

---

## Náklady na onkologické lieky v kontexte kategorizácie 2003 – 2012.

**Špecifika prístupu regulátora k personalizovanej liečbe a k sprievodnej diagnostike.**

---

Máj 10, 2012, Bratislava

**PharmDr. Ján Mazag, vedúci služobného úradu a riaditeľ ŠÚKL**

## ***Centralizovaný postup***

Centralizovaný postup je riadený Európskou liekovou agentúrou (EMA)<sup>[i]</sup> so sídlom v Londýne.

Nezávislé posudky ku kvalite, bezpečnosti a účinnosti sú vypracované "raportérom" a "koraportérom" v určených dvoch národných liekových agentúrach v dvoch členských štátach EÚ. Komisia pre humánne lieky (CHMP)<sup>[i]</sup> vypracuje záverečné stanovisko k registrácii lieku a predloží ho Európskej komisii sídliacej v Bruseli, ktorá vydá rozhodnutie.

## ***Postup registrácie lieku národnou procedúrou***

Princípom postupu registrácie lieku národnou procedúrou je podanie žiadosti o registráciu v národnej agentúre v jedinom členskom štáte.

V prípade schválenia registrácie vystaví agentúra národné rozhodnutie o povolení uvádzat liek na trhu. Toto rozhodnutie je platné iba v danom štáte.

## ***Postup vzájomného uznávania***

Ak je liek už v niektorom z členských štátov EÚ registrovaný, pre registráciu lieku v ďalších štátoch platí postup vzájomného uznávania.

Agentúra v členskom štáte, v ktorom je už liek zaregistrovaný, aktualizuje svoju hodnotiacu správu a predloží ju do členských štátov, v ktorých podal držiteľ žiadost o registráciu lieku.

Agentúry zúčastnených členských štátov môžu návrh hodnotiacej správy komentovať a vyžiadať si doplňujúce informácie. Konečná hodnotiaca správa je podkladom pre vydanie národných rozhodnutí o registrácii v jednotlivých dotknutých štátoch.

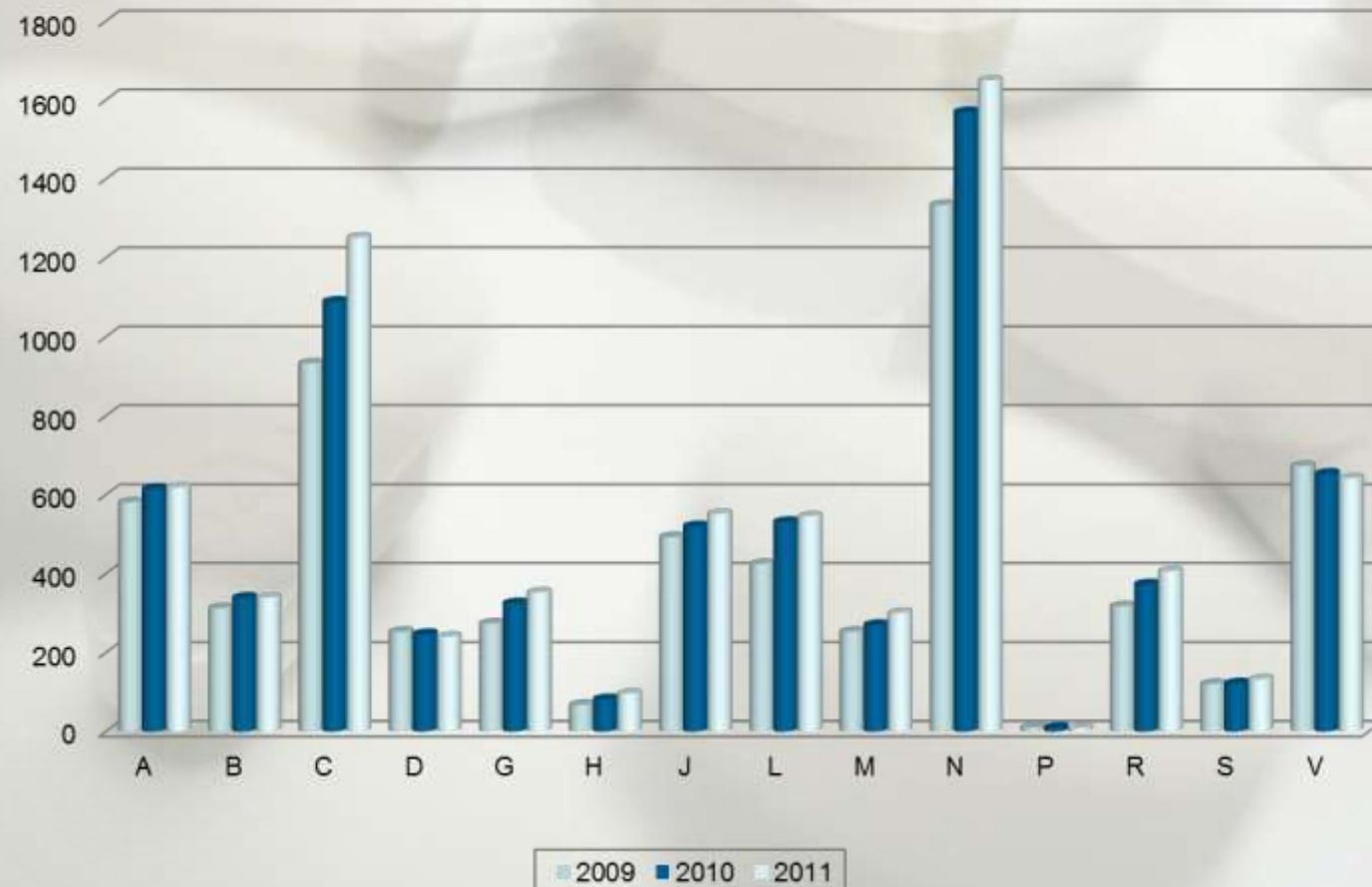
## ***Decentralizovaný postup***

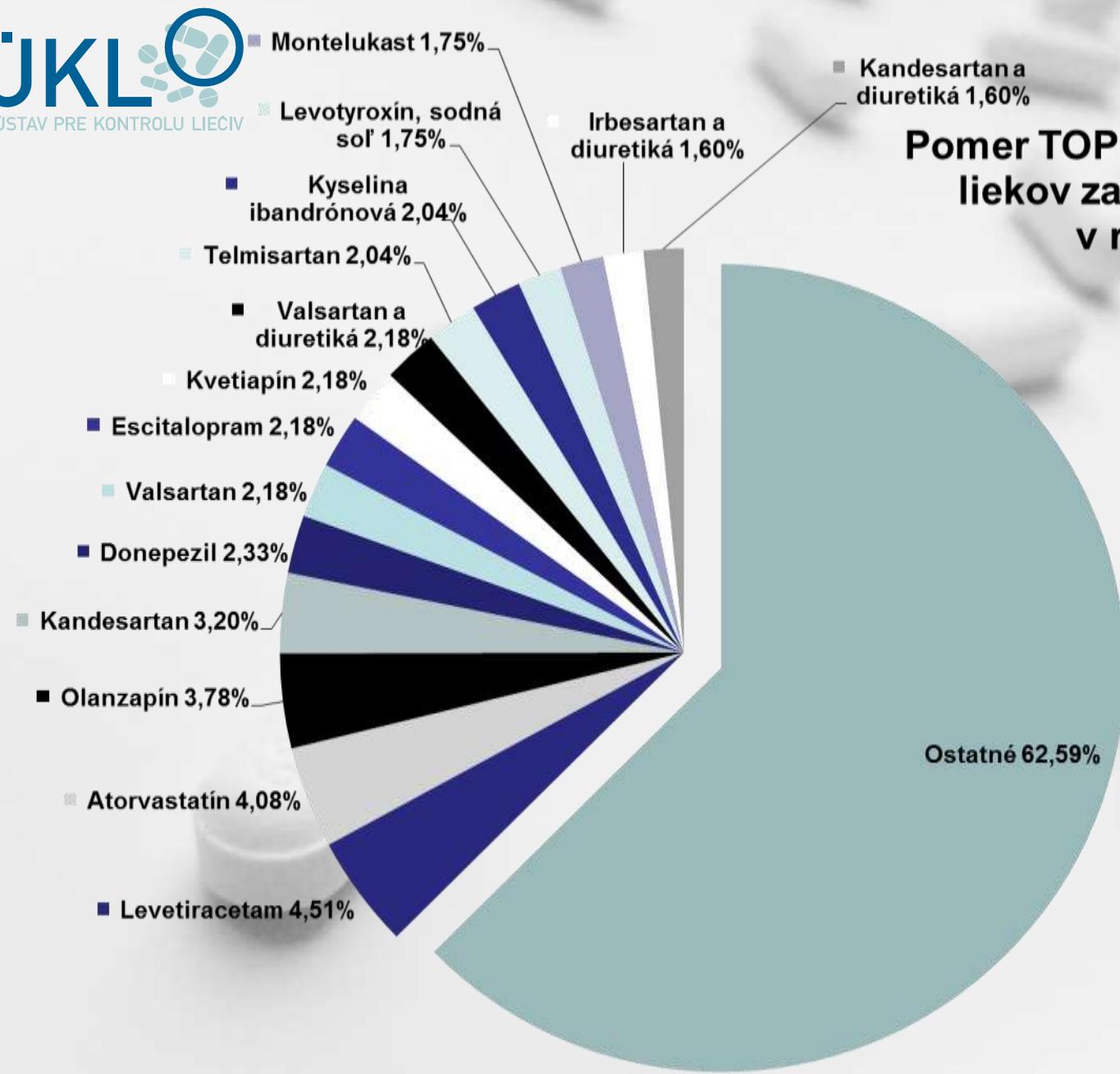
Ak liek ešte nie je registrovaný v žiadnom z členských štátov EÚ, žiadateľ o registráciu lieku požiada jednu z liekových agentúr členských štátov, v ktorom chce mať liek registrovaný, o vypracovanie návrhu hodnotiacej správy.

V tomto procese vystupuje daná lieková agentúra ako referenčný štát (RMS), t.j. zodpovedný hodnotiteľ liekov. Oslovená agentúra návrh vypracuje a rozpošle ho do ostatných zúčastnených členských štátov (CMS)<sup>[iii]</sup>. Členské štáty môžu návrh správy komentovať a vyžiadať si ďalšie doplňujúce informácie. Konečná hodnotiaca správa je podkladom pre vydanie národných rozhodnutí o registrácii v jednotlivých zúčastnených štátoch.

**Postup vzájomného uznávania a decentralizovaný postup registrácie lieku sú z pohľadu zodpovednosti pri konečnom schválení žiadosti o registráciu národnými postupmi. Oba postupy však vo fáze posudzovania šetria personálne a finančné zdroje národných autorít, zrýchľujú a synchronizujú registračné procesy v EÚ tým, že sa vypracuje len jedna hodnotiaca správa.**

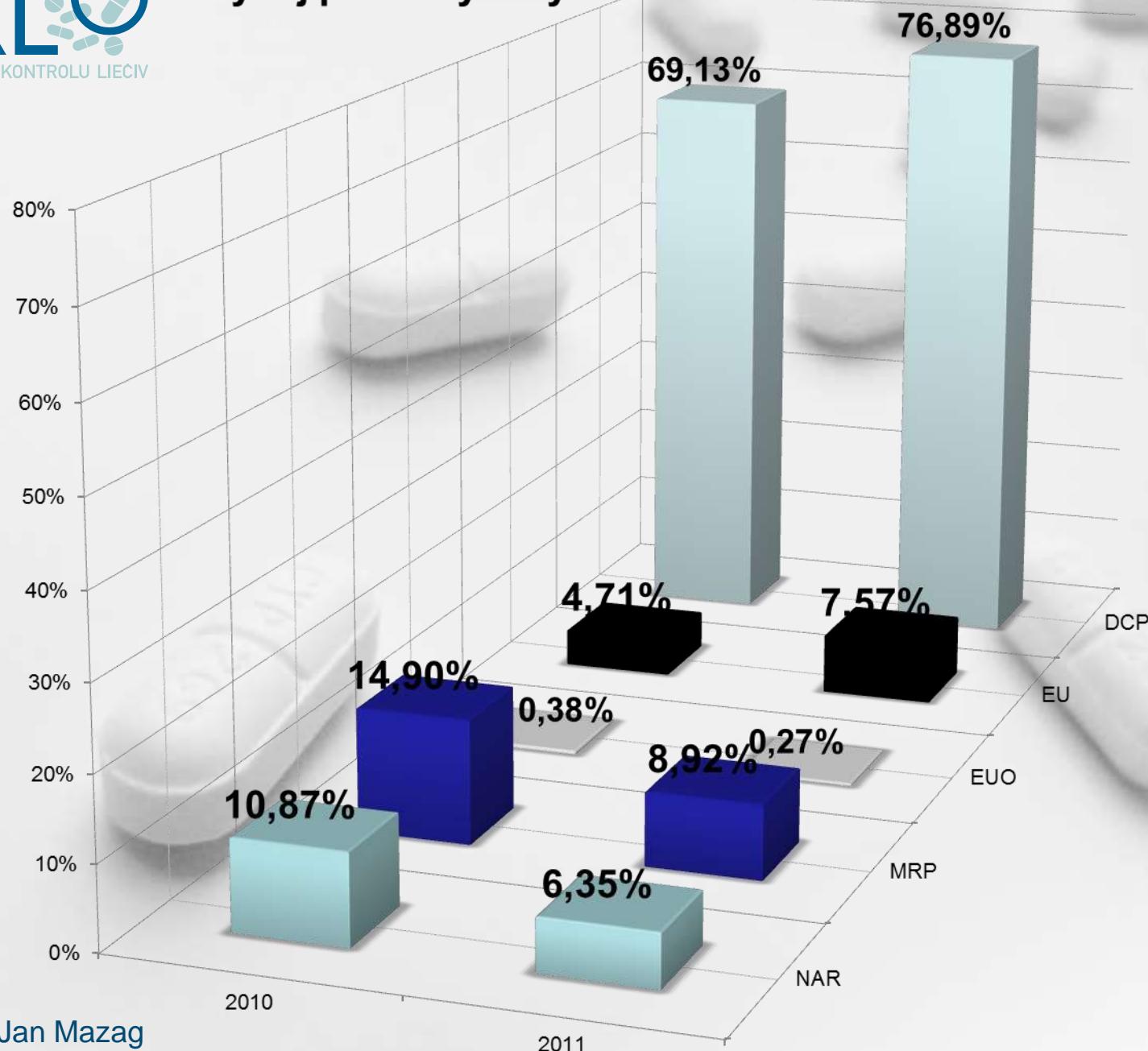
**Počet registrovaných liekov podľa ATC skupín;  
obdobie: 2009 - 2011**



