

A Myeloma multiplex kezelésének finanszírozási protokollja (eljárásrend)



Országos Egészségbiztosítási Pénztár
Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály

Budapest, 2013. június 26.

1. Az eljárásrend tárgyát képező betegség, betegcsoport megnevezése

Daganatos megbetegedések (C00-C97)

Myeloma Multiplex (C9000):

Fogalmak, rövidítések

ASCT	autológ őssejt-transzplantáció
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical klasszifikáció
BNO	Betegségek nemzetközi osztályozása
CR	teljes remisszió
CRAB	C = kalcium (magas), R = veseelégtelenség, A = anémia, B = csont léziók
ESMO	European Society of Medical Oncology
FLC	szabad könnyűlánc
HBCS	Homogén betegcsoport
HD	magas dózis
HD-Mel	magas dózisú melfalán
IFN	interferon
MGUS	nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopátia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OENO	Orvosi eljárások nemzetközi osztályozása
PR	parciális válasz
VGPR	nagyon jó parciális válasz

2. Kórkép leírása

A myeloma multiplex malignus hematológiai betegség, melyre a plazmasejtek klonális csontvelői proliferációja jellemző. **Az összes daganatos megbetegedés 1-2%-át, a rosszindulatú vérképzőrendszeri betegségek közel 10%-át teszi ki.** Gyakorisága az életkor előrehaladtával nő, a diagnózis felállításakor az átlagos életkor 70 év. **A Magyar Rákregiszter adatai alapján a betegség prevalenciája hazánkban a 2008-as adatok alapján 1382 volt. A 2007-es évben 423, a 2008-as évben pedig 536 új esetet regisztráltak.**

A betegség **az orvostudomány mai állása szerint nem gyógyítható**, ám a kezelésben bekövetkező fejlődés eredményeképpen napjainkban az **átlagos túlélési idő 50 hónap**, szemben az 1950-es évekre jellemző 7 hónappal. Ez a kemoterápia fejlődésén kívül a jobb diagnosztikus lehetőségeknek, valamint a szupportív kezelés eredményességének – infekciók, hypercalcaemia, veseelégtelenség kezelése – is köszönhető.

A betegség jellemző tünetei a csontfájdalom, a fáradékonyság, fogyás, ismétlődő infekciók. Amennyiben a klinikai tünetek nincsenek jelen, de egyébként a diagnózishoz szükséges kritériumok megállapíthatóak, ún. **„parázsló” (smoldering) myelomáról** beszélünk. Abban az esetben, ha a monoklonális fehérje mennyisége és a csontvelői plazmasejtarány felszaporodott, de nem éri el a diagnózishoz szükséges mértéket (< 3g/dl és <10%), valamint a klinikai tünetek is hiányoznak, úgy **MGUS** (monoclonal gammopathy of unknown significance – nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopátia) esetről beszélünk.

Klinikai és finanszírozói szempontból a **„smoldering” myeloma és az MGUS** elkülönítése azért fontos, mert ezek az entitások **nem igényelnek aktív beavatkozást, csupán a beteg szoros megfigyelését.**

Besorolás és prognosztikai faktorok

A leggyakrabban használt besorolási rendszert, a Durie-Salmon klasszifikációt 2005-ben felváltotta az új, nemzetközi besorolási rendszer (International Staging System; ISS), amely a béta-2 mikroglobulin és a szérum albumin mennyiségét veszi figyelembe.

1. Táblázat Durie-Salmon és ISS klasszifikáció

Stádium	Durie-Salmon kritériumok	ISS kritériumok	betegek megoszlása
I	Hemoglobin: > 100 g/L Kalcium: < 3.0 mmol/L M-protein: IgA < 30 g/L IgG < 50 g/L Bence Jones protein < 4 g/24 h RTG: épp csontstruktúra, vagy csak szoliter plasmacytoma	Béta-2 mikroglobulin < 3.5 mg/L szérum albumin > 3.5 mg/L	28%
II	egy, vagy több a következőkből: Hemoglobin: 85-100 g/L Kalcium: < 3.0 mmol/L M-protein: IgA 30-50 g/L IgG 50-70 g/L Bence Jones protein 4-12 g/24 h	Béta-2 mikroglobulin 3.5 és 5.5 mg/L között vagy Béta-2 mikroglobulin < 3.5 és albumin < 3.5;	33%
III	egy, vagy több a következőkből: Hemoglobin: < 85 g/L Kalcium: > 3.0 mmol/L M-protein IgA > 50 g/l IgG > 70 g/l Bence Jones protein > 12 g/24 h	Béta-2 mikroglobulin ≥ 5.5 mg/L	39%

