Onkológiai szimpózium - Kemoterápia

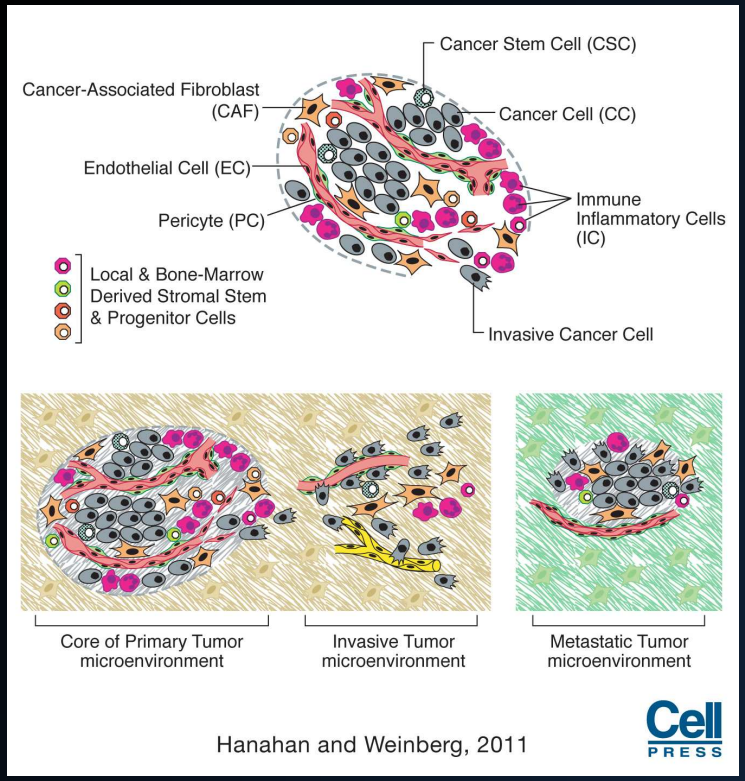
Dr. Horváth Zsolt

„Mondd el a múltat, diagnosztizáld a jelent, jósold meg a jövőt!”

XXIV. Magyarországi Egészségügyi Napok

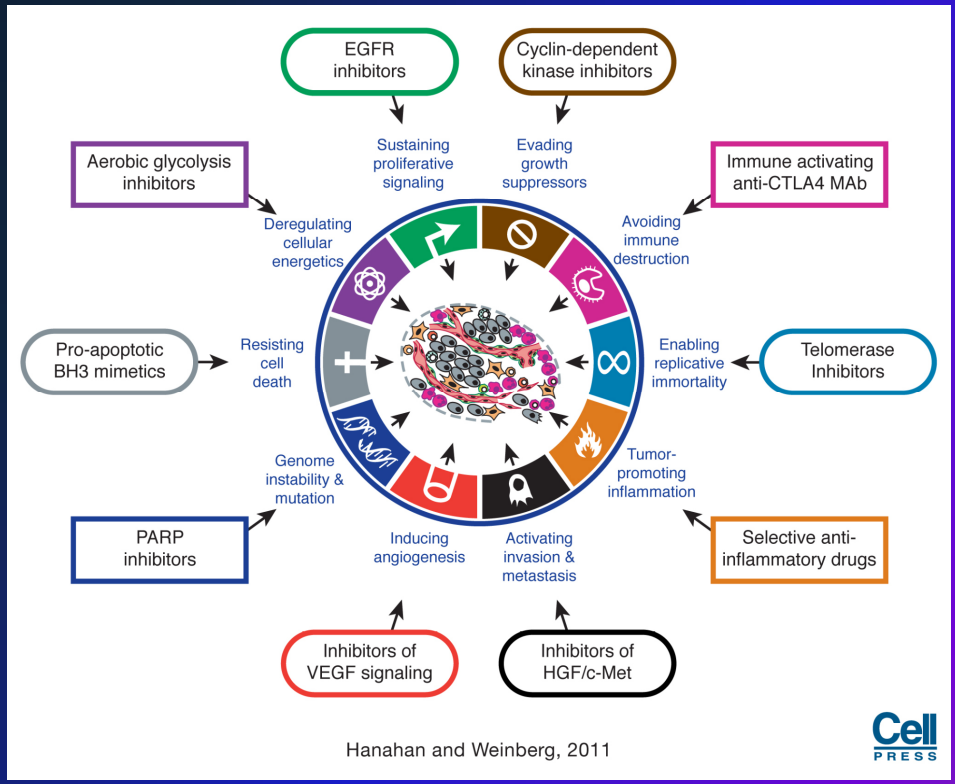
Egészségügyi Gazdasági Vezetők Egyesülete

2017. október 4-6.

