

# **A krónikus myeloid leukémia kezelésének finanszírozási protokollja (eljárásrend)**



Országos Egészségbiztosítási Pénztár  
Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály

**Budapest, 2013. június 26.**

## 1. Az eljárásrend tárgyát képező betegség, betegségcsoport megnevezése

Daganatos megbetegedések (C00-C97)

Krónikus myeloid leukémia (C9210):

### Fogalmak, rövidítések

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical klasszifikáció
BNO	Betegségek nemzetközi osztályozása
CHR	Teljes hematológiai válasz
CyR	Citogenetikai válasz
CCyR	Komplett citogenetikai válasz
HBCS	Homogén betegségcsoport
HSCT	haemopoetikus őssejt-transzplantáció
MMR	Major molekuláris válasz
TKI	Tirozin kináz inhibitor

## 2. Kórkép leírása

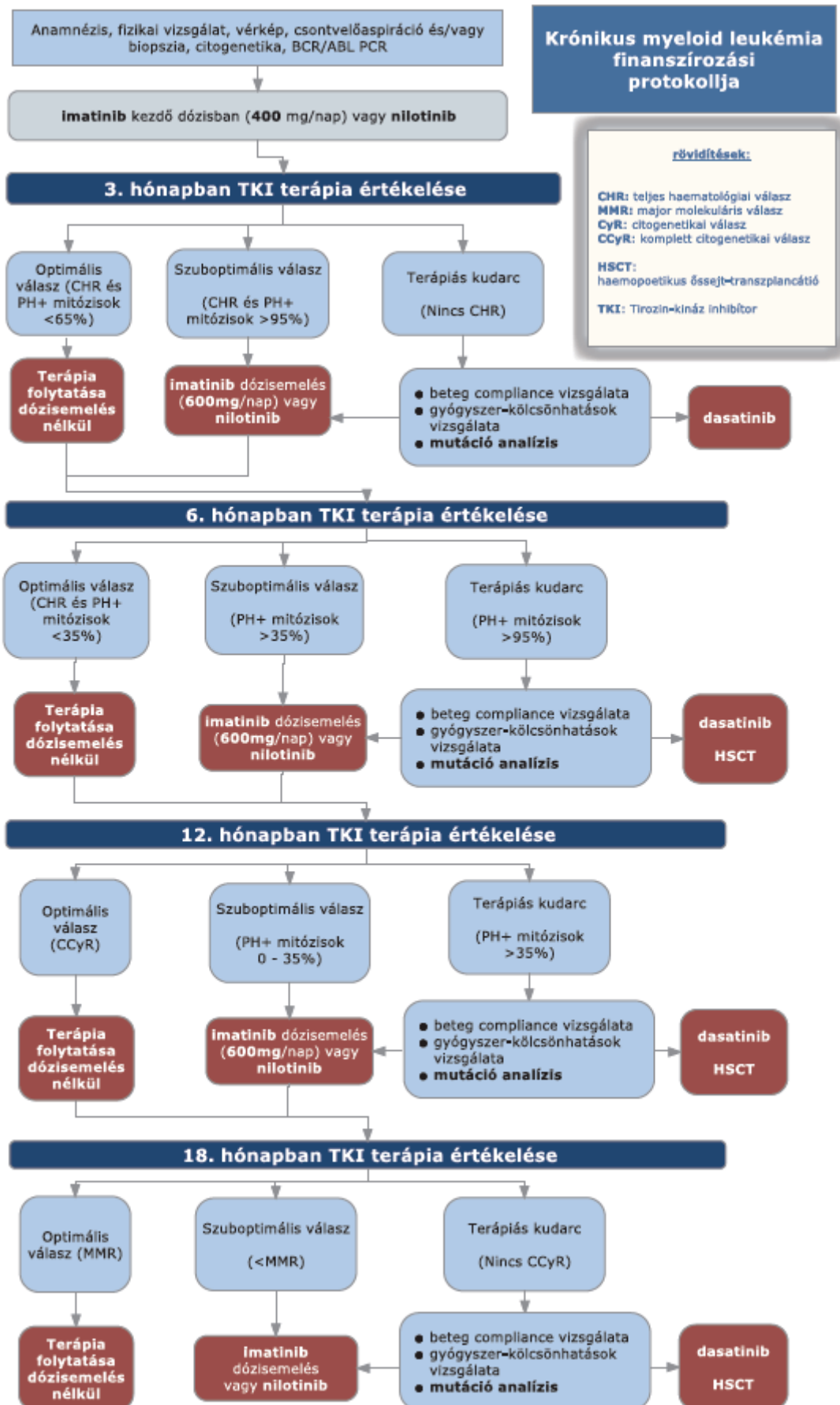
A krónikus myeloid leukémia (CML) idült, malignus myeloproliferatív betegség, klonális megbetegedés. Genetikai oka a 9. és 22. kromoszóma hosszú karjai közti reciprok transzlokáció (Philadelphia kromoszóma) következtében a 22. kromoszómán létrejövő bcl/abl fúziós gén. A Philadelphia kromoszóma bcr/abl fúziós génje egy kóros, konstitutív protein kináz aktivitással rendelkező BCR/ABL fúziós fehérjét kódol, mely megváltoztatja a sejtproliferációt, és túlélést kontrolláló, sejten belüli jelátviteli utakat, úgy hogy ez a leukémiás sejteknek túlélési előnyt jelent a mutációt nem hordozó, ép sejtekhez képest.

