



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

1 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

**Краткое резюме**

1. Объект экспертизы	Экстракорпоральный фотоферез.
2. Заявитель, номер, дата исх.письма	РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, <i>исх.№ 22-34-333 б от 13.09.2019</i>
3. Заявленные показания к применению	РТПХ: острая, хроническая, профилактика
4. Компараторы, применяемые в Республике Казахстан	Стандартная иммуносупрессивная терапия: азатиоприн (имуран)— метаболит белкового синтеза; кортикостероиды – преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон и циклоспорин А (сандиммун).
5. Краткое описание, предварительная стоимость	В основе метода лежит <i>in vitro</i> воздействие на фотосенсибилизированные лимфоциты длинноволновым ультрафиолетовым излучением спектра «А» с длиной волны 320–400 нм с последующим возвращением данных лимфоцитов обратно в кровеносное русло. Облучение лимфоцитов производится на фоне предварительного воздействия на них вещества – 8-метоксипсоралена (далее – 8-МОП), повышающего чувствительность клеток к ультрафиолетовому излучению. Планируемые затраты на проведение 1 обработки лимфоцитов методом ЭКФ без учета затрат на стационарное лечение составляет 274 086,42 тенге. В зависимости от нозологии, количество курсовой стоимости процедуры на одного пациента, в среднем (15 процедур), составляет 4 111 296.3 тенге.
6. Специалисты/Персонал/Условия для проведения вмешательства	В медицинской организации Заявителя имеются следующие условия для проведения данного метода: 1) Наличие обученных специалистов. 2) Наличие необходимой материально-технической базы: Облучатель концентрата лимфоцитов, Сепаратор крови, Гематологический анализатор расходные материалы, оборудование для сбора и переливания крови.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

2 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

**7. Результаты ОМТ**

Экстракорпоральный фотоферез хорошо переносится, обладает отличным профилем безопасности у детей и взрослых и очень эффективен в реакции «трансплантат против хозяина». Раннее начало экстракорпорального фотофереза у пациентов, страдающих рефрактерностью к стероидам, с интенсивным графиком применения экстракорпорального фотофереза, состоящим из двух-трех процедур в неделю, и быстрым снижением дозировки кортикостероидов во время экстракорпорального фотофереза, являются важными переменными, существенно влияющими на реакцию на экстракорпоральный фотоферез и выживаемость пациентов, в целом. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, включающие использование экстракорпорального фотофереза в превентивных терапевтических или профилактических стратегиях, в рамках клинической практики РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Экстракорпоральный фотоферез является безопасной формой курации реакции трансплантат против хозяина, обладающей способностью сохранять чувствительность к кортикостероидной терапии. Для терапии необходим венозный доступ, и преимущественно следует использовать периферические вены, чтобы избежать инфекций, связанных с центральной венозной системой. Необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования для оценки безопасности экстракорпорального фотофереза у гомогенных когорт пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина» в казахстанской популяции, получавших лечение ранее в ходе реакции трансплантат против хозяина.

В отличие от других иммуносупрессивных методов, экстракорпоральный фотоферез не связан с увеличением частоты инфекций. Новые технические разработки позволяют применять его у детей, а также существенно сокращают сроки лечения. Кроме того, в то время как экстракорпоральный фотоферез в прошлом использовался эмпирически в клинической практике, недавно опубликованные доклинические и клинические исследования, в настоящее время, проливают свет на сложности его механизма действия. Кроме того, появляются многообещающие данные об идентификации биомаркеров, прогнозирующих реакцию на экстракорпоральный фотоферез, которые экстренно бывают необходимы в условиях, когда существует растущая потребность в эффективном использовании ограниченных ресурсов.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

3 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

## ОМТ

### 1. Описание заболевания

#### 1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – одно из самых частых и опасных осложнений аллогенной трансплантации костного мозга и трансплантации органов и тканей. Возникновение РТПХ связано с иммунным конфликтом между клетками донора и реципиента. Донорские Т-лимфоциты атакуют чужеродные для них клетки и ткани нового «хозяина». Чаще всего мишенями атаки являются кожа, слизистые оболочки, печень и кишечник реципиента.

#### 1.2. Популяция (характеристика, количество)

РТПХ той или иной степени тяжести наблюдается после 30-50% трансплантаций от родственного донора и приблизительно после 80% трансплантаций от неродственного донора.

