

Innovatív terápia innovatív finanszírozással: alpharadin a metasztatikus prosztatatarák kezelésében

Prof. Dr. Nyírády Péter¹, Dr. Géczi Lajos², Dr. Szűcs Miklós¹, Dr. Riesz Péter¹,
¹ SE Urológiai Klinika, ² Országos Onkológiai Intézet

A kasztráció-rezisztens áttétes prosztatatarákos férfiak több mint 90%-ában csontáttét mutatható ki, mely gyakori oka a prosztatatarák specifikus halálozásnak, rendkívüli módon csökkenti az életminőséget, és a patológiás csonttörések a terápiás költséget jelentősen növeli. A radium-223 dichlorid (Xofigo) az első célzott kezelés, mely az alfa sugárzás rövid hatótávolsága miatt a kóros oszteoblasztokon úgy fejt ki citotoxikus hatását, hogy a környező egészséges csontra való hatása gyakorlatilag elenyésző.

Az ALSYMPCA vizsgálat alapján a Xofigo az első olyan terápiás izotóp, amely bizonyítottan megnöveli a kasztráció-rezisztens prosztatatarákban szenvedő csontáttétes betegek teljes túlélését. A Xofigo-t kapó betegeknél később jelentkeztek a progresszív betegség jelei és tünetei, így a csontrendszeri áttétek tünetei, az ALP vagy PSA progresszió, valamint a Xofigo hatása csontfájdalom vonatkozásában is kedvezőnek bizonyult.

A gondos beteg kiválasztásnak kulcsszerepe van a Xofigo terápia sikerében. A kezelés minőségi mutatója a 4 hetente adandó kezelések száma, vagyis ideális esetben ez a teljes 6 kezelést jelenti. A gyártó és az érintett szakmák együttműködésének eredményeképpen sikerült egy olyan online felületet kidolgozni, amely tartalmazza a releváns betegadatokat, ezzel lehetővé teszi a szakmai grémium megalapozott döntését a betegek kezelhetőségével kapcsolatban, és összekapcsolja a kezelőorvost, a tudományos grémiumot, a nukleáris medicina centrumokat és a finanszírozót. A rendszer 2014. júliusi indulásától 2016 júliusáig kezelt betegek által teljesített átlagos terápia hossz 5,26 ciklus, mely nemzetközi összehasonlításban is kiemelkedő eredmény, és bizonyítja a kialakított rendszer hatékony működését.

More than 90% of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients have bone metastases, which is a frequent cause of prostate cancer mortality, leads to significantly decreased quality of life and increase of therapeutic cost as a consequence of pathologic bone fractures. Radium-223 dichloride (Xofigo) is the first selective therapy that conveys cytotoxic effect to pathologic osteoblasts without damaging normal bone tissue due to the short range of alpha particles.

Based on the ALSYMPCA study, Xofigo is the first therapeutic isotope that increases overall survival in mCRPC patients. Time to symptoms of progressive disease such as symptomatic skeletal events, ALP and PSA progression were significantly prolonged, moreover Xofigo had a beneficial effect on bone pain.

Careful patient selection is a key element in the success of Xofigo therapy. Efficacy of treatment is linked to the number of injections given every 4 weeks – 6 injections in the optimal setting. As a result of the cooperation between the manufacturer and the involved parties an online system was created that carries all relevant patient data thus enabling the scientific committee to make valid decisions concerning eligibility for treatment and connecting the treating physician, scientific committee, nuclear medicine centres and the financing authority. Between the start of the system in July 2014 and July 2016 average treatment length of Xofigo patients was 5,26 cycles which is an outstanding result in the international setting and proves the efficacy of the established system.

XOFIGO- KLINIKAI JELLEMZŐK

A fejlett világban a prosztatatarák az egyik leggyakoribb újonnan felismert daganatos megbetegedés, mely a várható élet-tartam növekedésével a társadalom egyre nagyobb hányadát érinti, tekintettel arra, hogy előfordulási valószínűsége a korral emelkedik. Amennyiben a felfedezés pillanatában a prosztatatarák multiplex távoli áttéte csontscintigráfiával, CT-vel, vagy MRI vizsgálattal igazolt, kuratív jellegű beavatkozás nem javasolt. A kezelés alapja a férfihormon szintjének csökkentése. Egy idő múlva a hormon-megvonásos kezelés ellenére a prosztatatarák kasztráció-rezisztenssé válik. Ennek megállapítása szigorú feltételek alapján történik: a tesztoszteron kasztrációs szinten van, azaz <50ng/ml (1.7nmol/L) emellett biokémiai (PSA), vagy radiológiai progresszió tapasztalható. Ez annyit jelent, hogy a PSA folyamatosan emelkedik egymást követő 3 héten mérve, melyek közül legalább 2 mérés a nadírt 50%-al meghaladja, továbbá a PSA szint értéke 2ng/ml feletti, vagy csontscintigráfián legalább 2 új csontlézió jelenik meg, illetve RECIST szerint értékelve új lágyrész lézió detektálható.

