



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 94/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.

w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej  
„Leczenie ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciwko  
gospodarzowi [GvHD] odpornej na kortykosteroidy z wykorzystaniem  
fotoferezy pozaustrojowej [ECP]” jako świadczenia gwarantowanego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [GvHD] odpornej na kortykosteroidy z wykorzystaniem fotoferezy pozaustrojowej [ECP]”, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego, na okres 3 lat.*

**Uzasadnienie**

*Dotychczasowe badania, pomimo braku dowodów o wysokiej jakości, w większości wskazują na skuteczność kliniczną procedury fotoferezy pozaustrojowej. Opinie ekspertów oraz niewielka liczba chorych kwalifikujących się do tej procedury potwierdzają zasadność jej warunkowego finansowania ze środków publicznych. Rada rekomenduje objęcie refundacją przez okres 3 lat, pod warunkiem prowadzenia centralnego rejestru, umożliwiającego ponowną ocenę zasadności finansowania procedury po upływie tego okresu.*

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10 września 2012 r. znak: MZ-OZG-73-28533-7/JC/12 dotyczy przygotowania na podstawie np. 31c Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zakwalifikowania, jako świadczenia gwarantowanego, w zakresie leczenia szpitalnego, świadczenia: „Leczenie ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [GvHD] odpornej na kortykosteroidy z wykorzystaniem fotoferezy pozaustrojowej [ECP]”.

Procedura fotoferezy pozaustrojowej była przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych w 2009 r. Stanowisko Rady Konsultacyjnej było wówczas negatywne ze względu na słabo udokumentowaną efektywność kliniczną, nieokreśloną efektywność kosztową przy wysokim koszcie procedury, brak wskazania skutków finansowych dla budżetu płatnika i konieczność stosowania niezarejestrowanego leku Uvadex.

**Problem zdrowotny**

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. graft-versus-host disease) rozwija się w wyniku reakcji allogenicznych limfocytów T, podanych wraz z przeszczepem lub rozwijających się z niego skierowanej przeciwko antygenom biorcy. Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi może wystąpić jedynie po alloprzeszczepie, niemniej jednak objawy pojawiające się po autoprzeszczepie przypominają opisywaną jednostkę chorobową. Schorzenie to dotyczy najczęściej pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych układu krwiotwórczego, może jednak wystąpić również u biorców przeszczepów wątroby i jelita. Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi



stanowi jedno z najpoważniejszych późnych powikłań u chorych po przeszczepie allogenicznych komórek hematopoetycznych.

Do rozwoju ostrej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi dochodzi pomimo stosowanej profilaktyki u 30-50% biorców przeszczepu komórek krwiotwórczych. Stopień III i IV dotyczy 10-20% biorców. Częściej występuje u biorców w starszym wieku oraz w przypadku przeszczepu od dawcy niespokrewnionego, szczególnie przy niezgodnościach w układzie HLA.

Do rozwoju przewlekłej postaci choroby dochodzi u 50%-60% biorców w okresie między 3 a 24 miesiącem po transplantacji. Również częściej diagnozowana jest u starszych chorych, biorców przeszczepów nie w pełni zgodnych oraz od dawców niespokrewnionych, jak również u chorych po przebytej ostrej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Sterydooporność zaś stwierdza się w przypadku 50% chorych z ostrą GvHD oraz 10–20% pacjentów z przewlekłą postacią choroby. Autorzy standardów postępowania w przewlekłej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD) podają, że odsetek chorych z cGvHD nie odpowiadających na I linię leczenia może wynosić nawet 40%.

Pomimo wielu lat doświadczeń w dziedzinie transplantologii, patofizjologia przewlekłej choroby GVHD do dziś nie jest dobrze poznana. Wydaje się, iż w jej rozwoju najważniejszą rolę odgrywa utrata zdolności do selekcji autoreaktywnych limfocytów Th2 przez grasicę uszkodzoną pod wpływem kondycjonowania i/lub ostrej GvHD. W konsekwencji limfocyty te uwolnione na obwód z grasicy sprzyjają produkcji autoprzeciwciał przez limfocyty B. Narządy docelowe przewlekłej GvHD to skóra, śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego, oczy, płuca, mięśnie i stawy, narządy moczowo-płciowe, wątroba, układ krwiotwórczy i immunologiczny oraz błony surowicze.

Niektóre objawy przedmiotowe i podmiotowe są wspólne dla postaci ostrej i przewlekłej. W ostrej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD) zajęte są trzy narządy: skóra, jelita i wątroba. aGvHD obejmuje: typ klasyczny objawiający się grudkowato-plamistą wysypką, nudnościami, wymiotami, anoreksją, biegunką, niedrożnością jelit oraz cholestatycznym zapaleniem wątroby, które pojawiają się w ciągu 100 dni od transplantacji lub infuzji limfocytów dawcy oraz typ przetrwały (nawrotowy, późny) charakteryzujący się objawami takimi jak w postaci klasycznej, ale bez jednoczesnego występowania objawów patognomonicznych (diagnostycznych) lub wskazujących na istnienie przewlekłej postaci choroby. Szerokie pojęcie przewlekłej postaci GvHD obejmuje klasyczny typ choroby przewlekłej, w której nie pojawiają się objawy charakterystyczne dla postaci ostrej oraz typ mieszany, w którym objawy przewlekłej choroby pojawiają się jednocześnie z objawami postaci ostrej. Przewlekła postać choroby może dotyczyć wielu narządów, ale może być również ograniczona do jednego tylko narządu.

