A myeloma multiplex kezelésének finanszírozási eljárásrendje

1 AZ ELJÁRÁSREND TÁRGYÁT KÉPEZŐ BETEGSÉG, BETEGCSOPORT MEGNEVEZÉSE

- **Myeloma multiplex** (BNO: C9000)

2 KÓRKÉP LEÍRÁS

A myeloma multiplex malignus hematológiai betegség, melyre a plazmasejtek klonális csontvelői proliferációja jellemző. A betegség jellemző tünetei a csontfájdalom, fáradékonyság, fogyás, ismétlődő infekciók.

Az összes daganatos megbetegedés 1-2%-át, a rosszindulatú vérképzőrendszeri betegségek közel 10%-át teszi ki, az incidenciája 4-5 eset/100 000 főre tehető. Az időskor betegsége, a median életkor a diagnóziskor 66 év, csak 2%-a a betegeknek 40 évnél fiatalabb, illetve 8%-a 50 évnél. Férfiakban gyakrabban fordul elő, a férfiak és nők aránya 3:2, viszont Magyarországon a férfiak nagy esetszámú korai kardiovaszkuláris mortalitása miatt a nemek aránya fordított. Az évente felismert új esetek száma növekedést mutat. A Nemzeti Rákregiszter legfrissebb adatai alapján hazánkban 2020-ban 234 férfi és 266 nő betegedett meg myelomában, azaz 500 új esetet regisztráltak.

A myeloma kezelését a Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (IMWG) ajánlásai szerint kell megkezdeni. 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, 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.

3 FINANSZÍROZÁS RENDJE, FINANSZÍROZÁSI PROTOKOLLOK

1. ábra Finanszírozási rend legfőbb pontjai

3.1 Diagnózis

A diagnózisra vonatkozó klinikai gyakorlati iránymutatások a "Myeloma multiplex, EHA-ESMO klinikai gyakorlati iránymutatások a diagnózishoz, kezeléshez és követéshez" című kiadványban találhatóak.
MGUS és smoldering myeloma esetén a vizsgálatok 3-6-havonta, CR (teljes remisszió) vagy VGPR (nagyon jó parciális válasz) esetén 2-3-havonta, aktív kezelés esetén akkor történnek, ha a beteg állapota vagy a kezelés várható szövődményei indokolják.

