

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Ekstrakorparaalne fotoforees
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1642
<b>Kuupäev</b>	2024 märts

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud teenuse osutamise näidustused on õiged ning asjakohased, Eesti oludes põhjendatud. Tähelepanu tasub juhtida, et ekstrakorparaalne fotoforees on kasutusel ja kirjeldatud omandatud bulloosse epidermolüüsi (epidermolysis bullosa acquisita, autoimmuunhaigus), mitte päriliku bulloosse epidermolüüsi korral. Kirjanduse andmetel on kehavälist või ekstrakorparaalset fotoforeesi (edaspidi ECP) kasutatud ka Crohni tõve patsientidel, erütematoosse luupuse või I tüüpi diabeedi korral, (Cho et al), kusjuures Crohni tõve või luupuse all kannatavatel patsientidel on tõendus põhjus, efektiivsus ja ohutus võrreldav antud taotluses ära toodud näidustustega. Lisaks on ECP kasutatud ka teistel näidustustel, näideks psoriaas, reumatoidartriit, multiipelne skleroos ja skleromüksoderma, kuid tulemused ei ole üheselt veenvad (Knobler et al, 2014).

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

T-rakuliste lümfoomide erinevaid vorme on palju ja naha T-rakuline lümfoom (CTCL) on üldine termin nende T-rakuliste lümfoomide kohta, mida iseloomustavad haiguse ilminguid nahas. CTCL koondab rühma äärmiselt haruldasi haigusi. Umbes kaks kolmandikku CTCL-st klassifitseeritakse kas seenjaks mükoosiks (MF) või Sézary sündroomiks (SS) (Wilcox, 2017). Mõlema puhul on tegemist harvaesineva haigusega.

#### Seenjas mükoos

Seenjas mükoos (mycosis fungoides; MF) on CTCL kõige levinum alatüüp ja moodustab umbes poole kõigist nahalümfoomidest. MF-i ja selle variantide aastane esinemissagedus on hinnanguliselt vahemikus 1/350 000 kuni 1/110 000. Meeste ja naiste suhe on 2:1. MF mõjutab valdavalt täiskasvanud inimesi (keskmine diagnoosi vanus: 55–60 aastat) (Orphanet, 2009). MF võib igal patsiendil väljenduda erinevalt. Naha sümptomid võivad ilmned a laikude, naastude, kasvaja või erüthrodermana (üle 80 protsendi nahka haarav punetus). MF on tavaliselt aeglaselt kulgev haigus. Enamike patsientide puhul ei ole MF kaugelearenenud ning on madala pahaloomulisusega kasvaja. Progresseerumine laikude staadiumist kasvaja staadiumisse võtab tavaliselt mitmeid aastaid (Willemze et al., 2005).

#### Sézary sündroom

Sézary sündroom (SS) on palju haruldasem ja juba diagnoosimisel agressiivsem haiguse vorm, mille prognoos on MF-iga võrreldes oluliselt halvem (Parker & Bethaney, 2009). Sézary sündroomi (SS) aastane esinemissagedus on 1/10 000 000 ja moodustab 3–5% kõigist CTCL juhtudest (Orphanet, 2013) SS-i iseloomustab erüthroderma, ebatüüpiliste T-rakkude

olemasolu veres (Sézary rakud) ja sageli laienenud lümfisõlmed. Nahale ilmub ulatuslik punane sügelev lööve ning kaasnedes võib naha pindmise kihi eraldumine. Nahal kaob temperatuuri regulatsioon ja patsiente vaevab külmatunne. Osadel patsientidel lisanduvad laigud ja kasvavad. Lisaks elukvaliteeti häirivale sügelusele kaasnevad sagedased Staphylococcus aureus'e nahainfektsioonid. Käte ja jalgade nahk võib muutuda väga paksuks ja pragunenuks (keratoderma). Patsientidel võivad esineda muutused küüntes, juustes või silmalaugudes. Sézary sündroomi puhul areneb haigus kiiremini kui MF korral (Lymphoma Research Foundation, 2021a)

Naha T-rakklümfoomidel puudub tänasel päeval kuratiivne ravimeetod ning ravi on suunatud pikaajaliste remissioonide saavutamisele ja haigusest tulenevate sümptomite leevendamiseks.

