

## 1. melléklet

### ***A krónikus myeloid leukémia kezelésének finanszírozási eljárásrendje***

#### **1. Az eljárásrend tárgyát képező betegség, betegcsoport megnevezése**

1.1. Daganatos megbetegedések (C00-C97)

**1.2. Krónikus myeloid leukémia (C9210)**

#### **2. Kórkép leírása**

2.1. A krónikus myeloid leukémia (CML) idült, malignus myeloproliferatív betegség, a myeloid őssejt klonális megbetegedése. Genetikai oka a 9. és 22. kromoszómák hosszú karjai közti reciprok transzlokáció (Philadelphia kromoszóma) következtében a 22. kromoszómán létrejövő BCR/ABL1 fúziós gén kialakulása. A Philadelphia kromoszóma BCR/ABL1 fúziós génje egy kóros, konstitutív protein kináz aktivitással rendelkező fúziós fehérjét kódol (BCR/ABL1), mely megváltoztatja a sejt proliferációt és a túlélést kontrolláló, sejten belüli jelátviteli útvonalakat, úgy hogy ez a leukémiás sejteknek túlélési előnyt jelent a mutációt nem hordozó, ép sejtekhez képest.

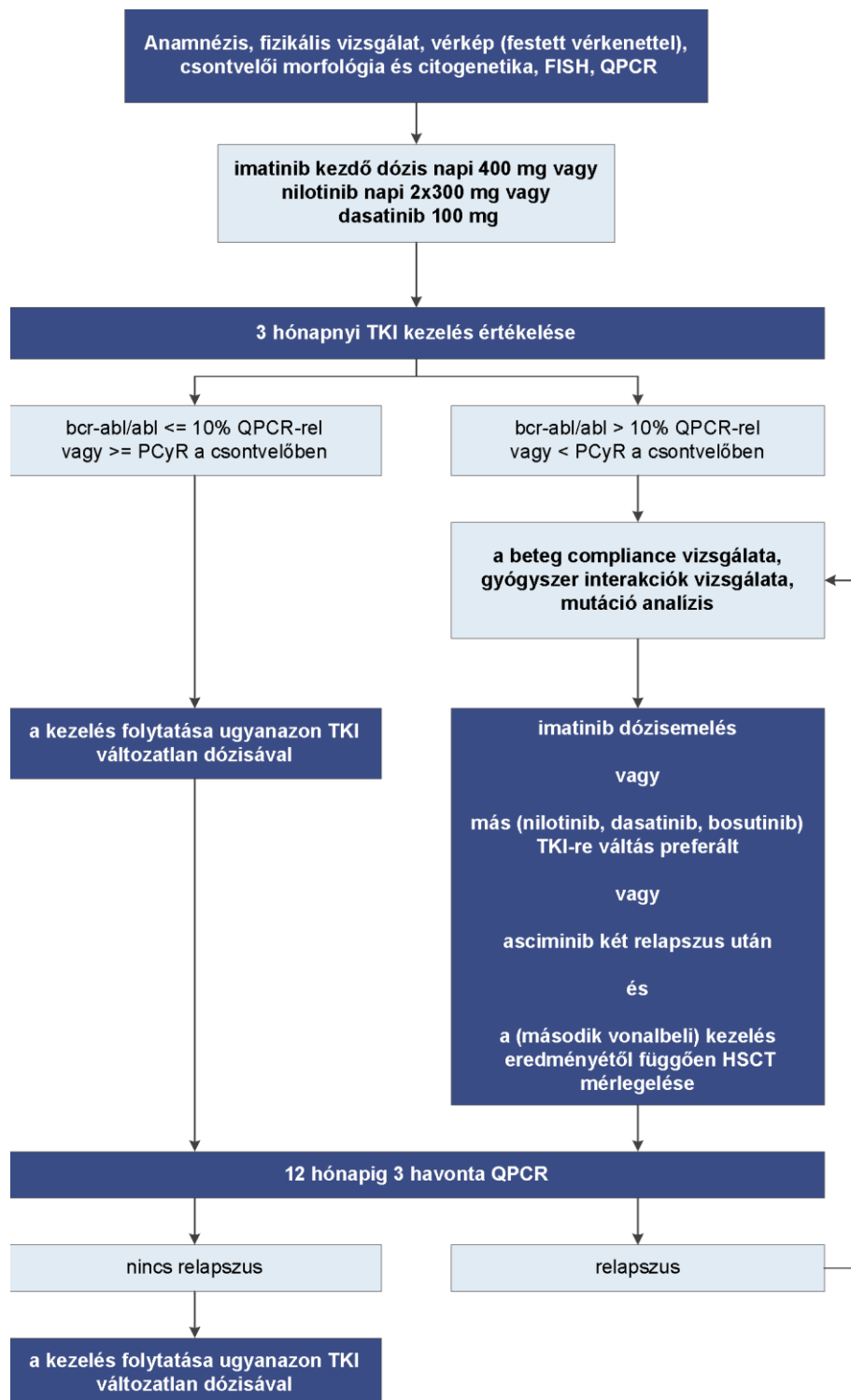
2.2. A WHO 2024-es és az ELN 2025-ös klasszifikációja szerint a CML-nek két fázisát különböztethetjük meg: krónikus és blastos fázisok.