A kasztráció-rezisztens áttétes prosztatatarákos férfiak több mint 90%-ában csontáttét mutatható ki, mely gyakori oka a prosztatatarák specifikus halálozásnak, rendkívüli módon csökkenti az életminőséget és a patológiás csonttörések a terápiás költséget jelentősen növelik. A kasztráció-rezisztens metasztatikus prosztatatarákban a korábbi csontegészségre ható gyógyszerek annak ellenére, hogy jelentősen csökkentették a csontfájdalmat és a patológiás csonttörések előfordulását, nem voltak hatással a túlélésre. A radium-223 dichlorid az első célzott kezelés, amely alfa-partikulumainak sugárzása a kóros osteoblasztokon cytotoxikusan hat úgy, hogy az alfa-sugárzás rövid hatótávolsága miatt, a környező egészséges csontra való hatása gyakorlatilag elenyésző. A

rádium-223 túlélésre, csontfájdalom csökkentésre és a csont alkali-fosfatase értékének mérséklésre gyakorolt hatását egy fázis III, randomizált, kettős-vak, multicentrikus vizsgálat (ALSYMPCA) igazolta, amely minden szempontból szignifikánsan jobb eredményt talált [1]. A bevonásnak szigorú feltételei voltak. Felnőtt férfiakban tüneteket okozó csontáttétes, kasztráció-rezisztens prosztatarákjának kezelésére alkalmazták a rádium 223-at, amennyiben nem volt ismert viscerális áttét, továbbá 3 cm átmérőt meghaladó malignus limfadenopátiában sem szenvedtek a betegek. Elsődleges végpontnak a teljes túlélést, míg másodlagos végpontnak a csontrendszerrel kapcsolatos szimptomás eseményekig (SSE) eltelt időt, az ALP és a PSA progressziót sorolták. A betegek vagy Xofigo-t kaptak 55 kBq/kg adagban intravénán, 4 hetente, 6 cikluson keresztül kiegészítve a legjobb standard kezeléssel, vagy megfelelő placebót, kiegészítve a legjobb standard kezeléssel. A medián teljes túlélés 921 beteg adatai alapján szignifikánsan hosszabb volt, 14,9 vs. 11,3 hónap ($p < 0,001$). A halálzási kockázat 30%-kal csökkent a Xofigo-t kapó betegek körében, és a hosszabb túlélés jobb életminőséggel párosult a FACT-P és EQ-5D életminőségi skálák alapján (2). A placebo karhoz képest, a Xofigo karon az időközi, valamint a frissített elemzés eredményei is szignifikáns javulást mutattak az összes főbb másodlagos végpont tekintetében. Később jelentkeztek a progresszív betegség jelei és tünetei, például a csontrendszeri áttétek tünetei, az ALP vagy PSA progresszió. A csontfájdalom vonatkozásában a Xofigo hatása szintén kedvezőnek bizonyult, és ebben a csoportban szignifikánsan hosszabb volt a fájdalomcsillapítási céllal adott külső besugárzásig eltelt idő. A Xofigo kezelés csökkentette a gerincvelői kompresszió kockázatát a placebohoz viszonyítva (3). Az ALSYMPCA vizsgálat alapján a Xofigo az első olyan terápiás izotóp, amely bizonyítottan megnöveli a kasztráció-rezisztens prosztatarákban szenvedő csontáttétes betegek teljes túlélését, szemben a csak tüneti hatással rendelkező béta-sugárzó izotópokkal szemben. Használata ezért a betegség korábbi szakaszában indokolt, hiszen a még jó általános állapotú, megfelelő teljesítmény státusszal, megtartott csontvelő- és szervfunkciókkal rendelkező betegek esetében várhatók a legjobb eredmények. A gondos betegkiválasztásnak kulcsszerepe van a Xofigo terápia sikerében. A kezelés minőségi mutatója a 4 hetente adandó kezelések száma, vagyis ideális esetben ez a teljes 6 kezelést foglalja magába.