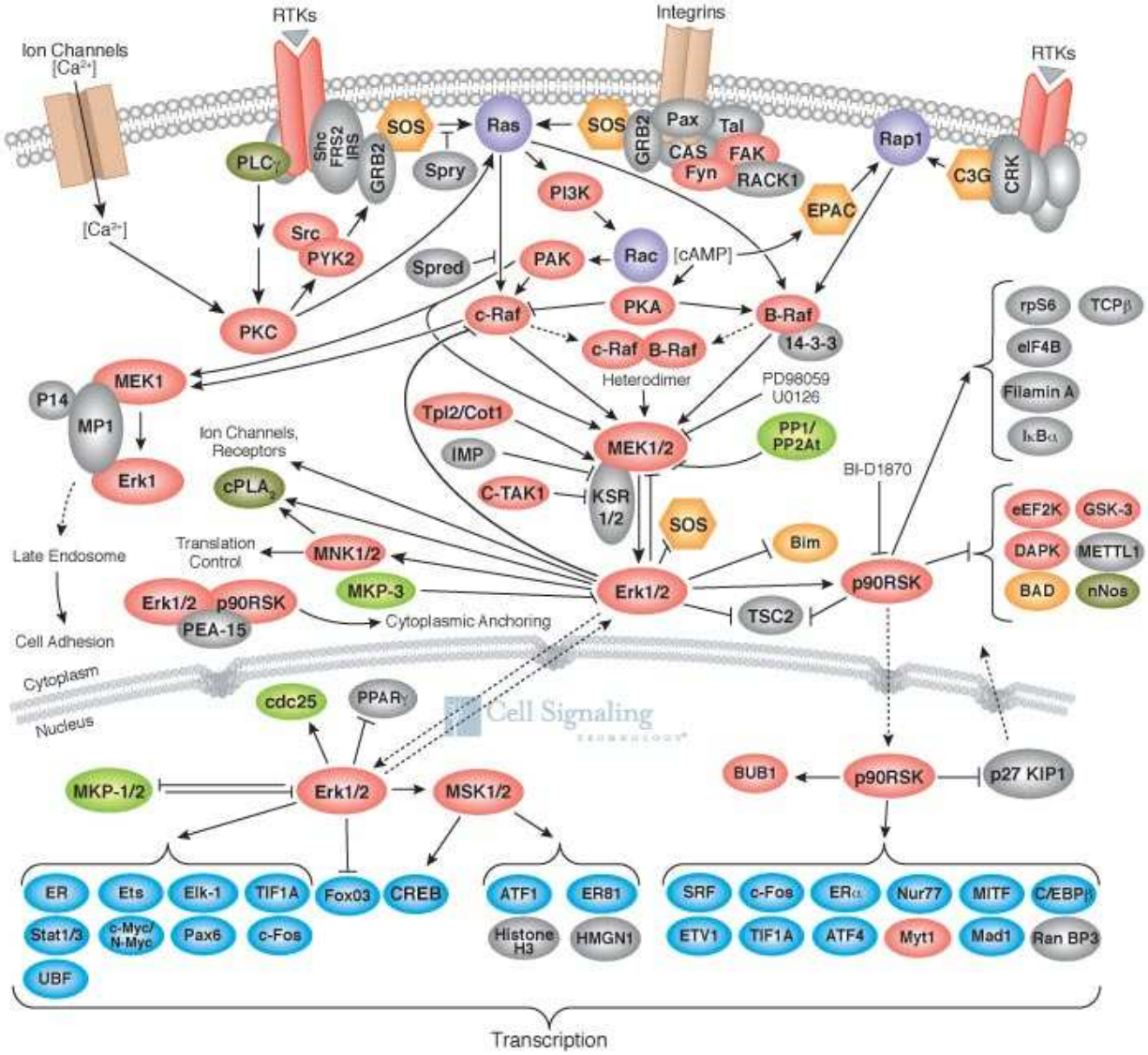


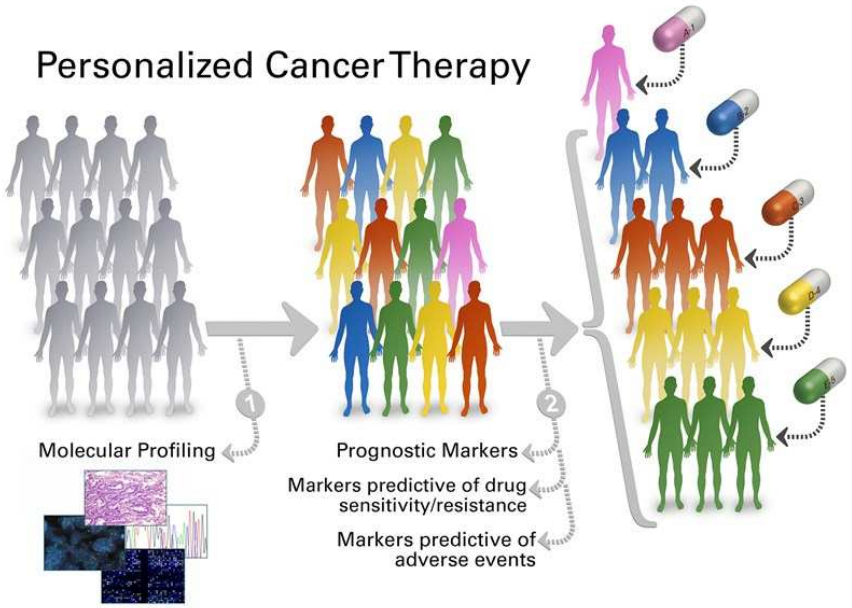
Mi a rák?

- Számos malignus sejtklón gyűjteménye, melyek egymástól eltérő geno- és fenotípussal rendelkeznek és amelyek egy - a Darwin által leírt , a szisztémás kezelések által kifejtett - szelekciós nyomás hatására fejlődnek.
- A rák felgyorsított „evolúció”



- A tumorok összetett szövetféleségek, mely többféle, egymástól eltérő sejtféleségből állnak össze. A sejtek között egymástól eltérő típusú kölcsönhatások jöhetnek létre.
- A tumort körülvevő stroma normális sejtekből épül fel, melyet tumorhoz társuló stromának (tumor-associated stroma) nevezünk. A stroma a tumorigenezis aktív résztvevője (bizonyos tumor jellegzetességek kifejlődésében és expressziójában vesz részt), semmint passzív hordozója.
- A tumorbiológiai ismeretek fényében egy daganatképződést nem lehet csupán az egyes sejtek tulajdonságainak szempontjából megismerni, hanem muszáj a tumoros mikrokörnyezet jelenlétének és hatásának tekintetében is értelmezni.


RTKs
Integrins
RTKs
Ion Channels
[Ca2+]
[Ca2+]
PLCγ
Shc
FRS2
IRS
GRB2
SOS
Spry
Ras
SOS
GRB2
Pax
Tal
CAS
FAK
Fyn
RACK1
Rap1
C3G
CRK
PI3K
EPAC
Src
PYK2
Spred
PAK
Rac
[cAMP]
PKC
c-Raf