2.2.1. A krónikus fázisban a blast-sejtek aránya a vérben és a csontvelőben kisebb, mint 20%. Ezzel egyidejűleg a basophil sejtek aránya a perifériás vérképben kisebb, mint 20%.

2.2.2. A blastos fázisban a blast-sejtek aránya a vérben vagy a csontvelőben  $\geq 20\%$  vagy a splenomegálián kívül extramedulláris betegség is fennáll. Lymphoblastok jelenléte a vérben vagy a csontvelőben 10% alatt is blastos fázist jelent.

2.3. A WHO 2024-es klasszifikációja szerint CML-nek csak az a betegség nevezhető, ahol a Philadelphia kromoszóma vagy a BCR::ABL1 fúziós gén kimutatható.

### 3. Finanszírozás rendje, finanszírozási algoritmus

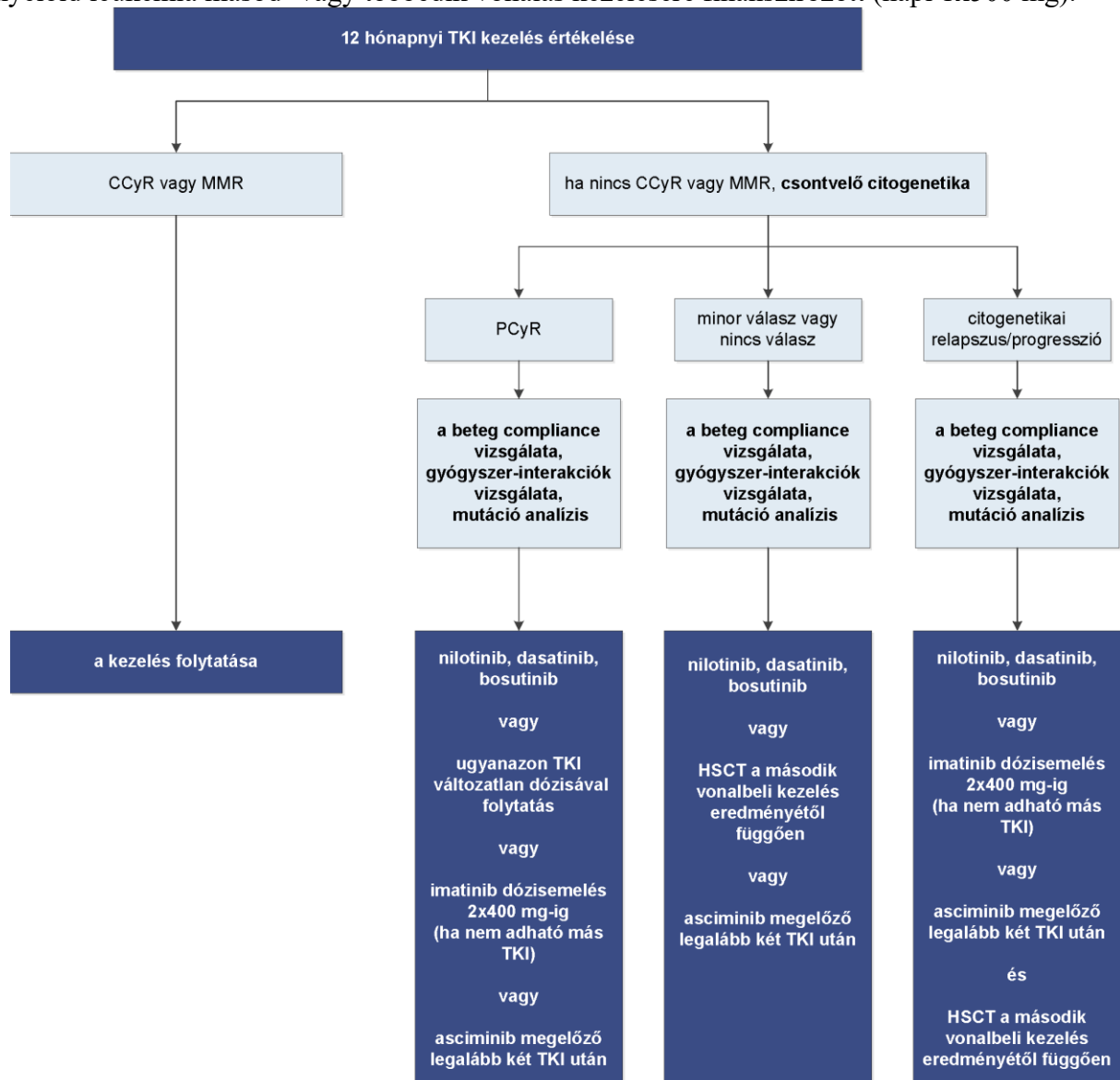


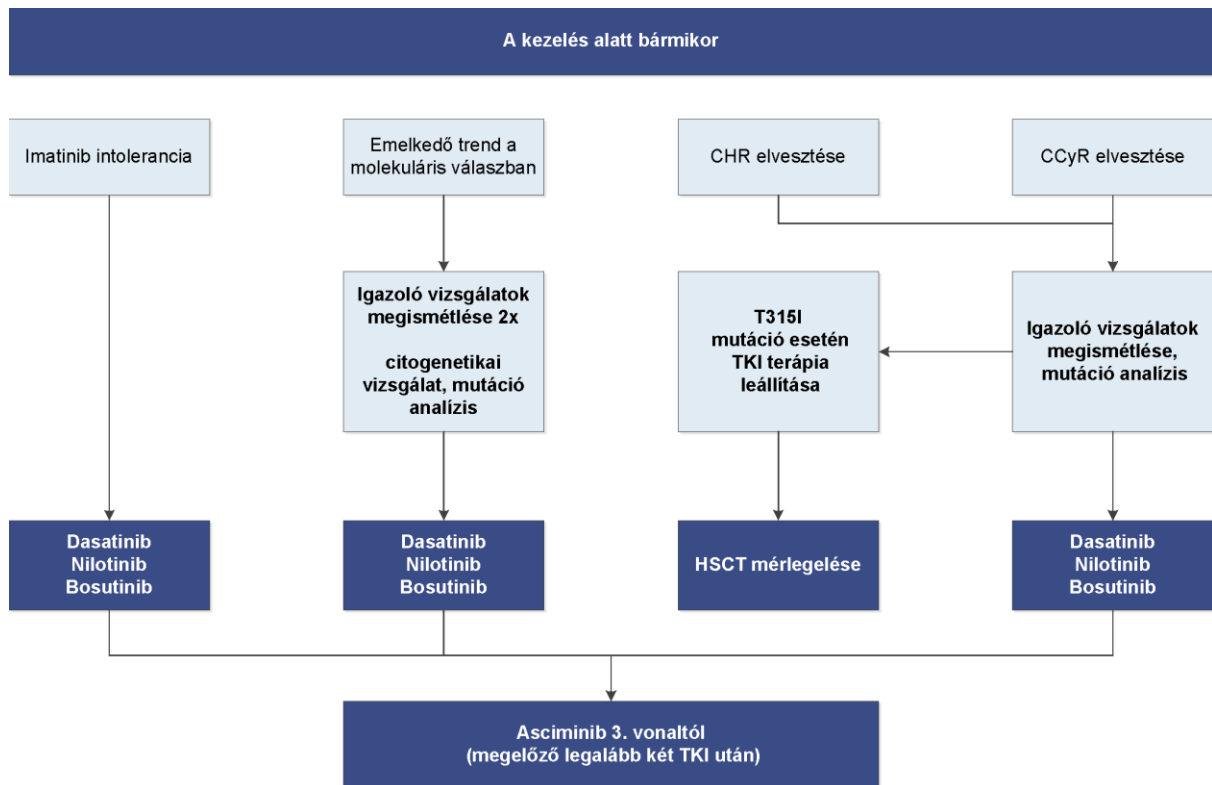
3.1.1. A Philadelphia kromoszóma (vagy BCR::ABL1 gén-átrendeződés) pozitív krónikus myeloid leukémia első vonalas kezelésére az imatinib, a dasatinib, és a nilotinib hatóanyagok finanszírozottak. Az imatinib dózisa krónikus fázisban napi 1x400 mg, a dasatinib dózisa krónikus fázisban napi 1x100 mg. A nilotinib első- (napi 2x300 mg) és másodvonalbeli (napi 2x400 mg) kezelésre egyaránt finanszírozott. A Philadelphia kromoszóma (vagy BCR::ABL1 gén-átrendeződés) pozitív krónikus myeloid leukémia első vonalas kezelésére a bosutinib nem

