



Stanowisko nr 42/12/2009 z dnia 8 czerwca 2009 r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych
metody fotoferezy pozaustrojowej (ECP)

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych metody fotoferezy pozaustrojowej (ECP).

Uzasadnienie rekomendacji

ECP jest terapią potencjalnie przydatną dla bardzo wąskiej grupy pacjentów, ale jej efektywność kliniczna, pomimo wielu lat stosowania, nie została jeszcze jednoznacznie określona. Brak jest również danych dotyczących kosztów uzyskania efektów zdrowotnych przy stosowaniu tej technologii medycznej oraz jej wpływu na budżet płatnika publicznego. Jednostkowy koszt terapii jest bardzo wysoki, wymaga ona również stosowania niezarejestrowanego preparatu. Wobec tego finansowanie fotoferezy pozaustrojowej ze środków publicznych nie znajduje obecnie uzasadnienia. Jednak biorąc pod uwagę obiecujące wyniki uzyskiwane w różnych wskazaniach u poszczególnych chorych oraz fakt, że fotofereza w rzadkich przypadkach może być jedyną metodą leczenia dającą szansę na poprawę stanu pacjenta celowe byłoby rozważenie finansowania tej technologii medycznej w ramach świadczeń wysokospecjalistycznych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-5227-172/JO/08) z dnia 3 grudnia 2008r., na podstawie wniosku o finansowanie ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

ECP jest stosowana w licznych schorzeniach, do których przede wszystkim należą skórne chłoniaki z komórek T (cutaneous T-cell lymphoma – CTCL) oraz ostra i przewlekła reakcja „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (graft-versus-host disease, GVHD). CTCL stanowią ok. 65% chłoniaków skórnych. Częściej występują u mężczyzn (M/K ok. 2: 1), najczęściej u osób pomiędzy 40-60 r.ż. Ziarniak grzybiasty (MF, mycosis fungoides), najczęstszy pierwotny chłoniak skórny, charakteryzuje obecność nieswoistych wykwitów skórnych, które w miarę postępu choroby mogą tworzyć bardziej rozległe nacieki i zmiany guzowate z owrzodzeniami. W zaawansowanych postaciach MF powstaje erythrodermia, uogólniona limfadenopatia, hepatosplenomegalia, zajęcie szpiku kostnego i krwi obwodowej. To stadium choroby utożsamia się często z zespołem Sezary’ego, którego podstawą rozpoznania jest obecność uogólnionej erythrodermii i chłoniakowatych nacieków

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



z limfocytów T w obszarach chorobowo zmienionej skóry oraz we krwi obwodowej i szpiku kostnym. Ocenia się, że 5-letnie przeżycie pacjentów w erythrodermicznym stadium III choroby wynosi 45–57%, w stadium IVA 15–40% a w stadium IVB 0–15%. Mediana przeżycia pacjentów z rozpoznaniem zespołu Sezary'ego wynosi 32 miesiące od rozpoznania.¹

GVHD stanowi poważne powikłanie przy przeszczepianiu komórek krwiotwórczych. U chorych z upośledzeniem czynności układu immunologicznego (np. po leczeniu cytostatykami) przetoczone z krwią lub jej preparatami limfocyty dawcy mogą reagować z komórkami biorcy, wywołując ciężką ogólnoustrojową odpowiedź immunologiczną, która najczęściej dotyczy skóry, przewodu pokarmowego i wątroby. Na przewlekłą postać GVHD zapada około połowa biorców przeszczepu szpiku, a w 10-20% przypadków występuje u nich nietolerancja lub nieskuteczność steroidoterapii.¹

Obecna standardowa terapia

W leczeniu zaawansowanych postaci chłoniaków skórnych T-komórkowych stosuje się różne strategie terapeutyczne, włączając w to fototerapię (np. PUVA), radioterapię, immunoterapię interferonem alfa, oraz różne schematy chemioterapii.¹

W przypadku GVHD w leczeniu pierwszej linii stosuje się cyklosporynę A i kortykosteroidy, natomiast w razie oporności na kortykosteroidy można zastosować globulinę antytymocytarną. W przypadku braku odpowiedzi, dodaje się trzeci lek immunosupresyjny, obecnie najczęściej mykofenolan mofetilu.²

Proponowana terapia

Procedura fotoferezy składa się z leukoferezy, fotoaktywacji i reinfuzji krwi.¹ Pobrana krew jest poddawana leukoferezie (oddzieleniu erytrocytów od osocza i leukocytów) a następnie zebrana warstwa leukocytów jest mieszana z roztworem soli i 8-metoksypsoralenem (UVADEX®) i przepuszczana przez 1mm plastikowy film, znajdujący się pomiędzy lampami fluorescencyjnymi, celem fotoaktywacji. Powoduje to powstanie kowalentnych wiązań krzyżowych w DNA i zatrzymanie proliferacji limfocytów. Napromieniowane limfocyty podane dożylnie w przeciągu 48-72h przechodzą apoptozę. Mechanizm działania fotoferezy nie jest do końca wyjaśniony. Samo zmniejszenie liczby limfocytów nie wydaje się być jedynym mechanizmem immunomodulacyjnym, gdyż tylko 2-5% ogólnej liczby limfocytów jest poddane naświetlaniu podczas fotoferezy.¹