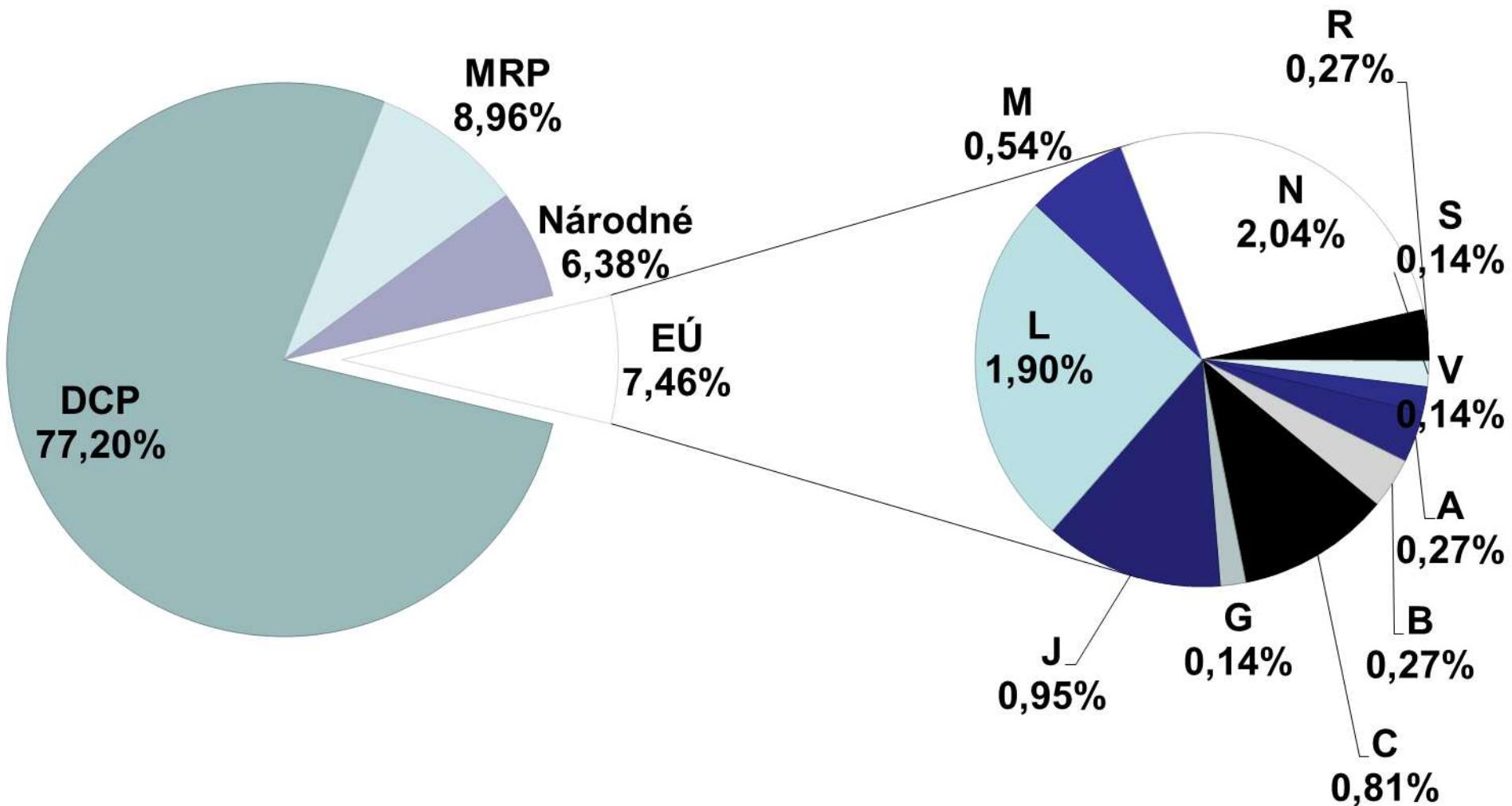


## Pomer TOP15 účinných látok liekov zaregistrovaných v roku 2011

## Vývoj počtu vydaných rozhodnutí medzi rokmi 2010 a 2011



## Vydané rozhodnutia 2011 podľa typu registrácie, detailizácia EÚ registrácií podľa ATC



## Nové indikácie registrované centralizovaným postupom

**Tyverb (lapatinib):** treatment of patients with breast cancer whose tumours overexpress HER2 (ErbB2), in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic disease, not currently intended for chemotherapy

**Tarceva (erlotinib):** maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with stable disease after four cycles of standard platinum-based first-line chemotherapy

## Nové indikácie registrované centralizovaným postupom (2)

**Orencia (abatacept):** treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in patients who responded inadequately to previous therapy with one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs including methotrexate or a TNF alfa inhibitor T cell inhibitor

**Taxotere and Docetaxel Winthrop (docetaxel):** adjuvant treatment, in combination with doxorubicin and cyclophosphamide, of patients with operable node-negative breast cancer eligible to receive chemotherapy according to internationally established criteria for primary therapy of early breast cancer

**Byetta (exenatide):** treatment of type 2 diabetes mellitus in combination with thiazolidinedione (with or without metformin) incretin mimetic GLP-1

## Nové indikácie registrované centralizovaným postupom (3)

**Mabthera (rituximab)** ma: treatment of follicular lymphoma patients responding to induction therapy; and a second change in indication regarding improvement in physical function and reduction in the rate of joint damage when given in combination with methotrexate

**Tasigna (nilotinib)** tki: treatment of adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in the chronic phase

**Lucentis (ranibizumab)** ma: treatment of visual impairment due to diabetic macular oedema

**Sprycel (dasatinib)** tki: treatment of adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in the chronic phase

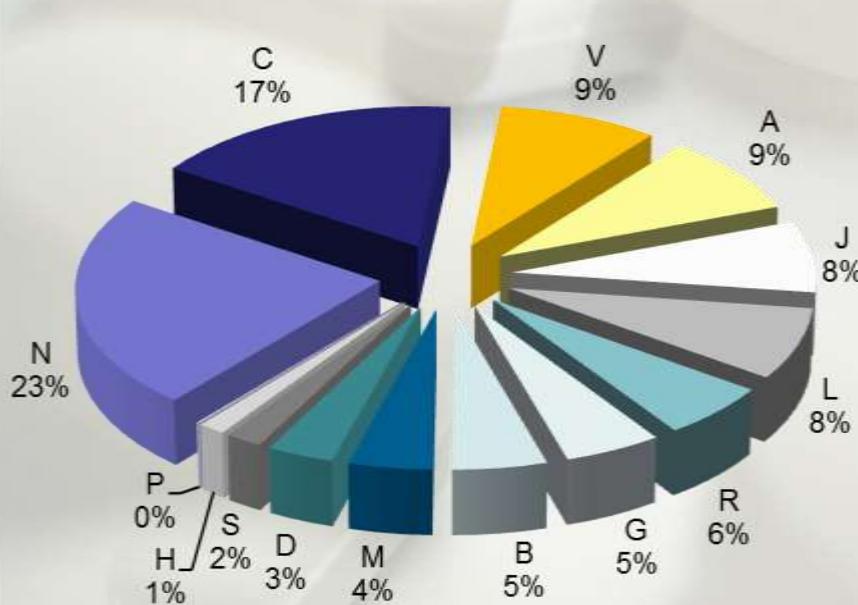
## Nové indikácie registrované centralizovaným postupom (4)

**Sutent (sunitinib) tki:** treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours with disease progression in adults

**Plavix, Iscover and Clopidogrel Winthrop (clopidogrel) tienoprín antiplatelet agent:** prevention of atherothrombotic and thromboembolic events, including stroke, in adult patients with atrial fibrillation who have at least one risk factor for vascular events and who cannot take vitamin K antagonist therapy

**Simponi (golimumab) ma:** adult patients with severe, active and progressive rheumatoid arthritis (RA) not previously treated with methotrexate; and reduction in the rate of progression of joint damage in all RA populations

Počet registrovaných liekov podľa ATC skupín vyjadrený v %;  
obdobie: rok 2011



| ATC skupiny |  |
|-------------|--|
| A           | Tráviaci trakt a metabolismus                            |
| B           | Krv a krvotvorné orgány                                  |
| C           | Kardiovaskulárny systém                                  |
| D           | Dermatologické   |
| G           | Urogenitálny systém a pohlavné hormóny                   |
| H           | Systémové hormonálne prípravky okrem pohlavných hormónov |
| I           | Antiinfektívka na systémové použitie                     |
| L           | Antineoplastiká a imunomodulátory                        |
| M           | Muskuloskeletálne systém                                 |
| N           | Nervový systém   |
| P           | Antiparazitiká   |
| R           | Respiračný systém  |
| S           | Zmyslové orgány  |
| V           | Rôzne  |

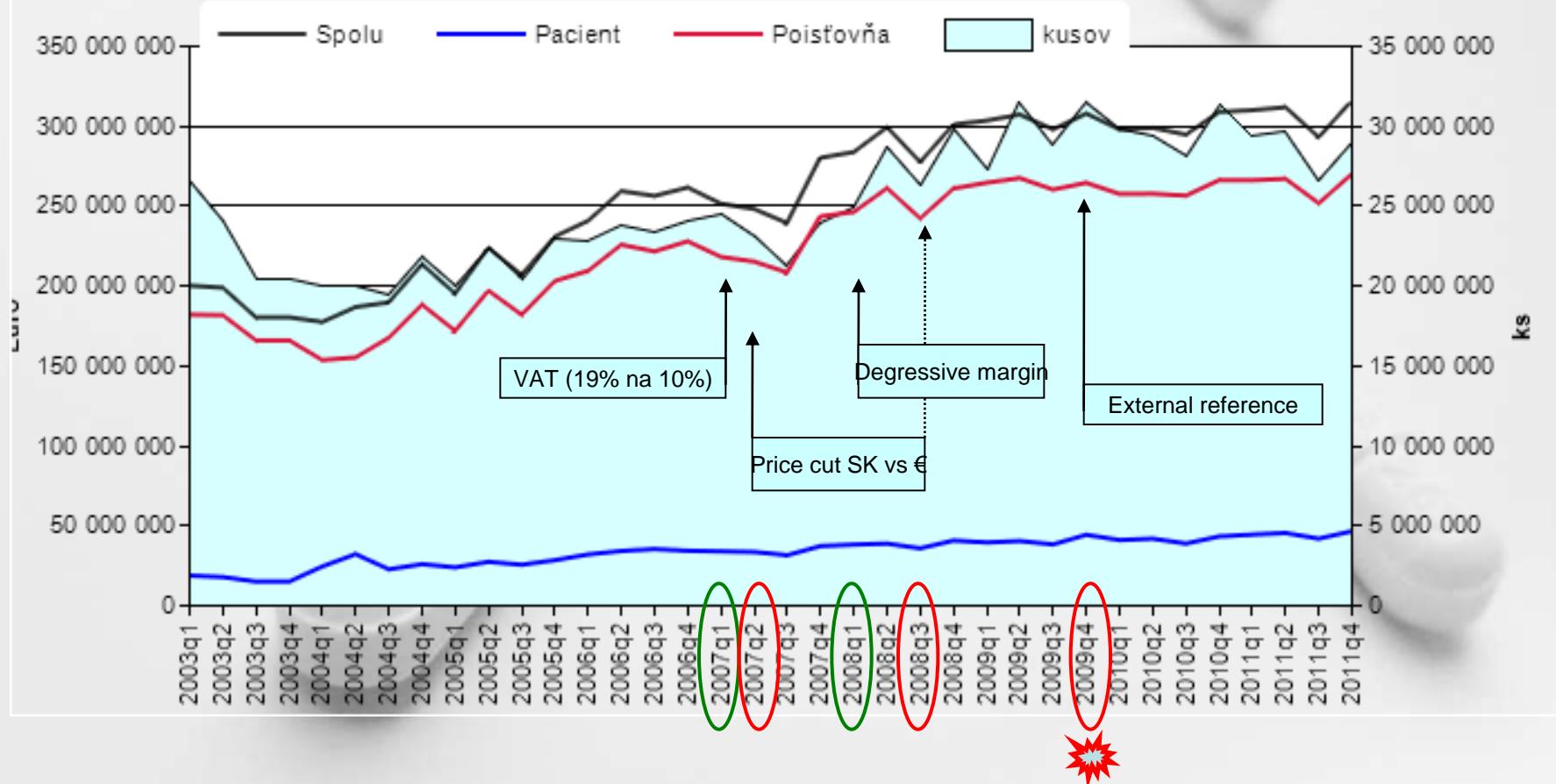
## Tabuľka: Liečivá, v ktorých vystupuje SR ako RMS

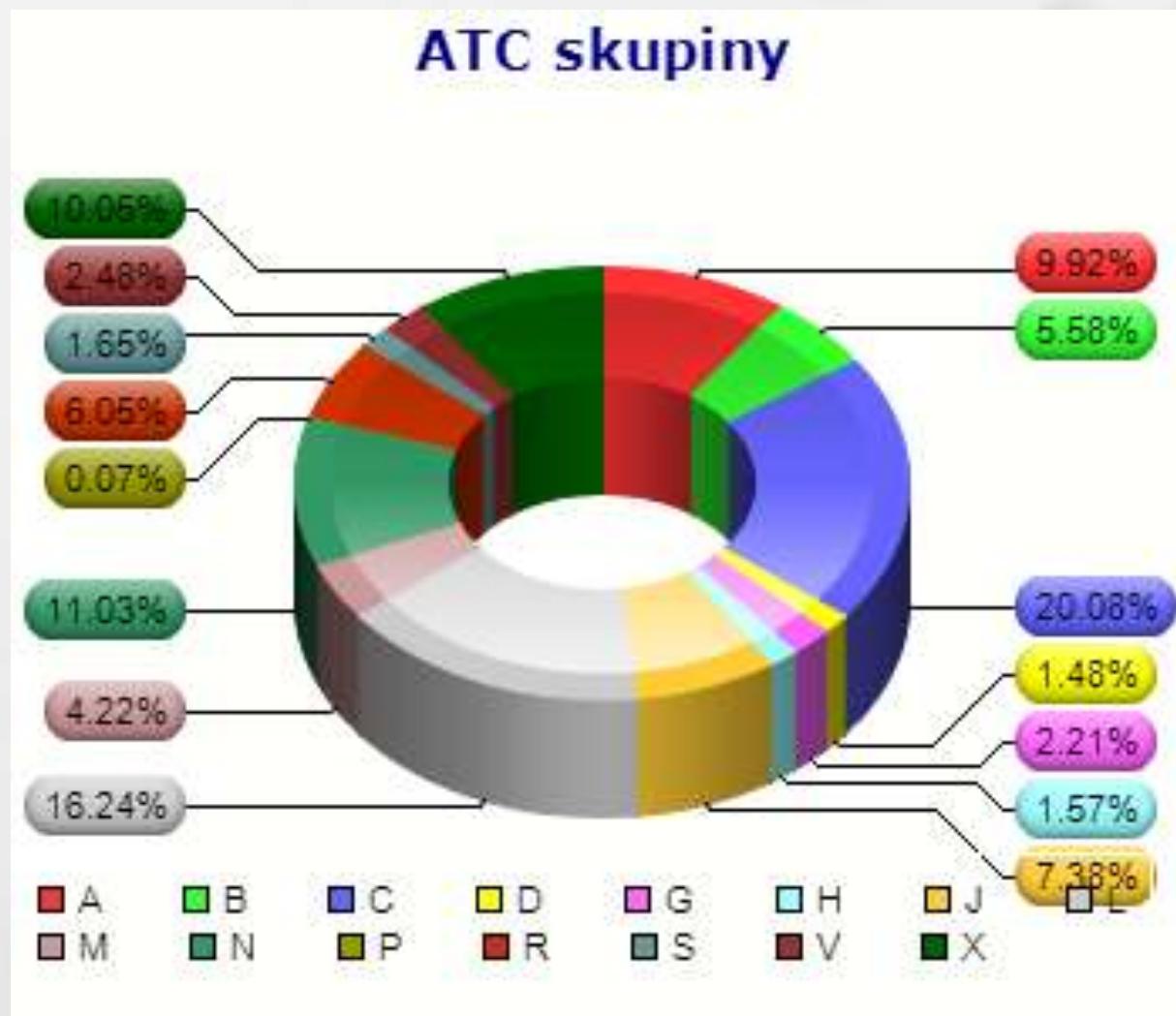
| Liečivá                | Počet liekov |
|------------------------|--------------|
| ambroxol               | 1            |
| aktívne uhlie          | 1            |
| atomoxetín             | 7            |
| atorvastatín           | 4            |
| bisoprolol             | 2            |
| entakapón              | 2            |
| FDG (18F)              | 1            |
| glimepirid             | 5            |
| jodid draselný         | 1            |
| kvetiapín              | 13           |
| lacidipín              | 3            |
| latanoprost            | 1            |
| metformín+glibenklamid | 2            |
| metylprednizolón       | 2            |
| mirtazapín             | 3            |
| rivastigmín            | 14           |
| ropinirol              | 18           |
| rosuvastatín           | 7            |
| sildenafil             | 12           |
| solifenacín            | 4            |
| sumatriptan            | 2            |
| terbinaffín            | 1            |
| tiaprid                | 1            |
| valsartan              | 12           |
| ziprasidón             | 4            |
| <b>Spolu</b>           | <b>123</b>   |