Prawdopodobieństwo 6-letniego przeżycia chorych z ostrą GvHD uzależnione jest od stopnia nasilenia choroby i wynosi odpowiednio: 70% dla stopnia I, 50% dla stopnia II i 20% dla stopnia III-IV. Przeżycie 10-letnie osiąga 80% chorych z łagodną postacią przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, ale tylko 5% z postacią ciężką. W przypadku ostrej choroby w stadium I leczenie nie jest wymagane, ponieważ choroba nie wpływa na przeżycie pacjentów po przeszczepie. Łagodne objawy skórne leczone są miejscowo z użyciem kortykosteroidów. W stopniach zaawansowania II-IV objawy mają duże znaczenie kliniczne i wiążą się z krótszym przeżyciem. Zalecane jest zatem wdrożenie agresywnego leczenia immunosupresyjnego. Za standardową terapię I linii uważane są kortykosteroidy: zazwyczaj prednizon lub metyloprednizolon. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie konieczne jest wdrożenie innych leków immunosupresyjnych w ramach II linii leczenia. Wśród form terapii stosowanych również w II linii leczenia wymienia się: globuliny antytymocytarne; przeciwciała monoklonalne (daklizumab, infliksimab); fotoferezę pozaustrojową (ECP); mykofenolan mofetylu; sirolimus; etanercept; cyklofosamid. Leczenie powinno być dostosowane indywidualnie.

W przypadku ostrej postaci GvHD, o sterydooporności mówi się wówczas gdy u chorego po rozpoczęciu terapii kortykosteroidami po 3 dniach dochodzi do progresji lub po 7 dniach nie stwierdza się poprawy lub po 14 dniach wystąpi częściowa odpowiedź na leczenie.

W przypadku łagodnej postaci cGvHD leczenie miejscowe jest wystarczającą formą terapii. Stanowi również uzupełnienie leczenia systemowego bardziej zaawansowanych stadiów choroby. Leczenie systemowe rekomendowane jest w umiarkowanych i ciężkich postaciach cGvHD oraz u chorych źle

rokujących. Leczenie systemowe zatem powinno być wdrażane w przypadku: zajęcia kilku narządów (jama ustna, wątroba, oczy, skóra, układ rozrodczy); zajęcia jednego organu, ale z dużym nasileniem objawów; objawów GvHD wraz z towarzyszącą trombocytopenią; postępującego lub wyciszonego trybu rozwoju objawów GvHD, zwłaszcza gdy pojawiają się one w trakcie leczenia prednizonem.

Standardowa terapia drugiej linii nie istnieje. Można stosować: wysokie dawki metyloprednizolonu, mykofenolan mofetylu, takrolimus, sirolimus, fotochemioterapię (PUVA), naświetlanie rejonów limfoidalnych ciała (TLI), pentostatyna, clofazimin, hydroksychlorochina (CII), etretinat, rituksimab, talidomid, azatiopryna i inne leki.

Wskazaniem do włączenia leczenia II linii jest progresja choroby u pacjentów leczonych prednizonem w monoterapii lub skojarzonym z cyklosporyną oraz brak poprawy po leczeniu I linii trwającym 3 miesiące.

Niektórzy autorzy definiują sterydooporność na podstawie: progresji po 2 tygodniach terapii prednizonem w dawce 1 mg/kg/dobę, stabilizacji choroby po 4-8 tygodniach terapii prednizonem w dawce 0,5 mg/kg/dobę lub braku możliwości redukcji dawki prednizonu <0,5 mg/kg/dobę. Leczenie wspomagające w ostrej postaci GvHD ma na celu wyrównanie zaburzeń wodnoelektrolitowych, zapobieganie infekcjom bakteryjnym, wirusowym i grzybiczym oraz walkę z bólem. W przypadku postaci przewlekłej terapia dodatkowo ma na celu zapobieganie osteoporozie, ochronę skóry i spojówek oraz dbałość o stan odżywienia pacjenta. U chorych z cGvHD wskazana jest również fizjoterapia.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Fotofereza pozaustrojowa polega na naświetlaniu promieniowaniem UVA leukocytów, uprzednio aktywowanych za pomocą metoksalenu (8-metoksypsoralenu), a następnie ich reinfuzji do krwioobiegu pacjenta.

Z żyły ręki lub nogi pacjenta pobierana jest krew, następnie mieszana z antykoagulantem i zbierana w urządzeniu służącym do fotoferezy. Na drodze wirowania pełna krew zostaje rozdzielona na frakcję bogatą w limfocyty (kożuszek leukocytarny) oraz pozbawioną limfocytów, która poddawana jest natychmiastowej reinfuzji. Zagęszczona frakcja limfocytów jest traktowana sterylnym roztworem metoksalenu i poddana ekspozycji na promieniowanie UVA. Naświetlaniu poddaje się ok. 10% krążących leukocytów. Cała procedura począwszy od pobrania krwi pacjenta do reinfuzji naświetlonych białych krwinek zajmuje ok. 2,5-3,5 godziny.

Reinfuzja limfocytów T, które z powodu ekspozycji na promieniowanie UV stopniowo przechodzą proces programowanej śmierci (apoptozy) w układzie krwionośnym pacjenta prowadzi do długoterminowych zmian w układzie odporności, do których zalicza się przejście monocytów w komórki dendrytyczne zdolne do fagocytozy i przetwarzania antygenów apoptotycznych limfocytów T oraz do ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej cytotoksycznych limfocytów CD8+.

Komórki wchodzące w proces apoptozy wysyłają sygnały do komórek dendrytycznych, które za pośrednictwem regulatorowych limfocytów T hamują rozwój stanu zapalnego (tłumią odpowiedź immunologiczną). W odróżnieniu jednak do wielu leków immunomodulujących (jak azatiopryna czy kortykosteroidy) proces fotoferezy, tłumiąc stan zapalny, wydaje się jednocześnie nie zmniejszać odporności pacjenta na infekcje.