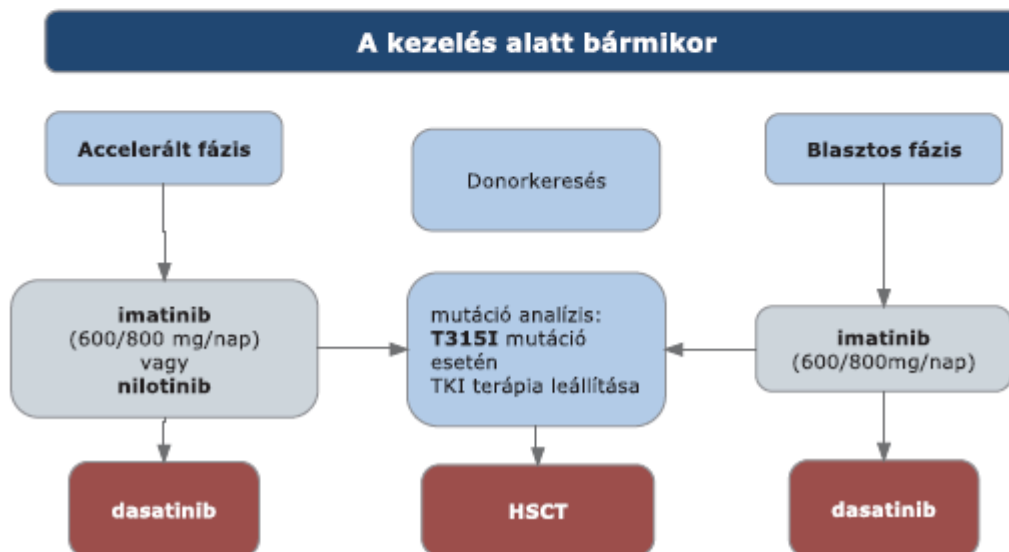
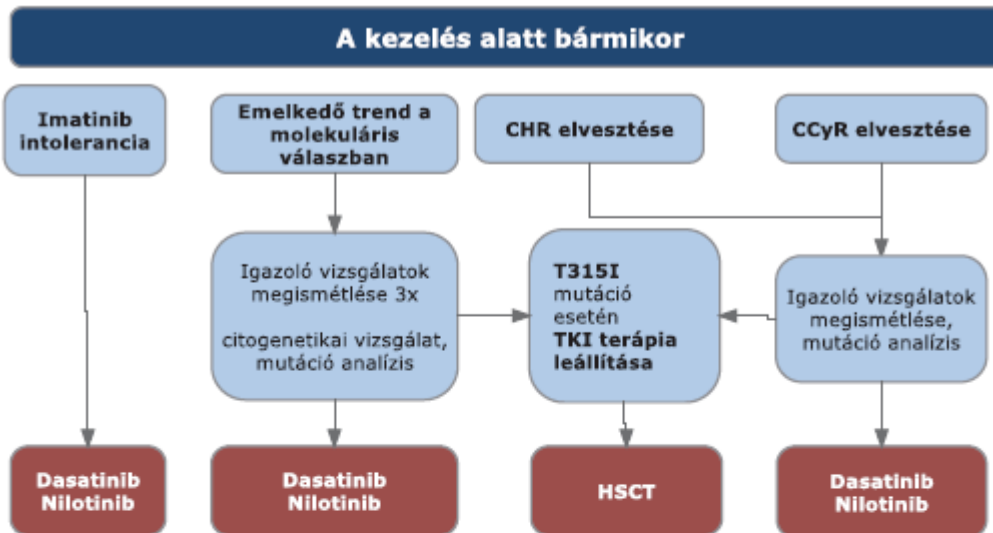
A krónikus myeloid leukémiának **három, jól elkülöníthető fázisát különböztethetjük meg:**