## Tabuľka: Zameranie klinického skúšania

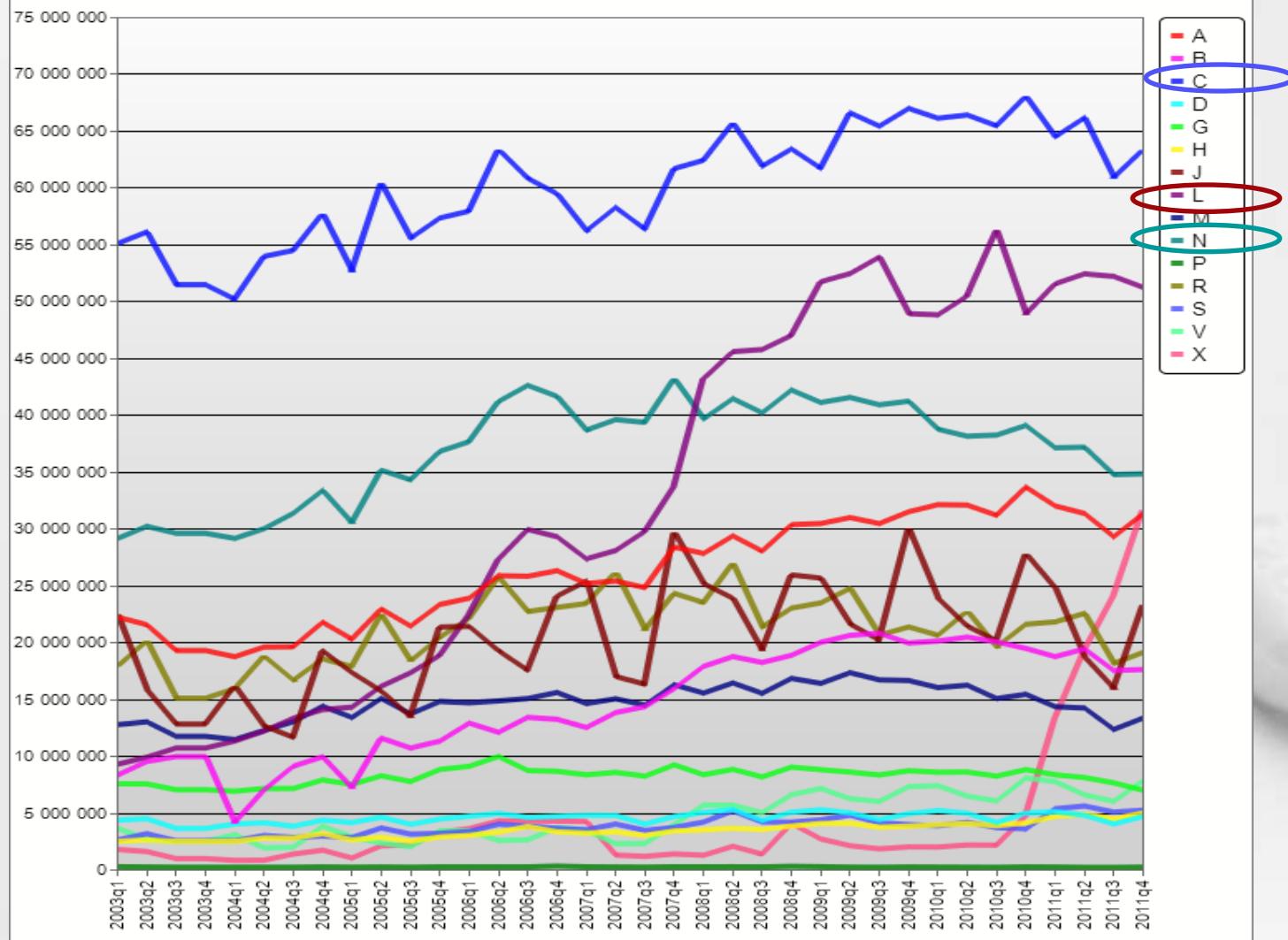
| ochorenia                                | Počet     |
|--|-----------|
| <b>Nádory</b>                            | <b>23</b> |
| <b>Diabetes mellitus</b>                 | <b>21</b> |
| <b>Reumatické ochorenia</b>              | <b>12</b> |
| <b>Astma bronchiálna</b>                 | <b>9</b>  |
| <b>Depresia</b>                          | <b>9</b>  |
| <b>Chronická obstrukčná choroba pľúc</b> | <b>8</b>  |
| <br>                                     |           |
| <b>Schizofrénia</b>                      | <b>8</b>  |
| <b>Neterapeutické klinické skúšanie</b>  | <b>6</b>  |
| <br>                                     |           |
| <b>Psoriáza</b>                          | <b>4</b>  |
| <b>Skleróza multiplex</b>                | <b>3</b>  |
| <b>Alzheimerova choroba</b>              | <b>2</b>  |