Proces fotoferezy pozaustrojowej może być przeprowadzany w systemie zamkniętym („online”) z użyciem jednego urządzenia lub w systemie otwartym („offline”). Trzystopniowy system otwarty, czyli (1) leukaferaza, (2) fotoaktywacja promieniami UV, (3) reinfuzja naświetlonych leukocytów, jest przeprowadzany z wykorzystaniem dwóch odrębnych urządzeń (separator komórek, urządzenie do naświetlania promieniami UV). Therakos jest jedynym zamkniętym systemem do przeprowadzania fotoferezy pozaustrojowej. Od 1987 roku dostępny na rynku medycznym był model UVAR, który w 1999 roku został zastąpiony przez UVARXTS System. Ponadto w 2009 roku do użytku został dopuszczony model CELLEX, który pozwala skrócić czas zabiegu z 3 do 1,5 godziny i może być stosowany także u dzieci <30 kg. Oba urządzenia zostały zarejestrowane przez FDA, posiadają także certyfikat zgodności EC uprawniający producenta do oznakowania produktu znakiem CE.

Schemat leczenia z użyciem fotoferezy pozaustrojowej może się różnić w zależności od wskazania oraz może być modyfikowany w zależności od doświadczenia danego ośrodka. Zgodnie z ChPL Uvadex® zaleca się stosowanie fotoferezy pozaustrojowej przez dwa kolejne dni co 4 tygodnie (1 cykl). Schemat leczenia obejmuje minimum 7 cykli terapeutycznych (6 miesięcy).

UVADEX® (metoksalen) jest jedyną płynną formacją 8-MOP. 25 lutego 1999 r. metoksalen (UVADEX®) został zarejestrowany przez FDA we wskazaniu: leczenie paliatywne skórnych objawów CTCL, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W dniu 22 maja 2006 r. UVADEX® decyzją Komisji Europejskiej otrzymał status leku sierocego we wskazaniu: leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Podobna decyzja została podjęta 8 lat wcześniej przez FDA. W sierpniu 2009 r. UVADEX® został zarejestrowany w Polsce (nr dopuszczenia 15861).

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych ustalono, iż obecnie w Polsce znajduje się 5 aparatów do ECP, w tym 3 UVAR XTS (ośrodki pediatryczne we Wrocławiu, Krakowie i Poznaniu) oraz 2 aparaty do off-line ECP (ośrodek pediatryczny w Poznaniu oraz Klinika Hematologii UM w Warszawie). Z opinii ekspertów wynika, iż zabiegi ECP wykonywane są regularnie tylko w jednym ośrodku pediatrycznym (Wrocław).

Ośrodek ten podaje, że wykonuje około 100 zabiegów ECP w roku. Podstawowym wskazaniem jest ostra postać GvHD. Zabiegi te w większości są finansowane w ramach świadczenia ostre sterydooporne odrzucenie przeszczepu. Ze względu na brak podobnego świadczenia dla postaci przewlekłej, ECP nie jest wykonywane i chorych z przewlekłą GvHD. Ponadto ośrodki zwracają uwagę, że wobec ulokowania urządzeń do ECP tylko w ośrodkach pediatrycznych, wykonywanie tych zabiegów u pacjentów dorosłych, także w ostrej GvHD, jest niemożliwe.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Według odnalezionych wytycznych brak jest standardowej terapii dla II linii leczenia GvHD, w postaci ostrej i przewlekłej. Jako stosowane metody leczenia wymieniane są: fotofereza, inhibitory mTOR (sirolimus, ewerolimus), myklofenolan mofetilu, cyklosporyna, takrolimus, metotreksat, hydroksychlorochina, klofazimina, pentostatyna, rytuksymab, imatynib, talidomid, azatiopryna, retinoidy, alemtuzumab, etanercept. Dostępne dowody naukowe nie pozwalają wyróżnić ani odrzucić żadnej z tych terapii ze względu na skuteczność. Wszystkie rekomendacje są zgodne, iż terapia powinna być dobierana indywidualnie.

Z opinii ekspertów klinicznych wynika, iż sposób postępowania z pacjentem dotkniętym GvHD różni się znacznie między ośrodkami klinicznymi i nie ma możliwości wskazania najczęstszej terapii, zarówno w postaci ostrej, jak i przewlekłej. Również w kwestii interwencji, która może zostać zastąpiona przez ECP, eksperci nie są zgodni; podkreślają jednocześnie, że fotofereza raczej stanie się jedną z kolejnych opcji i nieznacznie zredukuje stosowanie dotychczasowych.

W aktualnym Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu leków refundowanych znajdują się następujące leki stosowane w leczeniu GvHD: Azathioprinum, Ciclosporinum, Everolimusum, Methotrexatum, Mycophenolas mofetil, Sirolimusum, Tacrolimusum, z których tylko metotreksat nie obejmuje wskazaniami refundacyjnymi GvHD lub stanu po przeszczepie szpiku tkanek czy komórek.

W ramach programach lekowych lub chemioterapii nowotworów, finansowane ze środków publicznych są także: Etanerceptum, Everolimusum, Imatinibum, Methotrexatum, Rituximabum, Ciclosporinum, ale w innych wskazaniach. Istnieje jednak możliwość, żeby pacjent otrzymywał wszystkie potrzebne mu leki w ramach hospitalizacji.