3.2 Stádiumbeosztás

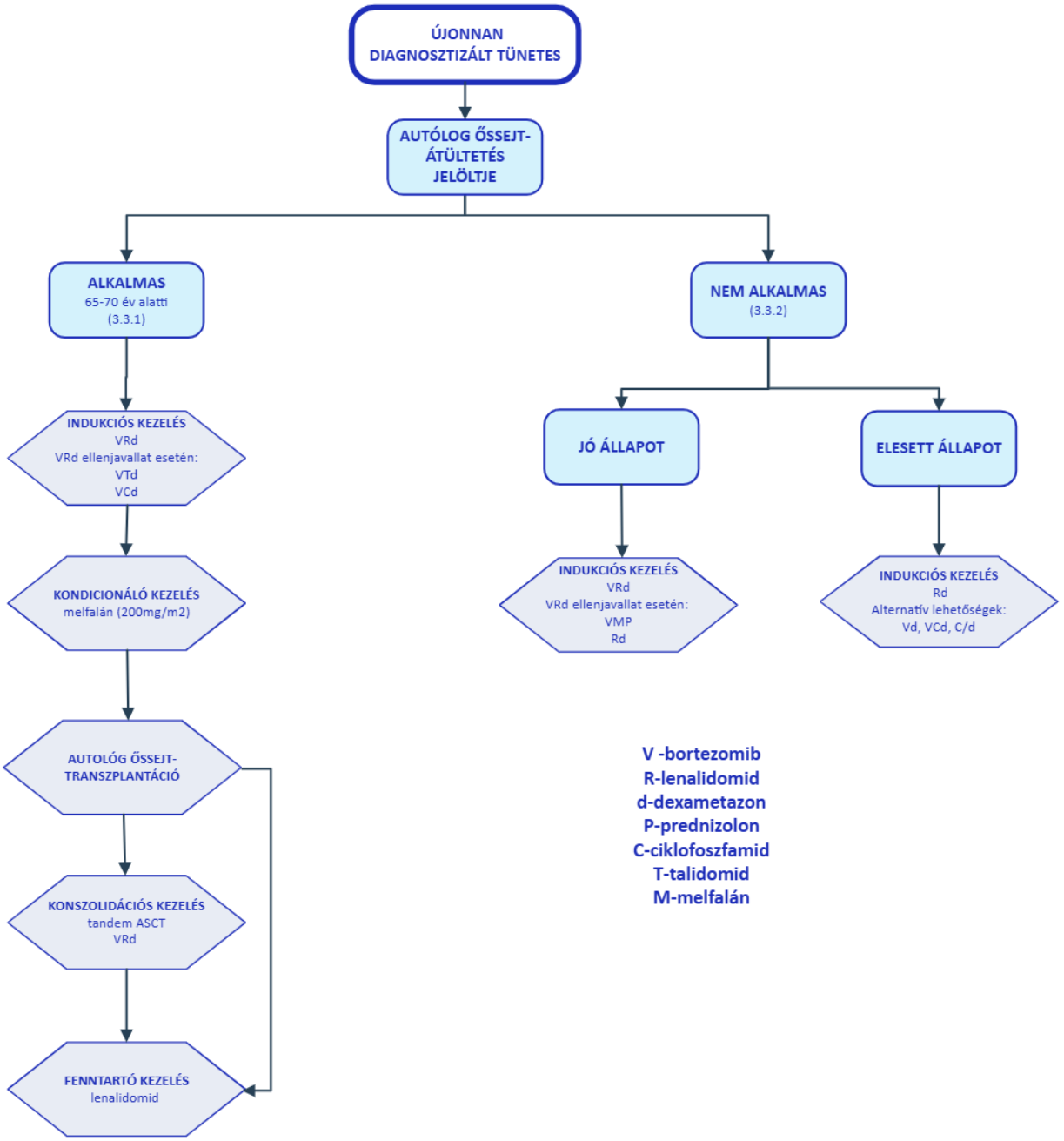
A betegek kezelésének megválasztásához elengedhetetlen, a betegség pontos stádiumának ismerete. A myeloma stádium besorolása citogenetikai vizsgálatokon, a béta-2 mikroglobuliun mennyiségén és az LDH érték eredményein alapul.

Vizsgálatok

Az osztályozáshoz szükséges vizsgálatok és stádiumbeosztás a "Myeloma multiplex, EHA-ESMO klinikai gyakorlati útmutató a diagnózishoz, kezeléshez és követéshez - Kiegészítő anyagok" című fejezetben található.

3.3 A MM elsővonalas kezelése

2. ábra A tünetes MM elsődvonalas kezelése



EÜ 100 8/c: dexametazon, prednizolon
EÜ 100 38/c: lenalidomid, talidomid
9/1993. (IV. 2.) NM rendelet tételes elszámolás 7/a. pont alá eső hatóanyagok: bortezomib
Hematológiai intézmény tájékoztató: bortezomib, talidomid, lenalidomid

3.3.1 Autológ őssejt-átültetés jelöltje

Az IMWG-által meghatározott általános állapot és a beteg biológiai életkora alapján, az őssejt-transzplantációra való alkalmasság megállapítása: 65-70 év alatti komorditással nem rendelkező betegek. A transzplantációra jelölt betegek esetében 1. szintű evidencia alapján indukciós és kondicionáló kezelés után autológ őssejt transplantációs kezelése ajánlott.

Indukciós kezelés (4-8 ciklus):

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

Preferált a 3 hatóanyag tartalmú kombináció:

VRd (bortezomib, dexametazon, lenalidomid)

Alternatívák: (VRd ellenjavallat esetén)

VTd(bortezomib+talidomid+dexametazon)

VCd (bortezomib+ciklofoszfamid+dexametazon)

Kondicionáló kezelés:

Eddig csak a magas dózisú (200mg/m2) melfalán mutatott javuló OS előnyt.