### Vývoj spotreby liekov pre ATC

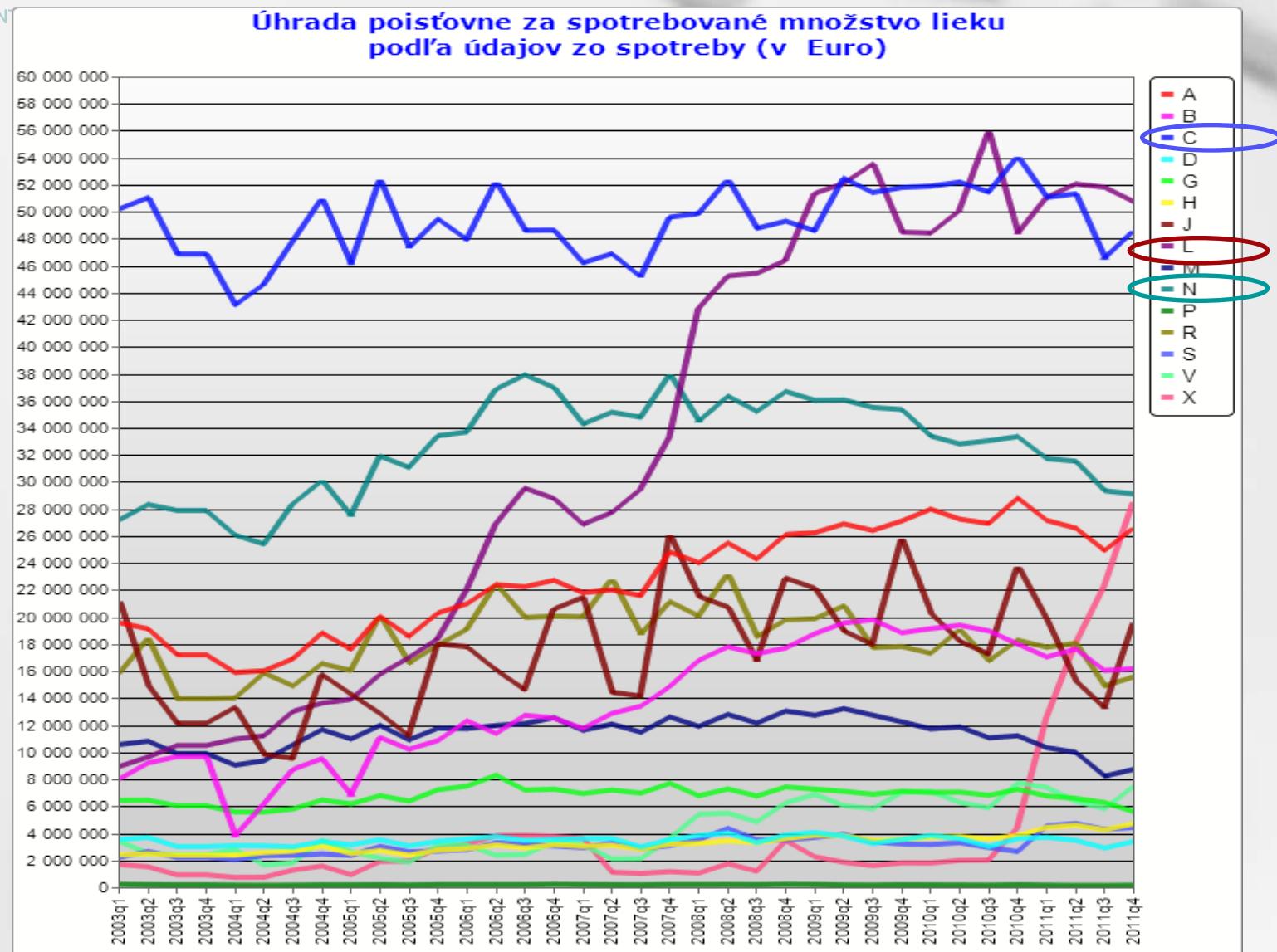


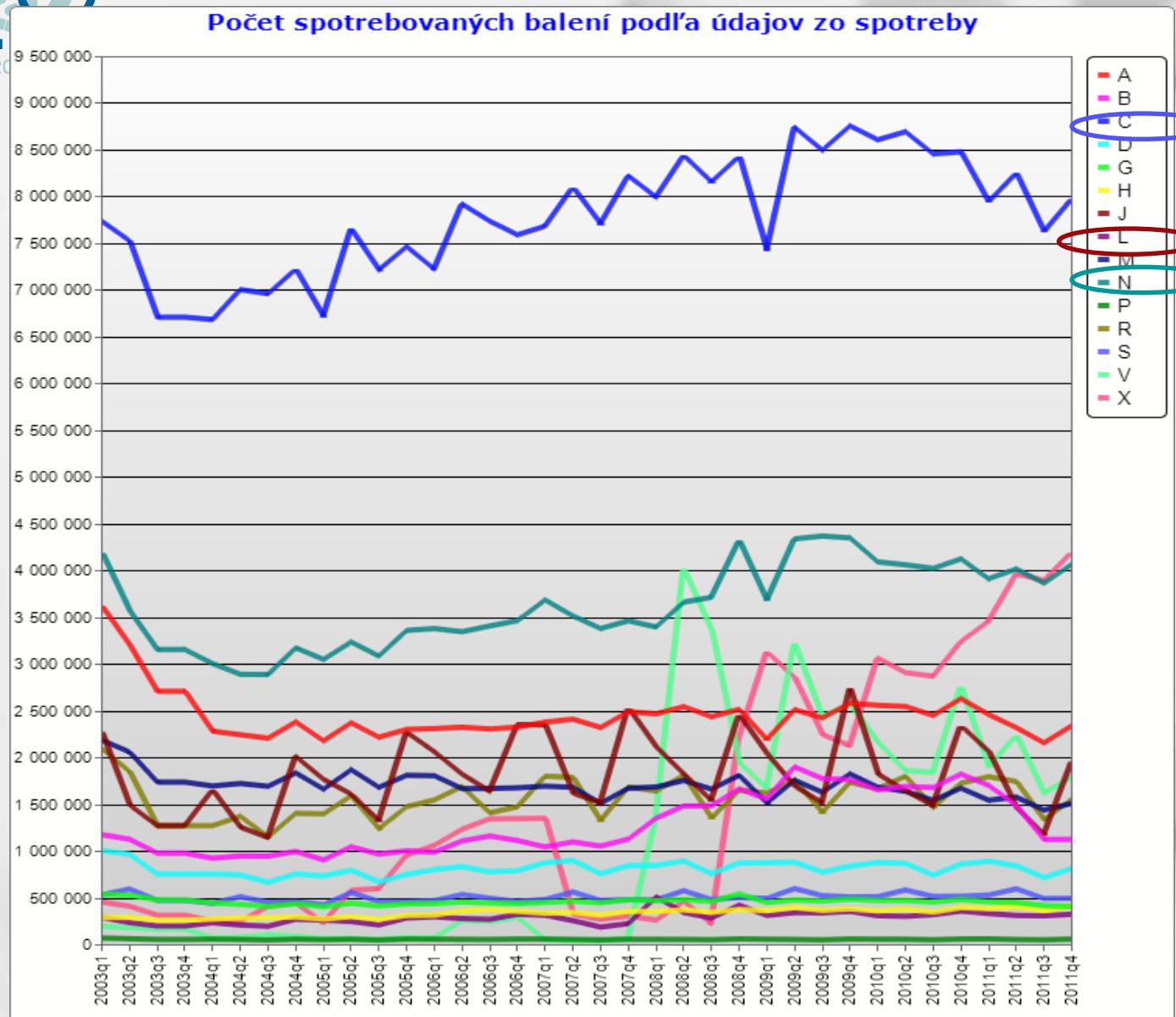


**Konečná hodnota spotreby za použité množstvo lieku podľa údajov zo spotreby  
(v Euro - použitý fixný kurz)**

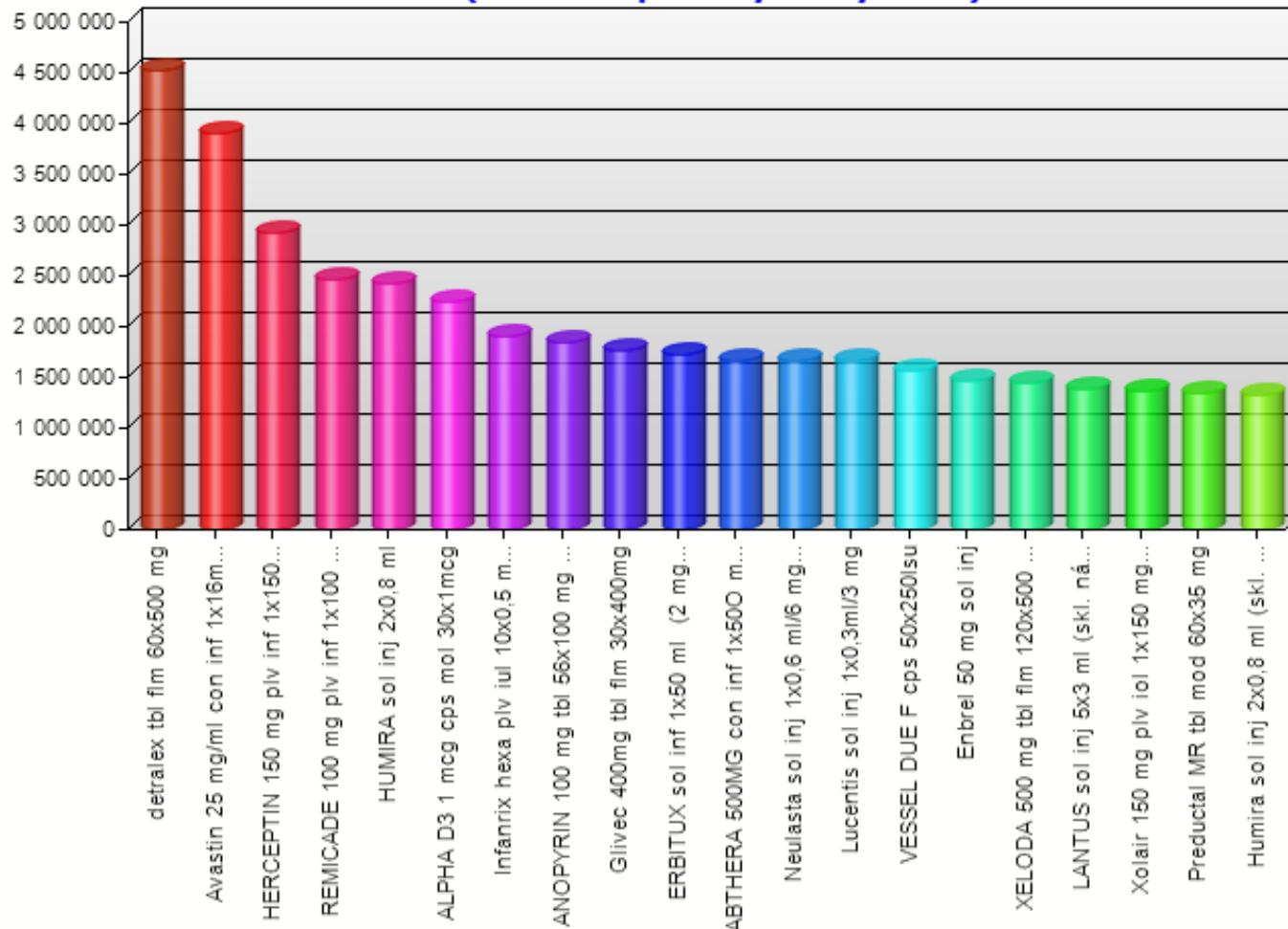


### Úhrada poistovne za spotrebované množstvo lieku podľa údajov zo spotreby (v Euro)

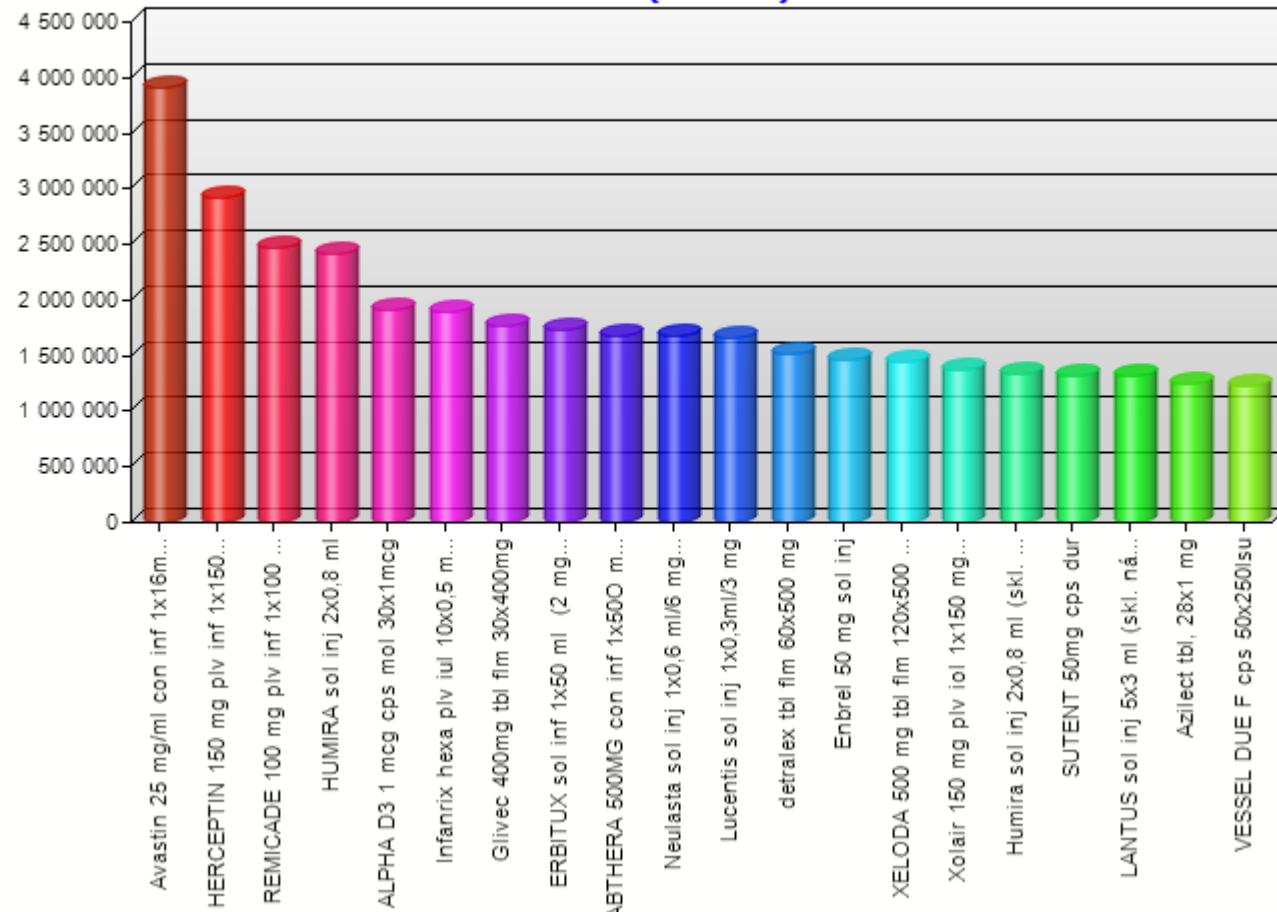




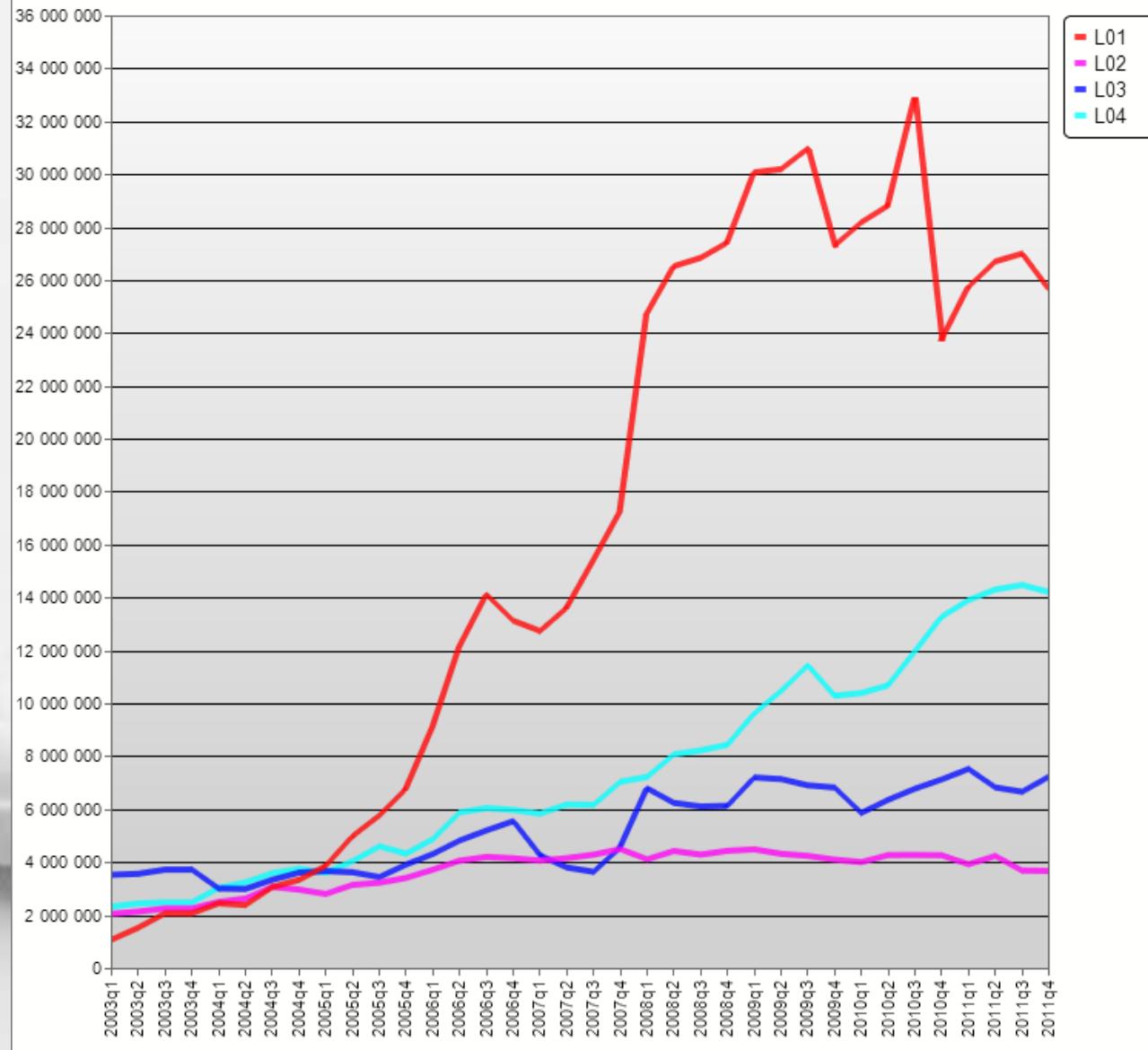
**Top lieky podľa hodnoty konečnej spotreby za použité množstvo lieku.  
ATC: (v Euro - použitý fixný kurz)**



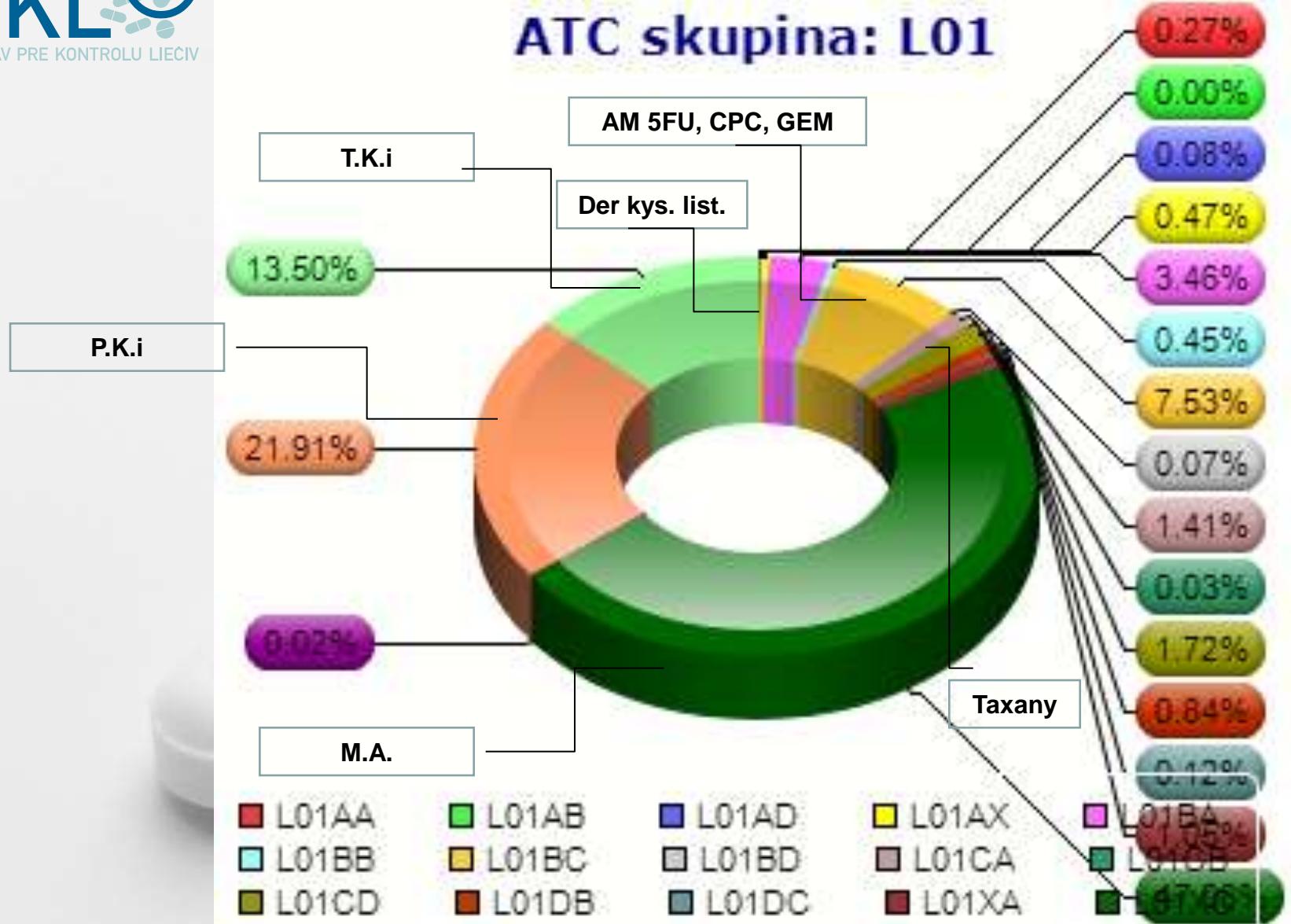
**Top lieky podľa hodnoty úhrady poistovne za spotrebované množstvo lieku  
ATC: (v Euro)**



**ATC skupina: L**  
**Úhrada poistovne za spotrebované množstvo lieku podľa údajov zo spotreby**  
**(v Euro)**



## ATC skupina: L01



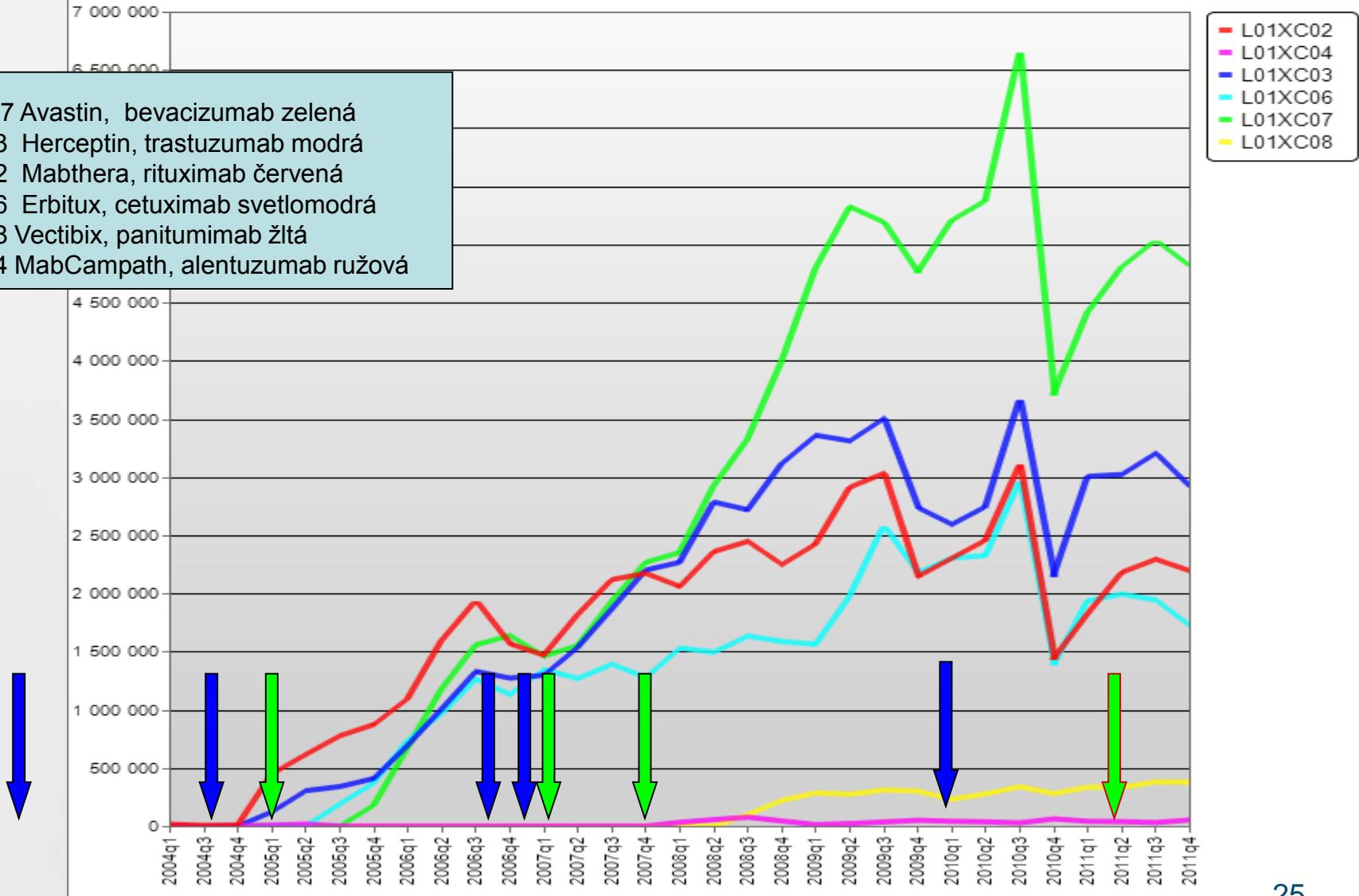
## Obdobie 4 štvrt'rok 2011 – štruktúra ATC L01XC monoclonal antibodies

| Rank | ATC            | Spolu     | %      | Poistovňa | Pacient | Kusov      |
|------|----------------|-----------|--------|-----------|---------|------------|
| 1    | <b>L01XC07</b> | 4 814 292 | 39,86% | 4 814 292 | 0       | 6 019      |
| 2    | <b>L01XC03</b> | 2 918 518 | 24,16% | 2 918 518 | 0       | 4 945      |
| 3    | <b>L01XC02</b> | 2 193 775 | 18,16% | 2 193 775 | 0       | 2 753      |
| 4    | <b>L01XC06</b> | 1 722 929 | 14,26% | 1 722 929 | 0       | 9 327      |
| 5    | <b>L01XC08</b> | 376 791   | 3,12%  | 376 791   | 0       | <b>685</b> |
| 6    | <b>L01XC04</b> | 52 434    | 0,43%  | 52 434    | 0       | <b>59</b>  |

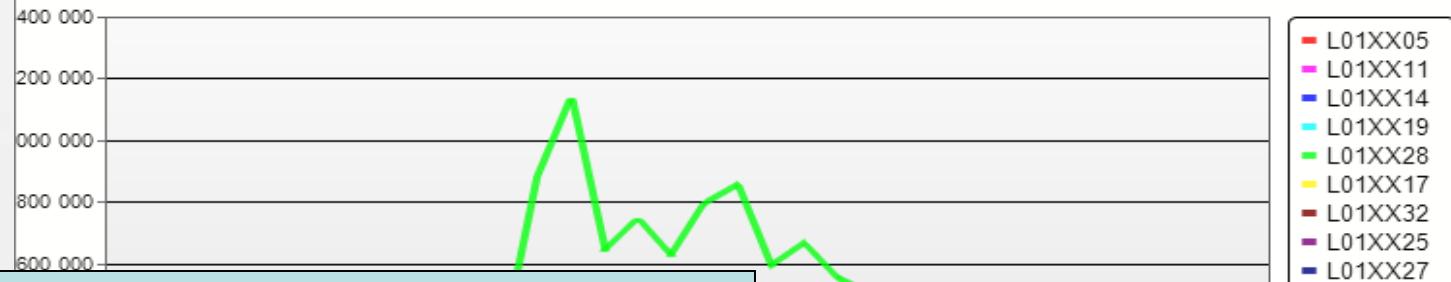
L01XC 07 Avastin, bevacizumab  
 L01XC03 Herceptin, trastuzumab  
 L01XC02 Mabthera, rituximab  
 L01XC06 Erbitux , cetuximab  
 L01XC08 Vectibix, panitumumab  
 L01XC04 MabCampath, alemtuzumab

**ATC skupina: L01XC**  
**Úhrada poistovne za spotrebované množstvo lieku podľa údajov zo spotreby**  
(v Euro)

L01XC 07 Avastin, bevacizumab zelená  
L01XC03 Herceptin, trastuzumab modrá  
L01XC02 Mabthera, rituximab červená  
L01XC06 Erbitux, cetuximab svetlomodrá  
L01XC08 Vectibix, panitumimab žltá  
L01XC04 MabCampath, alemtuzumab ružová