PKA
B-Raf
14-3-3
c-Raf
B-Raf
Heterodimer
PD98059
U0126
MEK1
P14
MP1
Erk1
Tpl2/Cot1
IMP
C-TAK1
MEK1/2
PP1/
PP2At
KSR
1/2
SOS
Ion Channels,
Receptors
cPLA2
BI-D1870
rpS6
TCPβ
eIF4B
Filamin A
IκBα
eEF2K
GSK-3
DAPK
METTL1
BAD
nOs
Late Endosome
Translation
Control
MNK1/2
Bim
Erk1/2
p90RSK
MKP-3
Erk1/2
p90RSK
PEA-15
Cytoplasmic Anchoring
TSC2
Cell Adhesion
Cytoplasm
Nucleus
cdc25
PPARγ
Cell Signaling
TECHNOLOGY
MKP-1/2
Erk1/2
MSK1/2
BUB1
p90RSK
p27 KIP1
ER
Ets
Elk-1
TIF1A
Fox03
CREB
ATF1
ER81
SRF
c-Fos
ERα
Nur77
MITF
C/EBPβ
Stat1/3
c-Myc/
N-Myc
Pax6
c-Fos
Histone
H3
HMGN1
ETV1
TIF1A
ATF4
Myt1
Mad1
Ran BP3
UBF
Transcription


Personalized Cancer Therapy
1
2
Molecular Profiling
Prognostic Markers
Markers predictive of drug
sensitivity/resistance
Markers predictive of
adverse events

Terápiás beavatkozások

- Jelenlegi rendezőelv: szervek – szervrendszerek szerinti felosztás:
  - Elfogadott klinikai protokollok alapján
  - Irodalmi evidenciák alapján;
- Jövő: genetikai – epigenetikai, metabolomikai sajátosságokon alapuló döntéshozatal;
- ... AZAZ ...
- **Nem [feltétlenül / csak] a törzskönyvi indikációk alapján, hanem az adott beteg adott betegségének egyedi sajátosságai szerinti terápiaválasztás!**