Leczenie jest długotrwałe i uciążliwe, gdyż np. liczba zabiegów potrzebnych w leczeniu zaawansowanego CTCL może wynosić 12-24 rocznie.¹

Zdaniem ekspertów klinicznych, głównymi wskazaniami do zastosowania fotoferezy są zaawansowane CTCL oraz choroba GVHD oporna na glikokortykosteroidy.^{2,3} Szacuje się, że ok. 130 pacjentów rocznie kwalifikowałoby się do wnioskowanej terapii.^{2,3}

Tylko pierwsze wymienione wskazanie odpowiada wskazaniu zarejestrowanemu.¹

Skuteczność proponowanej terapii

Brak jest mocnych dowodów potwierdzających albo podważających efektywność kliniczną fotoferezy pozaustrojowej w leczeniu zaawansowanych CTCL. Odnalezione badania naukowe nie są przekonujące. Były to przeważnie serie przypadków lub badania retrospektywne, bez grupy kontrolnej, o zróżnicowanym sposobie postępowania z pacjentem i różnorodnej ocenie wyników leczenia.¹

W 16 badaniach włączających w sumie 497 pacjentów, odpowiedź całkowitą zaobserwowano średnio u 25% (11%-50%). Różnice w odsetku odpowiedzi pomiędzy poszczególnymi badaniami mogły wynikać z kryteriów włączenia pacjentów do badania. Mediana przeżycia wahała się pomiędzy 29-96 miesięcy, w zależności od badania i stadium choroby.¹ Wskaźnik odpowiedzi na terapię był różny w zależności od badania i mieścił się w przedziale 43%-100%. W innym doniesieniu wtórnym, odpowiedź na ECP zaobserwowano u 689 pacjentów (średnio 63%, zakres 43%-100%), a wskaźnik odpowiedzi był wyższy u pacjentów z erythrodermiczną postacią chłoniaka.⁴

Przedstawiony raport nie odnosił się do efektywności klinicznej fotoferezy pozaustrojowej w GVHD. Doniesienia wtórne również potwierdzają, że dostępne dowody naukowe są niskiej jakości.¹

Brak jest wiarygodnych badań jakości życia pacjentów leczonych za pomocą fotoferezy pozaustrojowej.¹

Zdaniem ekspertów klinicznych fotofereza pozaustrojowa jest metodą skuteczną, ale zarezerwowaną dla wąskiej grupy pacjentów z zaawansowanymi CTCL lub GVHD, opornymi na leczenie glikokortykosteroidami i innymi metodami.^{2,3,5}

Bezpieczeństwo terapii

Działania niepożądane podczas ECP w analizowanych wskazaniach raportowane były bardzo rzadko. Od 1987 roku wykonano ponad 500 tys. zabiegów, a ogólne ryzyko wystąpienia działania niepożądanego wynosiło 0,003%. Najczęściej zgłaszano nudności, gorączkę (zwykle po reinfuzji) i ból głowy. Poważniejsze działania niepożądane: hipotensja, omdlenia wazowagalne, infekcje skórne ograniczone do miejsca portu, posocznica, anemia i nieprawidłowa krzepliwość występowały rzadko.⁴

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

ECP jest terapią kosztowną. Pojedynczy zabieg kosztuje ok. 4500 – 6500 złotych, a terapia wymaga zwykle 24 – 30 zabiegów rocznie w przypadku GVHD, natomiast w zaawansowanym chłoniaku ok. 12 – 24 zabiegów rocznie.^{3,6}

Brak jest opracowań farmakoekonomicznych oraz wpływu na budżet płatnika dla warunków polskich.¹

Kanadyjska OHTAC rekomenduje warunkowe finansowanie tej technologii medycznej, argumentując taką decyzję brakiem wiarygodnych badań dotyczących efektywności klinicznej i niepewnością kosztowej efektywności tej terapii i jej wpływu na budżet płatnika.⁷

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz fakt, że stosowanie fotoferezy pozaustrojowej wymaga bardzo drogiego sprzętu oraz doświadczonego personelu, dostępnych jedynie w specjalistycznych ośrodkach, Rada Konsultacyjna uznała, że nie jest celowe finansowanie tej technologii ze środków publicznych ale można byłoby rozważyć finansowanie jej w ramach świadczeń wysokospecjalistycznych.

Piśmiennictwo:

1. Raport wstępny przygotowany przez AOTM
2. Stanowisko Prof. dr hab. Jerzego Kowalczyka – Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii i Hematologii Dziecięcej
3. Stanowisko Prof. dr hab. Krystyny Chywickiej – Kierownik Katedry i Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu
4. J.J. Scarisbrick, U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Dermatology* 2008 158, 659–678
5. Stanowisko Prof. dr hab. Wiesława Jędrzejczaka – Konsultanta Krajowego w dziedzinie Hematologii
6. Kosztorys dostarczony przez producenta
7. Extracorporeal Photopheresis An Evidence-Based Analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2006; Vol. 6, No. 6