**ATC skupina: L01XX**  
**Úhrada poistovne za spotrebované množstvo lieku podľa údajov zo spotreby**  
**(v Euro)**



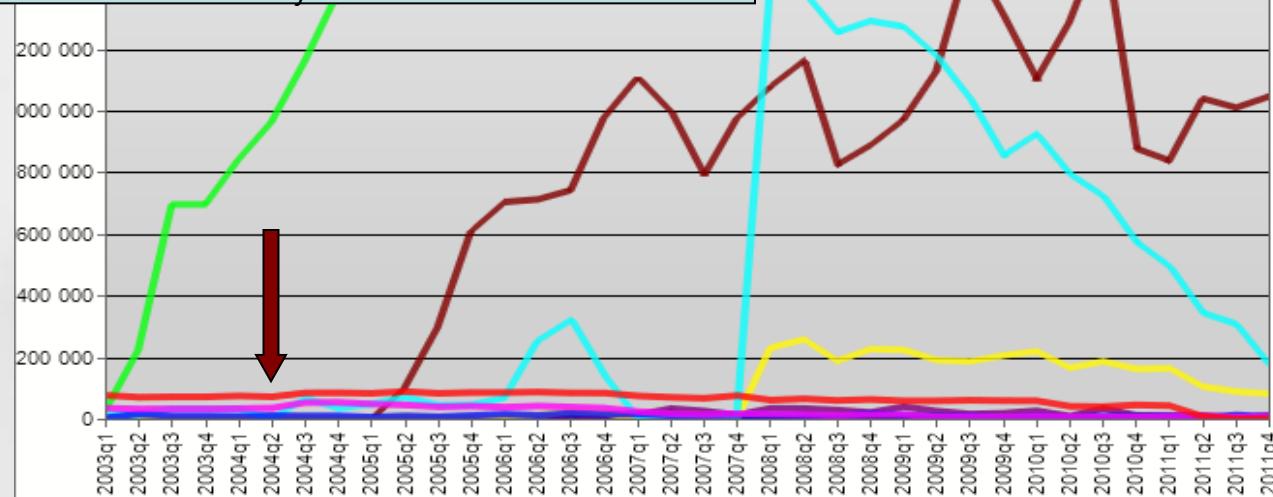
L01XX19 irinotekan **CAMPTO** svetlomodrá inhibitor DNA topoizimerázy,

CC s 5FU + FA (Mayo), mono 2.línia, s Erbituxom 2 línia,  
 5FU+FU+Bevacizumab v 1.líniu)

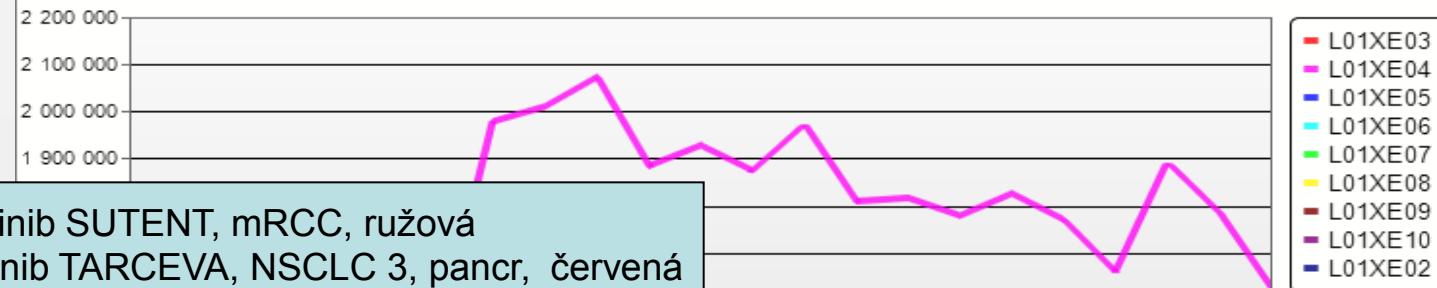
L01XX25 bexaroten TARGRETIN p.o.

L01XX32 **bortezomid VELCADE** parent hnedá selektívny reverzibilný inhibítorm proteasomového holoenzýmu kontroluje proteínovú degradáciu a životnosť bunky Multiple myeloma

L01XX28 imatinib **GLIVEC** zelená Tyrozin kináz inhibítorm CML



**ATC skupina: L01XE**  
**Úhrada poistovne za spotrebované množstvo lieku podľa údajov zo spotreby**  
(v Euro)



L01XE04 sunitinib SUTENT, mRCC, ružová

L01XE03 erlotinib TARCEVA, NSCLC 3, pancr, červená

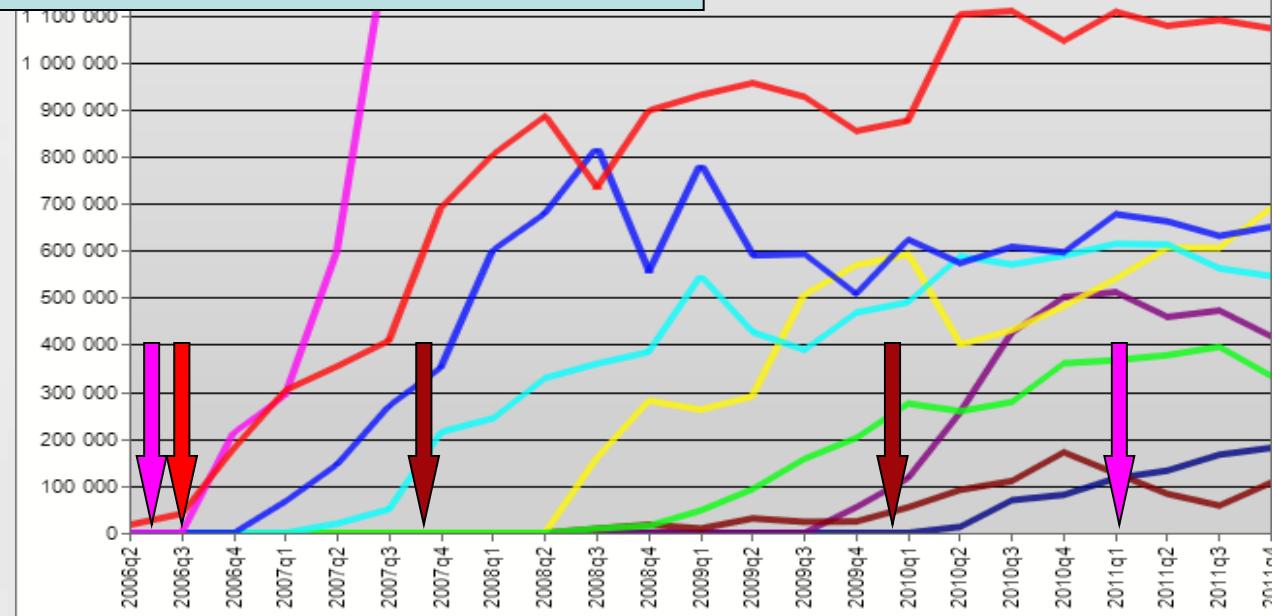
L01XE05 sorafenib NEXAVAR, hepatoc a mRCC, modrá

L01XE06 dasatinib SPRYCEL,CML po imat, svetlomodrá

L01XE08 nilotinib TASIGNA, CML po imat, žltá

L01XE07 lapatinib TYVERB, mBC last, zelená

L01XE09 temsirolimus TORISEL, mRCC, MCL,hnedá



# COLORECTAL CARCINOM

| Active substance                                       | Indication and date of registration   | Efficacy   |
|--|---|--|
| <b>capecitabin</b><br><b>L01XE01</b><br><b>L01BC06</b> | -- first-line monotherapy of patients with metastatic <u>colorectal cancer</u> → registered from <u>02/2001</u><br>-- adjuvant treatment of patients following surgery of stage III colon cancer → type II var <u>03/2005</u><br>-- treatment of metastatic colorectal cancer → type II var. <u>01/2008</u><br>-- first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinumbased regimen → type II var. <u>03/2007</u><br>-- the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of cytotoxic chemotherapy (in combination with docetaxel).<br>-- as monotherapy for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of taxanes and an anthracycline containing chemotherapy regimen or for whom further anthracycline therapy is not indicated. → Type II var. <u>03/2002</u> | <b>Colorectal CA</b> – 376 000 new cases each year in Europe – 5% of EU population is affected during his life spam<br><br>Previous therapy – 5-fluorouracil, alone or in comb. with leucovorin<br><br>Capecitabine non-inferiority proven<br>1. (PFS 241 days, OS-577days) vs 5 FU/leucovorin PFS-259 days, OS-549days)<br>2. ORR 25% capecitabine vs 16% MAYO)<br>3. QoL some tendency, no impressive<br>4. No cross comparison mon and others |
| <b>Xeloda</b><br>Pro-drug 5-FU<br>Orally admin.        |   |  |
| <b>CVS</b><br>preclinical<br>better than<br>5-FU       |   | <b>Breast CA</b> – 300 000 new cases each year<br>1st line therapy – anthracyclines, then taxanes, then trastuzumab<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Med surv 442 vs 352 days docetaxel</li> <li>• ORR 41% vs 30% in docetaxel</li> <li>• PFS 186 vs 128 taxanes</li> <li>• Med surv 163 a PFS 384 vs 93 in mono, 23% ORR, QoL higher 28</li> </ul>   |

| Active substance  | Indication and date of registration  | Efficacy   |
|---|--|--|
| <b>cetuximab</b><br><b>L01XC06</b><br><b>ma</b><br><b>Erbitux</b> | <p>→ registered from <b>06/2004</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-- treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, KRAS <b>wild-type metastatic colorectal cancer (KRAS added 07/2008)</b></li> <li>• in <u>combination</u> with chemotherapy,</li> <li>• as a <u>single agent</u> in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to irinotecan</li> <li>-- treatment of patients with <b>squamous cell cancer of the head and neck</b></li> <li>• in combination with radiation therapy for locally advanced disease, → type II var. <b>03/2006</b></li> <li>• in combination with platinum-based chemotherapy for recurrent and/or metastatic disease → type II var. <b>11/2008</b></li> </ul> | <p><b>Metastatic colorectal CA – 950 000 new cases per year</b></p> <p>Backbone therapy: 5-FU/leucovorin (LV) (including new variants), oxaliplatin and irinotecan</p> <p>OPUS study, other data coming in later,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-- patients lived for longer without their disease getting worse when they received cetuximab in addition to chemotherapy</li> </ul> <p>9.9 months vs. 8.7 months (irinotekan);<br/>7.7 months vs. 7.2 months (oxaliplatin)</p> <p><b>Sqamous cell CA</b></p> <p>Mainstream therapy – radiotherapy, 5-FU, platinum analogues</p> <p>OS: 29.3 months (RT) vs. 49 months (RT+cetuximab)</p> <p>PFS: 12,4 months (RT) vs. 17,1 months (RT+cetuximab)</p> |

## COLORECTAL CARCINOM

| Active substance                                     | Indication and date of registration   | Efficacy  |
|--|---|---|
| <b>Panitumumab L01XC08 ma</b><br><br><b>Vectibix</b> | <u>monotherapy</u> for the treatment of patients with EGFR expressing <u>metastatic colorectal carcinoma with non-mutated</u> (wild-type) <u>KRAS</u> <u>after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens</u><br><u>→ registered 12/2007</u><br><br><u>Combination therapy in mCRC with FOLFOX and FOLFIRI 2011/03 as in cetuximab and bevacizumab</u> | <p><b>Colorectal CA</b> – 700 000 new cases each year in the world – 5% of EU population is affected during his life spam</p> <p>State of art therapies: irinotekan or oxaliplatin in comb. 5-FU/leucovorin (schema Mayo clinic)</p> <p>OS: 6,3 mo (best supportive care + panitumumab) vs. 6 mo (best supportive care)<br/>         PFS: 8 weeks (best supportive care + panitumumab) vs. 7,3 weeks (best supportive care)</p> <p>Evaluated – in March 2011 negative, still process ongoing, inconsistency in data, size-specific, HR differences compared to cet,</p> |

### bevacizumab L01XC07 ma

#### Avastin

-- in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy -- for treatment of patients with **metastatic carcinoma of the colon or rectum** → **reg. 01/2005**

-- in combination with paclitaxel or docetaxel -- for first-line treatment of patients with **metastatic breast cancer** → Type II var. **03/2007**

-- in addition to platinum-based chemotherapy -- for first-line treatment of patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent **non-small cell lung cancer** other than predominantly squamous cell histology → type II var **08/2007**

-- in combination with interferon alfa-2a -- for first line treatment of patients with advanced and/or metastatic **renal cell cancer** → type II var **12/2007**

-- indication „in combination with docetaxel for treatment of metastatic breast cancer“ deleted → 04/2011

-- first-line treatment in combination with capecitabine of patients with metastatic breast cancer in whom treatment with other chemotherapy options, including taxanes or anthracyclines, is not considered appropriate → 04/2011

**Colorectal CA** – 334 000 new cases each year in Europe – 5% of EU population is affected during his life spam

PFS: 6,24 mo (placebo) vs. 10,55 mo (bev.)  
OS: 15,6 mo (placebo) vs. 20,3 mo (bev.)

#### Breast CA –

PFS: 8,2 mo (placebo) vs. 10,1 mo (bev.)  
OS: 89 mo (pl) vs. 92 mo (bev.)

**Lung CA** – 1 mil. of new cases each year

Standard therapy: platinum-based

PFS: 5,4 mo (placebo) vs. 10,2 mo (bev.)  
OS: 10,3 (pl) vs. 12,3 mo (bev.)

**Renal CA** – 2% from all solid tumors

Incidence in EU – 11,04 (male) and 5,04 (female) per 100000

Standard treatment: IFN-alpha with vinblastine

PFS: 5,4 mo (placebo) vs. 10,2 mo (bev.)  
OS: 19,8 (pl) vs. N/A mo (bev.)

-- only a non-significant improvement of PFS

-- potential detrimental effect on OS cannot be ruled out

-- study with 1237 patients, PFS main endpoint

| Active substance                 | Indication and date of registration   | Efficacy   |
|----------------------------------|---|--|
| Sunitinib<br>(Sutent)            | <p>→ registered from <b>07/2006</b></p> <p>-- treatment of unresectable and/or metastatic <b>malignant gastrointestinal stromal tumour (GIST)</b> after failure of imatinib mesilate treatment due to resistance or intolerance.</p> <p>-- treatment of advanced/metastatic <b>renal cell carcinoma (MRCC)</b> → Conditional approval changed into normal in <b>01/2007</b></p> <p>-- treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated <b>pancreatic neuroendocrine tumours</b> with disease progression → <b>01/2011</b></p> | <p><b>GIST:</b> 1% of all GI tumors (incidence 7-15 cases per million)</p> <p>-- treatment: surgery, imatinib mesylate</p> <p>PFS: 24,6 weeks (sun) vs. 6,4 weeks (placebo)</p> <p><b>Renal cell CA:</b> Incidence in EU – 11,04 (male) and 5,04 (female) per 100000</p> <p>Therapy – IFN-alpha, IL-2</p> <p>PFS: 47,3 weeks (sun) vs. 22 weeks (IFN-a)</p> <p><b>Pancreatic NE tumors:</b> Incidence in USA – 0,38 (male) and 0,27 (female) per 100 000</p> <p>Therapy – streptozocin, F-uracil, doxorubicin</p> <p>PFS: 11,4 mo (sun) vs. 5,5 mo (placebo)</p> |
| Sorafenib<br>(Nexavar)<br>ORPHAN | <p>→ registered from <b>07/2006</b> for following indication:</p> <p>-- treatment of patients with advanced renal cell carcinoma who have failed prior interferon-alpha or interleukin-2 based therapy or are considered unsuitable for such therapy</p> <p>-- treatment of hepatocellular carcinoma → type II var. <b>10/2007</b></p>  | <p><b>Renal cell CA:</b> 2% of all adult malignant tumors</p> <p>Therapy – IFN-alpha, IL-2</p> <p>PFS: 84 days (pl) vs. 167 days (sor.)</p> <p>OS: 15,9 months (pl) vs. 19,3 months (sor.)</p> <p><b>Hepatocellucar CA:</b> 560 000 new cases/year</p> <p>Therapy: surgery, doxorubicine (not licensed, but used)</p> <p>OS: 34,4 weeks (pl) vs. 46,3 weeks (sor.)</p> <p>TTP: 12,3 weeks (pl) vs. 24,0 weeks (sor.)</p>   |