A klinikai onkológia működésének fő jellemvonásai

- **protokollizált**,
- a protokollok mellé finanszírozási csoportokat (HBCs) rendeltek;
  - a HBCs, OENO, receptes finanszírozás mellett részben tételesen, részben egyedi méltányosság alapján finanszírozott kezeléseket használ.
- a kapacitásigénye többé-kevésbé előrejelezhető, **tervezhető**;
- **drága** (önmaga és az alkalmazásához szükséges diagnosztikai háttér);
- **magas emberi erőforrás-igényű**;
- **hosszútávú kapcsolatot** jelent a szolgáltató és a beteg között;
- magas együttműködés-igényű (**multidiszciplaniritás**);
- (aktuálisan) kimutatható **tartalékok**kal rendelkezik / komoly **hiányai** vannak (képzett munkaerő);

Szabályozási környezet

Kemoterápiás protokollok

- Mind a járóbeteg-szakellátás finanszírozási szabályaira, mind a fekvőbeteg-ellátásra, illetve azon belül is **az onkológiai ellátásokra (pontosabban a kemoterápiákra) van egy-egy szabálykönyv**ünk, a szaktárca rendeleteként 2012-ben ezek mindegyike **jogszabályi rang**ra emelkedett.
- A protokollok módosítását, új protokollok összeállítását az **OEP** végzi, az egészségügyi **szakmai kollégium** véleményezi,majd a minisztériumban a **Finanszírozási Kódkarbantartó Bizo**ttság készíti el a végleges javaslatot, és terjeszti fel a **miniszter**nek elfogadásra és kihirdetésre.
- nem tudnak olyan gyakran frissülni, mint amilyen módon a szakmai ismeretek és a gyógyítás szabályai bővülnek, az új evidenciák megjelennek → **Kivételszabály**
  - Ha olyan kemoterápiás protokollban részesül a beteg, amelyik nincs benne ebben a kézikönyvben, akkor besorolódik egy „*99M 9960 Nem csoportosítható kemoterápiás ellátás*” elnevezésű HBCS-be, amely alapján elszámolódik.
  - Alacsony HBCs finanszírozottságú, ezért extra finanszírozást szintén lehet igényelni.

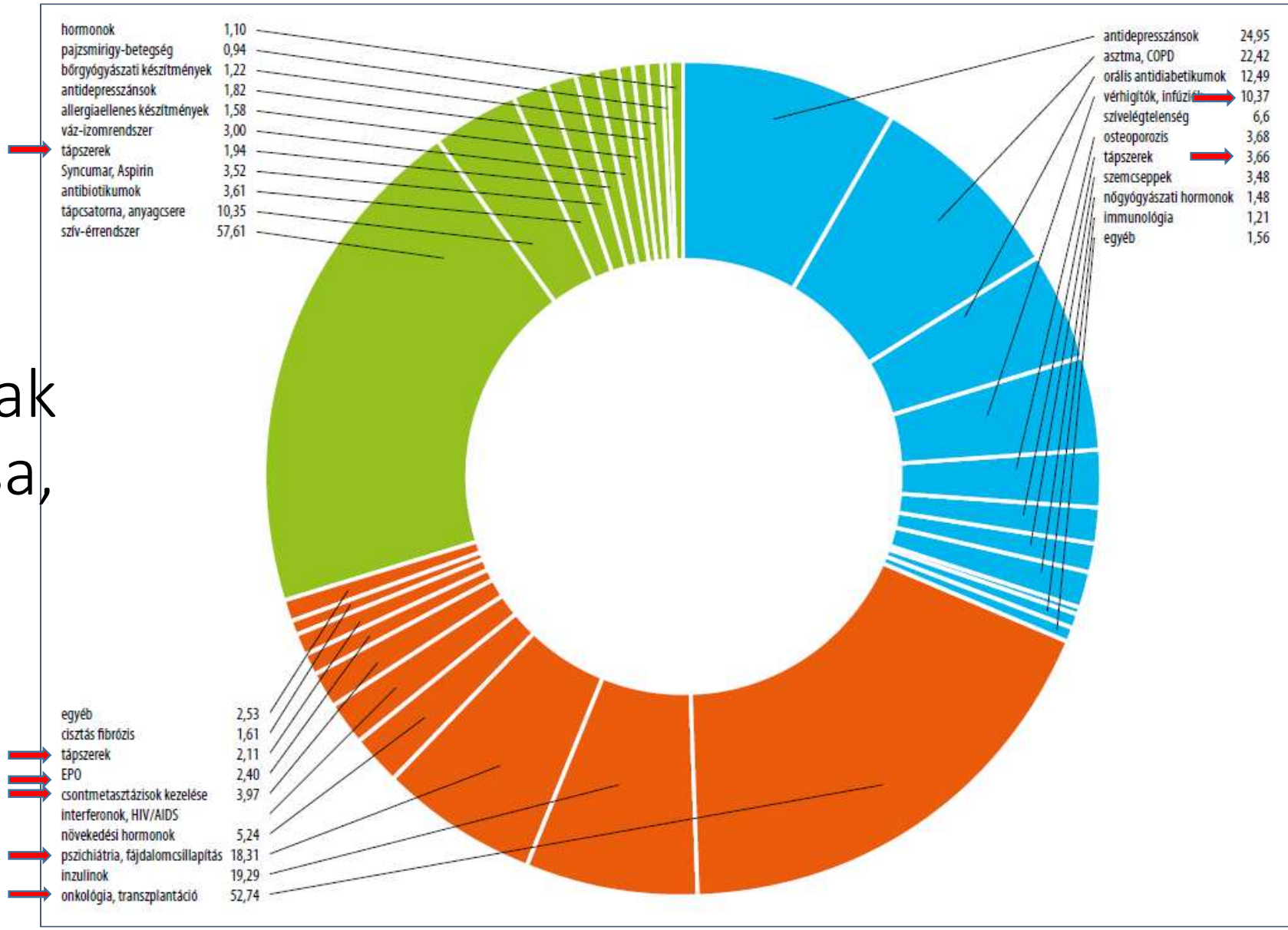
Speciális (tételes) elszámolás (2012-)