Konszolidációs kezelés:

Az őssejt transzplantáció után konszolidációs terápia a mai napig nem vált standard terápiává, a jellemzően VCd indukcióban részesülő betegeknél 2 ciklus VRd konszolidációt lehet alkalmazni, míg a genetikailag meghatározott magas rizikójú betegeknél tandem ASCT javasolható, de a transzplantáció az Őssejt Transzplantációs Bizottság döntése és indoklása alapján finanszírozható.

Fenntartó kezelés:

A lenalidomiddal történő fenntartó terápia a poszt-ASCT összes MM beteg standard kezelésének tekinthető 24 hónapig, míg a kombinált bortezomib-bázisú fenntartó kezelés a magas kockázatú betegségben szenvedők esetében is alkalmazható.

3.3.2 Az autológ őssejt transzplantációra nem jelölt betegek kezelési eljárása

Preferált kombináció: VRd – 3-as kombináció 8 ciklus, majd Rd betegség progresszióig

Alternatívák: (a VRd ellenjavallt esetén)

Rd (dexametazon, lenalidomid) – betegség progresszióig

VMP (bortezomib, melfalán, prednizolon)- veseelégtelen betegben – 9 ciklus

Fontos figyelembe venni, hogy a betegek egyharmada a diagnózis felállításakor több mint 75 éves, és legalább 30%-uk gyenge egészségi állapotú. Ezen betegeknél javult a kimenetel, amikor 9 ciklus Rd (lenalidomid és dexametazon) indukciós kezelés után a beteg állapota alapján módosították a dexametazon dózisát. Ebbe a kategóriába azokat a beteget is lehet sorolni, akiknél a diagnózis felállításakor klinikai neuropathia állt fent.

3.4 Progresszív betegség és klinikai relapszus

A progresszív betegség a legalacsonyabb megerősített válaszértékhez képest 25%-os növekedés az alábbi kritériumok közül egy vagy több tekintetében:

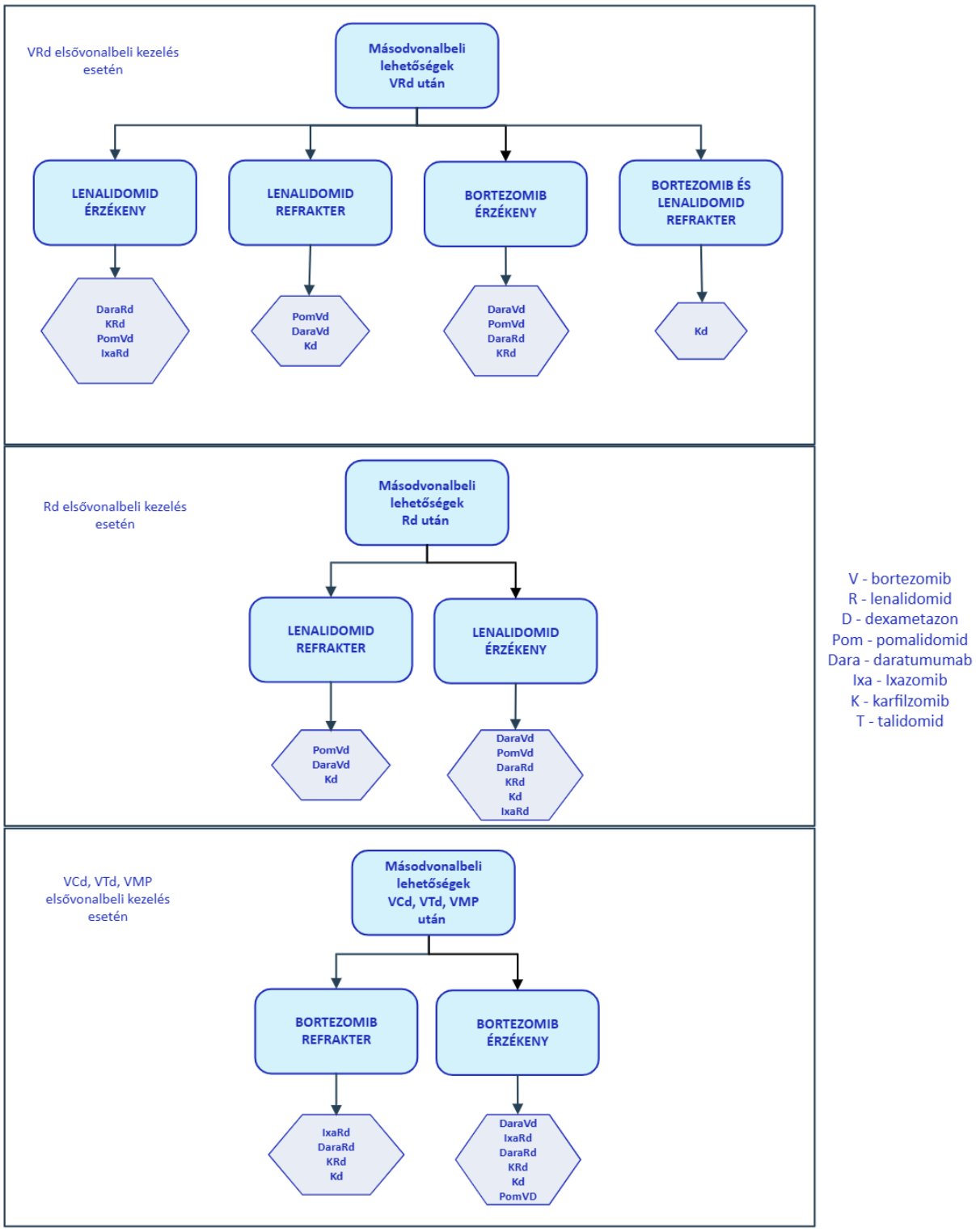
- szérum és vizelet M protein (szérum esetében abszolút növekedése ≥ 5 g/l, vizelet esetében pedig ≥ 0.2 g/nap)
- 10 g/l M protein növekedése szérumban, ha minimum M protein értéke ≥ 50 g/l volt
- mérhető szérum- és vizelet M-protein-szint nélküli betegeknél az érintett és nem érintett FLC-szintek közötti különbség (az abszolút növekedésnek >100 mg/l-nek kell lennie);
- mérhető szérum és vizelet M-protein szintek és mérhető érintett FLC szintek nélküli betegeknél a csontvelő plazmasejtek százalékos aránya, függetlenül a kiindulási állapottól (az abszolút növekedésnek ≥10%-osnak kell lennie);
- új csontléziók megjelenése vagy a korábbiak növekedése

Klinikai relapszushoz a következő kritériumok közül legalább egy szükséges:

- Az alapul szolgáló klonális plazmasejt-proliferatív rendellenességhez kapcsolódó, fokozódó betegség és/vagy végszervi diszfunkció közvetlen mutatói (kalciumszint emelkedés, veseelégtelenség, vérszegénység, lyticus csontelváltozások [CRAB jellemzők]);
- Új lágyrészplazmacitomák vagy csontléziók kialakulása (az osteoporoticus törések nem minősülnek progressziónak);
- A meglévő plazmacitómák vagy csontléziók méretének határozott növekedése. A határozott növekedés a mérhető lézió SPD által sorozatosan mért 50%-os (és ≥1 cm-es) növekedése;
- Hiperkalcémia (>2.74 mmol/l);
- A hemoglobin ≥20 g/l-es csökkenése, amely nem függ össze a terápiával vagy más, nem myelomával kapcsolatos állapotokkal;
- A szérumkreatinin legalább 175 µmol/L -es emelkedése a terápia kezdetétől számítva, és a myelomának tulajdonítva;
- A szérum paraproteinhez kapcsolódó hiperviszkozitás.

3.5 A MM másodvonalas kezelése

3. ábra MM másodvonalas kezelése



EÜ 100 8/c: dexametazon, prednizolon

EÜ 100 38/c: lenalidomid, talidomid

9/1993. (IV. 2.) NM rendelet tételes elszámolás 7/a. pont alá eső hatóanyagok: bortezomib, karfilzomib, ixazomib, pomalidomide, daratumumab

Hematológiai intézmény tajekoztató: ixazomib, pomalidomid, valamint a daratumumab hatóanyagot tartalmazó készítmény a DRd valamint DVd kombinációban választható. Bortezomib és lenalidomid rezisztens betegek esetén másodvonalban karfilzomib terápia alkalmazandó.