## RENAL CELL CA

| Active substance                    | Indication and date of registration   | Efficacy  |
|-------------------------------------|---|---|
| Temsirolimus<br>(Torisel)<br>ORPHAN | -- first-line treatment of patients with advanced <b>renal cell carcinoma</b> who have at least three of six prognostic risk factors → registered from <b><u>11/2007</u></b><br>-- treatment of adult patients with relapsed and/or refractory <b>mantle cell lymphoma (MCL)</b> → type II var. <b><u>10/2009</u></b> | <b>Renal cell CA:</b> 2% of all adult malignant tumors<br>Therapy – IFN-alpha, IL-2<br>PFS: 5,6 months (torisel) vs. 3,2 months (IFN-a)<br>OS: 10,9 months (torisel) vs. 7,3 months (IFN-a)<br><b>MCL:</b> 8% of all lymphoma diagnosis<br>Therapy – alkylating agent, anthracycline, vinca alkaloids, antimetabolites-no single-agent treatment available<br>PFS: 4,8 months (torisel) vs. 1,9 months (other ther.)<br>OS: 12,8 months (torisel) vs. 10,3 months (other ther.) |
| Everolimus<br>(Afinitor)<br>ORPHAN  | -- treatment of patients with advanced <b>renal cell carcinoma</b> , whose disease has progressed on or after treatment with VEGF-targeted therapy → registered <b><u>08/2009</u></b>   | <b>Renal cell CA:</b> more than 208 000 cases/ year worldwide<br>Therapy – IFN-alpha, IL-2<br>PFS: 4,90 months (everolimus) vs. 1,87 months (placebo)   |

|  | Indication   | Basis_efficacy   | Efficacy_long  |
|--|--|--|--|
| <b>Afinitor<br/>(everolimus<br/>L01XE10)<br/>PKi</b>                     | RCC 2nd line<br>after TKI<br>(from August, 3,<br>2009)               | Ph3, RCT placebo-<br>controlled (n=416) all<br>risks<br>Cross-over 80%               | <b>PFS</b> 4.9 vs 1.9 months<br>HR 0.33 (0.25-0.43) P>0.001<br><b>OS</b> 14.8 vs 14.4 m  |
| <b>Torisel<br/>(temsirolimus<br/>L01XE09)<br/>PKi</b>                    | RCC 1st line<br>(from<br>November,<br>19, 2007)                      | Ph3, RCT, 3arm vs IFN<br>(and IFN/ Torisel)<br>(n=626)<br>Poor risk<br>NO cross-over | <b>OS</b> 10.9 vs 7.3 m<br>HR 0.66 (0.53-0.81) p= 0.008<br><b>PFS</b> 5.5 vs. 3.1 m<br>HR 0.63 ( 0.53 – 0.81) p<0.001  |
| <b>Nexavar<br/>(sorafenib<br/>L01XE05 )<br/>PKi</b>                      | RCC 2nd line<br>( from July, 19,<br>2006)                            | Ph3, RCT placebo-contr.<br>(n=903)<br>cross-over 48%                                 | <b>PFS</b> 5.5 vs 2.8 m<br>HR 0.44 (0.35-0.55) p<0.01<br><b>OS</b> (prior to cross-over) P=0.02<br><b>OS (final)</b> 17.8 vs 15.2 m HR 0,88 (0.74-1.04) p= 0.146 |
| <b>Sutent<br/>(sunitinib<br/>L01XE04)<br/>PKi</b>                        | RCC 2nd line<br>(conditional<br>approval)<br>(from July 19,<br>2006) | 2 Ph2 single arm<br>uncontrolled   | <b>ORR</b> 25 %<br>per independent review  |
| <b>Sutent<br/>(sunitinib<br/>L01XE04 )<br/>PKi</b>                       | RCC 1st line<br>(from January,<br>10, 2007)                          | Ph3 RCT<br>vs IFN (n= 750)<br>Cross-over 33%   | <b>PFS</b> 11 vs 5 m<br>HR 0.42 (0.32-0.54) p<0.001<br><b>OS</b> 26.4 vs 21.8 m<br>HR 0.82 (0.67-1.00)<br>P= 0.051   |
| <b>Avastin<br/>(bevacizumab<br/>L01XC07)<br/>Monoclonal<br/>antibody</b> | RCC 1st line<br>(from<br>December<br>2007)                           | Ph3, RCT<br>Avastin/ IFN vs IFN<br>(n=649)<br>Cross-over: yes                        | <b>PFS</b> 10.2 vs 5.4 m<br>HR 0.63 (0.52-0.75) p<0.001<br><b>OS</b> NR vs 19.8 m<br>HR 0.79 (0.62-1.02) P= 0.067  |

|  | Indication and date of registration   | Efficacy   |
|--|---|--|
| Trastuzumab<br>L01XC03 ma<br><br>Herceptin | <p>-- <u>HER2 positive Metastatic Breast Cancer (MBC)</u></p> <p>a) as monotherapy for the treatment of those patients who have received at least two chemotherapy regimens for their metastatic disease → registered <b><u>05/2000</u></b></p> <p>b) in combination with paclitaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease and for whom an anthracycline is not suitable → registered <b><u>05/2000</u></b></p> <p>c) in combination with docetaxel for the treatment of those patients who have not received chemotherapy for their metastatic disease → type II var. <b><u>06/2004</u></b></p> <p>d) in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal patients with hormone-receptor positive metastatic breast cancer, not previously treated with trastuzumab → type II var. <b><u>4/2007</u></b></p> <p>-- <u>treatment of HER 2 positive early breast cancer (EBC)</u> following surgery, chemotherapy and radiotherapy → type II var. <b><u>5/2006</u></b></p> <p>-- following adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, in combination with paclitaxel or docetaxel or as part of a treatment regimen in combination with docetaxel and carboplatin → type II var. <b><u>4/2011</u></b></p> <p>-- in combination with capecitabine or 5-fluorouracil and cisplatin is indicated for the treatment of patients with <u>HER2 positive metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastro-esophageal junction</u> who have not received prior anti-cancer treatment for their metastatic disease → type II var. <b><u>01/2010</u></b></p> | <p><b>Breast CA:</b></p> <p><u>Monotherapy herceptin</u> -- TTP: 3,2 mo; OS: 16,4 mo</p> <p><u>In comb. with paclitaxel</u>:</p> <p>TTP: 3 mo (pac) vs. 7,1 mo (pac+herc)</p> <p>OS: 17,9 mo (pac) vs. 24,8 mo (pac+herc)</p> <p><u>In comb. with docetaxel</u>:</p> <p>TTP: 6,1 mo (doc) vs. 11,7 mo (doc+herc)</p> <p>OS: 22,74 mo (doc) vs. 31,2 mo (doc+herc)</p> <p><u>In comb. with anastrozole</u>:</p> <p>PFS: 2,4 mo (ana) vs. 4,8 mo (ana+herc)</p> <p>OS: + 4,6 mo in ana+herc. group</p> <p><b>Gastric CA:</b></p> <p>PFS: 5,5 mo (stand. treatm.) vs. 6,7 mo (st. tr.+herc)</p> <p>OS: 11,1 mo (stand. treatm) vs. 13,8 mo (st. tr.+herc)</p> |

|  | Indication and date of registration  | Efficacy   |
|--|--|--|
| lapatinib<br>L01XE07<br>Tyverb                   | <p>Treatment of patients with breast cancer whose tumours overexpress ErbB2 (HER2).</p> <p>-- in combination with capecitabine for the patients with advanced or metastatic disease Patients should have progressive disease following prior therapy which must include anthracyclines and taxanes and therapy with trastuzumab in the metastatic setting → registered <b>06/2008</b></p> <p>-- in combination with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with hormone receptor positive metastatic disease, not currently intended for chemotherapy → type II var. <b>05/2010</b></p> | <p><b>Breast CA:</b> incidence – 350 000 new cases/year in EU</p> <p>Standard therapy: taxanes, anthracyclines, antimetabolites, aromatase inhibitors, antibodies</p> <p><u>Comb. with capecitabine</u></p> <p>TTP: 18,3 weeks (capecitabine) vs. 23,9 w (cap.+lapat.)</p> <p>OS: 65,9 weeks (capecitabine) vs. 74,0 w (cap.+lapat.)</p> <p><u>Comb. with letrozol:</u></p> <p>PFS: 35,4 weeks (lap. + letrozol) vs. 13,0 weeks (letrozol)</p> |
| toremifén<br>L02BA02<br>antiestrogén<br>Fareston | <p>First line hormone treatment of hormone-dependent metastatic breast cancer in postmenopausal patients.</p> <p>Fareston is not recommended for patients with estrogen receptor negative tumours → registered <b>02/1996</b></p>  |  |
| fulvestrant<br>L02BA03<br>Faslodex               | <p>Faslodex is indicated for the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor positive, locally advanced or metastatic breast cancer for disease relapse on or after adjuvant anti-estrogen therapy or disease progression on therapy with an anti-estrogen.→ registered <b>03/2004</b></p>  | <p><b>Breast CA:</b> incidence – 350 000 new cases/year in EU</p> <p>Standard therapy: taxanes, anthracyclines, antimetabolites, aromatase inhibitors, antibodies</p> <p>OS: 27,4 mo (fulvest) vs. 27,6 mo (anastozole)</p> <p>TTP: 166 days (fulvest) vs. 126 days (anastozole)</p>   |

## 1) treatment of

- adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL) integrated with chemotherapy → registered **07/2001**
- adult and paediatric patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome (bcr-abl) positive (Ph+) chronic myeloid leukaemia (CML) for whom bone marrow transplantation is not considered as the first line of treatment → type II var. **12/2002**
- adult and paediatric patients with Ph+ CML in chronic phase after failure of interferon-alpha therapy, or in accelerated phase or blast crisis. → type II var. **12/2002**
- adult patients with relapsed or refractory Ph+ ALL as monotherapy. → type II var. **09/2006**
- adult patients with myelodysplastic/myeloproliferative diseases (MDS/MPD) associated with platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) gene re-arrangements. → type II var. **11/2006**
- adult patients with advanced hypereosinophilic syndrome (HES) and/or chronic eosinophilic leukaemia (CEL) with FIP1L1-PDGFR $\alpha$  rearrangement. → type II var. **11/2006**

## 2) is indicated for

- the treatment of adult patients with Kit (CD 117) positive unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumours (GIST) → type II var. **05/2002**
- the treatment of adult patients with unresectable dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) and adult patients with recurrent and/or metastatic DFSP who are not eligible for surgery → type II var. **09/2006**
- the adjuvant treatment of adult patients who are at significant risk of relapse following resection of Kit (CD117)-positive GIST. Patients who have a low or very low risk of recurrence should not receive adjuvant treatment. → type II var. **04/2009**

**CML:** incidence – 1 case/100 000 people per year

**Standard therapy:** bone marrow transplantation, IFN-alpha, cytosine-arabinose

### Efficacy:

**Indication 1a:** -- 65% of pts. achieved major cytogenetic response

**Indication 1c:** Median survival 8 months with imatinib

**Indication 1d:** Major cytogenetic response rate 90%

**Indication 1e:** Overall survival 65 months since diagnosis

**Indication 1f:** 21 from 65 pts achieved complete molecular remission with a median follow-up of 28 months

**GIST:** Incidence: 0,06 in 10 000 persons in the EU

Standard treatment: surgical, no approved specific drug therapy

### Efficacy

**Indication 2a:**

TTF: 1,2 months (placebo) vs. 6 months (imatinib)

**Indication 2b:** data on OS not sufficient, PFS more than 18 months after imatinib

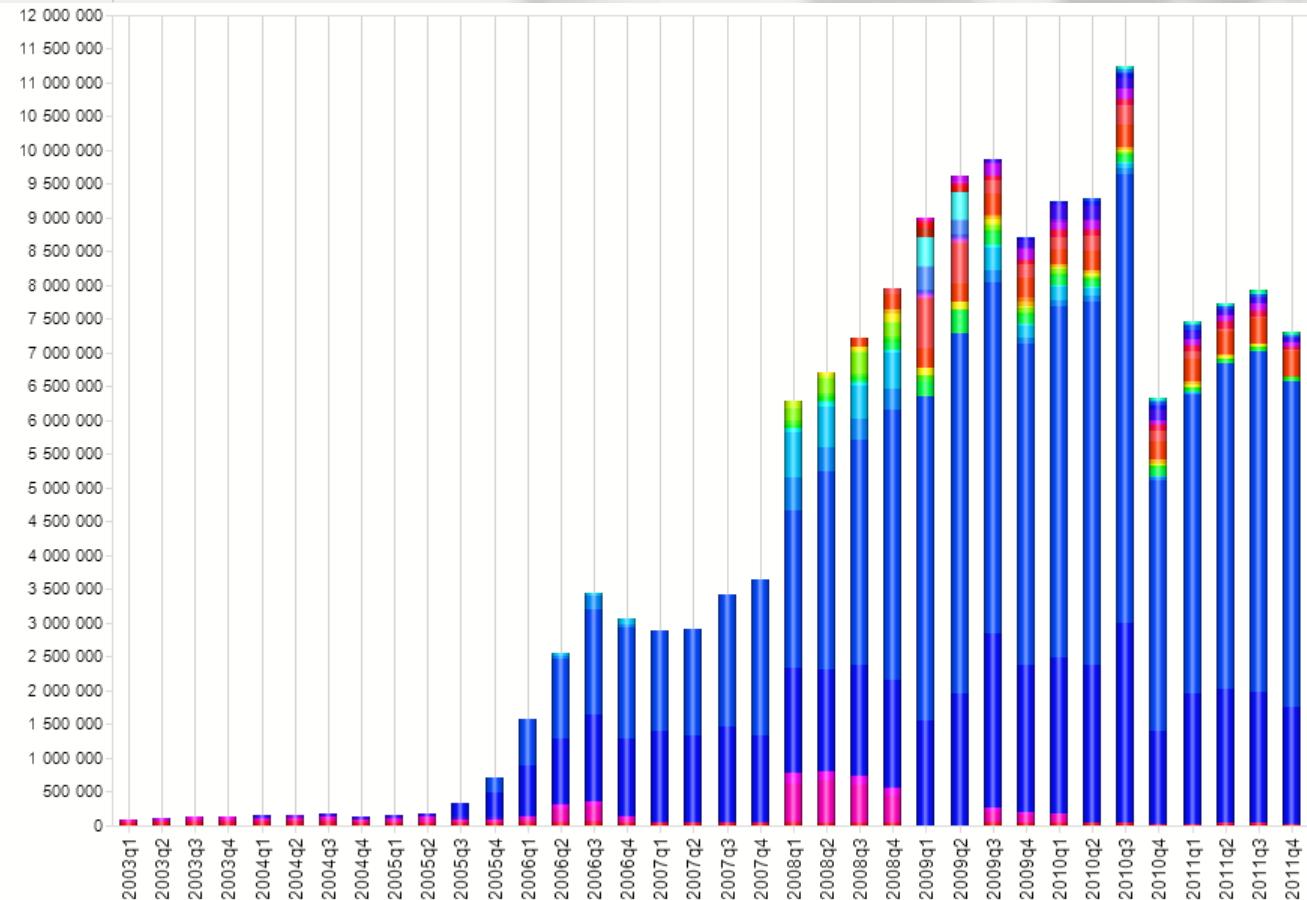
**Indication 2c:** Risk of recurrence reduced by 89% as compared to pl.

|   | Indication and date of registration  | Efficacy   |
|---|--|--|
| dasatinib<br>L01XE06<br>Sprycel<br>ORPHAN | <p>→ registered <b>11/2006</b> for following indications:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-- for the treatment of adults with chronic, accelerated or blast phase chronic myeloid leukaemia (<b>CML</b>) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib mesilate.</li> <li>-- for the treatment of adults with Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukaemia (<b>ALL</b>) and lymphoid blast CML with resistance or intolerance to prior therapy.</li> <li>-- for the treatment of adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive (Ph+) chronic myelogenous leukaemia (<b>CML</b>) in the chronic phase → type II var. <b>12/2010</b></li> </ul> | <p><b>CML:</b> Incidence – 1 case/100 000 people per year</p> <p><b>Standard therapy:</b> bone marrow transplantation, IFN-alpha, cytosine-arabinose, imatinib</p> <p><b>Efficacy:</b></p> <p><b>CML:</b><br/>2 year survival – 91% of pts treated with 100 mg dasatinib</p> <p>PFS: 4 months; OS: 8 months</p> <p><b>ALL:</b><br/>2 year survival – 95% of pts treated with 100 mg dasatinib</p> <p><b>Ph+ CML:</b><br/>Complete cytogenetic response rate within 12 months -- 77% dasatinib vs. 66% imatinib</p> |
| nilotinib<br>L01XE08<br>Tasigna<br>ORPHAN | <p>Tasigna is indicated for the treatment of adults with chronic phase and accelerated phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia (CML) with resistance or intolerance to prior therapy including imatinib. → registered <b>11/2007</b></p> <p>In <b>12/2010</b> indication changed into: Tasigna is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukaemia (CML) in the chronic phase.</p>   | <p><b>CML:</b> incidence – 1 case/100 000 people per year</p> <p><b>Standard therapy:</b> imatinib<br/>49% of patients had a major cytogenetic response</p> <p>-- major molecular response rate in 12 mo was 44,3% (nilotinib) vs. 22,3% (imatinib)</p>  |