Varase staadiumi haiguse raviks saab kasutada toopilisi glükokortikoide, toopilist keemiaravi (ei ole Eestis kättesaadav) ja fototeraapiat (UVB või PUVA). Süsteemset ravi- süsteemse keemiaravi, alfa-interferoon (ei ole sellel näidustusel kättesaadav), beksaroteen (ei ole sellel näidustusel kättesaadav), brentuksimab vedotiin (ei ole sellel näidustusel kättesaadav), ja mogamulizumab (kättesaadav rakendustingimuste piirangutega SS ja MF  $\geq$ IIB staadium, alates 01.04.2024) kasutatakse haiguse progresseerumisel või enam väljendunud haiguse korral.

ECP on näidustatud MF (MF staadiumid IIIA ja III B; IVA1 ja IVA2) kui SS (staadiumid IVA1 ja IVA2) nii esmavaliku kui hilisemate valikute ravina.

Graft vs host haigus (GVHD) on jätkuvalt peale allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist (HSCT) üheks olulisemaks suremuse põhjuseks. Märkimisväärne hulk patsientidest ei allu esmavaliku ravile (glükokortikosteroidid), mistõttu nende patsientide puhul on ravivalikud piiratud ja ravi efektiivsus madal. Mitmete teise valiku raviga kaasnevad ulatuslikud kõrvaltoimed (sügav immuunsupressioon, organpuudulikkus, sekundaarsed kasvaja jne).

Ägeda GVHD esinemissagedus pärast allogeenset HSCT-d varieerub suuresti. sõltuvalt HLA erinevuse astmest, doonori või retsipiendi kõrgest vanusest ja muudest teguritest. aGVHD võib avalduda nahalööbega; seedetrakti nähude ja sümptomite, sealhulgas iivelduse, oksendamise, kõhuvalu ja kõhulahtisuse ning bilirubiini taseme tõusuga. Ägeda GVHD aluseks olev patofüsioloogia koosneb erinevate faaside kaskaadist. Esmafaasis aktiveeruvad allesjäänud peremeesrakud, millel on võime esitleda antigeeni – nad interakteeruvad doonori T-rakkudega, mis viib omakorda inflamatoorsete tsütokiinide sekretsioonini. Selle järgselt toimub edasine doonori immuunrakkude värbamine ja stimulatsioon, mis toob kaasa otsese koe tsütotoksilisuse, mida omakorda võimendavad mediaatorid, näiteks interleukiin-1, TNF-alfa jm. Tulemuseks on koekahjustus ja aGVHD kliiniline sümptomaatika. Enamasti tekib aGVHD esimese 100 päeva jooksul pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, kuigi teatud patsientidel (mitte-müeloablatiivne konditsioneerimine, mixed-doonor kimäärus) võib aGVHD tekkida ka hiljem.

Krooniline GVHD avaldub hiljem ja võib avalduda paljudes elundites, sealhulgas nahas, silmades, kopsudes, maksas ja seedetraktis. Krooniline GVHD on pärast HSCT-d endiselt üks peamisi hilise surma põhjuseid. Erinevalt ägedast GVHDst on kroonilise GVHD patofüsioloogia märkimisväärselt komplekssem ja seni täpselt teadmata (Schneiderman 2017).

Ägeda GVHD esmavaliku ravi on glükokortikosteroidid. II liini ravina soovitatakse kasutada ruksolitinibi (ei ole Eestis antud näidustusel kättesaadav), ülejäänud ravimiteel põhinevad valikud on reeglina toksilised ja efektiivsus vähene (Malard et al)

Kroonilise GVHD esmavalik on samuti glükokortikosteroid. FDA ja/või EMA registreeringuga antud näidustusel on lisaks veel ruksolitinib, belmosudil ja ibrutinib, millest ükski ei ole GVHD korral Eestis rahastatud.

Süsteemne skleroos (skleroderma, SS) on ultraharvikaigus (1-2:10 000 UK populatsiooni näitel), millel on vähe ravivõimalusi. Süsteemne skleroos on sidekoehaigus, mis mõjutab nahka,

veresooni, südant, kopse, neere, seedetrakti ja muskuloskeletaalsüsteemi. Organkahjustus põhjustab SS-ga patsientide märkimisväärset haigestumust ja suremust. SSc kliinilise keerukuse ja heterogeensuse tõttu on selle haiguse ravimine väga keeruline. Autoimmuunsetest reumaatilistest haigustest on sellel kõige kõrgem suremus, ligikaudu pooled SS patsientidest surevad haigusesse või selle tüsistustesse (Denton et al.). Ravi on suunatud sümptomaatika leevendamisele ja organkahjustuse vähendamisele, erinevatele ravimigruppidele lisaks on kasutusel ka autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine teatud kõrge riski patsiendigrupil. Immuunsupresseerivad ravimid, kaltsiumkanali inhibiitorid, statiinid jmt omavad teatud rolli haiguse modifikatsioonil, kuid senised ravimeetodid ei ole siiski piisavad haiguse hea kontrolli all hoidmiseks (Kowal-Bielecka et al).