XOFIGO – A FINANSZÍROZÁS ALAPKÉRDÉSEI

Sajnos jelentős túlélési, vagy életminőségi javulást jelentő innovatív gyógyszerek támogatásba történő befogadása hosszú időbe telik hazánkban. Hasonlóan történt ez a Xofigo-val is, melynek támogatási kérelme 2013 decemberében került beadásra (0%-os támogatási kategóriában, tételes finanszírozást kérve). Az előzetes pozitív vélemények ellenére a tendereljárást lehetővé tevő 9/1993. NM-rendelet módosítása a kézirat lezárásáig nem történt meg. Szerencsére a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. tör-

vény 26. § (1) a) pontja lehetőséget ad arra, hogy az egészségbiztosító – az E. Alap költségvetésében meghatározott keretek között – méltányosságból a Magyarországon szakmailag elfogadott, de a finanszírozásba még be nem fogadott eljárások térítési díját vagy annak egy részét átvállalja a biztosítottól. A költségvetés összesen 5611,3 millió forintot biztosít különös méltányulást érdemlő körülmények – ilyen lehet például onkológiai betegek ellátása – esetén, egyedi kérelmek alapján, gyógyító-megelőző ellátások támogatására.

A gyártó és az érintett szakmák együttműködésének eredményeképpen sikerült egy több hónapos előkészítési munkát követően olyan online felületet kidolgozni, amely többes célt szolgált ki egyszerre. Egyrészt az alaphatárban különös gondosságot logisztikai tervezést kell megvalósítani, ami megköveteli a döntéskész és releváns betegadatok gyakorlatilag naprakész nyilvántartását, hogy minden egyes kezelést individuálisan és protokoll szerinti időben meg lehessen valósítani. Másrészt – tekintettel arra, hogy a befogadási kérelem tételes elszámolásra irányult – a tételes finanszírozási rendszer fejlesztése egyfajta regiszter alapú elszámolás irányában haladt, ezért a felület olyan céllal is készült, hogy a befogadás realizálásakor minél könnyebben integrálható legyen az OEP elszámoló rendszerébe. Végezetül, mivel az egészségbiztosító orvosszakmai alapon bírálja el a kérelmeket, az érintett tagozatok bevonásával transzparens módon végigvitt elbírálási folyamathoz is támogatást kívánt nyújtani a fejlesztett alkalmazás. Ez a rendszer 2014 júliusában indult be. Ennyi időre volt szükség olyan megoldások kifejlesztéséhez, amely egyaránt megfelel az adatvédelem, az OEP és a szakma elvárásainak. Ez a rendszer tette lehetővé, hogy a terápiát kezdeményező orvos, a tudományos felügyelő grémium, a finanszírozó és a kezelést végző Nukleáris Medicina centrum összekapcsolódjon. Így a betegek mindig pontos időben, a személyre szabott dózisban kaphatták meg a Xofigo-kezelésüket.

A rendszer – köszönhetően a szigorú szabályozásnak és a résztvevő felek szoros együttműködésének – a legjelentősebb előnyt a betegek számára nyújtotta. A szakmák (urológia, onkológia és nukleáris medicina) által részletesen kidolgozott betegbevonási kritériumok ugyanis garantálták, hogy valóban kizárólag azok a prosztatarákos betegek kerültek kezelésre, akik számára az a legtöbb terápiás előnnyel járt. Ebből fakadóan az OEP is nyertesnek érezheti magát, hiszen valóban csak azokat az indokolt kezeléseket finanszírozza, amelyek hatásosaknyiradvány jav.

Az eddigiekben vázolt rendszer 2014. július 22. óta működik hazánkban. A kezdetektől 2016. július végéig 145 beteg fejezett be 762 kezelést, és összesen 195 beteg kezdte el a Xofigo terápiát. A betegek által teljesített átlagos terápia hossz 5,26 ciklus (az optimális 6 ciklusból), mely nemzetközi összehasonlításban is kiemelkedő eredmény. A maximális közeli ciklusszám azért is rendkívül fontos, mert ily módon biztosítható, hogy az ideális kezelésszámmal a betegek a legtöbbet profitáljanak a Xofigo kezelésből, azaz a való életben is a törzskönyvezési vizsgálathoz hasonló túlélési előnyt, fájdalomcsillapító hatást, illetve a csontesemények késleltetését érik el.