Obecnie w katalogu świadczeń szpitalnych odrębnych, finansowanych przez NFZ, znajdują się 3 świadczenia dedykowane chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi, przy czym tylko jedno z nich dotyczy postaci sterydoopornej i może być rozliczane w przypadku choroby ostrej. Świadczenia te obejmują kompleksową opiekę nad pacjentem: diagnostykę i standardowe leczenie, które w przypadku ostrej sterydoopornej GvHD uwzględnia takie leki jak: ATG, OKT 3, rituximab oraz przetoczenia immunoglobulin i plazmaferezę leczniczą.

## Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fotoferezy pozaustrojowej w leczeniu sterydoopornej ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.

Na podstawie przeglądu systematycznego badań pierwotnych opublikowanych do 04.2012 r. można stwierdzić, iż w przypadku cGvHD, po 12 tygodniach leczenia z użyciem ECP wyższy odsetek odpowiedzi narządowych (skóra, błona śluzowa, przewód pokarmowy, oczy, stawy) uzyskano w grupie pacjentów leczonych fotoferezą pozaustrojową w skojarzeniu z terapią konwencjonalną (Flowers 2008). Natomiast lepszą odpowiedź ze strony płuc i wątroby zarejestrowano u pacjentów poddanych jedynie terapii konwencjonalnej. Zastosowanie fotoferezy pozaustrojowej prowadziło również do poprawy jakości życia w skali TSA (Targeted Symptom Assessment), większą w porównaniu z zastosowaniem tylko konwencjonalnego leczenia (grupa CT); wśród pacjentów z przewlekłą postacią choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi odpowiedź na leczenie stwierdzono u 33%-100% pacjentów z włączonych badań; odpowiedź skórna wystąpiła u 32%-100% pacjentów z włączonych badań; redukcja dawki lub zaprzestanie leczenia sterydami było możliwe u 29-100% pacjentów z cGvHD; przeżycie pacjentów z przewlekłą GvHD poddanych leczeniu z użyciem ECP analizowano w kilku badaniach klinicznych. 5-letnie przeżycie wynosiło: 77% (Bisaccia 2006), 82,6% (Perotti 2010) i 96% (Messina 2003).

W przypadku zaś ostrej GvHD odsetek odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z ostrą postacią choroby, zawierał się w przedziale od 0% do 100%. Jedynie w przypadku 2 badań odpowiedź wystąpiła u <50% pacjentów (Smith 1998 – 0%; Di Biaso 2009 – 33%); odpowiedź w skórze wśród pacjentów z aGvHD (całkowita lub częściowa) wystąpiła u 81-100% pacjentów z poszczególnych badań; leczenie sterydami wśród pacjentów z aGvHD zredukowano lub przerwano w przypadku 44-88% pacjentów; w kilku badaniach klinicznych analizowano przeżycie pacjentów. 2-letnie przeżycie pacjentów wyniosło 85% (Calore 2008), 4-letnie 47% (Greinix 2006), natomiast 5-letnie przeżycie 46-57% (Perotti 2010, Merlin 2010).

Na podstawie włączonych do analizy dwóch dodatkowych badań pierwotnych, opublikowanych po 04.2012 r. można stwierdzić, iż istnieje statystycznie istotny związek pomiędzy wskazaniem do leczenia (sterydozależność lub sterydooporność) a odpowiedzią na leczenie ECP. Poza tym, w przypadku przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, odpowiedź na leczenie w badaniu Hautmann 2013 uzyskano u 44% pacjentów (odpowiedź całkowita 19%, odpowiedź częściowa 25%) – wynik ten wpisuje się w zakres wyników ww. przeglądu systematycznego. W przypadku ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, na podstawie badania Hautmann 2013 oraz Rubegini 2012 stwierdzono, iż: odpowiedź całkowitą na leczenie uzyskano u 20% pacjentów, odpowiedź częściową u 17% – wynik ten wpisuje się w zakres wyników ww. przeglądu systematycznego; istnieje statystycznie istotny związek w grupie pacjentów z aGvHD pomiędzy odpowiedzią na leczenie, skutkującą znaczącym zwiększeniem skumulowanego przeżycia pacjentów po rozpoczęciu leczenia ECP, a zmniejszaniem dawki sterydów; pacjenci z aGvHD, którzy odpowiedzieli na leczenie, charakteryzowali się statystycznie istotnym wyższym całkowitym przeżyciem i skumulowanym przeżyciem po rozpoczęciu leczenia ECP w porównaniu z pacjentami, którzy nie uzyskali nawet częściowej odpowiedzi.

Odnaleziony na stronach kanadyjskiego Ministerstwa Zdrowia przegląd systematyczny z 2006 roku dotyczący fotoferezy pozaustrojowej, opatrzony jest konkluzją, iż istnieją niskiej jakości dowody wskazujące, że ECP poprawia odpowiedź na leczenie i zwiększa przeżycie pacjentów z oporną cGvHD. Podobne wnioski o korzyściach fotoferezy pozaustrojowej dla pacjentów z GvHD, zwłaszcza w postaci przewlekłej, zawarte są w dokumentach odnoszących się do zasadności finansowania tej technologii w różnych krajach.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania fotoferezy pozaustrojowej przeszukano strony internetowe: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków, Agencja ds. Żywności i Leków USA oraz inne. W serwisie internetowym FDA odnaleziono liczne zgłoszenia działań niepożądanych, w tym zgonów, zaobserwowanych u pacjentów, którzy poddawani byli zabiegom ECP. Nie stwierdzono jednak związku tych zgonów z samą procedurą. Związek przyczynowo-skutkowy

udowodniono natomiast w przypadku dwóch przypadków hemolizy i jednego przypadku hemoglobinurii po zabiegu fotoferezy pozaustrojowej, o czym donosi także brytyjska agencja MHRA. Właściwa obsługa urządzenia i stworzenie optymalnych warunków pracy urządzenia oraz odpowiednie przygotowanie pacjenta pozwala jednak ten problem wyeliminować. Na stronach FDA, MHRA oraz kanadyjskich odnaleziono ponadto kilka informacji o usterkach urządzenia związanych z przeciekaniem jednorazowych zestawów do fotoferezy, które były w takim wypadku wymieniane przez producenta na inne, wolne od wady.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