Alates esimesest edukast kliinilise kopsusiirdamise juhtumist 1983. aastal on paremate kirurgiliste tehnikate ja perioperatiivse ravi tõttu lühiajaline elulemus ühe aasta jooksul üle 80%. Üldine elulemus 5 aasta pärast on siiski ligikaudu 50–70% ilma suurema paranemiseta, see omakorda on kehvem kui teiste organsiirdamiste puhul. Krooniline kopsu allotransplantaadi düsfunktsioon (CLAD) on viimase 35 aasta jooksul olnud kõige levinum suremuse põhjus. Pooltel kopsusiirdamise retsipientidel tekib CLAD viie aasta jooksul, mis raskendab hingamisteede seisundit ja halvendab prognoosi. CLAD ei ole seotud ainult kroonilise äratõukereaktsiooniga, vaid pigem multifaktoriaalse sündroomiga. CLAD jaguneb peamisse kahte vormi, oblitereeriv brohioliit (BOS) ja restriktiivse allografti sündroom (RAS)(Yoshiyasu et al).

CLAD-i ravivõimalusi on vähe ja nende tõhusus on piiratud. CLAD-i efektiivne farmakoloogiline ravi on harv. CLAD-i (BOS) puhul tuleks vältida suurtes annustes kortikosteroidide pidevat manustamist kahjulike kõrvaltoimete ja ebaefektiivsuse tõttu. Alternatiivsete variantidena kasutatakse BOS korral takroliimust või asitromütsiini, RAS korral on ravi ainult eksperimentaalne, kliinilised uuringud ei ole efektiivsust tõestanud. Väljaspool farmakoloogilise ravi võimalusi saab BOS korral kasutada ka TLId (kogu lümfisüsteemi kiiritust) või kehavälisest fotofereesi (Verleden et al.)

#### Südamesiiriku äratõukereaktsioon (HTR)

ISHLT (International Society of Heart and Lung Transplantation) andmetel tehti 2015. aastal kokku 5074 südamesiirdamist. Aastatel 1982–2015 tehtud südamesiirdamise keskmine elulemus oli täiskasvanud retsipientide puhul 10,7 aastat ja lastel 16,1 aastat. Täiskasvanute elulemus pärast siirdamist oli 1, 5 ja 10 aasta pärast vastavalt 94,8%, 84,1% ja 72,3%. Siiriku äratõukereaktsiooni esinemine on immunosupressiivse ravi kasutamisel pidevalt langenud, olles aastatel 2004–2006 30,5% ning aastatel 2010–2015 24,1%.

HTR-i etioloogia varieerub sõltuvalt äratõukereaktsiooni algusest, varajane transplantaadi düsfunktsioon võib olla primaarne või sekundaarne, hiline düsfunktsioon jaguneb ägedaks allografti äratõukereaktsiooniks (rakuline või humoraalne) ning südamesiiriku vaskulopaatiaks. Primaarne transplantaadi düsfunktsiooni esinemissagedus varieerub 20–40%. 2018. aastal avaldatud 6-aastane jälgimisuuring näitas esinemissagedust 31% siirdamisjärgsetel patsientidel, 2011. aastal avaldatud sarnane uuring näitas esinemissagedust 23%. Ägedast allografti äratõukereaktsioonist tingitud surmajuhtumid ulatuvad esimese kolme aasta jooksul pärast siirdamist kuni 11%-ni. Südamesiiriku vaskulopaatia üldine levimus suureneb aja jooksul, olles peamiseks surmapõhjuseks 1–3 aastat pärast siirdamist ning moodustades 17% surmajuhtumitest 3 aasta pärast. (Ludwani et al.)

Pemfigus hõlmab eluohtlike autoimmuunhaiguste rühma bulloossed haigused, mida iseloomustavad villid ja erosioonid limaskestadel ja/või nahal. Haigus on progresseeruva kuluga, iseloomustades suurenenud katabolismi, hüpopooleemia ja hüpoproteineemia ning sekundaarsete bakteriaalsete ja viirusinfektsioonidega. Enne süsteemsete kortikosteroidide kasutuselevõttu oli pemfiguse korral suremus 2 aasta jooksul ligi 100%.