При аутоиммунных заболеваниях осуществляется аутоагрессия иммунной системы против своего же организма. Активность клеток и веществ, которые поражают собственные ткани и органы, возрастает. В то же время клетки и вещества, сдерживающие атаку на собственные ткани и органы, оказываются недостаточно активными.

Из вышесказанного становится очевидным следующее: чтобы уменьшить или купировать хроническое аутоиммунное воспаление в том или ином органе и тем самым остановить аутоиммунную агрессию, необходимо применять препараты, угнетающие функции иммунной системы (иммуносупрессоры гормональные и негормональные).

Таким образом, угнетая иммунную систему лекарствами, мы существенно снижаем и способность своего организма противостоять различным инфекциям и развитию злокачественных новообразований (раки, саркомы и др.). Помимо иммуносупрессии (угнетения иммунитета), эти препараты могут вызывать грозные осложнения, связанные с нарушением обмена веществ и кроветворения, с поражением костного мозга, желудочно-кишечного тракта и печени, нервной и репродуктивной систем, кожи, глаз.

#### 1.3. Распространённость/заболеваемость

Хроническое заболевание трансплантат против хозяина является важным осложнением аллогенной трансплантации стволовых клеток. У 30-70% реципиентов аллотрансплантата развивается хроническая болезнь "трансплантат против хозяина",<sup>1</sup> которая связана со снижением качества жизни, ухудшением функционального статуса, необходимостью для расширенного подавления иммунитета и ухудшением показателей выживаемости пациентов после проведенной трансплантации. Несколько трендов в существующей казахстанской практике аллогенной трансплантации, в том числе использование трансплантатов у пожилых пациентов, использование трансплантатов периферических клеток крови и использование

<sup>1</sup> Graft-versus-host disease and graft-versus-leukaemia effects in secondary acute myeloid leukaemia: a retrospective, multicentre registry analysis from the Acute Leukaemia Working Party of the EBMT. Baron F, Labopin M, Savani BN, Beohou E, Niederwieser D, Eder M, Potter V, Kröger N, Beelen D, Socié G, Itälä-Remes M, Bornhäuser M, Mohty M, Nagler A. Br J Haematol. 2019 Oct 14.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

4 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

неродственных или не соответствующих HLA доноров, увеличивают частоту возникновения в Республике Казахстан хронической болезни "трансплантат против хозяина".

#### 1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет

Хроническое заболевание трансплантат против хозяина представляет собой серьезное осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, связанное со значительной заболеваемостью и смертностью, главным образом из-за инфекционных осложнений. Терапия первой линии хронической болезни «трансплантат против хозяина» состоит из кортикостероидов, в то время как стероидная терапия, сама по себе, влечет массу негативных последствий для организма пациентов, которые требуют дополнительных ресурсов для коррекции.

Несмотря на свои побочные эффекты, хроническая болезнь "трансплантат против хозяина" связана с меньшим количеством рецидивов лейкемии. Считается, что этот эффект отражает эффект «трансплантат против лейкоза», сравнимый или больший, чем эффект, приписываемый острой болезни «трансплантат против хозяина». Следовательно, влияние хронической болезни «трансплантат против хозяина» на выживаемость отражает баланс ее отрицательных (повышенная смертность от лечения) и положительных (меньше рецидивов) эффектов.<sup>2</sup> Описание этой взаимосвязи требует точного определения степени тяжести хронической болезни «трансплантат против хозяина», или другого заболевания, при котором может быть использован Экстракорпоральный фотоферез.

## 2. Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации в Казахстане

### 2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее

В современную схему предупреждения и лечения криза отторжения чаще всего входят: азатиоприн (имуран)— антиметаболит белкового синтеза; кортикостероиды – преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон и др.; циклоспорин А (сандиммун).

**Азатиоприн (имуран)** в основном угнетает клеточный ответ, подавляя индукцию иммунных Т-лимфоцитов-киллеров. Назначается в дозе 2-3 мг/кг массы тела в день.

**Кортикостероиды** оказывают влияние на иммунную систему реципиента, угнетая макрофаги, Т-лимфоциты, синтез комплемента и цитокинов. Это позволяет купировать острый криз отторжения в начале его развития. Наиболее широко используется преднизолон. Для профилактики острого криза отторжения сразу же после пересадки назначают 3–4 мг/кг массы тела в день до стабилизации клинического состояния реципиента; поддерживающая доза – 0,5 мг/кг. С целью лечения острого криза отторжения стероиды назначают в очень высоких дозах: метил-преднизолон - до 1000 мг в сутки в течение 1–4 дней. Одним из механизмов

<sup>2</sup> Regulatory T cells in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: From the lab to the clinic. Gu G, Yang JZ, Zhang JQ, Sun LX. Cell Immunol. 2019 Oct 3:103991





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№311 от 18 октября 2019 г.**

**5 из 19**

**Отчет оценки медицинской технологии**

иммуносупрессивного действия глюкокортикоидов может быть торможение продукции ИЛ-1 и ИЛ-2, а также снижение экспрессии продуктов главного комплекса гистосовместимости на мембране лимфоцитов.