W celu oceny opłacalności stosowania ECP w leczeniu pacjentów ze sterydooporną aGvHD lub cGvHD przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji. Konsekwencje zdrowotne zostały przedstawione z uwzględnieniem 4 różnych grup: dzieci z aGvHD, dorośli z aGvHD, dzieci z cGvHD oraz dorośli z cGvHD. W badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej oceniano różne punkty końcowe, co więcej, niejednokrotnie te same punkty końcowe były definiowane w inny sposób. Mimo to, do najczęściej ocenianych punktów końcowych należała odpowiedź ogólna, odpowiedź narządowa, redukcja dawki steroidów lub zaprzestanie leczenia, wycofanie z leczenia immunosupresyjnego oraz przeżycie.

W grupie dzieci z aGvHD częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od zajętego organu wyniosła:

- Skóra – odpowiedź całkowita od 62-100%; odpowiedź częściowa 0-31%, brak odpowiedzi 0-18%;
- Jelita – odpowiedź całkowita od 50-83%; odpowiedź częściowa od 0-33%, brak odpowiedzi 0-40%;
- Wątroba – odpowiedź całkowita od 33-100%; odpowiedź częściowa od 0-29%; brak odpowiedzi od 0-67%;

Odpowiedź ogólna na leczenie ECP wśród dzieci z aGvHD przedstawiała się następująco: odpowiedź całkowita od 32-73%, odpowiedź częściowa 7-38%, brak odpowiedzi od 0-33%.

Ponadto, w grupie dzieci z aGvHD, leczenie ECP wiązało się z: redukcją dawki steroidów lub zaprzestaniem leczenia u 55-75% dzieci; wycofaniem z leczenia immunosupresyjnego u 67% dzieci; 2-letnim przeżyciem całkowitym wynoszącym 85% i 5-letnim przeżyciem całkowitym wynoszącym 57%.

W grupie dzieci z cGvHD częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od zajętego organu wynosiła:

- Skóra – odpowiedź całkowita od 0-50%; odpowiedź częściowa od 0-58%; brak odpowiedzi na leczenie od 10-50%;
- Jelita – odpowiedź całkowita od 0-100%, odpowiedź częściowa od 0-50%, brak odpowiedzi od 0-52%;
- Wątroba – odpowiedź całkowita od 0-67%; odpowiedź częściowa od 20-50%; brak odpowiedzi od 0-60%;
- Śluzówka – odpowiedź całkowita od 0-75%; odpowiedź częściowa od 0-85%; brak odpowiedzi od 14-100%;
- Płuca – odpowiedź całkowita od 0-29%; odpowiedź częściowa od 0-100%; brak odpowiedzi 0-100%.

Odpowiedź ogólna na leczenie ECP wśród dzieci z cGvHD wyniosła: odpowiedź całkowita od 0-50% ; odpowiedź częściowa od 10-57%; brak odpowiedzi od 0-57%.

Ponadto, w grupie dzieci z cGvHD, leczenie ECP wiązało się z: redukcją dawki steroidów lub zaprzestaniem leczenia – od 28,6-100%; 5-letnim przeżyciem 82,6-96%.

W grupie dorosłych z aGvHD częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od zajętego organu wynosiła:

- Skóra – odpowiedź całkowita od 62-67%, odpowiedź częściowa od 0-19%, brak odpowiedzi od 19-34%;
- Jelita – odpowiedź całkowita od 0-6%, odpowiedź częściowa 0%, brak odpowiedzi od 40-100%;
- Wątroba – odpowiedź całkowita od 0-67%; odpowiedź częściowa 0%; brak odpowiedzi od 33-100%.

Odpowiedź ogólna na leczenie ECP wśród dorosłych z aGvHD wyniosła: odpowiedź całkowita od 10-75%, odpowiedź częściowa od 0-35%, brak odpowiedzi od 25-67%.

Ponadto leczenie ECP w grupie dorosłych z aGvHD wiązało się z: redukcją dawki sterydów u 24%; zatrzymaniem leczenia sterydami u 14-48%; 4-letnim przeżyciem całkowitym 47-53%.

W grupie dorosłych z cGvHD częstość występowania odpowiedzi na leczenie w zależności od zajętego organu wyniosła:

- Skóra – odpowiedź całkowita od 0-100%; odpowiedź częściowa od 0-100%; brak odpowiedzi na leczenie od 0-69%;
- Jelita – odpowiedź całkowita od 0-100%, odpowiedź częściowa od 0-100%, brak odpowiedzi od 0-100%;
- Wątroba – odpowiedź całkowita od 0-86%; odpowiedź częściowa od 0-71%; brak odpowiedzi od 0-100%;
- Śluzówka – odpowiedź całkowita od 0-100%; odpowiedź częściowa od 0-78%; brak odpowiedzi od 0-100%;
- Płuca – odpowiedź całkowita od 0-50%; odpowiedź częściowa od 0-100%; brak odpowiedzi 0-100%.

Odpowiedź ogólna na leczenie ECP wśród dorosłych z cGvHD wynosiła: odpowiedź całkowita od 0-100%, odpowiedź częściowa od 13-100%, brak odpowiedzi od 0-48%.