Pemfigus on harvikaigus, esinemissagedus ligikaudu 2 uut patsienti 1 miljoni elaniku kohta aastas. Kaks peamist kliinilist varianti, pemfigus vulgaris (PV) ja pemfigus foliaceus (PF). Esmaseks raviliiniks on tavapäraselt toopilised või süsteemsed glükokortikosteroidid, lisaks ka CD20 vastane monoklonaalne antikeha rituximab, rasketel juhtudel või II+ liini ravis lisanduvad immuunsupresseerivad ravimid ja immunoabsorptsioon. (Joly et al.)

Omandatud bulloosne epidermolüüs (epidermolysis bullosa acquisita, EBA) on omandatud autoimmuunne subepidermaalne villiline haigus, mille levimus on ligikaudu 0,2 inimest miljoni inimese kohta. EBA tunnuseks on autoantikehade (peamiselt IgG klass) olemasolu fibrillide kollageeni (VII tüüpi kollageen) suhtes.

Võrreldes teiste autoimmuunsete villiliste haigustega on EBA halvasti ravile alluv, raviefektiivsus on halvem võrreldel põletikulise, laste või IgA vahendatud omandatud bulloosse epidermolüüsiga. Klassikaline EBA ei allu reeglina süsteemsele glükokortikosteroidravile, vajades lisaks immuunsupressiooni või alternatiivset ravi, milleks on intravenoosne immunoglobuliin või rituximab. (Mehren & Giadecki)

Lichen planus (LP) on põletikuline nahahaigus, mis mõjutab nahka, limaskesti, juukseid ja küüsi. Haigus mõjutab keha erinevaid piirkondi kas samaaegselt või järjestikku, tegu on kroonilise haigusega. Naha hüpertroofilist ja limaskesta lichen planust peetakse potentsiaalseks pahaloomuliseks kasvajakaks, kuna nende LP variantide puhul on lamerakk-kartsinoomi esinemissagedus ligikaudu 1% .2-5

Hinnanguliselt on LP esinemissagedus vahemikus 0,14–1,27% kogu elanikkonnast. 60–75% oraalset lichen planus'ega patsientidest on naised. Oraalse LP esinemissagedus on ligikaudu 1,5%.

Suu või limaskestade lichen planus on sageli keeruline ravida. I liini ravidena võib kasutada toopilisi steroide, süsteemseid kortikosteroide või süsteemseid/toopilisi retinoide, lisaks ka süsteemset immuunsupresseerivat ravi (tsüklosporiin). II ja III liini ravide hulka kuuluvad erinevad immuunsupresseerivad ravimid (sulfasalasiin, asatiopriin, MMF, metotreksaat, TNF-alfa inhibiitorid, tsüklofosfamiid, talidomiid) või antibiootikumid/seenevastased ravimid, näiteks metronidasool, TMP/SMX, itrakonasool, dapsoon, millest paljud ei ole Eestis antud näidustustel rahastatud, aga ka laserravi. (Ioannides et al)

Atoopiline dermatiit (AD) on krooniline sügelev põletikuline nahahaigus, mis esineb kõige sagedamini lastel, kuid mõjutab ka paljusid täiskasvanuid. AD kulgeb ägenemistega ning on sageli seotud kõrgeenenud seerumi immunoglobuliini (IgE) tasemega ning indiviidi või perekonna anamneesis I tüüpi allergiate, allergilise riniidi ja astmaga. Ravi on kompleksne, toopilisest ravist süsteemseni, alates jällegi toopilistest või süsteemsetest glükokortikosteroididest kuni immuunsupresseeriva ravi ja fototeraapiani (American Association of Dermatologists, Eichenfield et al.)

### **3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel**

T-rakulise lümfoomi, eelkõige Mycosis Fungoides või Sezary sündroomi korral on ECP tõendatud efektiivne (vt nt Girardi et al. või Quaglino et al.), kuigi prospektiivsed randomiseeritud uuringud puuduvad. Ka ägeda ja kroonilised graft vs host (äratõuke) sündroomi ravis on ECP tõendatud efektiivne, olles samal ajal võrdlemisi madala kõrvaltoimete profiiliga (vt nt Schneiderman või Bojanic et al või Foss et al.). Südamesiiriku äratõukereaktsiooni korral võib ECP lisaks ravi efektiivistamisele võimaldada ka immuunosupresseeriva ravi vähendamist, parandades raskelt haigete patsientide tulemusi (vt Gökler et al). Kopsusiirdamise korral on tulemused näidanud efektiivseteks mitmetes väiksemates uuringutes (metaanalüüs Hachem & Corris). Nahahaiguste korral on efektiivsuse kõige hiljutisemalt kokku võtnud Terhaan et al.