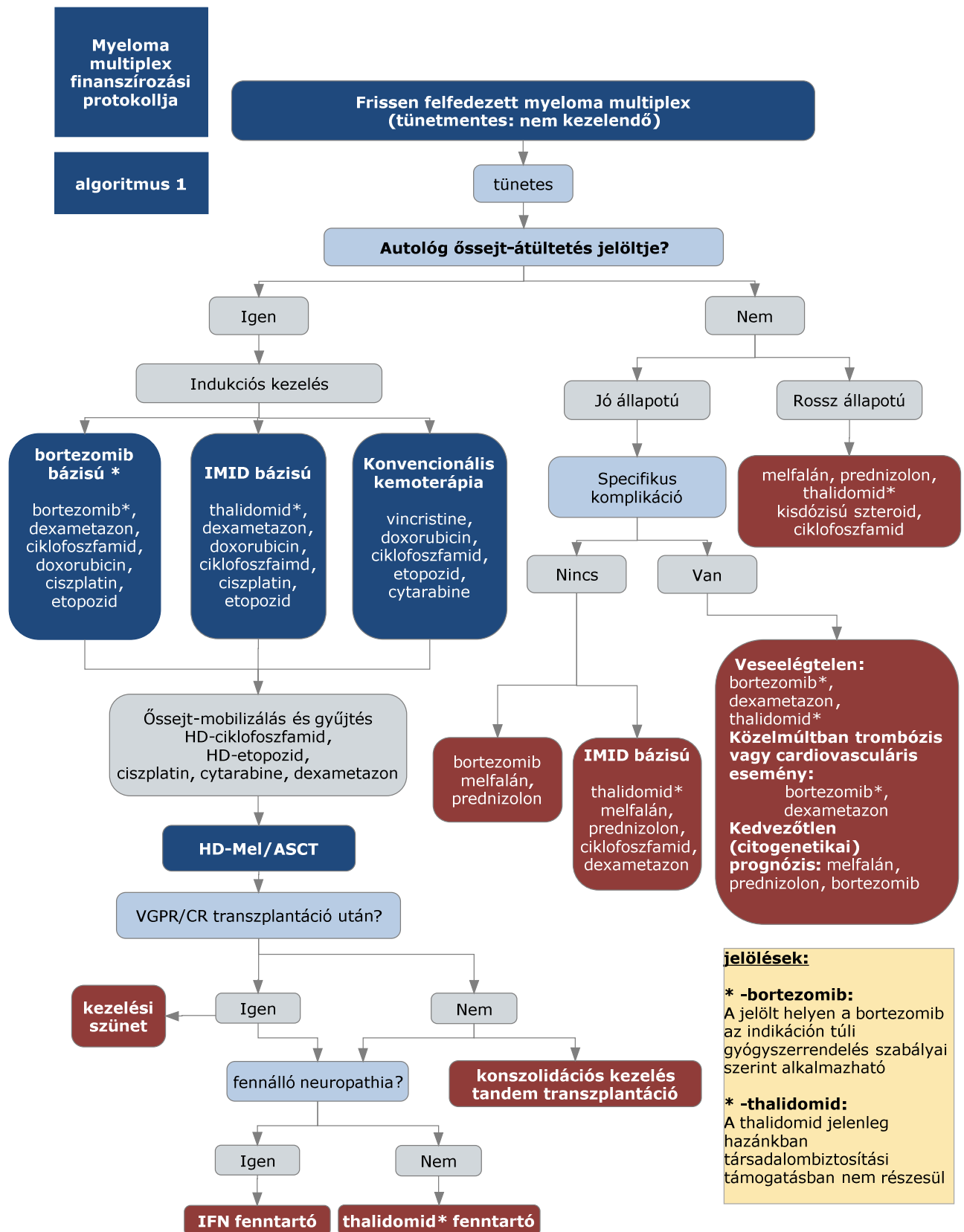
2. A kezelésre adott válasz értékeléséhez, valamint a betegség monitorozásához az alábbi szempontokat kell alkalmazni:

