektedir. İlgili biyobelirteç testlerin uygulanması ile birlikte, genomik mutasyonlara odaklanılarak, kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedavilerin hastalara uygulanması hedeflenmektedir.

Tablo 3. Onaylanmış pan-tümör tedaviler

ONAYLANMIŞ PAN-TÜMÖR TEDAVİLER			
Ajan	Biyobelirteç	Kasım 2020 İtibarıyla FDA Onayı	Kasım 2020 İtibarıyla EMA Ruhsatı
Pembrolizumab	MSI-H veya dMMR Yüksek mikrosatellit instabilite/uyumsuz onarım eksikliği PD-1 Programlanmış hücre ölümü proteini 1	23 Mayıs 2017 Rezekte edilemeyen veya metastatik MSI-H veya dMMR CRC bulunan hastaların birinci basamak tedavisi	
Larotrectinib	NTRK gen füzyonları Nörotrofin reseptör tirozin kinaz	26 Kasım 2018 NTRK gen füzyonu olan solid tümörlü yetişkinlerde ve pediyatrik hastalarda	19 Eylül 2019 NTRK gen füzyonu sergileyen solid tümörü yetişkinlerde ve pediyatrik hastalarda
Entrectinib	NTRK gen füzyonları Nörotrofin reseptör tirozin kinaz ROS1 Reseptör tirozin kinaz 1	15 Ağustos 2019 Tümörleri ROS1-pozitif olan metastatik KHKDAK'lı yetişkin hastalar	28 Mayıs 2020 NTRK gen füzyonu ekspresyonu olan solid tümörlü yetişkinlerin ve 12 yaş ve üzeri pediyatrik hastaların tedavisinde monoterapi olarak ruhsat için CHMP önerisi

Dünya genelinde ilaçlar için inceleme, onay, değerlendirme ve geri ödeme süreçlerini yürüten düzenleyici kurumlar, STD kurumları ve ödeme yapan kurumlar, kanser hastalarının yenilikçi tedavilere erişimini sağlamak için yoğun bir şekilde çalışmaktadır. Avrupa Birliği, Brezilya, Tayvan, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki düzenleyici kurumlar, yeni ilaç gelişimini özendirmek ve hızlandırmak için yeni klinik çalışma tasarımlarını kabul etme ve kişiselleştirilmiş tıp veya tümör-agnostik tedavileri etkili bir şekilde değerlendirme konusunda yeni yaklaşımlar sergilemektedir.

Birleşik Krallık'ta Britanya Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), klinik çalışma tasarımında yeni yaklaşımlara açık olduğunu gösteren olumlu sinyaller vermiştir. Örneğin yenilikçi tedavilerin değerlendirilmesinde, tümörlerin genomik özelliklerine göre hasta alımı yapılan basket çalışmalara olan ilgi gittikçe artmaktadır. Bununla birlikte, ülkelerindeki hastaların kişiselleştirilmiş tıp ve etkin yenilikçi hedefe yönelik tedavilerine erişim olanağını artırmak isteyen ülkelerin ruhsatlandırma, STD ve geri ödeme mevzuatlarını ya da düzenlemelerini öncelikli olarak uyarlamaları gerekmektedir.

Kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedavilerinin onaylanması, değerlendirilmesi ve geri ödemesindeki gecikmelerin ortadan kaldırılması, hastaların bu tür tedavilere daha hızlı ve eşit erişime sahip olmalarını sağlayacaktır. Bu süreç, düzenleyici kurumlar ve STD kurumlarının kişiselleştirilmiş tıp ve hedefe yönelik tedavilere yönelik ruhsatlandırma ve geri ödeme süreçlerinde iş birliğini destekleyerek hızlandırılabilir.

Yeni bir ilacın değerine ilişkin tüm kararlar şeffaf, bilimsel açıdan güçlü ve öngörülebilir bir sistemle verilmelidir. Karar verici kurumlar, kişiselleştirilmiş tıp ve hedefe yönelik tedavilerin

tıbbi önemini ve değerini dikkate almalıdır. Bu arada yeni klinik çalışma tasarımlarından (örn. basket çalışmalar) elde edilen kanıtların değerlendirilmesinde yenilikçi metodolojiler geliştirmeli ve daha küçük veri kümelerini tedavi kararındaki önemini de göz önünde tutulmalıdır. Ara dönem/erken ilaca erişim programları, onay, ruhsatlandırma ve değerlendirmeleri ve fiyatlandırma görüşmeleri devam ederken hayati öneme haiz ilaçların erken dönemde hastaların kullanımını için tedarik edilmesine olanak sağlanabilir.