**Циклоспорин А** открыл новую эру в трансплантации, которую так и назвали – “эра циклоспорина”.<sup>3</sup> Началась она с 1982 г. По данным Cantú-Rodríguez OG и соавторов, двухлетнее выживание аллогенной почки с применением циклоспорина наблюдалось в 71% случаев по сравнению с 49% – без него. Такой результат объясняется тем, что циклоспорин влияет непосредственно на Т-хелперы, ингибируя продукцию ими ИЛ-2 и, таким образом, препятствует созреванию специфических Т-киллеров (CD8+ клеток). Данный механизм действия препарата обуславливает успехи трансплантологии в период “эры циклоспорина”.

Средняя суточная доза циклоспорина – 5 мг/кг массы тела. Учитывая высокую нефро- и гепато-токсичность препарата, необходимо следить за его содержанием в периферической крови реципиента, что обеспечивает радиоиммунный метод с использованием наборов Cyclosporin RIA-kit. Доза циклоспорина в сосудистом русле должна быть в пределах 200-400 нг/мл, учитывая индивидуальное состояние больного в динамике. Применение циклоспорина должно сочетаться с применением других иммуносупрессивных препаратов (кортикостероиды, цитостатики и др.).

**2.2. Стоимость/Затраты**

Планируемые затраты на проведение 1 обработки лимфоцитов методом ЭКФ без учета затрат на стационарное лечение составляет **274 086,42** тенге. В зависимости от нозологии, количество курсовой стоимости процедуры на одного пациента, в среднем (15 процедур), составляет **4 111 296,3** тенге.

Затраты на заработную плату медицинского персонала + социальные отчисления на единицу услуги	Расходные материалы, лекарственные средства, химические реактивы, перевязочные материалы, одноразовые принадлежности и медицинская услуга				
	Наименование	Ед. изм.	Количество	на, тенге	сумма, тенге
Процедура экстракорпорального фотофереза состоит их двух услуг:  1. Сбор МНК периферической крови методом аппаратного цитафереза (на аппарате	Система для SpectraOptia 10110	шт	1	128 400	128 400,00
	Системы одноразовые для переливания крови	шт	1	41,8	41,80
	Раствор антикоагулянта АСДА 500 мл. (426С)	шт	2	2 749,0	5 498,00
	Одноразовая артериальная венозная фистульная игла 16G,17G	шт	1	240,0	240,00
	Натрия хлорид раствор для инфузий 0,9% 500мл (в пластиковых пакетах)	фл	1	193,0	193,00
	Салфетки спиртовые 4*4 №2	шт	10	4,0	40,00
	Перчатки диагностические нитриловые	пара	3	30,0	90,00

<sup>3</sup> Cyclosporine A for the Prevention of Ocular Graft versus Host Disease in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Is Safe and Feasible. Cantú-Rodríguez OG, Vázquez-Mellado A, González-Treviño JL, Martínez-Garza DM, Gómez-De León A, Hawing-Zarate JA, Jaime-Pérez JC, Gutierrez-Aguirre CH, Garza-Acosta AC, Mancías-Guerra C, González-Llano O, González-Cantú GA, Herrera-Rojas MA, Sada-Ovalle I, Gómez-Almaguer D. Acta Haematol. 2019 Sep 10:1-7





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№311 от 18 октября 2019 г.**