Az elért válasz	Meghatározás
PR (parciális válasz)	>50% M-protein-redukció >90% vizelet-könnyűlánc redukció (24 h) >50% különbség az érintett és a nem érintett szérumból FLC szintek között (amennyiben M-protein nem mérhető)
VGPR (nagyon jó parciális válasz)	M-protein nem mérhető a szérumból és a vizeletből kapilláris EP alapján, vagy a redukciója >90% az immunfixáció még pozitív
CR (teljes remisszió)	immunfixáció-negatív kétszer ismételve <5% csontvelői plazmasejtszám plasmocytomák képződésével nem mutathatók ki
Progrediváló betegség	Egy vagy több tényező fennállása a következők közül: <ul style="list-style-type: none"> - szérumból, vagy vizeletből M-protein 25%-os növekedése (a növekedés abszolút értéke szérumból esetében legalább 5g/L, vizelet esetében legalább 200mg/24 h) - érintett és nem érintett FLC szintek is mérése (amennyiben M-protein nem mérhető): az abszolút növekedés ≥ 100 mg/L. - csontvelői plazmasejt arány 25%-os növekedése (és a plazmasejt arány legalább 10%) - új csontlázók vagy lágyrész plasmocytomák megjelenése, vagy a meglévő csontlázók és lágyrész plasmocytomák növekedése - a betegséghez egyértelműen köthető hiperkalcémia (legalább 2.88 mmol/L) megjelenése - egy hónap különbséggel levett két mintában az M-protein mennyiségének duplázódása észlelhető
Klinikai relapszus	A CRAB tünetek egyértelmű súlyosbodása <ul style="list-style-type: none"> - hiperkalcémia (>2.88 mmol/L) - haemoglobin-szint legalább 20 g/L-es csökkenése - szérumból kreatinin legalább 177 μmol/L-es növekedése - új csontlázók / lágyrész plasmocytomák, vagy mérhető, legalább 50%-os (és legalább 1cm-es) növekedés a már meglévőben - abnormális FLC arány és/vagy az érintett FLC ≥ 100 mg/L (amennyiben M-protein nem mérhető)

Relapszus teljes remisszióból	<p><i>egy vagy több tényező fennállása a következők közül:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- immunfixációval vagy elektroforézissel újra kimutatható M-protein a szérumból vagy vizeletből- csontvelő plazmasejt arány legalább 5%-os növekedése- progresszióra utaló egyéb tünet megjelenése (új plasmocytoma vagy csontlézió, hiperkalcemia)- egy hónap különbséggel levett két mintában az M-protein mennyiségének duplázódása észlelhető
-------------------------------	---

4. Finanszírozás rendje, finanszírozási algoritmus

4.1. Frissen felfedezett myeloma multiplex



A kezelés első és legfontosabb döntése, az általános állapot és a beteg biológiai életkora alapján, az őssejt-transzplantációra való alkalmasság megállapítása.

A myeloma multiplex kezelésében a thalidomidnak EMEA törzskönyvi indikációja első vonalra van. (Jelenleg társadalombiztosítási támogatásban nem részesül.)