Ponadto leczenie ECP w grupie dorosłych z cGvHD wiązało się z redukcją dawki sterydów lub zaprzestaniem leczenia u 28,6-100%;

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika publicznego koszty leczenia za pomocą ECP pacjentów z ostrą lub przewlekłą postacią choroby GvH. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, nie uwzględniono bezpośrednich kosztów niemedycznych oraz kosztów pośrednich.

W szacowaniu kosztu 2-dniowego cyklu leczenia ECP, które miałyby być finansowane w ramach Katalogu świadczeń do sumowania, uwzględniono koszt procedury Therakos (zestaw do fotoferezy Cellex, metoksalen, zestaw do naświetlania), pracę personelu medycznego, wklucie centralne (implantacja portu naczyniowego), konsultację anestezjologiczną, transfuzję krwinek czerwonych i/lub płytek krwi, a także dodatkowe badania. W szacowaniu kosztu nie uwzględniono hospitalizacji, ze względu na to, iż pacjenci z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi są obecnie hospitalizowani w ramach istniejących świadczeń. Nie uwzględniono również kosztów związanych z amortyzacją sprzętu.

Mając na względzie ograniczenia takiej analizy, można szacować, że wykonanie jednego cyklu zabiegów fotoferezy pozaustrojowej to koszt 12 558,24 PLN w leczeniu pacjentów z aGvHD oraz 12 405,24 PLN w leczeniu pacjentów z cGvHD. Roczny koszt leczenia za pomocą ECP pacjenta z aGvHD (8 cykli zabiegów w trakcie 4 miesięcy) oszacowano na 100 465,88 PLN, natomiast roczny koszt leczenia za pomocą ECP pacjenta z cGvHG (24 cykle zabiegów w trakcie 12 miesięcy) oszacowano na 297 725,72 PLN.

Oszacowane wyżej koszty nie uwzględniają hospitalizacji, która towarzyszy każdemu cyklowi fotoferezy i która może być rozpatrywana jako koszt wspólny dla ocenianej technologii i aktualnie stosowanej praktyki klinicznej.

Uwzględniając hospitalizację, średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta ze sterydooporną aGvHD przy istniejącym stanie finansowania wynosi 183 872 PLN, natomiast z uwzględnieniem leczenia ECP wynosi 238 369,88 PLN. W przypadku leczenia pacjentów z cGvHD roczny koszt leczenia jednego pacjenta przy obecnym stanie finansowania wynosi 74 880 PLN, natomiast roczny koszt leczenia jednego przy uwzględnieniu kosztów ECP wynosi 372 605,72 PLN.

Odnaleziono 1 opublikowaną analizę ekonomiczną dotyczącą ocenianej technologii. Uwzględniono także analizę ekonomiczną wykonaną dla przedsiębiorstwa Therakos, którą opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego, a także analizę opłacalności przygotowaną na rynek brytyjski, dostępną na stronach NHS Scotland. Odnalezione analizy ekonomiczne różnią się bardzo między sobą: począwszy od postaci choroby i linii leczenia, poprzez komparatory, przyjętą perspektywę i horyzont

czasowy, uwzględnione koszty i inne. Wszystkie jednak wnioskuje o kosztowej efektywności fotoferezy pozaustrojowej w leczeniu pacjentów z GvHD.

Jedyną analizą odpowiadającą w pełni ocenianemu problemowi decyzyjnemu była praca dostarczona Agencji wraz ze zleceniem przez Ministra Zdrowia. Analiza ta została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, w 2-letnim horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych. Ze względu na brak wytycznych dotyczących standardów postępowania w leczeniu rozważanej grupy pacjentów, a co za tym idzie - brak odpowiednich badań klinicznych - przeprowadzono analizę bez komparatora. Przeprowadzone modelowanie wykazało, że najlepsze efekty (2,64 roku życia) przynosi leczenie chorych dzieci z przewlekłą postacią choroby.

Leczenie chorych dzieci z ostrą postacią choroby wiąże się z uzyskaniem 1,7 lat życia, dorosłych pacjentów z ostrą postacią choroby z uzyskaniem 1,74 lat życia, zaś dorosłych pacjentów z przewlekłą postacią choroby z zyskaniem 2,20 lat życia. Najkorzystniejszy stosunek korzyści zdrowotnych do kosztów terapii w horyzoncie 3-letnim osiągnięto w sytuacji leczenia pacjentów dorosłych z ostrą chorobą GvH – współczynnik CER wynosi 24 103,30 PLN/LYG. Pozostałe stosunki korzyści zdrowotnych do kosztów terapii w horyzoncie 3-letnim wynoszą odpowiednio: 26 772,15 PLN/LYG w sytuacji leczenia dzieci z przewlekłą chorobą GvH, 30 473,46 PLN/LYG w sytuacji leczenia dorosłych z przewlekłą chorobą GvH oraz 35 854,39 PLN/LYG w przypadku leczenia dzieci z ostrą chorobą GvH.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W ramach niniejszego opracowania, w celu oszacowania wydatków inkrementalnych z tytułu pozytywnej decyzji o finansowaniu fotoferezy pozaustrojowej w leczeniu ostrej i przewlekłej sterydoopornej GvHD, wykonano analizę wpływu na system ochrony zdrowia. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), a prognozowane wydatki na II linię leczenia przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2014-2015. W celu oszacowania populacji docelowej, w pierwszej kolejności określono liczbę przeszczepów komórek krwiotwórczych, na podstawie tych wartości oszacowano prognozowaną liczbę allogenicznych przeszczepów komórek krwiotwórczych w latach 2013-2015. Ze względu na duże rozbieżności w zakresie wskaźników epidemiologicznych przyjęto jak najbardziej uśrednione wartości. Uwzględniając w procesie kwalifikacji do leczenia ECP jedynie pacjentów z ciężką, sterydooporną postacią ostrej lub przewlekłej GvHD, ostatecznie oszacowano populację osób kwalifikujących się do leczenia ECP na 133 osoby w pierwszym roku refundacji (90 osób z aGvHD i 42 osoby z cGvHD) oraz na 137 osób w drugim roku refundacji (93 osoby z aGvHD i 44 osoby z cGvHD). Przyjęto również założenie, że jedynie 50% tej populacji (m. in. w związku z dostępnością leczenia) skorzysta z leczenia ECP, co ostatecznie daje 66 osób (45 osób z aGvHD i 21 osób z cGvHD) leczonych za pomocą ECP w pierwszym roku refundacji, 68 osób leczonych za pomocą ECP w drugim roku refundacji (47 osób z aGvHD i 22 osoby z cGvHD).