Kõigil eelpooltoodud näidustustel on uuringute hulk võrdlemisi väike, suured prospektiivsed randomiseeritud uuringud puuduvad, enamasti on tegu väiksearvulise patsientide hulgaga või siis üksikkeskuste kogemusega. Sellest hoolimata on ECP näidanud antud näidustustel läbivalt positiivseid tulemusi, olles patsiendile samas suhteliselt ohutu ning seda tänaseks läbi aastakümnete pikkuse kogemuse (GVHD ravis alates 1994).

Taotluses ei ole ära toodud uuringut või metaanalüüsi teiste taotlustes esitatud nahahaiguste kohta, v.a atoopiline dermatiit, sellest hoolimata on ka teistel näidustustel taotlus põhjendatud ning asjakohane.

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Ekstrakorporaalne fotoferes on hästi talutav ning väheste kõrvaltoimetega protseduur. Kõrvaltoimed raskusastmega III ja rohkem ei esine, vähesed kõrvaltoimed on grade I ja II, enamasti seotud protseduuri käigus tekkiva kerge aneemia või trombotsütopeeniaga, mis on kergesti manageeritav. Kuna tegu on ajalooliselt juba pikka aega kasutusel olnud protseduuriga, on tõenduspõhine info uuringutes kõrvaltoimete kohta vähene, üks suurimaid uuringuid on publitseeritud aastal 199, kus 240 protseduuri (teostatud 18 patsiendil). Peamised seal registreeritud kõrvaltoimed (kerged) olid palavik, peavalu, külmavärinad. ECP ei suurenda infektsioossete tüsistuste riski. (Perotti et al.). Kui protseduuri teostamiseks tuleb paigaldada tsentraalveenikateeter, laienevad kateetri paigaldusega seotud tüsistuste riskid, Ühendkuningriigi kogemuse alusel u 3% paigaldustest (Lathey et al) .

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

N/A

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Taotluses on välja toodud, et „ECP kasutatakse juhtudel, kus alternatiivsed raviviisid on ammendunud, seetõttu võrdlust alternatiivsete ravimeetoditega teha ei saa“.

Väide ei vasta punktis 3.3 all välja toodud raviliinidele ja taotlemise põhjendustele (nt ECP on näidustatud MF kui SS esmavaliku kui hilisemate valikute ravina). Kui ECP taodeldakse MF ja SS esmavaliku ravisse, siis on alternatiivsed raviviisid olemas ning kasutusel, samuti on alternatiivsed raviviise II ja III rea ravides (polükemoteraapia, mogamulisumab).

GVHD ravis on samuti II ja III rea alternatiivsete raviviisidena näidustatud nii ruksolitini kui ibrutinibi, kuid kumbki ei ole Eestis antud näidustusel rahastatud.

Süsteemse skleroosi ravis taodeldakse ECP II valiku ravina, soovitatavalt varase progressiooni faasis, seega samuti ei ole korrektne taotluses väita, et alternatiivsed raviviisid on ammendunud. Korrektsem väide võiks olla, et puudub ühe või teise raviviisi tõestatud paremus ning ECP on odavam ja ohutum ravimeetod.

CLAD korral taodeldakse ECP II valiku ravina, kus alternatiividena on taotluses punktis 3.3 välja toodud antitümotsütaarset globuliini, alemtuzumabi, metotreksaati ning tsüklofosfamiidi, seega ei ole alust väita, et alternatiivsed raviviisid on ammendunud.

Südamesiiriku puhul võib väita, et alternatiivsed raviviisid sisuliselt puuduvad, või et alternatiivne ravi on sümptomaatiline ja toetav käsitlus.

Pemfiguse, suu lichen planuse ja omandatud bulloosse epidermolüüsi korral taodeldakse taotluse punkt 3.3 järgi ECP II valiku ravina, kui süsteemsed ravid on ammendunud. Kuna süsteemsed ravid on erinevad ning neid ei kasutata samaaegselt (nt pemfiguse korral rituximab, intravenoosne immunoglobuliin või immunoabsorbtsioon) jääb taotluse alusel selgusetuks, millisesse liini ja milliste ravide ebaõnnestumise/ammendumise järgi ECP taodeldakse.

Atoopilise dermatiidi korral välja toodud kriteeriumitele vastava haiguse puhul võib kasutada väidet, et alternatiivsed raviviisid on ammendunud või ebaefektiivsed.