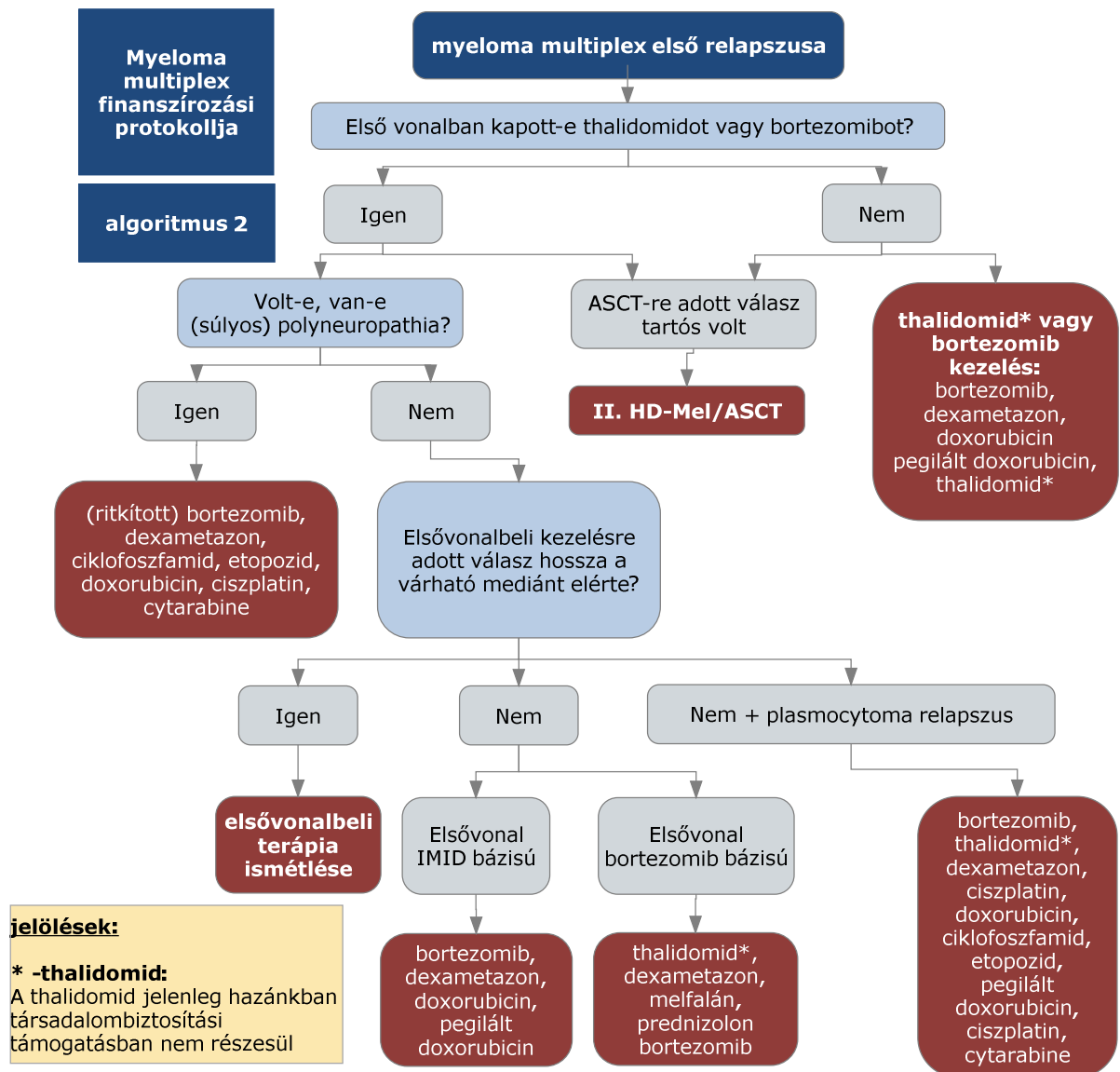
Amennyiben az indukciós kezelésre a terápiás válasz nem megfelelő, vagy a betegség progrediál, más indukciós kezelés alkalmazható.

A Velcade® (bortezomib) készítmény törzskönyvi indikációja első vonalban MPV kombinációban – őssejtátültetésre alkalmatlan betegek terápiájára, másod- és többedvonalban pedig monoterápiában van.

Az őssejtátültetésre alkalmas vagy veseelégtelenségben szenvedő betegek terápiájában **első vonalban a bortezomib (kombinációkban) csak** az indikáción túl rendelésre vonatkozó jogszabályok figyelembe vételével alkalmazható.

A tandem transzplantáció a Felnőtt Őssejt Transzplantációs Bizottság döntése és indoklása alapján finanszírozható.