3.6 A MM többedvonalas kezelése

A rezisztenssé váló myeloma esetén, késői relapszusban a korábban kimaradt szerek (pl. talidomid) és korábban hatékony protokollok alkalmazhatók ismételten. Ez azt jelenti, hogy harmad- és többedvonalban az orvos szabad választása alapján bármely támogatott készítmény alkalmazható, bortezomibbal, lenalidomiddal, dexamethasonnal kombinálva. Az új generációs, szabadalommal védett készítmények egymással nem kombinálhatóak.

3.7 Plazmasejtes leukémia

PPCL (Primer plazmasejtes leukémia)

A kezelésnek azonnalinak kell lennie, és lehetőleg a bortezomib és/vagy lenalidomid alapú, többfázisú megközelítésen kell alapulnia, kemoterápiás szerekkel kombinálva. A preferált kezelési mód, arra alkalmas betegnél, az indukció (agresszív kombinált kezelés), a kettős ASCT, a konszolidáció és a PI bázisú fenntartó kezelés.

50 évnél fiatalabb, megfelelő donorral rendelkező nagy rizikójú betegeknél allogén-SCT is szóba jöhet. A transzplantációs eljárásokra nem alkalmas betegeknél PI bázisú kezelésre kell törekedni, és azt progresszióig folytatni.

Visszaeső vagy refrakter PPCL esetén érdemes figyelembe venni olyan gyógyszerek alkalmazását, amelyeket a diagnózis felállításakor még nem használtak.

3.8 Veseelégtelen (RI) betegek

- A lenalidomid az enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél is hatékony és biztonságos. Adagolását a kreatinin clearence (CrCl)-értéknek megfelelő dózismódosítással kell alkalmazni.
- A HDT/ASCT megvalósítható veseelégtelenben szenvedő myelomás betegeknél; a melfalan dózisát 100-140 mg/m2-re kell korlátozni.
- A pomalidomid 4 mg/nap dózisban adható súlyos veseelégtelenben szenvedő betegeknél, még dialízis mellett is.
- A karfilzomib egy másik lehetőség RRMM és veseelégtelenben szenvedő betegek esetében; a CrCl >15 ml/min értékű betegek esetében nincs szükség dózismódosításra.
- Az ixazomib biztonságosan adható lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva RRMM-ben és ≥30 ml/perc CrCl-rel rendelkező betegeknél.
- Daratumumabot súlyos veseelégtelenben szenvedő betegeknek is lehet adni.

4 A MYELOMA MULTIPLEX INDIKÁCIÓ FINANSZÍROZÁSÁNAK ELLENŐRZÉSI SAROKPONTJAI:

4.1 Adminisztratív ellenőrzési pontok:

Kompetencia szint: kijelölt intézmény, szakorvosi kompetencia ellenőrzése.

Betegadatok: online TAJ ellenőrzés.

Jogszabályban rögzített indikációs terület BNO ellenőrzése.

4.2 Szakmai ellenőrzési pontok:

A diagnózis kritériumainak felállítása megfelelő volt-e?

A felállított diagnózis ellenőrzése megfelelő volt-e?

A betegség aktivitásának meghatározása és dokumentálásának ellenőrzése megtörtént-e?

Stádiumbeosztásra vonatkozó adatok megtalálhatóak-e?

A kritériumok és R-ISS beosztás meghatározása megtörtént-e?

Az utánkövetés a megfelelő időben történt-e, és minden szükséges vizsgálatot elvégeztek-e?

Relapszus/progresszió igazolt és megfelelően dokumentált-e?

Kontroll vizsgálatok megtörténtek-e?

A betegség folyamatával kapcsolatos megfelelő dokumentáció megtörtént-e?

4.3 Finanszírozási eljárásrend alkalmazásának hatását mérő egyéb indikátorok:

Területre fordított közkiadások alakulása.