Koszty leczenia pacjentów za pomocą ECP zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. W analizie rozważano 2 scenariusze: scenariusz aktualny, w którym wszyscy pacjenci są leczeni w ramach obecnie istniejących świadczeń i nowy scenariusz, w którym połowa pacjentów jest leczona za pomocą istniejących świadczeń, a połowa pacjentów jest leczona za pomocą fotoferezy pozaustrojowej. Na potrzeby analizy przyjęto, że hospitalizacja rozliczana jest co 14 dni. Liczbę świadczeń ECP oszacowano na podstawie średniej liczby cykli zabiegów ECP, opisanych w publikacjach włączonych do analizy klinicznej, a także na podstawie opinii eksperckiej przytoczonej w analizie w odniesieniu do czasu trwania hospitalizacji pacjentów leczonych w ramach aktualnie finansowanych świadczeń. Przyjęto, że czas trwania leczenia pacjentów z aGvHD w ramach istniejących świadczeń wynosi 4 miesiące, co wiąże się z 8 hospitalizacjami, a także, że leczenie pacjentów z aGvHD w ramach nowego scenariusza wiąże się z 8 cyklami ECP i 6 hospitalizacjami. W odniesieniu do pacjentów z cGvHD przyjęto, że ilość hospitalizacji w ramach obecnie istniejących świadczeń wynosi 24, a także, że leczenie pacjentów w ramach owego scenariusza wiąże się z wykonaniem 24 cykli ECP oraz z 24 hospitalizacjami. Biorąc pod uwagę wszystkie ograniczenia takiej analizy, oszacowano, że koszt inkrementalny (uwzględniający hospitalizację) związany z kwalifikacją ocenianej procedury jako świadczenia gwarantowanego: dla pacjentów z aGvHD wyniósł 2 452 404,60 PLN w 2014 roku i odpowiednio 2 561 400,36 PLN w 2015 roku; dla pacjentów z cGvHD koszt inkrementalny wyniósł 6 252 240,12 PLN w 2014 roku i 6 549 965,84 PLN w 2015 roku; przy uwzględnieniu pacjentów



z aGvHD i cGvHD razem, koszt inkrementalny dla 2014 roku wynosi 8 704 644,77 PLN, a dla 2015 roku wynosi 9 11 366,20 PLN.

Biorąc pod uwagę jedynie leczenie ECP koszt inkrementalny wyniósł: w 2014 roku 4 520 964,60 PLN w przypadku leczenia pacjentów z aGvHD i odpowiednio 4 721 896,36 PLN w 2015 roku; w 2014 roku 6 252 240,12 PLN w przypadku leczenia pacjentów z cGvHD i odpowiednio 6 549 965,84 PLN w 2015 roku; w 2014 roku 10 773 204,72 PLN dla pacjentów z aGvHD i cGvHD i odpowiednio 11 271 862,20 PLN w 2015.

Przy założeniu wskazanym w karcie problemu zdrowotnego, mówiącym o tym, że w postaci ostrej koszty zabiegów ECP mieszczą się w wartości istniejącego świadczenia, koszt inkrementalny związany jest jedynie z wprowadzeniem leczenia ECP w postaci przewlekłej, a zatem w 2014 roku wynosi 6 525 240,12 PLN i 6 549 965,84 PLN w 2015 roku.

Z uwagi na brak uwzględnienia w powyższych oszacowaniach wyników zdrowotnych, pozwalających ograniczyć inne stosowane równolegle do ECP terapie, a także prowadzących do przerwania leczenia za pomocą ECP, należy przedstawione koszty inkrementalne zakwalifikowania procedury fotoferezy pozaustrojowej jako świadczenia gwarantowanego traktować jako maksymalne.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia**

Odnaleziono 5 rekomendacji dla zastosowania fotoferezy pozaustrojowej w terapii ostrej lub przewlekłej GvHD.

Jedyny polski dokument odnoszący się do ECP stanowi konsensus ekspertów biorących udział w Warsztatach Transplantologicznych w 2006 roku. Fotoferezę zaleca się w opornych skórnych i twardzinopodobnych postaciach GvHD, a także z zajęciem płuc, wątroby i przewodu pokarmowego (B/II).

Najnowsze, włoskie wytyczne z 2013 roku zalecają stosowanie fotoferezy pozaustrojowej u dorosłych i dzieci z GvHD oporną na sterydy i inhibitory kalcyneuryny. Zwracają także uwagę, iż lepsze rezultaty otrzymuje się u pacjentów z izolowaną skórną postacią GvHD; mniej jest natomiast dowodów świadczących o skuteczności leczenia postaci uogólnionej choroby.