finanszírozott.

3.1.2. Gyermekkori CML esetén az imatinib, a dasatinib, a nilotinib és 6 éves életkortól a bosutinib hatóanyagok törzskönyvezettek. Első vonalban imatinib alkalmazása javasolt a kis és közepes kockázatú ELTS-csoportokba sorolt gyermekeknél 300 mg/m<sup>2</sup> adagban naponta egyszer (maximális adag 1x400 mg). A nagy ELTS kockázatú csoportba sorolt betegek esetében javasolt első vonalban dasatinib vagy nilotinib adása a gyógyszerek toxicitási profilja/toleranciája alapján. A második generációs tirozinkináz-gátló (TKI) hatóanyag kiválasztását a kezelőorvos dönti el. A javasolt gyermekgyógyászati adagok a következők: dasatinib 60 mg/m<sup>2</sup> (maximális adag 100 mg) naponta egyszer, nilotinib 230 mg/m<sup>2</sup> (maximális adag 400 mg) naponta kétszer.

3.2. A bosutinib hatóanyag előzetesen egy vagy több tirozinkináz-gátlóval kezelt krónikus fázisú, Philadelphia kromoszóma (vagy BCR::ABL1 gén-átrendeződés) pozitív krónikus myeloid leukémia másod- vagy többedik vonalas kezelésére finanszírozott (napi 1x500 mg).





3.3.1. Az asciminib hatóanyag előzetesen két vagy több tirozinkináz-gátlóval kezelt krónikus fázisú, Philadelphia kromoszóma (vagy BCR::ABL1 gén-átrendeződés) pozitív, krónikus myeloid leukémia harmad- vagy többedik vonalas kezelésére törzskönyvezett.

3.4. A kezelésre adott válaszok definícióit, az egyes időpontban a kezelés eredményességének megállapításához szükséges vizsgálatokat és a kezelés értékelését az 1. Táblázat tartalmazza.

3.5. A TKI kezelés célja a betegség tartós krónikus fázisban való tartása. A kívánatos terápiás válaszok elmaradása (terápiás kudarc) esetén a beteg compliance ellenőrzése javasolt. Megfelelő compliance esetén a TKI terápia-váltás a rezisztenciát kimerítő kritériumok (mutáció analízis), az adott TKI kezelés mellékhatás profilja és a beteg egyéb társbetegségeinek figyelembe vételével alapján javasolt.

3.6. Intoleranciáról abban az esetben beszélünk, ha a perzisztáló 3-as vagy 4-es fokozatú mellékhatás több mint 1 hónap időtartamú és még egyszer újra jelentkezik úgy, hogy TKI dózis redukció szükséges.

3.7. A blastos fázis terápiája attól függ, hogy diagnóziskor észlelhető (kezeletlen eset) vagy TKI kezelés során alakul ki. Diagnóziskor észlelt blastos fázis esetén második generációs TKI (dasatinib vagy nilotinib) választása javasolt első vonalban. A TKI kezelés közben kialakult blastos fázis kezelésére az akut leukémia terápiájának megfelelő nagy dózisú, kombinált kemoterápia (myeloid vagy lymphoid protokoll), emelt dózisú TKI, illetve  $\alpha$ -interferon kezelés, megfelelő terápiás válasz és transzplantációs kritériumok esetén pedig allogén HSCT javasolt.

3.8. Az allogén HSCT T315I mutáció, tartós és visszatérő 3-4. fokozatú cytopenia, complex cytogenetikai eltérések vagy TKI kezelés alatt kialakult blastos fázis esetén, az életkor, a társbetegségek és a transzplantációs rizikó alapján, egyedi mérlegelés szerint történik. A kezelőorvos felterjesztését követően az Országos Haemopoetikus Össejt-transzplantációs Bizottság hozza meg a döntést. A HSCT-t követően alkalmazott TKI kezelés típusát és időtartamát a kezelőorvos által, egyénre szabottan kell meghatározni.