- Nem átalány- (HBCs), hanem **értéken történő finanszírozás**. (Össz:75 BFt)
- három nagy csoportja van:
  - nagyértékű **eljárások** (pl. transzplantáció),
  - nagyértékű **eszközök** (pl. pacemaker) és
  - **gyógyszerek**
- **Szakmailag jól kontrollált** + releváns szakmai **adatgyűjtés igénye** (a szakma felől), visszacsatolással → ???.
- **Adatlap** – szakmai paraméterek, tevékenységi kódok mellett, folyamatba beépített ellenőrzés.
- **Költségtudatos**: vagy az OEP szerzi be (központi közbeszerzés, természetben – pl nagyértékű gyógyszerek), vagy megállapít egy pénzügyi keretet az adott intézet számára, amit felhasználva az intézet később számlát küld róla, tehát az elszámolás számla alapján történik.
- Herceptin (2.), Iressa, Tarceva, Alimta, Avastin (1.), Erbitux (3.), Vectibix
- PD-(L)1-gátlók, TKI

Vény alapú elszámolás

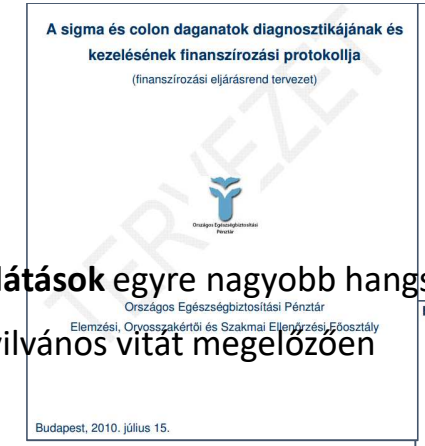
- A patikai forgalomban elérhető onkológiai gyógyszerek (jellemzően 100%-os támogatás, csak dobozdíj)
- Precízen meghatározott az indikációs kör, feltételrendszer.
- Meghatározott felírási kompetencia:
  - Pl. „szakorvos javaslatára a háziorvos 12 hónapig”,
  - csak adott szakvizsgával rendelkező szakorvos,
  - valamilyen intézményhez kötött, vagy azon belül is egy kijelölt centrum kijelölt orvosa.
- Recept felírásakor:
  - a betegség kódja is megjelenik, így ellenőrizhető az indikáció (ld. EÜ-pontok) megfelelősége, vagy
  - a felírás jogosultsága (pecsétszám);
- Pl. hányáscsillapítók, vérképzést segítő szerek, véralvadás gátlók, biszfoszfonátok, tápszerek, fájdalomcsillapítók (=a szupportív kezelések)

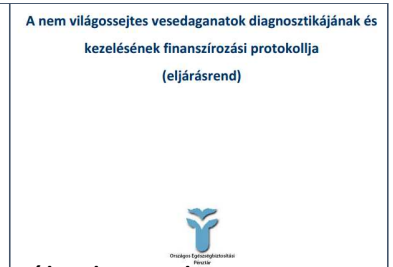
Gyógyszerek támogatásának csoportosítása, 2012 (patikai)



Forrás: Varga P, EGSZ 2014/4)