Değerlendirme yapan kurumun, veri toplama ve inceleme aşamaları için ilave kanıt ve veriler veya süreçler (gerçek yaşam kanıtı kavramları) talep etmesi durumunda, ilaç değerlendirme sırasındaki belirsizliklerin aşılmasına yardımcı olabilir. Karşılaştırma ürünü olmadığı durumlarda tıbbi ihtiyaca göre esneklik sağlanabilir.

STD mevzuatı, değerlendirmelerde Yanıt Oranı (RR) gibi yeni sonlanım noktalarının da dikkate alınmasına izin vermeli, değerlendirmeler yalnızca Genel Sağlık (GS) sonuçlarına dayalı olmamalıdır.

Hastalar, doktorlar ve sağlık sistemleri için NGS gibi yüksek kaliteli ve geniş kapsamlı genetik profillemeye testlerinin veya platformların rutin klinik uygulamanın bir parçası olması önemlidir. Bu sayede hastalar, potansiyel tedavilerden yararlanma olanağı yaratılabilir.

Ayrıca kişiselleştirilmiş tıp ve hedefe yönelik tedaviler için tutarlı bir ulusal strateji geliştirilmeli, mümkün olduğunca her hastada genomik veya kapsamlı moleküler profillemeye planlanmalı ve küçük veya tam genom testleri yerine geniş kapsamlı hedefli bir gen paneli kullanılarak daha çok sayıda hastanın taranıp taranmayacağı üzerinde çalışılmalıdır.

Hastalarda kansere neden olan genetik mutasyonların test edilmesi için tek seferde bir veya sınırlı sayıda genin incelendiği testler yerine geniş kapsamlı panellerin kullanılması daha maliyet etkili bir yöntem olacak şekilde bu testlerin geliştirilmesi önemlidir.

Tüm bu uygulamalara ek olarak, ülkeler yeni nesil test altyapılarına yatırım yapmaya ve bunlar konusunda iş birliğine devam etmeli, ayrıca tanı araçlarına ve kişiselleştirilmiş tıp hedefe yönelik tedavilere erişimin sağlanması için erişimi kolaylaştırıcı özel süreçler geliştirmelidir. Sürdürülebilir bir sağlık sistemi çerçevesinde, hayata geçirilecek olan sağlık politika önerileri ile, pediatrik ve yetişkin onkoloji hastalarının kişiselleştirilmiş tümör agnostik tedavilere zamanında erişiminin sağlanması sonucunda, hastalar maksimum klinik fayda elde ederek, yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler elde edecektir.

KAYNAKLAR 1

- 1 IARC, 2012 and IARC, 2018. <http://globocan.iarc.fr>.
- 2 WHO, 2018. <http://www.who.int/cancer/en/>.
- 3 Zarocostas, J., et al., 2010. Global cancer cases and deaths are set to rise by 70% in next 20 years. BMJ 2010;340:c3041.
- 4 Seabury, SA., et al., 2015. Quantifying Gains in the War on Cancer Due to Improved Treatment and Earlier Detection.
- 5 Gallaway, SM., et al., 2020. Pain Among Cancer Survivors. https://www.cdc.gov/pcd/issues/2020/19_0367.htm
- 6 Luengo-Fernandez R., et al., 2013. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet Oncol. 2013 Nov;14(12):1165-74. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70442-X. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24131614.
- 7 Knaul FM., et al., 2012. Investing in cancer care and control. Chapter 3 in: Knaul FM, Gralow JR, Atun R, Bhadelia A. editors for the Global Task Force on Expanded Access to Cancer Care and Control in Developing Countries. Closing the Cancer Divide: An Equity Imperative. Cambridge, MA: Harvard Global Equity Initiative; 2012. Distributed by Harvard University Press.
- 8 Jönsson, B., et al., 2016. The cost and burden of cancer in the European Union 1995–2014.
- 9 Hofmarcher T., et al., 2020. The cost of cancer in Europe 2018. European Journal of Cancer 129 (2020) 41e49
- 10 NPR, 2015, <https://www.npr.org/sections/goatsandsoda/2015/12/15/459827058/most-of-the-worlds-cancer-cases-are-now-in-developing-countries>
- 11 IQVIA Institute for Human Data Science, 2018, <https://www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2018>.
- 12 Moyer-holz et al. Comparison of Prices and Affordability of Cancer Medicines in 16 Countries in Europe and Latin America Applied Health Economics and Health Policy <https://doi.org/10.1007/s40258-021-00670-4>.
- 13 Torre, et al., 2015. Global Cancer Statistics.
- 14 Marquart J, et al., 2018. Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-driven oncology. JAMA Oncol. 2018;4(8):1093-1098.
- 15 PhRMA, 2018. Cancer Medicines: Value in Context