4.2. Myeloma multiplex első relapszusa



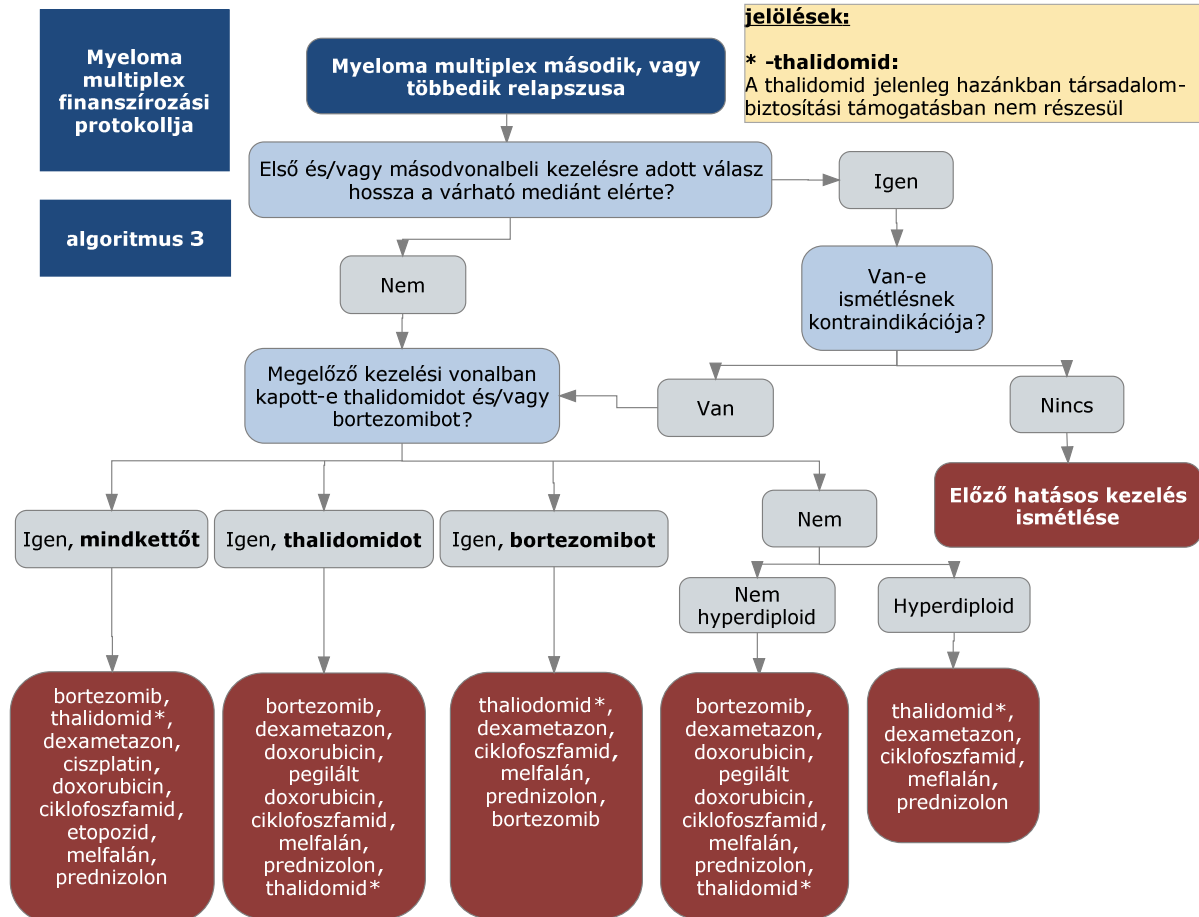
Amennyiben az első vonalbeli kezelésre adott válasz hossza a várható mediánt elérte, és nincs kizáró kontraindikáció az első vonalbeli terápia ismételhető.

Amennyiben a beteg még nem kapott thalidomid vagy bortezomib alapú terápiát, úgy ebben a lépcsőben azok preferáltak.

A bortezomib visszaeső myeloma multiplex esetében maximum 8 ciklusban alkalmazható. A kezelésre adott terápiás választ legkésőbb a negyedik ciklus után meg kell állapítani. Az egészségbiztosító a kezelés folytatását csak azon betegeknél finanszírozza, akiknél négy ciklust követően legalább parciális választ lehetett elérni.

A második ASCT a Felnőtt Óssejt Transzplantációs Bizottság döntése és indoklása alapján finanszírozható.

4.3. Myeloma multiplex második vagy többedik relapszusa



Amennyiben az előző vonalbeli kezelésre adott válasz hossza a várható mediánt elérte, és nincs kizáró kontraindikáció, az előző hatásos kezelés ismételhető.

A jelenlegi finanszírozási protokoll az **allogén őssejt-transzplantáció** részletes finanszírozási eljárásrendjére nem terjed ki.

5. A finanszírozás-szakmai ellenőrzés alapját képező ellenőrzési sarkpontok

5.1 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

5.2 Szakmai ellenőrzési pontok

A diagnózis kritériumainak rögzítése (BNO: C9000)

1. M-protein kimutatása és/vagy szérum FLC vizsgálatokkal igazolható myeloma multiplex
2. Plasmocytoma, vagy csontvelői plazmasejt arány >10%

A betegség aktivitásának meghatározása és dokumentálásának ellenőrzése

1. CRAB tünetek dokumentálása
2. Durie-Salmon kritériumok és ISS beosztás meghatározása

A betegség és a kezelés monitorizálásának ellenőrzése

1. Kezelésre adott válasz meghatározása, annak megfelelő dokumentálása
2. Remisszió, relapszus vagy progrediáló betegség megfelelő dokumentálása
3. A finanszírozási protokollban részletezett terápiaváltások betartása, valamint az azokat megalapozó kritériumok megfelelő dokumentálása

Az alábbiakban az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által alkalmazott **ellenőrzési adatlapot** prezentálunk a myeloma multiplex kezelésének kontrolljára vonatkozóan. Természetesen csak mintaértékű, az indikációs pontban, illetve a finanszírozási protokollban megjelenő feltételrendszerek változásának tükrében az ellenőrzés adattartalma, illetve a preferált kérdések változhatnak.