Finanszírozott eljárásrendek







- **az evidenciákra alapozott protokollok, különböző guideline-ok mentén történő ellátások** egyre nagyobb hangsúlyt kapnak
- **a szakmai kollégium kijelölt képviselőivel egyeztetik** a munkaváltozatokat már a nyilvános vitát megelőzően
- 2009-től (2014-ig) finanszírozási eljárásrendek, algoritmusok
    1. A krónikus myeloid leukémia
    2. A kissejtes tüdődaganatok - finanszírozási protokoll.pdf
    3. A rectum daganatok - finanszírozási protokoll.pdf
    4. A sigma és colon daganatok - finanszírozási protokoll.pdf
    5. Korai és helyileg kiterjedt (nem távoli áttétes) nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje
    6. A gyomordaganatok diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja
    7. A hepatocellularis carcinoma diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja
    8. A seminoma típusú heredaganatok kezelésének finanszírozási protokollja
    9. A nem-seminoma típusú csírasejtes heredaganatok kezelésének finanszírozási protokollja
    10. A húgyhólyagrák diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja
    11. A prosztatagdaganat diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja.pdf
    12. A myeloma multiplex kezelésének finanszírozási protokollja
    13. A myeloma multiplex kezelésének finanszírozási protokollja
    14. A nem világossejtes vesedaganatok diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja
    15. Kemoterápia következtében kialakult anémia kezelésének finanszírozási protokollja

A kemoterápia minőségbiztosított kiszolgálása

Az onkológia minőségbiztosítása - Megfelelő-e:

- A beteg oldala...?
  - általános kondíció
    - Potenciális mellékhatások, szövődmények megelőzése
    - Létezik-e megfelelő értékelő módszer? (ECOG?)
  - Laborleletek, szervi funkciók
- Az egészségügy oldala...?
  - Megfelelő-e a (molekuláris) patológiai diagnosztika?
  - Létezik-e állandó laboratóriumi háttér?
  - A képalkotó leletek használhatóak-e (ld. RECIST-kritériumok)?
  - Határidők
  - A betegség megfelelő „pillanatában” – stádiumában
    - --> onkoteamek

A szisztémás kezelés (pl. kemoterápia) speciális minőségbiztosítási kérdései

- Megfelelő mennyiség került az infúzióba?
  - Honnan tudhatom, hogy az üvegbe annyi infúzió került, mint amennyit elrendeltem?
  - EDDIG: Számolgatással határozták meg a mennyiséget.
  - Problémák – eü. asszisztensi keverékinfúzió készítés
    - (Tud-e osztani-szorozni, aránypárokkal dolgozni az illetékes szakdolgozó?)
    - Mennyi van pontosan az ampullában?
    - Mennyit nyomott bele az üvegbe és mennyi maradt az ampullában oldva/fecskendőban?
    - (mennyit dobtak ki? Hova dobták ki?)
    - Mennyi gyógyszer került a munkatérbe (levegőbe, munkafelületre stb)?
    - Mennyit folyatnak be a betegbe?
- Megfelelő idő alatt adják-e be?
  - Minden szernek megvan a szükséges beadási ideje az optimális hatás / mellékhatást szempontjából

A szisztémás kezelések minőségbiztosítása: Személyi feltételek megléte

KIK?

- Akik a gyógyszerekkel foglalkoznak
  - **Gyógyszerészek, asszisztensek, egyéb személyzet**
- Akik a gyógyszereket összeállítják
  - **Gyógyszerészek, technikusok, asszisztensek**
  - Egyéb személyzet (**takarítás, szállítás**)

Feltételek:

- Megfelelő kiképzettség
- Szemlélet

Gyógyszerészi feladatok

- A maradék kezelése:
  - Veszteségek minimalizálása, újrahasznosítása, megsemmisitése;
  - Személyi védelmi és környezetvédelmi szempontok
- A veszélyes és dekontaminálódott anyagokat
  - Az egyéb anyagoktól külön kezelni
  - A keletkezési helyen összegyűjteni
  - Megfelelően feliratozva szállítani
- Dekontaminációs felszerelés:
  - feladatleírás, védőruházat, kendők, közömbösítő folyadékok, a törött üvegek összegyűjtésének feltételei
- Kronoonkológiai szempontok
- A keverékinfúziók felhasználási helyen történő kezelésének szabályai
- A gyógyszervizsgálatok szabályai

A központi citosztatikum keverő és a gyártás

- **Helyiségek és berendezés**
  - Elkülönített, semmi másra nem használt, pormentes munkaterület, mely egy-több légzsilippel izolált a többi munkatértől,
  - A berendezési tárgyakat lehetőleg minimalizálni kell.
- **Légkezelés**:
  - megfelelő légcsere, laminar airflow LAF, HEPA szűrők, légkondícionálás
- **A szállítási, tárolási feltételek** biztosítása, a megfelelő kezelés – sérülésük, kontaminációjuk megelőzése;
- **Személyi védőfelszerelések** használata
  - Sapka, kesztyű, maszk, szemüveg, lábbeli
- A **gyártás technikai feltételei**nek biztosítása
  - Infúziós pumpák, töltők
  - Technikai felülvizsgálat évente
- **Aszeptikus technika**