**6 из 19**

**Отчет оценки медицинской технологии**

TerumoSpectraOptia): Врач – 2263,2 тенге, Лаборант – 228,2 тенге	текстурированные неопудренные нестерильные				
	Аспириационные фильтр-канюли для многодозных флаконов	шт	1	447,0	447,00
2. Фотохимическая обработка концентрата лимфоцитов для проведения экстракорпорального фотофереза:  Врач – 565,8 тенге	Шприц 10 мл	шт	10	23,0	230,00
	Гемакон - 300 (компопласт) донокамерный полимерный контейнер для компонентов крови с полимерной иглой	шт	1	509,0	509,00
ИТОГО: 3057,2 тенге	Система для фотофереза компонентов крови	шт	1	69 995,0	69 995,00
	Раствор 8-метоксипсоралена 5,0 мл, для экстракорпоральной фотохимиотерапии	шт	1	62 199,0	62 199,00
	Пластины-электроды запивающие одноразовые на адаптор для стерильного соединения трубок TSCD WAFERS	шт	3	1 426,0	4 278,00
	Гемакон - 300 (компопласт) донокамерный полимерный контейнер для компонентов крови с полимерной иглой	шт	1	509,0	509,00
	Натрия хлорид раствор для инфузий 0,9% 500мл (в пластиковых пакетах)	шт	1	193,0	193,00
	Системы одноразовые для переливания крови	шт	2	41,8	83,60
	Салфетки спиртовые 4*4 №2	шт	5	4,0	20,00
	Диюлент изотонический разбавитель 20 литров	мл	116	23 889	138,56
	Лизирующий раствор	мл	2,94	33 437	98,30
	Ферментативный очиститель	мл	7,64	30 957	546,08
	Тиогликолевая среда 1000 г	г	0,6	1 950	2,34
	Набор красителей по Граму (на 100 исследований)	шт	1	21 274	212,74
	Перчатки диагностические нитриловые текстурированные неопудренные стерильные	пара	1	30,00	30,00
	Перчатки диагностические нитриловые текстурированные неопудренные нестерильные	пара	2	30,0	60,00
	Шприц 5,0 (упаковка 1000 шт)	шт	2	16,0	32,00
	<b>Итого</b>				<b>274 086,42</b>

### 2.3. Недостатки

К недостаткам данной технологии можно отнести высокую стоимость а также риск возникновения осложнений.

#### **Осложнения:**

Серьезные осложнения при экстракорпоральных методах лечения очень редки. Немногочисленные осложнения включают в себя:





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

7 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

- кровотечение из места пункции вены (сосудистого доступа), которое быстро останавливается наложением тугой повязки на место кровотечения;
- цитратная интоксикация во время цитафереза – пациентом ощущается в виде парестезий в кончиках пальцев, вокруг рта (профилактика и лечение: применение таблетированных препаратов кальция, снижение скорости подачи антикоагулянта).

### **3. Вмешательство**

#### **3.1. Необходимость внедрения**

После процедуры ЭКФ соотношение сил в иммунной системе кардинально меняется. Факторы, поддерживающие аутоиммунное воспаление в том или ином органе, теряют свою активность. После таких изменений в механизмах иммунной системы процесс аутоиммунного воспаления затухает и достигается стойкая и длительная ремиссия (состояние вне обострения). Вследствие такой оптимизации течения аутоиммунного заболевания сохраняется достаточно высокое качество жизни пациента и его трудоспособность, а также замедляется или полностью останавливается инвалидизация.

#### **3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации**

Экстракорпоральный фотоферез – многоэтапный процесс, при котором мононуклеарные клетки пациента, выделенные методом афереза, подвергаются стандартной дозе облучения ультрафиолетовыми лучами спектра А с использованием светочувствительного препарата 8-метоксипсоралена (8-МОП). ЭКФ проводится в несколько этапов:

- 1) лейкоферез примерно 3–10% циркулирующих мононуклеарных клеток;
- 2) добавление в собранный продукт 8-МОП в дозе 140-340 нг/мл;
- 3) фотодинамическое воздействие: облучение УФА с экспозицией 1-2 Дж/см<sup>2</sup>;
- 4) переливание обработанных клеток пациенту.

##### **I этап: Сбор мононуклеарных клеток (лимфоцитов) методом аппаратного афереза:**

–Из периферической крови проводится аппаратный сбор 3-10% циркулирующих лимфоцитов;

–Не требуется подготовка в виде введения колониестимулирующих факторов;

–Не требуется проведение общей анестезии, может проводиться в амбулаторных условиях.

Полученный клеточный материал должен соответствовать следующим требованиям: уровень гематокрита не более 2% и содержание эритроцитов не более  $0,5 \times 10^{12}/л$ , необходимый объем клеточного материала в пределах 100-300 мл.

##### **II этап: Добавление фотосенсибилизирующего препарата**

Доза вводимого препарата стандартизирована: в собранный продукт добавляется 8-МОП в дозе 140-340 нг/мл. Риск отрицательного воздействия псоралена исключен.