- A **krónikus fázisban** a blastsejtek előfordulása a vérben és a csontvelőben kisebb, mint 15%. Ezzel egyidejűleg a basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben kisebb, mint 20%, és a thrombocytaszám nagyobb  $100 \times 10^9/l$ -nél.
- Az **akcelerált fázisban** a blastsejtek előfordulása a vérben vagy a csontvelőben nagyobb vagy egyenlő, mint 15%, de kisebb, mint 30%, Ezen felül a blastsejtek és promyelocyták együttes előfordulása a vérben vagy a csontvelőben nagyobb vagy egyenlő, mint 30% (de a blastsejtek száma alacsonyabb 30%-nál). A basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben 20% vagy annál nagyobb és a thrombocytaszám kisebb, mint  $100 \times 10^9/l$  a terápiától függetlenül
- A **blastos krízis során** a blastsejtek száma a vérben vagy a csontvelőben 20% vagy annál nagyobb és a hepatosplenomegálián kívül más extramedulláris betegség is fenn áll.

A WHO 2002-es klasszifikációja szerint CML-nek csak az a betegség nevezhető, ahol a Ph kromoszóma vagy a BCR/ABL fúziós gén kimutatható.

### 3. Finanszírozás rendje, finanszírozási algoritmus





Újonnan diagnosztizált beteg esetében a kezdő terápia **imatinib (400 mg/nap dózisban)** vagy **nilotinib (600 mg/nap dózisban)**. A kezelés során imatinib terápiáról nilotinib terápiára váltás a terápia értékelését követően minden esetben lehetséges. Dasatinib terápiára váltás csak terápiás kudarc esetén az imatinib vagy nilotinib

rezisztenciát kimerítő kritériumok alapján (terápiás kudarc + mutáció analízis) lehetséges.

**Imatinib dózisemelések:** imatinib terápia esetén, ha a terápia értékelésekor szuboptimális válasz állapítható meg, **600 mg emelt dózisú** imatinib terápiára váltás az imatinib rezisztenciát kimerítő kritériumok alapján lehetséges.

**A szuboptimális választ követő 3 hónap emelt dózisú (600 mg) imatinib kezelést követő ismételt szuboptimális válasz esetén a dasatinib terápiára váltás** az imatinib vagy nilotinib rezisztenciát kimerítő kritériumok alapján (terápiás kudarc + mutáció analízis) lehetséges.

**Igazolt T315I mutáció esetén a TKI terápia elhagyása szükséges.**

**Intoleranciáról** abban az esetben beszélünk, ha a MCyR nélküli betegeknél a **perzisztens 3-as vagy 4-es fokozatú mellékhatás**, illetve a perzisztens 2-es fokozatú, TKI terápiával összefüggő mellékhatás több mint 1 hónap időtartamú és több mint háromszor jelentkezik újra úgy, hogy a TKI terápia dózisének redukciója szükséges.

**Intolerancia krónikus fázisban:** TKI terápiával összefüggő, 3-as, vagy magasabb fokozatú nem hematológiai toxicitás előfordulása, vagy bármilyen, TKI terápiával összefüggő 4-es fázisú hematológiai toxicitás, ami 7 napnál tovább tart.

**Imatinib intolerancia előrehaladott CML fázisokban:** Imatinib dózis csökkentésének szükségessége 400mg/nap alá, vagy imatinib adagolásának felfüggesztése gyógyszerrel összefüggő toxicitás miatt.

A **HSCT** egyedi mérlegelés alapján történik az életkor, a transzplantációs rizikó és a CML rizikója alapján. **A kezelőorvos felterjesztését követően az Országos Felnőtt Hemopoetikus Óssejt-transzplantációs Bizottság hozza meg a döntést.**

A kezelésre adott válaszok definícióit, az egyes időpontban történő vizsgálatokat és a kezelés értékelését a következő három táblázat tartalmazza.