3.9. A transzplantációt követő relapszus esetében a további kezelésre vonatkozó döntést a beavatkozást végző centrum hozza meg. A kezelésben TKI, illetve donor lymphocita infúzió (DLI) vagy  $\alpha$ -interferon alkalmazható.

3.10. A kezelésre adott válaszok definícióit, az egyes időpontban a kezelés eredményességének megállapításához szükséges vizsgálatokat és a kezelés értékelését a következő három táblázat tartalmazza.

3.11. A krónikus myeloid leukémia kezelésére adott válasz értékelése molekuláris vizsgálat alapján ( $BCR::ABL1^{IS}$ ):

|                                  | kedvező   | figyelmeztető jel                                | kedvezőtlen  |
|----------------------------------|---|--|--|
| diagnóziskor                     | -   | nagy rizikót jelentő ACA vagy nagy ELTS pontszám | -  |
| 3 hónap TKI kezelés              | $\leq 10\%$   | $> 10\%$   | $> 10\%$ (1–3 hónapon belül megismételve)  |
| 6 hónap TKI kezelés              | $\leq 1\%$  | $> 1-10\%$                                       | $> 10\%$ (igazolt rezisztencia)  |
| 12 hónap TKI kezelés             | $\leq 0,1\%$  | $> 0.1-1\%$                                      | $> 1\%*$   |
| a további kezelés során bármikor | $\leq 0,1\%$<br>( $\leq 0,01\%$ vagy $\leq 0,001\%$ ) | $> 0.1-1\%$ vagy MMR elvesztése                  | MMR elvesztése, $BCR::ABL1$ rezisztenciát okozó mutáció jelenléte, nagy rizikójú ACA |

\*60 év feletti betegeknél 0,1-1% között nem kedvezőtlen jel (ECOG status és társbetegségek értékelését követően, egyéni elbírálás alapján)

3.12. A TKI kezeléseknél terápiai válaszainak értékeléséhez szükséges vizsgálatok:

| Diagnózis megállapításától eltelt idő  | Vizsgálatok   |  |
|--|---|--|
| diagnózis felállítása (0. hónap)   | csontvelői metafázis, csontvelő hiányában perifériás vér FISH vizsgálat a diagnózis igazolására | $BCR::ABL1$ töréspont vizsgálat<br>$BCR::ABL1$ mRNA expressziós szint meghatározás a perifériás vérből RT-qPCR (IS) alkalmazásával |
| 3. hónap   | $BCR::ABL1$ RT-qPCR (IS)  |  |
| 6. hónap   | $BCR::ABL1$ RT-qPCR (IS)  |  |
| 12. hónap  | csontvelői metafázis vizsgálat ha nincs CCyR vagy MMR   | $BCR::ABL1$ RT-qPCR (IS)   |
| Az MMR elérése után: 6 havonta MMR elérését követően a $BCR::ABL1^{IS}$ 1 log emelkedése esetén: 1-3 havonta | $BCR::ABL1$ RT-qPCR (IS)  |  |
| a megfelelő válasz elmaradásakor vagy az MMR elvesztése esetén   | fizikális vizsgálat, vérkép, csontvelő és cytogenetikai vizsgálat, mutáció analízis             | $BCR::ABL1$ kináz domén mutáció analízis   |

### 3.13. A kívánatos terápiás válaszok és a kapcsolódó teendők:

| Diagnózis megállapításától eltelt idő | Kedvező válasz                    | Kedvezőtlen válasz   | Teendő   |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| 3 hónap                               | $BCR::ABL1^{IS} \leq 10\%$        | $BCR::ABL1^{IS} > 10\%$<br>(1-3 hónapon belül megismételve is) | $BCR::ABL1$ RT-qPCR (IS) ismétlés 1-3 hónapon belül  |
| 6 hónap                               | $BCR::ABL1^{IS} \leq 1,0\%$       | $BCR::ABL1^{IS} > 10\%$<br>(megismételve igazoltan)            | másik TKI-ra váltás mérlegelendő<br>$BCR::ABL1$ kináz domén mutáció analízis   |
| 12 hónap                              | $BCR::ABL1^{IS} < 0,1\%$<br>(MMR) | nincs MMR  | másik TKI-ra váltás<br>fizikális vizsgálat, vérkép, csontvelő és cytogenetikai vizsgálat<br>$BCR::ABL1$ kináz domén mutáció analízis |