## **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Taotluses viidatud ravijuhised on asjakohased ja aktsepteeritud.

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus on asjakohane ainult punktis 2.4 välja toodud ekstrakorporealse fotofereesi konkreetse meetodika korral.

Ravijuhistes, k.a taotluses kirjeldatud juhistes on aktsepteeritud kaks meetodit, in-line, mida kirjeldab punkt 2.4 ja 6.1 ning off-line meetod, mille puhul ei kasutata mitte kinnist fotofereesi aparati, vaid protseduur on jagatud etappideks, mis ei toimu ühes aparatis. Sel juhul on korrektne tegevuste kirjeldus järgmine:

1. Patsiendi ülevaatus arsti poolt
2. Vajadusel tsentraalse veenitee rajamine
3. Afereesiseadme ettevalmist
4. Afereesiprotseduuri läbiviimine
5. Rakkude transport vastava puhtusastmega laborisse või puhasruumi
6. Rakkude transfer fotofereesiks sobivasse steriilsesse plastikümbrisesse
7. Rakkude küllastamine 8-MOP-ga
8. Rakkude kiiritamine UVA kiirgusega
9. Rakkude tagasikandmine patsiendile.
10. Patsiendi jälgimine võimalike kõrvaltoimete suhtes

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: asjakohane

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: asjakohane

9.3. Raviarve eriala: asjakohane (teenuse laienemisel Crohni tõve vm näidustusele vajab kohaldamist ka raviarve eriala)

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: ei ole kohaldatav

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: puudub

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: asjakohane, teise piirkondliku haigla, SA PERH puhul on valmisolek teenuse osutamiseks arenduses.

## **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Teenust ei ole Eestis osutatud.

## **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Ei oska hinnata esitatud andmete paikapidavust, kuna ei saa aru, mille kohta on andmed esitatud.

Kui esitatud andmed on 1 in-line aparadi kohta aastas ühes keskus, maksimumprotseduurid, siis ilmselt on andmed adekvaatsed. Selgusetuks jääb, kas antud protseduuride hulk katab patsientide vajaduse, milline on oodatav patsientide hulk.

MF ja SS patsientide korral on tegu 5-10 ja 2-3 patsiendiga aastas. Allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist teostatakse Eestis aastas ligikaudu 25 patsiendil, neist kirjanduse andmetel ligikaudu 40 % (30-50%) võiks tekkida äge GVHD, kellest omakorda ligikaudu 40% (35-50%) on haigus steroidrefraktaarne. See võiks tähendada aastas ligikaudu 4 patsienti aGVHD diagnoosiga, kroonilist GVHD esinemist ja patsientide hulka on keerulisem prognoosida. Kopsusiirdamine ja südamesiirdamine on siiski harvikprotseduurid (kopsusiirdamisi ligikaudu 5 pt aastas), mistõttu oodatav patsientide arv on minimaalne, ehk 1-2 patsienti aastas. Pemfigus, omadatud bulloosne epidermolüüs on ultraharvikaigused, patsientide arv aastas minimaalne. Kui suureks võiks osutada kriteeriumitele vastava atoopilise dermatiidi ja lichen planuse patsientide hulk, tuleks küsida taotluse kaasesitajalt, Eesti Naha-ja Suguhaiguste Arstide Seltsilt.

## **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule: asjakohased
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Taotluses on märgitud, et ei asenda. Kuna eksperthinnangu andja arvamusel ei vasta punktis 3.3 välja toodud taodeldavad näidustused punktis 5.3 antud hinnangule, siis ei vasta ka punktis 10.3 märgitud vastus „ei asenda“ tõele. Vajalik on selgitav hinnang, millisesse liini ja millistel tingimustel antud protseduuri taodeldakse ning korduv hinnang punktis 10.3 märgitud alternatiivsetele raviviisidele (nt MF – asendatav tervishoiuteenus mogamulisumab?)
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Asjakohane vastus
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. N/A
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. N/A
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele. N/A

## **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

N/A

## **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Vastus on asjakohane

## **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Vastus on asjakohane

## 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Vastus on asjakohane

## 17. Kokkuvõte

ECP on pikaajalises kasutuses olnud immuunmoduleeriva ravi variant, kus autoimmuunmehhanismi kontrollimiseks kasutatakse leukotsüütide modifitseerimist UVA kiirgusega.