KAYNAKLAR 2

- 16** WHO, 2015. Global Survey on Health Technology Assessment.
- 17** IQVIA Institute for Human Data Science, 2018, <https://www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2018>.
- 18** TUFTS, 2015. https://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PMC-PhRMA_Tufts_Backgrounder_2015.pdf
- 19** Lindeman NI, et al., 2018. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. J Thorac Oncol. (2018);13(3):323-358.
- 20** National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2021 – June 15, 2021; NCCN.org.
- 21** National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 2.2021 – January 21, 2021; NCCN.org.
- 22** Sepulveda, AR., et al., 2017. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer. J Mol Diagn (2017); 19 (2): 187 - 225
- 23** National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric junction Cancers Version 3.2021 – June 22, 2021; NCCN.org.
- 24** National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 2.2021 – February 25, 2021; NCCN.org.
- 25** El-Deiry WS., et al., 2019. The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, (2019), CA Cancer J Clin 2019;69:305–343
- 26** Mosele F., et al., 2020. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision.Medicine Working Group, Ann Oncol (2020); 31(11):1491-1505
- 27** Malone, E.R., Oliva, M., Sabatini, P.J.B. et al. Molecular profiling for precision cancer therapies. Genome Med 12, 8 (2020). 139.59, 118.08
- 28** Wells SA Jr, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. (2015); 25(6):567-610.

KAYNAKLAR 3

- 29** Hanna TP., et al.,2020. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. BMJ (2020);371:m4087.
- 30** Kamae I., et al., 2020. Health technology assessment in Japan: a work in progress, Journal of Medical Economics, 23:4, 317-322, DOI: 10.1080/13696998.2020.1716775
- 31** ISPOR, 2020. https://www.ispor.org/docs/default-source/default-document-library/isor_vos_december-2020_online.pdf?sfvrsn=3e413c56_0
- 32** Horgan D., et al.,2014. An index of barriers for the implementation of personalised medicine and pharmacogenomics in Europe. Public Health Genomics. (2014);17(5-6);287-298.
- 33** Florindi F., et al.,2017. Journal of Clinical Oncology35, no. 15_suppl. May 2017. Erişim: https://www.researchgate.net/publication/327478533_Value_of_innovation_in_oncology_The_position_of_European_cancer_patients_on_access_to_innovative_treatments
- 34** McKendrick J, et al., 2017. Impact of licensing and reimbursement discrepancies on patient access to cancer treatments across Europe and Canada. Abstract 1124P_PR. Presented at ESMO 2017 Congress on 10 September 2017. <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/Licensing-and-Reimbursement-Discrepancies-Impact-Patient-Access-to-Cancer-Treatment>.
- 35** Hyman, D. M., et al., 2017. Implementing genome-driven oncology.
- 36** European Cancer Patient Coalition. "Cracking the Cancer Code: Personalised Medicine Awareness Month 2018." http://www.ecpc.org/PMAM_Campaign_Toolkit.pdf.
- 37** EFPIA. There is plenty of buzz around genomics, yet access to testing and treatments is still a challenge. <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/there-is-plenty-of-buzz-around-genomics-yet-access-to-testing-and-treatments-is-still-a-challenge/>
- 38** Charles River Associates. The benefits of personalised medicine to patients, society and healthcare systems: final report. Prepared for: European Biopharmaceutical Enterprises (EBE) and the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations.
- 39** Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS), Decision Memo for Next Generation Sequencing (NGS) for Medicare Beneficiaries with Advanced Cancer (CAG-00450N) <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=290>