A helyes, finanszírozott algoritmus szerint kezelt betegek aránya

PFS, OS

Compliance, adherencia

5 A FINANSZÍROZÁS SZEMPONTJÁBÓL LÉNYEGES FINANSZÍROZÁSI KÓDOK

5.1 BNO kódok

BNO	BNO megnevezés
C9000	Myeloma multiplex

5.2 Jellemző ATC kódok

ATC kód	Hatóanyag
L01XG01	bortezomib
L01XA01	cisplatin
L01FC01	daratumumab
H02AB02	dexametazon
L01XG03	ixazomib
L01XG02	karfilzomib
L04AX04	lenalidomid
L01AA03	melfalán
L04AX06	pomalidomid
H02AB06	prednizolon
L04AX02	talidomid

5.3 OENO kódok

OENO	OENO megnevezés
Vizsgálat	
11041	Vizsgálat
11301	Kontrollvizsgálat, konzílium
28014	Vérkép, automatával IV.
Ionok	
21510	Összes kalcium meghatározása
Májfunkció	
24600	Aszpartát-amino-transzferáz (ASAT, GOT) meghatározása
24610	Alanin-amino-transzferáz (ALAT, SGPT) meghatározása
24640	Gamma-glutamil-transzferáz meghatározása
24720	Alkalikus foszfatáz meghatározása
24500	Tejsav dehidrogenáz (LDH) meghatározása

OENO	OENO megnevezés
21150	Összes bilirubin meghatározása szérumban
21020	Összfehérje meghatározása szérumban
21130	Húgysav meghatározása
Vesefunkció	
21040	Albumin meghatározása szérumban, festékkötő módszerrel
21041	Albumin meghatározása szérumban, immunturbidimetriás, immunnefelometriás módszerrel
21120	Karbamid meghatározása szérumban
21141	Kreatinin meghatározása kinetikus Jaffé módszerrel, szérumban
21143	Kreatinin meghatározása enzimatikus módszerrel
2662A	Beta-2 mikroglobulin meghatározása
Egyéb laborvizsgálatok	
21072	C reaktív fehérje (CRP) kvantitatív meghatározása
Képalkotó vizsgálatok	
35960	Egésztest PET-CT
Betegségspecifikus vizsgálatok	
22030	Fehérje elektroforézis vizeletmintából
26701	Fehérje azonosítása immunfixációval
26704	Kvantitatív FLC kappa mérés szérumból vagy vizeletből
26705	Kvantitatív FLC lambda mérés szérumból vagy vizeletből
26780	IgG meghatározása
26788	IgA meghatározása
2678A	IgM meghatározása
2678C	IgE meghatározása
2678D	IgD meghatározása
Csontvelővizsgálatok	
28000	Csontvelőkenet panoptikus festése és értékelése
28002	Csontvelő citogenetikai vizsgálata

OENO	OENO megnevezés
29050	Szövettani vizsgálat immunhisztokémiai reakció alkalmazása esetén
Genetikai vizsgálatok	
2893B	Új generációs szekvenálás (50-200 gén)
28939	Fluoreszcencia in situ hibridizáció (FISH) humán betegségekben

6 FOGALMAK, RÖVIDÍTÉSEK

Rövidítés	**Megnevezés**
ASCT	Autológ őssejt-transzplantáció
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical klasszifikáció
BNO	Betegségek nemzetközi osztályozása
CR	Teljes remisszió
CrCl	Kreatinin clearence
CRP	C-reaktív fehérje
ESMO	European Society of Medical Oncology
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FLC	Szabad könnyűlánc
HDT	Magas dózisú terápia
Ig	Immunglobulin
IMWG	International Myeloma Working group
LDH	Laktát-dehidrogenáz
MGUS	Nem meghatározott jelentőségű monoklonális gammopátia
MM	Myeloma multiplex
OENO	Orvosi eljárások nemzetközi osztályozása
PET-CT	Pozitronemissziós tomográfia - komputertomográfia
PI	Proteaszóma inhibitor
PPCL	Primer plazmasejtes leukémia
RI	Veseelégtelenség

RRMM	Relabált/refrakteres myeloma multiplex
SPD	Mért elváltozások maximális merőleges átmérőjének szorzata