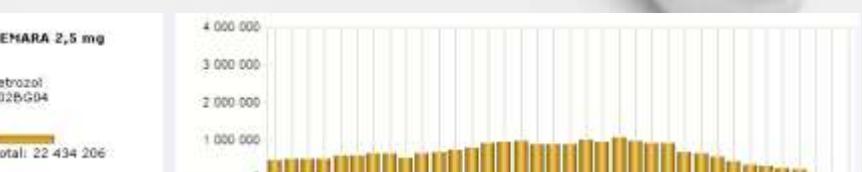
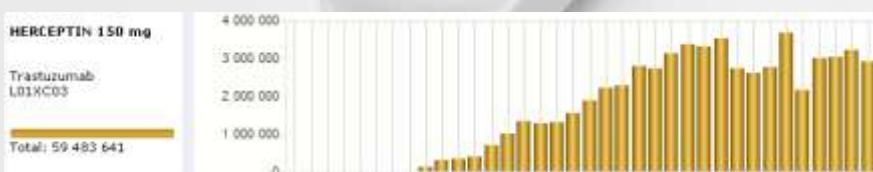
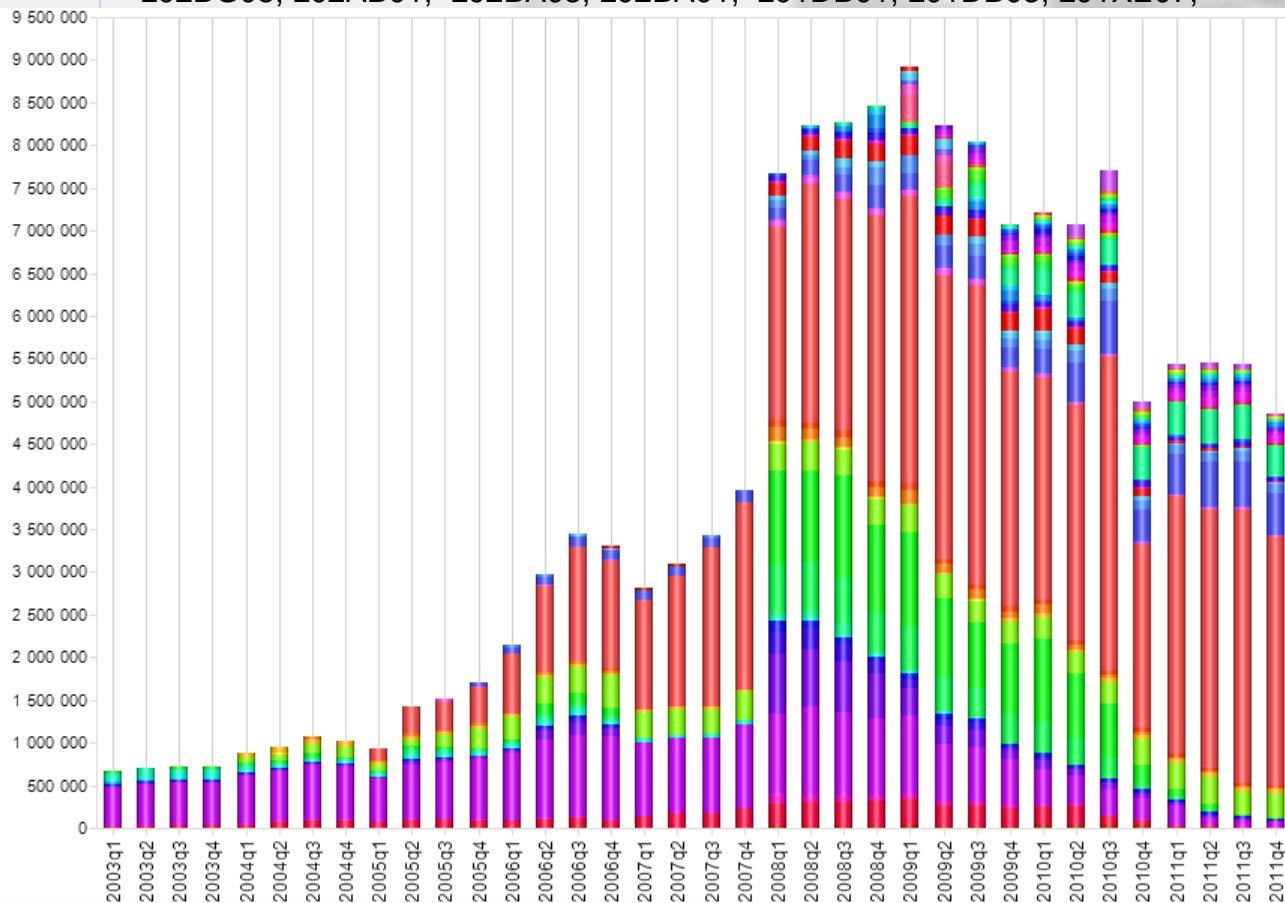
# Lieky v skupine I.

L01BC02, L01XX19, L01XA03,  
L01XC06 &, L01XC07 &,

- 5-FLUOROURACIL EBEWE 1000MG
- 5-FLUOROURACIL EBEWE 250MG
- 5-FLUOROURACIL EBEWE 500 MG
- 5-FLUOROURACIL EBEWE 5000MG
- CAMPTO 100mg/5ml
- CAMPTO 40mg/2ml
- FLUORO-URACIL ICN (INJ.AMP.)
- FLUORO-URACIL ICN (INJ.LIEK.)
- LA-FU 50mg/ml
- ERBITUX
- Avastin 25 mg/ml
- Eloxatin 5mg/ml
- IRINOTECAN MAYNE 20 mg/ml infúzny koncentrát
- Eloxatin 5mg/ml infúzny koncentrát
- Oxaliplatin-ratiopharm 5 mg/ml
- Oxaliplatin - Teva 5 mg/ml
- Oxaliplatin "EBEWE" 5 mg/ml
- Oxaliplatin medac 5mg/ml
- OXALIPLATINA MAYNE 5 mg/ml prášok na inf roztok
- Oxaliplatin Winthrop 5mg/ml
- Irinotecan HCL Actavis 20mg/ml
- CAMPTO 300mg/15ml
- Oxaliplatin PLIVA 5 mg/ml
- VECTIBIX
- CAMPTO 20 mg/ml
- Oxaliplatin medac 5 mg/ml
- 5-FLUOROURACIL EBEWE 1000MG
- 5-FLUOROURACIL EBEWE 250MG
- 5-FLUOROURACIL EBEWE 500 MG
- 5-FLUOROURACIL EBEWE 5000MG
- ELOXATIN 5 mg/ ml infúzny koncentrát
- Eloxatin 5mg/ml infúzny koncentrát
- Irinotecan-Teva 20 mg/ml infúzny roztok
- Irinotecan Hospira 20 mg/ml infúzny koncentrát
- Oxaliplatin "EBEWE" 5 mg/ml
- Oxaliplatin Hospira 5mg/ ml prok na infúzny roztok
- Oxaliplatin Merck 5mg/ml
- OXALIPLATINA WINTHROP 5 mg/ ml infúzny koncentrát
- Oxaliplatin Winthrop 5mg/ml infúzny koncentrát
- Oxaliplatin Winthrop 5mg/ml prok na infúzny roztok
- Irinotecan Mylan 20mg/ml
- Oxaliplatin Hospira 5 mg/ml infúzny koncentrát
- Irinotecan-Teva 20 mg/ml infúzny roztok
- Oxaliplatin STADA 5 mg/ml
- Irinotecan Kabi 20 mg/ml
- Oxaliplatin Actavis 5mg/ml
- OXALIPLATINA WINTHROP 5 mg/ ml infúzny koncentrát
- Irinotecan medac 20 mg/ml



- ADRIBLASTINA PFS
- ADRIBLASTINA RAPID DISSOLUTION
- AROMASIN
- DOXOLEM
- DOXORUBICIN
- FARMORUBICIN RAPID DISSOLUTION
- FEMARA 2,5 mg
- GEMZAR 1GM
- GEMZAR 200MG
- NAVELBINE
- NOLVADEX 10MG
- NOLVADEX D 20 mg
- TAMIFEN
- TAMOFEN 10 mg
- TAMOXIFEN LACHEMA 10
- TAXOL PRE INJ
- TAXOTERE 20MG
- TAXOTERE 80MG
- ZITAZONIUM
- Navelbine Oral
- TAMOFEN 20 mg
- FARMORUBICIN RAPID DISSOLUTION 10 mg
- TAMOXIFEN
- SINDAXEL
- FARMORUBICIN PFS
- HERCEPTIN 150 mg
- Navelbine
- Doxorubicin Pliva 50 mg
- Epirubicin "Ebewe" 2mg/ml
- PACLTAXEL "Stroissnig" 6 mg/ ml
- PAXENE
- FASLODEX
- CAELYX 2 mg/ml
- PACLTAXEL "Stroissnig" 6 mg/ ml
- Tamoplex 10 mg
- Tamoplex 20 mg
- Paclitaxel-Teva 6mg/ ml
- EPIRUBICIN "EBEWE" 2 mg/ ml
- NAVIREL
- Navelbine 10mg
- Navelbine 50mg
- Paclitaxel-ratiopharm 6 mg/ml
- PACLTAXEL "Ebewe" 6 mg/ ml
- Paclitaxel Merck 6mg/ml
- Paclitaxel PLIVA 6 mg/ml
- Vinorelbín "Ebewe" 10 mg/ml
- Gemcitabin Sandoz 1g prášok na infúzny roztok
- Gemcitabin Sandoz 200mg prášok na infúzny roztok
- FARESTON



# Definícia biomarkerov

**Objektívne merateľná alebo hodnotená charakteristika, ktorá slúži ako indikátor normálnych biologických procesov, patogénnych procesov alebo farmakologických odpovedí na terapeutické intervencie.**

- Spoločnosť, reprodukovateľnosť, presnosť
- Založený na biologických parametroch (genetické charakteristiky, proteiny, metabolismus), ktoré charakterizujú jednotlivé stavy

# Enormný záujem o biomarkery – prečo?

- 1. Technologický progres a redukcia nákladov pre technológie.**
- 2. Registrácia a úspech cielenej terapie založenej na identifikácii biomarkerov (trastuzumab 04/2000)**
- 3. Možné znižovanie nákladov pri výskume liekov, lepšia efektivity pri vývoji liekov**
- 4. Využitie biomarkerov pri výbere najvhodnejších pacientov k odpovedi na liečbu pred jej začatím (alebo identifikácia nevhodných pacientov na liečbu)**

# Použitie biomarkerov

- 1. Pri vývoji a výskume nových účinných látok**  
predpovedať patofyziológiu alebo rozlišovať stupne ochorenia, lepšia identifikácia nových potenciálnych liečiv
- 1. K praxi v laboratóriach (CE certifikát pre MD a IVDMD)**  
identifikácia rizík alebo patologických predispozícií, diagnóza ochorenia, lepšia orientácia liečebného postupu a stratifikácia pacientov podľa charakteristík,
- 1. Klasické liečivo-diagnóza (serum glukóza – preskripcia antidiabetika) sa postupne vyvýja na teranostiku (integrovaný a súčasný vývoj nového liečiva a diagnostického testu + implementácia diagnostického testu ako ppodmienka iniciovania liečby)**

**ŠÚKL** ŠTÁTNY USTAV PRE KONTROLU LIEČBÍ

# Registračný kontext používania testov pre identifikáciu biomarkerov

1. Biomarker je biologická entita a môže byť patentovaný ale nemá regulačný charakter.
2. Test pre identifikáciu biomarkerov má regulačný aspekt – výrobca musí určiť status produktu a prehlásiť a preukázať mechanizmus účinku a podmienky použitia.
3. IVDMD je reagent, systém alebo zariadenie, ktoré má slúžiť na vyšetrenie vzoriek z ľudského organizmu s cieľom získať informáciu o fyziologickom alebo patofiziologickom stave pacienta, alebo o genetickej predispozícii k ochoreniu.
4. MD je prístroj, aparátura, zariadenie alebo software určený k použitiu u ľudí na diagnózu, prevenciu, kontrolu, liečbu alebo hojenie rán, pričom základná aktivita nie je dosiahnutá farmakologicky, imunologicky alebo metabolicky.

# Príklad využitia biomarkerov v onkológii

## 1. Rakovina hrubého čreva (CRC)

**a. Prognóza je závislá od stupňa progresie v čase diagnózy.**

(Stage I 5-ročné prežitie u viac ako 90% vs Stage IV prežitie len u 5% pacientov.) Skreening program založený na okultnom výskyti krvi v stolici – nie však potvrdenie diagnózy – kolonoskopia.

**b. Nové testy potrebné pre zvýšenie citlivosti a špecifity skríningu na toto ochorenie.**

**c. Optimalizácia liečby metastatickej rakoviny hrubého čreva anti-EGFR monoklonálne protílátky.**

**KRAS gén normal a mutovaný, EGFR protein a zvýšená aktivita, anti-EGFR liečba CRC u wild typu KRAS genu (nezmutovaného) Cetuximab.**

**KRAS sa má vyšetriť pred liečbou, ak je mutovaný, nemá ERBITUX účinok.**

## Príklad využitia biomarkerov v onkológii (2)

### 1. Nemalobunková rakovina plúc NSCLC

- a. Prognóza u tohto typu ochorenia je veľmi zlá (5 ročné prežitie u 20%) a je hlavnou príčinou mortality u mužov.
- b. Je dokázané, že EGF (epidemal growth factor) a jeho receptor (EGFR) sú dôležité faktory v procese bunkového vývoja a delenia v normálnych a neoplastických bunkách. Niektoré typy plucnej rakoviny sa vyznačujú aktivačnou mutáciou EGFR, čo znamená rast tumoru a metastatické procesy.
- c. Nové lieky sú zamerané na zabránenie tejto mutácie.

Tki humánneho epidermálneho rastového faktora typu 1 (HER 1) inhibujú intracelulárnu posforyláciu EGFR. Gefitinib a zlepšenie PFS vs chemoterapia u pacientov nositeľov EGFR mutácie. Ak nie je EGFR+ nemá vplyv. **Gefitinib IRESSA len pre pacientov u NSCLC s EGFR+.**

## Záver

- 1. Kombinácia použitia lieku a cieleného testu na príslušný biomarker zvyšuje manažment liečby pacientov s rakovinou:**
  - a. zabránením preskripcie a použitia liekov, ktoré sú neúčinné proti typu ochorenia konkrétneho pacienta**
  - b. hlavný cieľ je predchádzať možným nežiaducim účinkom bez liečebného efektu.**
  - c. zvýšenie odpovede na liečbu použitím lieku v presne stanovenej charakteristike tumoru.**

# Dopady pri registrácii lieku

1. Pri registrácii sú stanovené podmienky použitia lieku.
2. Pre Herceptin:
  - a. v 4.1.: Herceptin (m.a. trastuzumab) sa indikuje na liečbu pacientov s HER2 pozitívnym metastatickým karcinómom prsníka ...
  - b. v 4.4.: Vyšetrenie receptora HER2 sa musí vykonať v špecializovanom laboratóriu, ktoré dokáže zaručiť primeranú validitu testovacích postupov
  - c. V 5.1.: Trastuzumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG1 proti receptoru 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2). Nadmerná expresia receptora HER2 sa pozoruje pri 20 až 30 % primárnych nádorov prsníka. V štúdiách určujúcich HER2-pozitivitu pri karcinóme žalúdka (KŽ) s použitím imunohistochemickej metódy (IHC) a fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH) alebo chromogénnej *in situ* hybridizácie (CISH) sa zistilo, že existuje široká variabilita HER2-pozitivity v rozsahu od 6,8 % do 34,0 % pri IHC a 7,1 % do 42,6 % pri FISH. V štúdiách sa zistilo, že u pacientov s karcinómom prsníka s nadmernou expresiou receptora HER2 je v porovnaní s pacientmi s tumormi bez nadmernej expresie tohto receptora skrátená doba prežívania bez prejavov ochorenia. Extracelulárna doména receptora (ECD, p105) sa môže dostať do krvi, a preto je možné ju stanoviť vo vzorkách séra.