##### **III этап: Фотодинамическое воздействие**





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

8 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

Проводится облучение ультрафиолетовыми лучами спектра А на сертифицированном, валидированном оборудовании. Доза лучистой энергии стандартизирована и составляет в среднем 1,5 Дж/см<sup>2</sup>. Обеспечивается равномерное облучение всей поверхности клеточного материала.

Для облучения клеточного материала используется стерильный, одноразовый, специализированный мешок, выполненный из пластика, пропускающего ультрафиолетовые лучи.

Порядок подготовки и фотообработки клеточного материала изложен в Приложении №2

**IV этап: Реинфузия облученных клеток**

После облучения пациент проводится возврат собственных клеток.

Биологический механизм действия ЭКФ заключается в том, что под влиянием ультрафиолетового облучения в присутствии фотосенсибилизатора 8-МОП происходит необратимое сшивание ДНК в ядрах лимфоцитов, что приводит к их апоптозу.

**Показания к использованию Метода:**

РТПХ: острая, хроническая, профилактика

Также, показанием к использованию метода являются:

- Кожная форма Т-клеточной лимфомы
- Синдром Сезари
- Трансплантология солидных органов; лечение и профилактика отторжений
- Антифосфолипидный синдром
- Атопический дерматит
- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Аутоиммунный гепатит
- Аутоиммунный тиреоидит
- Болезнь Крона
- Болезнь Такаясу
- Болезнь тяжелых цепей
- Бронхиальная астма
- Геморрагический васкулит (болезнь Шенляйна – Геноха)
- Гломерулонефриты
- Гранулематоз Вегенера
- Диабетическая нейропатия
- Дилатационная кардиомиопатия
- Диффузный нейродермит
- Макроглобулинемия Вальденстрема
- Миастения гравис
- Микроскопический полиангиит
- Неспецифический язвенный колит





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

9 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

- Облитерирующий тромбангиит
- Пемфигоид буллезный
- Псориаз
- Пузырчатка вульгарная
- Пузырчатка листовидная
- Рассеянный склероз
- Ревматоидный артрит
- Синдром Гийена – Барре
- Синдром Гудпасчера
- Синдром Ламберта – Итона (миастенический синдром)
- Системная красная волчанка
- Склеродермия
- Токсический эпидермальный некролиз
- Тромбоцитопеническая пурпура
- Экзема

**Абсолютные (нельзя проводить процедуру ни в коем случае):**

- наличие очага кровотечения или высокий риск возобновления кровотечения
- наличие нескрытого гнойного очага
- аллергические реакции на компоненты, используемые в ходе сеанса

**Относительные (можно проводить процедуру, но под более пристальным контролем врача, а также в ситуации, когда без процедуры сложно справиться с заболеванием):**

- сердечно-сосудистые заболевания в стадии тяжелой декомпенсации
- гипотония (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст.)
- выраженная анемия (низкий уровень гемоглобина)
- выраженная гипопроотеинемия (низкий уровень белка крови)
- флебиты периферических вен в стадии обострения
- отсутствие венозного доступа
- алкогольное опьянение или абстинентный синдром
- острая стадия инфекционных заболеваний и воспалительных процессов
- нарушения гемостаза (снижение или отсутствие свертываемости крови)
- психические заболевания
- менструация
- угроза преждевременных родов или выкидыша на ранних сроках беременности

**3.3. История создания, различные модели/версии/модификации**

Экстракорпоральный фотоферез используется уже более 35 лет для лечения эритродермической Т-клеточной лимфомы кожи и более 20 лет для хронической и острой Реакции «трансплантат против хозяина», а также отторжения трансплантата при пересадке органов и тканей.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

10 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

Этот подход был впервые опубликован в 1987 году, в котором сообщалось о лечении эритродермической кожной Т-клеточной лимфомы (CTCL) в многоцентровом исследовании (Edelson et al, 1987).<sup>4</sup>

Медицинская технология была одобрена в США Управлением по контролю за продуктами и лекарствами в 1988 году. С тех пор были опубликованы данные о более чем 1000 пациентах с реакцией «трансплантат против хозяина», а также отторжениями трансплантата при пересадке органов и тканей, получавших лечение «Экстракорпоральный фотоферез» в медицинских центрах по всему миру. Их результаты, обобщены Edelson et al (1987), и суммированы частотой ответов ~ 60%, и полных ответов - 14–26%.

#### **3.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения в Казахстане**

В медицинской организации РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан имеются следующие условия для проведения данного метода:

- 1) Наличие обученных специалистов.
- 2) Наличие необходимой материально-технической базы: Облучатель концентрата лимфоцитов, Сепаратор крови, Гематологический анализатор расходные материалы, оборудование для сбора и переливания крови.