Myeloma multiplex ellenőrzési adatlap (bortezomib)

Adminisztratív rész (a betegdokumentáció alapján)

A01. Az ellenőrzés időpontja		
A02. Az ellenőrzött egység ÁNTSZ kódja		
A02b. Az egység kijelölt volt-e a készítmény felírására?	igen	nem
A03. A vizsgált beteg TAJ száma		
A04. A felíró orvos (1) pecsétszáma. Jogosult volt-e a gyógyszer felírására?	igen	nem
A05. A felíró orvos (2) pecsétszáma. Jogosult volt-e a gyógyszer felírására?	igen	nem
A06. A felíró orvos (3) pecsétszáma. Jogosult volt-e a gyógyszer felírására?	igen	nem

Szakmai rész I. (a betegdokumentáció alapján)

S01. A kitöltéshez felhasznált orvosi dokumentáció(k) azonosítója		
s01a		
s01b		
S02. A bortezomib kezelés kezdete		
S03. A bortezomib kezelés jelenleg tart-e?	igen	nem
S04. HA nem, a bortezomib kezelés vége		
S05. A bortezomib kezelés időtartama (ciklusok száma):		
S06. A kezelés során felhasznált bortezomib mennyisége (ampullák száma):		

Szakmai rész II.: A diagnózis validitásának vizsgálata A bortezomib kezelés megkezdése előtti időszakban:

S07. A diagnózist igazolja a szérum és/vagy vizelet M protein szint? (és/vagy szérum FLC eltérések)	igen	nem
S08. Csontvelőbiopszia igazol csontvelői plazmasejt-szaporulatot?	igen	nem
S09. Képalkotó eljárások igazoltak csonteltérés(ek)e)t?	igen	nem

Szakmai rész III. A terápiás lépcső vizsgálata A bortezomib kezelés megkezdése előtti időszakban:

S10. Kemoterápiában részesült?	igen	nem
S11. Autológ/allogén csontvelő transzplantációban részesült-e? Amennyiben nem részesült csontvelő transzplantációban, mi az oka?	igen	nem
S12. Ellenjavallat?	igen	nem
S13. Egyéb:		

Szakmai rész IV.

S15. A bortezomib kezelés során történt-e szérum és/vagy vizelet M protein szint mérés? (és/vagy szérum FLC mérés)	igen	nem
Amennyiben a bortezomib terápia hossza több mint négy ciklus: A negyedik bortezomib kezelési ciklust követően volt: S17. e legalább részleges terápiás válasz a betegdokumentáció alapján?	igen	nem

PH

PH

.....
Ellenőrzést végzők

.....
Ellenőrzött szolgáltató

6. A finanszírozási eljárásrend alkalmazásának hatását mérő minőségi indikátorok

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

3. A finanszírozás szempontjából lényeges finanszírozási kódok

2. Táblázat: Releváns BNO kódok

BNO	BNO megnevezés
C9000	Myeloma multiplex

3. Táblázat: fekvőbeteg ellátás kódok (HBCS és beavatkozás)

Kód	megnevezés
770C	Lymphoma, nem akut leukémia, legalább 14E szűrt vagy besugárzott vérképzőművelés adásával
609Z	Veseelégtelenség súlyos társult betegséggel
54100	Felnőtt allogén csontvelő transzplantáció
959F	Roszdulatú daganat kemoterápiája "F"
959G	Roszdulatú daganat kemoterápiája "G"
54100	Felnőtt allogén csontvelő transzplantáció
54101	Csontvelő átültetés (autolog)
54104	Unrelated, azaz idegen donortól származó csontvelő transzplantáció kiegészítő díja
54105	Őssejt szelekció

4. Táblázat: ATC kódok

ATC	ATC megnevezés
H02AB02	dexametazon
H02AB06	prednizolon
L01AA01	ciklofoszfamid
L01BC01	citarabin
L01CA02	vincristin
L01CB01	etoposid
L01DB01	doxorubicin
L01XA01	cisplatin
L01XX32	bortezomib
L04AX02	thalidomid