Wspólne wytyczne dwóch brytyjskich organizacji: Haemato-oncology subgroup of the British Committee for Standards in Haematology oraz British Society for Bone Marrow Transplantation, z 2012 roku, rekomendują stosowanie ECP w II linii leczenia ostrej sterydoopornej GvHD oraz, w przypadku przewlekłej GvHD z zajęciem skóry, śluzówki jamy ustnej, wątroby - II linii leczenia, a w przypadku przewlekłej GvHD z zajęciem innych narządów – w III linii leczenia.

Wcześniejsze brytyjskie wytyczne British Photodermatology Group and U.K. Skin Lymphoma Group Workshop/Photopheresis Expert Group z 206/2008 roku znajdują zastosowanie fotoferezy pozaustrojowej w ostrej GvHD z zajęciem skóry lub wątroby oraz przewlekłej GvHD z zajęciem skóry, błony śluzowej jamy ustnej, wątroby lub przewodu pokarmowego i płuc.

Odnaleziono także konsensus ekspertów, będący efektem międzynarodowej konferencji w Regensburgu z 2009 roku poświęconej praktyce klinicznej w cGvHD, zgodnie z którym miejsce stosowania ECP określono na II linię leczenia.

### **Status i warunki finansowania poza Polską**

Zgodnie z publikacją Scarisbrick 2008, fotoferezę pozaustrojową stosuje się na świecie od ponad 35 lat w terapii chłoniaka skórno- T (CTCL) i od ponad 25 w GvHD. Do roku 2008 wykonano ponad 500 tys. zabiegów. National Institute for Health and Clinical Excellence analizował fotoferezę pozaustrojową jedynie w chorobie Crohna i stwierdził, iż nie powinna być stosowana poza badaniami klinicznymi ze względu na brak wystarczających dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Odnaleziono jednak dokumenty pochodzące z lokalnych oddziałów NHS, które wskazują na pozytywną rekomendację oraz decyzję refundacyjną odnośnie stosowania fotoferezy pozaustrojowej w terapii CTCL oraz cGvHD. Procedura ECP jest refundowana również w Szkocji.

HAS odnosi się jedynie do stosowania fotoferezy pozaustrojowej w skórnych chłoniaku z komórek T i rekomenduje wpisanie leku metoksalen (UVADEX®) na listę leków mających zastosowanie

w leczeniu szpitalnym i placówkach publicznej służby zdrowia we wskazaniu: zaawansowane stadia CTCL, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

W USA nie funkcjonuje żaden ogólnokrajowy dokument dotyczący finansowania ECP w GvHD w ramach rządowych programów ubezpieczeniowych. Odnaleziono jedynie decyzje stanowych oddziałów ubezpieczycieli Blue Cross and Blue Shield oraz Medicare i Medicaid, uznające fotoferezę pozaustrojową za niezbędną metodę leczenia w przypadku m.in. opornej na leczenie przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Prywatni ubezpieczyciele proponują finansowanie nieco szerszego zakresu wskazań dla ECP, w tym także dla GvHD w postaci zarówno przewlekłej, jak i ostrej.

Odnaleziono także dokumenty, które wskazują, iż fotofereza we wskazaniu GvHD jest refundowana w Norwegii, Holandii i Kanadzie.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

W karcie problemu zdrowotnego, dołączonej do zlecenia Ministra Zdrowia, znalazło się stwierdzenie, iż w przypadku zakwalifikowania procedury fotoferezy pozaustrojowej w leczeniu sterydoopornej GvHD, będzie ona mogła być wykonywana częściowo w ramach istniejącego świadczenia odrębnego 5.52.01.0001461: Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu. Należałoby zatem w uwagach do tego świadczenia dodać zapis o możliwości zastosowania leczenia fotoferezą. W przypadku przewlekłej sterydoopornej postaci GvHD nie ma takiej możliwości, by fotofereza mogła być rozliczana w ramach świadczenia 5.52.01.0001006: Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu), gdyż jest ono wycenione znacznie poniżej kosztu procedury fotoferezy. W tym przypadku autorzy raportu proponują utworzenie świadczenia do sumowania z ww. świadczeniem. Należałoby jednak zaznaczyć, że świadczenie fotofereza pozaustrojowa można sumować jedynie ze świadczeniem odrębnym 5.52.01.0001006 dedykowanym cGvHD. Ograniczenie sumowania fotoferezy zapobiegnie także stosowaniu procedury u pacjentów ze skórnyim chłoniakiem z komórek T (CCTL), którzy nie byli przedmiotem niniejszej oceny.

W opiniach ekspertów klinicznych, obok sterydooporności, pojawiają się również sterydozależność, nietolerancja sterydoterapii czy wysokie ryzyko poprzyszczepowej wznowy choroby pierwotnej, jako sytuacje kliniczne uzasadniające wykonanie ocenianej procedury. Trudno ocenić, w jakim stopniu zwiększałyby to wielkość populacji docelowej dla świadczenia z powodu braku danych epidemiologicznych na ten temat.

Jeden z ekspertów zwraca uwagę na potrzebę uzupełnienia bazy ośrodków klinicznych wykonujących fotoferezę pozaustrojową, zwłaszcza dla pacjentów dorosłych, a optymalnym rozwiązaniem byłby dostęp do procedury w każdym mieście, w którym są zlokalizowane ośrodki transplantacyjne, z dopuszczeniem wykonywania procedury zarówno dla pacjentów dorosłych jak i dzieci przez jednostkę posiadającą urządzenie.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted signature area]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych, nr AOTM-DS-430-05-2012, „Leczenie ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [GvHD] opornej na kortykosteroidy z wykorzystaniem fotoferezy pozaustrojowej [ECP]”, czerwiec 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 24.06.2013r.