#### A krónikus myeloid leukémia kezelésére adott válasz:

Komplett hematológiai válasz (CHR) *	Cytogenetikai válasz (CyR)	Molekuláris válasz (MoR)
Thrombocytaszám: <450,000/microL	Nincs válasz: Ph+ sejtek száma >95%	Komplett válasz: BCR-ABL negatív
Fvs<10,000/microL	Minimális válasz: Ph+ sejtek száma 66–95% közötti	Major válasz: standardhoz képest legalább három log redukció
Quali: nincsenek éretlen granulocyták, baso:<5%	Minor válasz: Ph+ sejtek száma 36–65% közötti	
Lép nem tapintható	Parciális válasz: Ph+ sejtek száma 1-35% közötti	
* minden paraméternek együttesen kell jelen lennie	Komplett válasz: Ph+ sejtek száma 0%	

#### A TKI kezelések terápiás válaszainak értékeléséhez szükséges vizsgálatok:

Diagnózis megállapításától eltelt idő	Vizsgálatok	
diagnózis felállítása (0. hónap)	csontvelői metafázis vizsgálat (sikertelenség esetén FISH és citogenetika ismétlés)	BCR/ABL töréspont vizsgálat, BCR/ABL mRNS expressziós szint meghatározás (RQ-PCR periféria)
3 hónap	csontvelői metafázis vizsgálat	sikertelenség esetén FISH és citogenetika ismétlés
6 hónap	citogenetika	sikertelenség esetén FISH és RQ-PCR
12 hónap	citogenetika	RQ-PCR - amint CCyR kialakult, utána 3 havonta MMR-ig, majd 6 havonta
18 hónap	citogenetika (csak ha még nem volt CCyR)	RQ-PCR; non CCyR: mutáció keresés, ismételt

		vizsgálatok
minden terápiaértékelésnél:	fizikális vizsgálat	vérkép

#### A lehetséges terápiás válaszok értékelése:

Diagnózis megállapításától eltelt idő	Célkitűzés	Szuboptimális válasz	Kudarac
3 hónap	komplett hematológiai remisszió (CHR) és Ph+<65%	Ph+ >95%	nincs komplett hematológiai remisszió
6 hónap	Ph+ ≤ 35%	Ph+> 35%	Ph+>95%
12 hónap	komplett cytogenetikai válasz (CCyR)	Ph+ 1-35%	Ph+ >35%
18 hónap	major molekuláris válasz (MMR)	<MMR	<CCyR
bármikor		nem alakul ki MMR	a hematológiai vagy cytogenetikai remisszió elvesztése



## 4. A krónikus myeloid leukémia finanszírozásának ellenőrzési kritériumai

### 4.1 Adminisztratív ellenőrzési pontok (folyamatba épített ellenőrzés)

1. Kompetencia szint: kijelölt intézmény, szakorvosi kompetencia ellenőrzése
2. Betegadatok (online TAJ ellenőrzés)
3. Jogszabályban rögzített indikációs terület BNO ellenőrzése

### 4.2 Szakmai ellenőrzési pontok

#### A diagnózis kritériumainak rögzítése (BNO: C9210)

1. Philadelphia kromoszóma pozitivitás (Ph+), vagy BCR-ABL pozitivitás igazolása

#### A betegség és a kezelés monitorizálásának ellenőrzése

1. Kezelésre adott válasz meghatározása, annak megfelelő dokumentálása
2. Remisszió, relapszus, intolerancia megfelelő dokumentálása

### 4.3 Indikátorok

1. A területre fordított közkiadások alakulása, monitorozása
2. A finanszírozási algoritmus szerint kezelt betegek aránya

#### A finanszírozási eljárásrend alkalmazásának hatását mérő minőségi indikátorok

- A területre fordított közkiadások alakulása.
- A helyes, finanszírozott algoritmus szerint kezelt betegek aránya.

## 5. A finanszírozás szempontjából lényeges finanszírozási kódok

### 1. Táblázat: Releváns BNO kódok

BNO	BNO megnevezés
C9210	Krónikus myeloid leukémia

### 2. Táblázat: fekvőbeteg ellátás kódok (HBCS és beavatkozás)

Kód	megnevezés
770C	Lymphoma, nem akut leukémia, legalább 14E szűrt vagy besugárzott vérkészítmény adásával
54100	Felnőtt allogén csontvelő transzplantáció
959F	Roszdulatú daganat kemoterápiája "F"
959G	Roszdulatú daganat kemoterápiája "G"

### 3. Táblázat: ATC kódok

ATC	ATC megnevezés
L01XE01	Imatinib
L01XE06	Dasatinib
L01XE08	Nilotinib