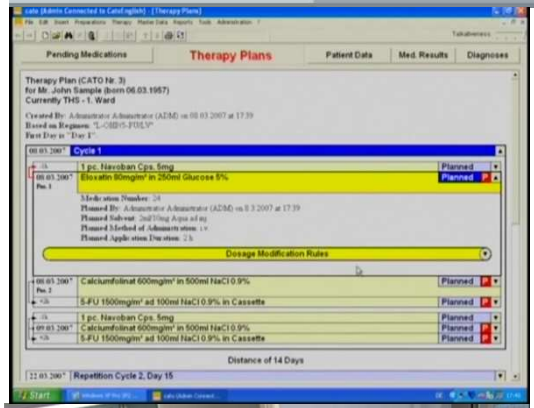


A keverékinfúzió megrendelése és előállítása

„Ready-to-administer” citosztatikus oldatok **felírásának/megrendelésének formai követelményei**

- A recept alaki követelményei és **továbbításának módja**
- A citotoxikus anyagok dózisának illesztése a
  - Vesefunkcióhoz, májfunkcióhoz
  - A hematológiai paraméterekhez.
- A keverékinfúzió előállítása ≈ a megrendelés felülvizsgálata (mivel és mekkora térfogatban oldva, milyen „üvegben”, mennyiben lehet eltérni az eredeti kiírástól, a címkézés, a fel nem használt keverékinfúzió eltarthatósága stb.)
- **Dokumentáció** követelményei
  - időpont, batch, oldószer, szokatlan események, készítő
- A keverékinfúzió **címkézés**ének tartalmi követelmén
- A felhasználás helyére történő **eljuttatás**
- A **költségek** követése







Cytotoxic Test

SAMPLE John
Born: 12/6/1995
TEST - Ward 1A

Test Product 15mg (5.8ml)
Testsubstance
Batch: 4590780EFH
IN 109ml NaCl 0.9% (Bag PVC) Vol.: 114.8ml

Admin.: 16/3/2007 20:24 i.v. during 4 h (25ml / h)
Prod.: 15/3/2007 20:24 by ADM (Med.# 45563)
Storage: Cool - Light protection needed!
Date of Expiry: 17/3/2007 20:24

Computer Aided Therapy for Oncology

- Célja: A kemoterápiás kezelés minden lépésére, fázisára megoldást kínáló szoftver, melynek segítségével megvalósítható a kemoterápia minőségbiztosítása.
  - a hosszútávú terápiatervezés (előjegyzési rendszer) és elrendelés;
  - a gyógyszerek *útjának egyértelmű nyomonkövetése* a gyógyszertárba való bekerüléstől, az elkészítésen át, a betegbe történő beadásig

Az ellátás és környezete

- A **beadás körülményei**, kubaturális követelmények, reklináló székek, kényelmi feltételek, izoláció lehetősége; várók, megfigyelők, közösségi terek
- **Intézményi hát**tér: akut ellátás, resuscitáció elérhetősége
- **Dokumentáció** ?
- A **gyógyító közösség szerepe -** Koncentrált ellátás: gyakorlati tapasztalattal rendelkező személyzet

A kemoterápia hozzáférhetősége

ESMO European Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in Europe

- (i) the formulary availability of licensed antineoplastic medicines across Europe;
- (ii) patient out-of-pocket costs for the medications and
- (iii) the actual availability of the medication for a patient with a valid prescription
- The survey consisted of two parts:
  - part one consisted of six general questions regarding the country's healthcare system; and
  - part two surveyed the formulary of anticancer medications used to treat 14 common disease situations

Diseases surveyed

1.Breast cancer adjuvant
2.Breast cancer metastatic
3.Lung cancer
4.Colorectal cancer
5.Prostate cancer
6.Ovarian cancer
7.Sarcoma
8.Pancreatic cancer
9.Germ cell cancer
10.Renal cell cancer
11.Gastrointestinal germ cell tumors GIST
12.Urothelial cancers
13.Gastric and esophageal cancer
14.Melanoma

N. Cherny R. Sullivan J. Torode M. Saar A. Eniu *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue 8, 1423–1443, https://doi.org/10.1093/annonc/mdw213

A személyre szabott gyógyszerek árképzése

- *„a személyre szabott gyógyszerek árképzése – nemzetközi szinten – a hatásosságukhoz van igazítva, nem ugyanaz az árkategória, mint azok a gyógyszerek, amelyekkel csak „szőnyegbombázást” tudunk végezni”*
  - *… az újabb drágább, …patent lejártakor, árverseny esetén csökken az ár*
- *„Összességében a személyre szabott medicina **jelentősen megnöveli** majd az egészségügyi rendszer kiadásait.”*

Ref: Kaló Z, Boncz I, Dank M, Kóczián K, Molnár MJ, Nagy B, Németh Gy, Pitter J, Zelei T. A személyre szabott orvoslás egészség-gazdaságtani vonatkozásai, azaz csökkentik-e a személyre szabott technológiák az egészségügyi kiadásokat? IME. 2014. 13. 5. 41-45.