Meggyőződésünk, hogy ezek az eredmények a kiválóan működő többoldalú rendszernek köszönhetőek, hiszen ez biztosítja, hogy a betegek kiválasztása a szabályoknak

megfelelően, viszonylag rövid idő alatt történjen meg, és az arra alkalmas betegek minél hamarabb terápiához jussanak.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Parker C et al.: Alpha-emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer, *N Engl J Med*, 369 (3): 213- 223 (2013)
- [2] Nilsson S et al.: Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study, *Annals of Oncology*, 27: 868–874, 2016
- [3] Sartor O et al.: Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial, *Lancet Oncol*, 2014, 15: 738- 46

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Prof. Dr. Nyirády Péter általános orvosi diplomáját 1995-ben szerezte a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen. A végzést követően 2000-ig a Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkorház Urológiai Osztályán dolgozott, majd egy éves londoni ösztöndíjat követően, 2001-től a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján,

mely egyben jelenlegi munkahelye is. Szakvizsgái: urológus szakvizsga (2001), EBU (Európai Urológus Bizottság szakvizsgája) Part I. (2003), EBU Part II., FEBU (Fellow of European Board of Urology) (2006), andrológus szakvizsga (2008). Tudományos fokozatai: PhD (2003) és habilitáció (2009) a Semmelweis Egyetemen (SE), az MTA doktora (2011). A Szakmai Kollégium Urológiai Tagozatának elnöke, a SE Urológiai Grémiumának elnöke, a SE Klinikai Központjának elnökségi tagja, a Magyar Urológusok Társasága és a Magyar Szexológiai Társaság vezetőségi tagja, a Magyar Uroonkológiai Társaság alelnöke, az Országos Igazságügyi Orvostani Intézet szakértő-szaktanácsadója. Az IME Urológiai rovatának vezetője.



Dr. Riesz Péter, urológus, andrológus, klinikai onkológus, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika adjunktusa. A Semmelweis Egyetemen 1997-ban szerzett általános orvosdoktori diplomát "summa cum laude" minősítéssel. A végzés után az SE Urológiai Klinikájára került, ahol 1997 óta jelenleg is dolgozik. Urológiából 2003-ban szakvizsgázott, majd 2007-ben az Európai Urológus Testület hivatalos

fotó: SE

("Európai") szakvizsgát, 2007-ben klinikai onkológusi, majd 2008-ban andrológiai szakvizsgát tett. 2012. július 1-től a Klinika igazgatóhelyetteseként, egyetemi adjunktusi címmel, többek között az intézet egyik fekvőbeteg osztályának vezetése a feladata. 2009-től tagja a Semmelweis Egyetem Andrológiai Grémiumának, mely bizottság az andrológiai képzésért, szakvizsgáztatásért felel.



Dr. Géczy Lajos általános orvosi diplomáját 1980-ban a Pécsi Orvostudományi Egyetemen szerezte meg. 1995-ben klinikai farmakológiából szakvizsgát tett. 2004-ben a szegedi Szent-Györgyi Albert Tudományegyetemen PhD minősítést szerzett. Jelenleg az Országos Onkológiai Intézet Kemoterápia C Belgyógyászati – Onkológiai

és Klinikai Farmakológiai osztályán dolgozik, 2012. február 1-jétől osztályvezető főorvosként. Tagja a Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társaságának, melynek 2010-2012 között elnöke volt. Tagja, 2007-től elnökségi tagja, 2013-tól 2015-ig elnöke a Magyar Onkológusok Társaságának. 2011-től az Egészségügyi Tudományos Tanács tagja. 2012 júniusától az Onkológiai és Sugárterápiás Tagozat Tanácsának titkára, a Gyógyszerterápiás Bizottság elnöke.



fotó: SE

Dr. Szűcs Miklós klinikai főorvos, Uroonkológiai Centrum vezetője, részmunkaidőben az Országos Onkológiai Intézet Urológiai Szakrendelőjének főorvosa. Orvosdoktori diplomát a Pécsi Orvostudományi Egyetemen 1984-ben szerzett. 1984-től a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján dolgozik. Szakképesítései: urológia (1988), klinikai onkológia (1999). A Magyar Urológus Társaság, a Magyar Onkológus Társaság, a Magyar Kemoterápiás Társaság, és a Magyar Klinikai Onkológia Társaság tagja. Tudományos érdeklődése: uroonkológia, urológiai daganatok szisztémás kemoterápiás kezelése, más eredetű daganatok urológiai következményeinek ellátása. 2016-ban Pro Sanitate Kítüntetést kapott.