Kuigi meetod on kasutusel juba pikka aega, on randomiseeritud prospektiivsete uuringute hulk minimaalne või praktiliselt puuduv, ning tõendus põhine info tule kas retrospektiivsetest või prospektiivsetest üheharulistest uuringutest või *real-life experience* või eksperihinnangute pealt. Sellest hoolimata peab ütleva, et tõendus põhise materjali hulk on tänaseks märkimisväärne, mida tõestab ka meetodi lai aktsepteerimine erinevates rahvusvahelistes erialastes ravijuhistest.

Teenust on taodelnud ägeda ja kroonilise graft-vs-host haiguse raviks, Mycosis Fungoidese ja Sezary sündroomi raviks, kopsusiirdamise ja südamesiirdamise järgseks äratõukereaktsiooni kontrolliks ning erinevate nahahaiguste raviks – pemfigus, omandatud bulloosne epidermolüüs, suu lichen planus, atoopiline dermatiit. Lisaks ka süsteemse skleroosi korral. Kaaluda võiks tervishoiuteenuse kasutamist ka Crohni tõve või erütematoosse luupuse korral.

Teenuse tulemused on sõltuvalt näidustustest varieeruvad, kuid kõikidel eelpooltoodud näidustustel on tulemused paremad kui alternatiivselt kättesaadavatel ravidel. Olulisena tuleb välja tuua, et teenuse puhul on tegu väga väikese toksilisusega protseduuriga, gr III-IV kõrvaltoimeid ei esine.

Eraldi kohaldamise tingimusi lisaks taotluses välja toodule ei vaja.

## 18. Kasutatud kirjandus

- 1) Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal Photopheresis-An Overview. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Aug 27;5:236. doi: 10.3389/fmed.2018.00236. PMID: 30211164; PMCID: PMC6119964.
- 2) Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quaglino P, Reinisch W, Scarisbrick J, Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Just U, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jan;28 Suppl 1(Suppl 1):1-37. doi: 10.1111/jdv.12311. PMID: 24354653; PMCID: PMC4291097.
- 3) Wilcox, R. A. (2017). Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 92(10), 1085-1102. <https://doi.org/10.1002/ajh.24876>



- 4) Willemze, R., Jaffe, E. S., Burg, G., Cerroni, L., Berti, E., Swerdlow, S. H., . . . Meijer, C. J. (2005).
- 5) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 105(10), 3768-3785. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3502>
- 6) Parker, S. R., & Bethaney, J. V. (2009). Cutaneous T cell lymphoma-mycosis fungoides and Sezary syndrome: an update. *G Ital Dermatol Venereol*, 144(4), 467-485
- 7) Lymphoma Research Foundation. (2021a). LRF\_FACTSHEET\_Cutaneous\_T\_Cell\_Lymphoma\_CTCL.
- 8) Jennifer Schneiderman; Extracorporeal photopheresis: cellular therapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017 (1): 639–644. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.639>
- 9) Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, Engelhardt BG, Kassim A, Worel N, Knobler R, Russell N, Socie G. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Jul;19(7):1129-33. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.04.018. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23623892
- 10) Malard, F., Holler, E., Sandmaier, B.M. et al. Acute graft-versus-host disease. *Nat Rev Dis Primers* 9, 27 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00438-1>
- 11) Denton CP, De Lorenzis E, Roblin E, Goldman N, Alcaccer-Pitarch B, Blamont E, Buch M, Carulli M, Cotton C, Del Galdo F, Derrett-Smith E, Douglas K, Farrington S, Fligelstone K, Gompels L, Griffiths B, Herrick A, Hughes M, Pain C, Pantano G, Pauling J, Prabu A, O'Donoghue N, Renzoni E, Royle J, Samaranayaka M, Spierings J, Tynan A, Warburton L, Ong V. Management of systemic sclerosis: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatol Adv Pract*. 2023 Mar 14;7(1):rkad022. doi: 10.1093/rap/rkad022. PMID: 36923262; PMCID: PMC10010890.
- 12) Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J EUSTAR Coauthors, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1327-1339.
- 13) Yoshiyasu N, Sato M. Chronic lung allograft dysfunction post-lung transplantation: The era of bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome. *World J Transplant*. 2020 May 29;10(5):104-116. doi: 10.5500/wjt.v10.i5.104. PMID: 32864356; PMCID: PMC7428788.
- 14) Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, Ensor CR, Gottlieb J, Hachem RR, Lama V, Martinu T, Neil DAH, Singer LG, Snell G, Vos R. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019 May;38(5):493-503. doi: 10.1016/j.healun.2019.03.009. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30962148.