# Ďalšie príklady pre cielenú liečbu liekov s využitím biomarkerov

## Selekcia pacientov

1. Panitumumab – mCRC + FOLFOX mutant KRAS ako bezpečnostný marker (potenciálne nežiaduce účinky pri použití Vectibixu+FOLFOX u pacientov s mutovaným KRAS)
2. Antracyklíny+paklitaxel+trastuzumab u mBC len pri HER2+
3. Trastuzumab + anastrozol u BC len pri ER+ a HER2+

## Dĺžka liečby

1. PEG-IFN + ribavirin HCV 48 týždňov pri genotype 1 a 4 a 24 týždňov pri genotype 2 a 3

## Vylúčenie pacientov z liečby

1. HLA B\*5701 a abacavir virostatikum
2. HLA-B\*1502 a karbamazepin Steven Johnson syndróm

# ĎAKUJEME ZA POZORNOSŤ

Štátny ústav pre  
kontrolu liečiv

Kvetná 11  
825 08  
Bratislava 26

[www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)

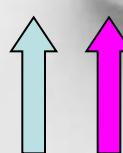
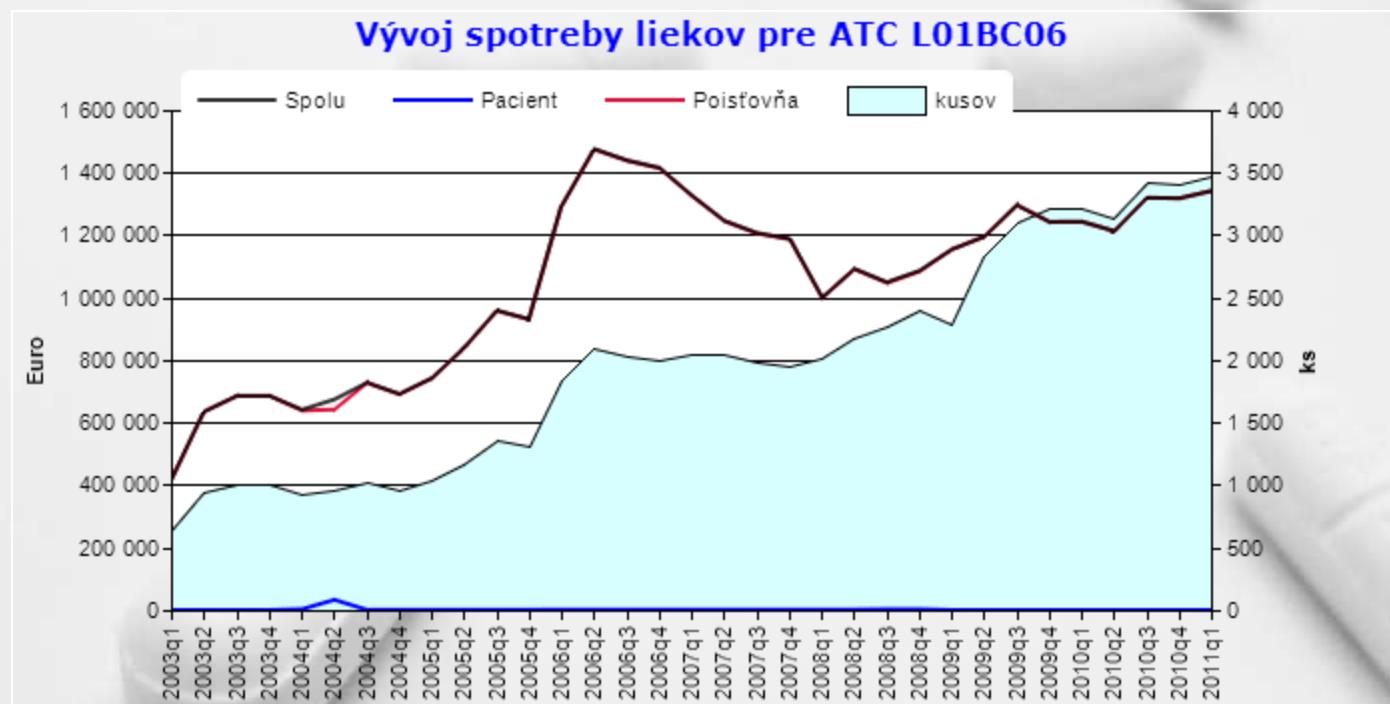


# Štátny ústav pre kontrolu liečiv

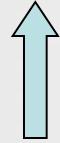
Kvetná 11  
825 08 Bratislava 26  
Slovak republic

[www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)

# Capecitabin L01XE01 L01BC06, Xeloda



mCR 1 line mono



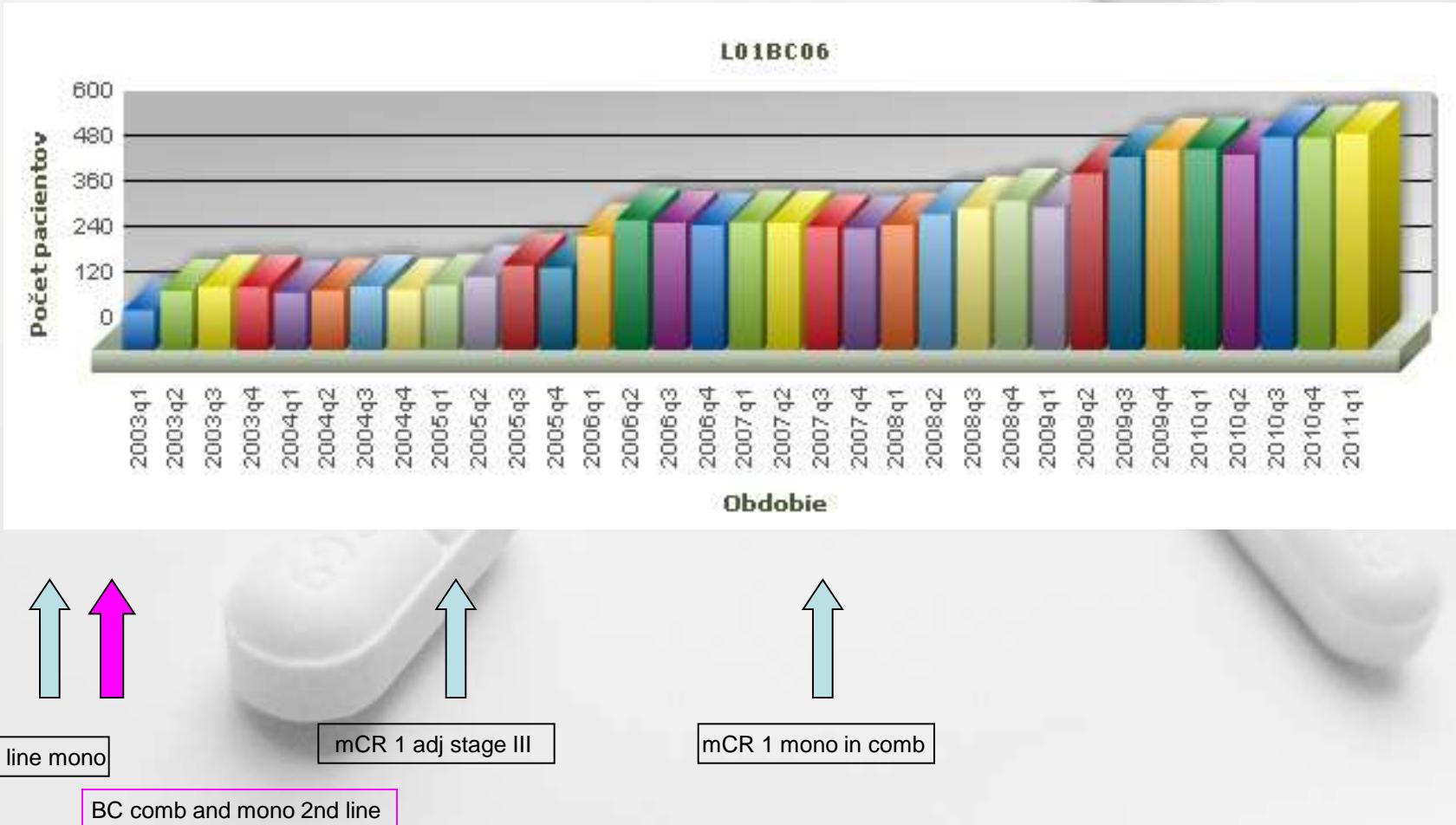
mCR 1 adj stage III



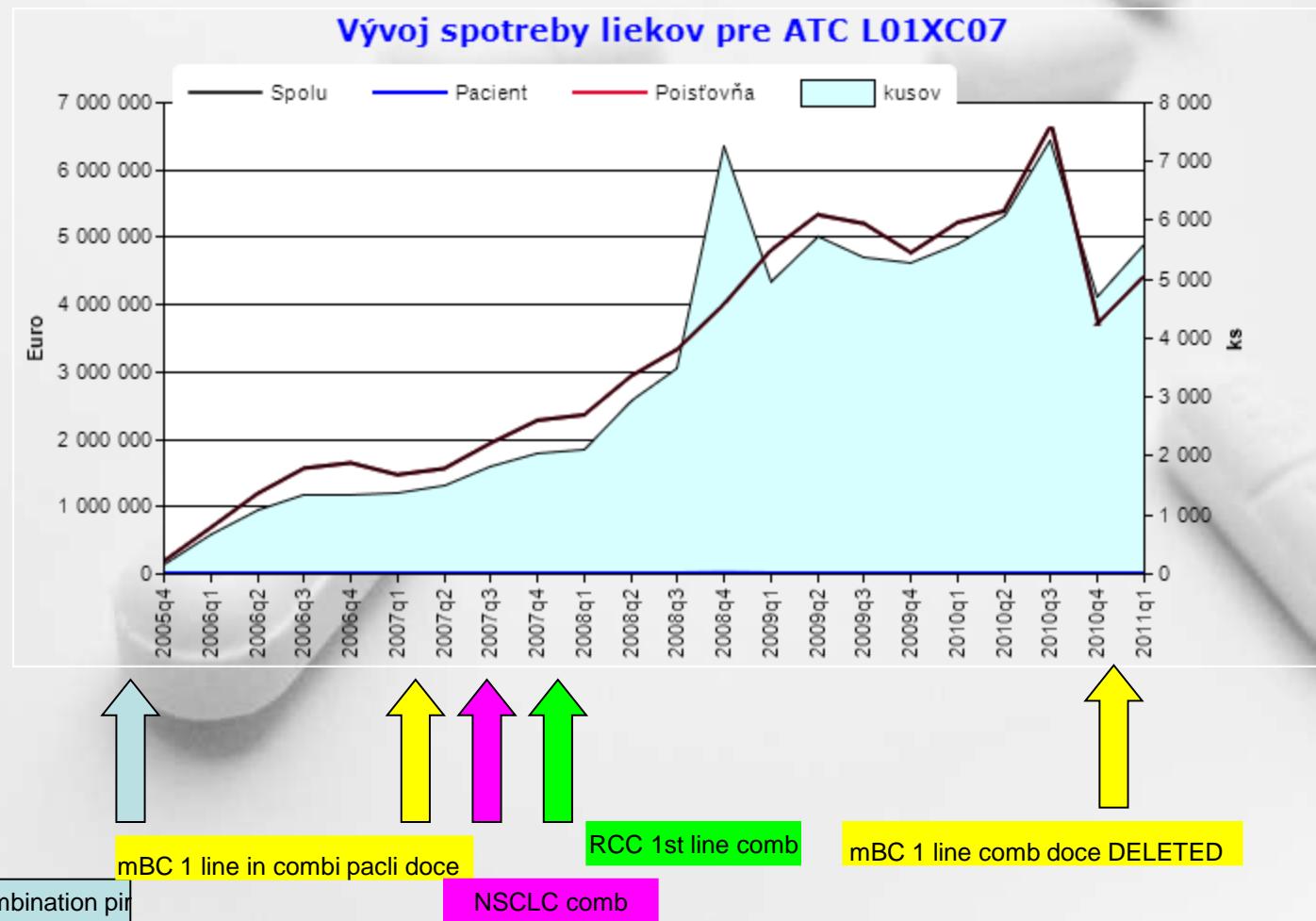
mCR 1 mono in comb

BC comb and mono 2nd line

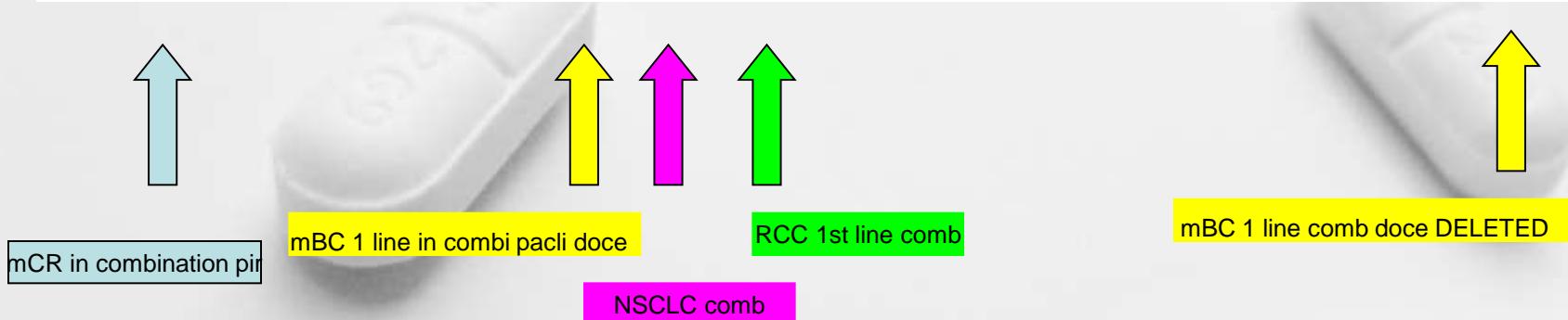
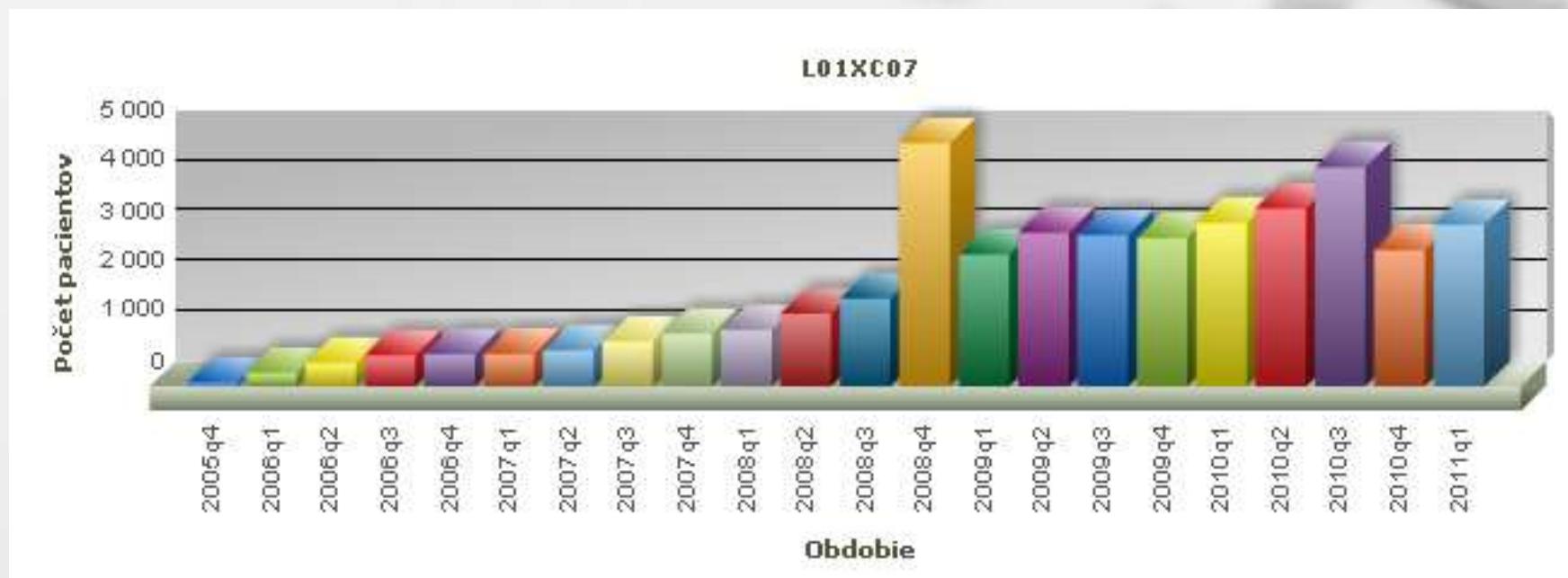
## Capecitabin L01XE01 L01BC06, Xeloda



## bevacizumab , L01XC07 ma, Avastin



# bevacizumab , L01XC07 ma, Avastin



Štátny ústav pre  
kontrolu liečiv

Kvetná 11  
825 08  
Bratislava 26

[www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)

**ĎAKUJEME ZA  
POZORNOSŤ**