3.14. Legalább 5 év TKI kezelés, valamint az utolsó 2 évben folyamatos és tartós MR4 ( $BCR::ABL1^{IS} \leq 0,01\%$ ) mélységű molekuláris válasz esetén (amennyiben megelőzően csak intolerancia miatt volt terápia váltás), a TKI kezelés (a beteggel történt előzetes egyeztetés alapján) fokozatos dózis-csökkentéssel vagy a kezelés azonnali, teljes elhagyásával felfüggeszthető. Ebben az esetben a molekuláris válasz ellenőrzése az első 12 hónapban havonta, majd ezt követően 3 havonta javasolt. Az MR3 elvesztése esetén a TKI kezelést ismét el kell indítani.

## 4. A krónikus myeloid leukémia finanszírozásának ellenőrzési sarokpontjai

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

4.1.1. Kompetencia szint: intézményi és szakorvosi kompetencia ellenőrzése

4.1.2. Betegadatok (online TAJ ellenőrzés)

4.1.3. Jogszabályban rögzített indikációs terület BNO ellenőrzése

### 4.2. Szakmai ellenőrzési pontok

4.2.1. A diagnózis kritériumainak rögzítése (BNO: C9210), a Philadelphia kromoszóma pozitívítás (Ph+) vagy  $BCR::ABL1$  pozitívítás igazolása

4.2.2. A betegség és a kezelés monitorizálásának ellenőrzése

4.2.2.1. Kezelésre adott válasz meghatározása, annak megfelelő dokumentálása

4.2.2.2. Remisszió, rezisztencia, intolerancia megfelelő dokumentálása

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

4.3.1. A területre fordított közkiadások alakulása, monitorozása

4.3.2. A finanszírozási algoritmus szerint kezelt betegek aránya

## 5. A finanszírozás szempontjából lényeges finanszírozási kódok

### 5.1. A releváns BNO kódok

|   | <b>A</b>   | <b>B</b>                  |
|---|------------|---------------------------|
| 1 | <b>BNO</b> | <b>BNO megnevezés</b>     |
| 2 | C9210      | Krónikus myeloid leukémia |

### 5.2. A releváns fekvőbeteg-szakellátási kódok (HBCS és beavatkozás)

|   | <b>A</b>    | <b>B</b>  |
|---|-------------|---|
| 1 | <b>HBCs</b> | <b>HBCs megnevezés</b>  |
| 2 | 770C        | Lymphoma, nem akut leukémia, legalább 14E szűrt vagy besugárzott vérképzőanyag adásával |
| 3 | 54100       | Felnőtt allogén csontvelő transzplantáció   |
| 4 | 959F        | Rosszindulatú daganat kemoterápiája „F”   |
| 5 | 959G        | Rosszindulatú daganat kemoterápiája „G”   |

### 5.3. A releváns ATC kódok

|   | <b>A</b>   | <b>B</b>              |
|---|------------|-----------------------|
| 1 | <b>ATC</b> | <b>ATC megnevezés</b> |
| 2 | L01EA01    | Imatinib              |
| 3 | L01EA02    | Dasatinib             |
| 4 | L01EA03    | Nilotinib             |
| 5 | L01EA04    | Bosutinib             |
| 6 | L01EA06    | Asciminib             |

## 6. Rövidítések:

- 6.1. ATC: Anatomical Therapeutic Chemical klasszifikáció
- 6.2. BNO: Betegségek nemzetközi osztályozása
- 6.3. CHR: Teljes hematológiai válasz
- 6.4. FISH: Fluorescens in situ hibridizáció
- 6.5. QPCR: Mennyiségi valós idejű PCR, nemzetközi skála (IS) használatával
- 6.6. PCyR: Részleges citogenetikai válasz
- 6.7. CyR: Citogenetikai válasz
- 6.8. CCyR: Komplet citogenetikai válasz
- 6.9. HBCS: Homogén betegségcsoport
- 6.10. HSCT: Haemopoetikus őssejt-transzplantáció
- 6.11. OENO: Orvosi eljárások nemzetközi osztályozása
- 6.12. MR: Molekuláris válasz
- 6.13. MMR: Major molekuláris válasz (BCR::ABL1IS  $\leq$  0,1%)
- 6.14. TKI: Tirozin kináz inhibitor