Személyre szabott orvoslás – a költségek kérdése

1. táblázat: A személyre szabott orvoslás egyészségügyi kiadásokra gyakorolt hatásainak főbb tényezői

	Kiadáscsökkentő tényező		Kiadásnövelő tényező
?!	• diagnózisig és optimális terápia megtalálásáig eltelt időablak rövidülése	!	• nagy költségű (döntően) molekuláris diagnosztikai tesztek
?	• elkerült diagnosztikai költségek	!	• a szűrendő populáció nagy mérete
!	• előzetes szelekción átesett csoportnál a válaszadási arány javulása	!	• új, magas árú terápia eddig terápia rezisztens alcsoport részére (szűkített célcsoportú terápiák)
!?	• a terápiaváltások csökkenő száma	!	• új, igen magas árú terápia eddig nem kezelt betegcsoport részére (ritka betegségek orphan gyógyszerei)
?	• a kezelés időtartamának rövidülése	!	• várható élettartam növekedése
?	• elkerült mellékhatások	!	• új mellékhatások megjelenése

Ref: Kaló Z, Boncz I, Dank M, Kóczián K, Molnár MJ, Nagy B, Németh Gy, Pitter J, Zelei T. A személyre szabott orvoslás egészség-gazdaságtani vonatkozásai, azaz csökkentik-e a személyre szabott technológiák az egészségügyi kiadásokat? IME. 2014. 13. 5. 41-45.

Személyre szabott orvoslás – a költségek kérdése

- **Amely gyógyszer költséghatékony, azaz megfelelő árú Nyugat-Európában, az nem költséghatékony egy alacsonyabb vásárlóerejű országban**. OK: a *nemzetközi árreferencia-rendszer*
  - A gyógyszergyártó hazai leányvállalata is szeretné olcsóbban adni a gyógyszert, de nem teheti meg, mert akkor a referencia-árrendszer keretében egész Európában csökkenne a gyógyszerár. → A finanszírozó ezért a következőket teheti / teszi:
    - *Nincs támogatás, nem tudjuk megengedni magunknak…*
    - *Egyedi finanszírozás + adminisztratív késleltetési mechanizmusok*
    - *Késleltetett gyógyszerbefogadás – csak ha már mindenki befogadta*
    - *Volumenkorlát*
      - implicit módszer: az ár-volumen szerződés,
      - explicit módszerek: pl. központi tender keretében meghatározott kontingens, vagy a szolgáltatókra kirótt intézményi volumenkorlát.
- **A volumenkorlát következményei**:
  - A volumen csökkentésével a költségvetés igényeinek megfelelően **lehet pénzt kivonni a rendszerből**.
  - **Lassítja**/blokkolja **a betegutakat** és a megfelelő terápiákhoz való **hozzáférést**.
  - Az egészségügyi rendszer **hatékonysága csökken**, mutatók nem javulnak.
  - A volumenkorlátok okozta hiány miatt a rendszerben **kódolva van a korrupció** és a morális válság fokozódása.

Személyre szabott orvoslás – a költségek kérdése (folyt)

MEGOLDÁS:

(Optimálisan a volumenkorlát megszüntetése…)

(több pénzt az ellátórendszerbe…)

A „tartalékok” jobb kihasználása:

- **Betegutak költséghatékonysági elemzése**.
- **Rákregiszter, statisztikai hivatal és az OEP-adatbázis megfelelő részeinek összevonása**.
- Számos nagy költségű technológia esetében **eredményességalapú kockázatmegosztás**t kell alkalmazni.

Gyógyszervizsgálatok – clinicaltrials.gov, 2017.09.27:

Recruiting, Not yet recruiting Studies | Cancer | Hungary
Also searched for Neoplasm and Tumor.

...

140 Studies found

A KLINIKAI (GYÓGYSZER)VIZSGÁLATOK RÉVÉN:

- Betegeink számára a **legkorszerűbb hatóanyagok elérését** tesszük lehetővé.
- A gyógyszervizsgálatok révén **megtakarítás** érhető el a **TVK-ban**, **gyógyszerköltségben.**
- Kiszámítható, legális, **transzparens többletjövedelem**hez juthatnak munkatársaink.
- A klinikai **munka magas minőségi igénye** természetessé válik.
- Lehetőség a klinikaközi **együttműködés**.
- Nemzetközi **kapcsolatok** és a **publikációs** lehetőség.


Köszönöm a
figyelmet!