- 15) Ludhwani D, Abraham J, Kanmanthareddy A. Heart Transplantation Rejection. [Updated 2022 Sep 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537057>
- 16) Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, Bergman R, Bernard P, Borradori L, Caproni M, Caux F, Cianchini G, Daneshpazhooh M, De D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Guenther C, Hofmann S, Ioannides D, Kowalewski C, Ludwig R, Lim YL, Marinovic B, Marzano AV, Mascaró JM Jr, Mimouni D, Murrell DF, Pincelli C, Squarcioni CP, Sárdy M, Setterfield J, Sprecher E, Vassileva S, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Zillikens D, Hertl M, Schmidt E. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32830877.
- 17) Mehren CR, Gniadecki R. Epidermolysis bullosa acquisita: current diagnosis and therapy. *Dermatol Reports*. 2011 Nov 28;3(3):e38. doi: 10.4081/dr.2011.e38. PMID: 25386290; PMCID: PMC4211502
- 18) Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L, Marinovic B, Massone C, Murphy R, Nast A, Ronnevig J, Ruzicka T, Cooper SM, Trüeb RM, Pujol Vallverdú RM, Wolf R, Neumann M. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jul;34(7):1403-1414. doi: 10.1111/jdv.16464. PMID: 32678513.
- 19) Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):338-51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24290431; PMCID: PMC4410183.
- 20) Michael Girardi, Amy G Johnson, Kacie Carlson, Xingyue Huang, Shelby Corman, Patrick Edmundson, Hrishikesh P Kale, Nifasha Rusibamayila, Francine M. Foss; Response to Extracorporeal Photopheresis in Patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma: A Retrospective Medical Chart Review. *Blood* 2021; 138 (Supplement 1): 1405. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-151116>
- 21) Quaglino P, Knobler R, Fierro MT, Savoia P, Marra E, Fava P, Bernengo MG. Extracorporeal photopheresis for the treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single center clinical experience with long-term follow-up data and a brief overview of the literature. *Int J Dermatol*. 2013 Nov;52(11):1308-18. doi: 10.1111/ijd.12121. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23786842
- 22) Bojanic I, Worel N, Pacini CP, Stary G, Piekarska A, Flinn AM, Schell KJ, Gennery AR, Knobler R, Lacerda JF, Greinix HT, Pulanic D and Crossland RE (2023) Extracorporeal photopheresis as an immunomodulatory treatment modality for chronic GvHD and the importance of emerging biomarkers. *Front. Immunol*. 14:1086006. doi: 10.3389/fimmu.2023.1086006

- 23) Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, Sprague K, Grodman H, Klein A, Chan G, Stiffler K, Miller KB. Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jun;35(12):1187-93. doi: 10.1038/sj.bmt.1704984. PMID: 15852025.
- 24) Gökler J, Aliabadi-Zuckermann A, Zuckermann A, Osorio E, Knobler R, Moayedifar R, Angleitner P, Leitner G, Laufer G, Worel N. Extracorporeal Photopheresis With Low-Dose Immunosuppression in High-Risk Heart Transplant Patients-A Pilot Study. *Transpl Int*. 2022 Mar 23;35:10320. doi: 10.3389/ti.2022.10320. PMID: 35401042; PMCID: PMC8983826.
- 25) Hachem R, Corris P. Extracorporeal Photopheresis for Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Lung Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jul;102(7):1059-1065. doi: 10.1097/TP.0000000000002168. PMID: 29557913; PMCID: PMC7228625.
- 26) Terhaar H, Saleem M, Yusuf N. Extracorporeal Photopheresis in Dermatological Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 5;25(5):3011. doi: 10.3390/ijms25053011. PMID: 38474257; PMCID: PMC10932455.
- 27) Perotti C, Torretta L, Viarengo G, Roveda L, Bernuzzi S, Carbone S, Del Fante C, La Torre R, Locatelli F, Bonetti F, Gabba P, Bellosta M, Salvaneschi L. Feasibility and safety of a new technique of extracorporeal photochemotherapy: experience of 240 procedures. *Haematologica*. 1999 Mar;84(3):237-41. PMID: 10189389.
- 28) Lathey RK, Jackson RE, Bodenham A, Harper D, Patle V; Anaesthetic Audit and Research Matrix of Yorkshire (AARMY). A multicentre snapshot study of the incidence of serious procedural complications secondary to central venous catheterisation. *Anaesthesia*. 2017 Mar;72(3):328-334. doi: 10.1111/anae.13774. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27981565.