#### **3.5. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления (рецензии, ЛЭК при наличии)**

Заключение ЛЭК Заявителем представлено не было.

#### **3.6. Опыт использования в мире**

Экстракорпоральный фотоферез доступен в 200 медицинских центрах по всему миру, включая США, Европу, Южную Америку и Ближний Восток.<sup>5</sup>

Хотя Экстракорпоральный фотоферез первоначально был разработан для использования при лечении эритродермической Т-клеточной лимфомы кожи, он показал многообещающую эффективность при ряде других тяжелых и трудно поддающихся лечению состояний, а именно при реакции «трансплантат против хозяина», после трансплантации аллогенных стволовых клеток, а также при системных склерозах, профилактике и лечении отторжения при трансплантации органов и тканей, болезни Крона и различных других заболеваний.<sup>6</sup>

<sup>4</sup> 2017 The Authors. British Journal of Haematology published by John Wiley & Sons Ltd. British Journal of Haematology, 2017, 177, 287–310

<sup>5</sup> Prolonged survival with the early use of a novel extracorporeal photopheresis regimen in patients with Sézary Syndrome. Gao C, McCormack C, van der Weyden C, Goh MS, Campbell B, Twigger R, Buelens O, Harrison SJ, Khoo C, Lade S, Prince HM. Blood. 2019 Aug 29.

<sup>6</sup> Extracorporeal photopheresis for the treatment of graft rejection in 33 adult kidney transplant recipients. Tamain M, Sayegh J, Lionet A, Grimbert P, Philipponnet C, Hazzan M, Augusto JF, Büchler M, Merlin E, Kosmadakis G, Tiple A, Pereira B, Garrouste C, Heng AE. Transfus Apher Sci. 2019 Aug;58(4):515-524.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

11 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

Нет риска неправильной реинфузии, когда они используются в соответствии с их маркировкой, а риск заражения и загрязнения, связанных с самим медицинским устройством, низок. В открытых системах «Экстракорпоральный фотоферез» используются отдельные устройства для отделения клеток и фотоактивации лекарств («двухэтапные» методы), которые не всегда тестируются для совместного использования: комбинация устройства, для разделения, и устройства для фотоактивации лимфоцитов. Поскольку в проведении терапии участвуют несколько этапов, существует потенциальный риск заражения, а также риск перекрестного заражения и ошибки повторного вливания пациента. В целом, открытые системы могут использоваться только сертифицированными центрами для обработки компонентов крови отдельно, тогда как закрытые системы не имеют этого ограничения.

### **3.7. Опыт использования в Казахстане**

Применение нового метода проводилось вне рамок научно-технических программ на базе РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Данные проведенных исследований готовятся к публикации.

### **3.8. Затраты/Стоимость**

Планируемые затраты на проведение 1 обработки лимфоцитов методом ЭКФ без учета затрат на стационарное лечение составляет 274 086,42 тенге. В зависимости от нозологии, количество курсовой стоимости процедуры на одного пациента, в среднем (15 процедур), составляет 4 111 296,3 тенге.

### **3.9. Правовой статус на территории Казахстана**

Данные о регистрации указанных ИМН для использования на территории РК – представлены Заявителем.

Облучатель концентрата лимфоцитов	MacoGenic G2 (Masapharma. Франция)	РК-МТ-7№012592 до 20.03.2021
Система для фотофереза компонентов крови (полимерный мешок для облучения)	XUV bag (Masapharma. Франция)	РК-МТ-7№012592 до 20.03.2021

## **4. Поиск доказательств**

### **4.1. Поиск (Ключевые слова).**

При проведении поиска литературы использовались следующие ключевые слова: extracorporeal photopheresis, graft-versus-host disease, rejection, treatment protocol, treatment guideline, cutaneous T-cell lymphoma, ECP, treatment CTCL, treatment cGvHD, guidelines CTCL, guidelines cGvHD.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№311 от 18 октября 2019 г.*

*12 из 19*

**Отчет оценки медицинской технологии**

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed. По результатам поиска без применения фильтров количество публикаций составило 1221 источник. Также были использованы данные из информационных ресурсов международных институтов World Hematology Organization, American Society for Hematology, European Society of Hematology, American College of Hematology, HTAi database, ISPOR database, включая их клинические руководства, и данные, найденные с помощью других поисковых систем для обнаружения дополнительных источников, включая материалы различных конференций и встреч на межгосударственном уровне.

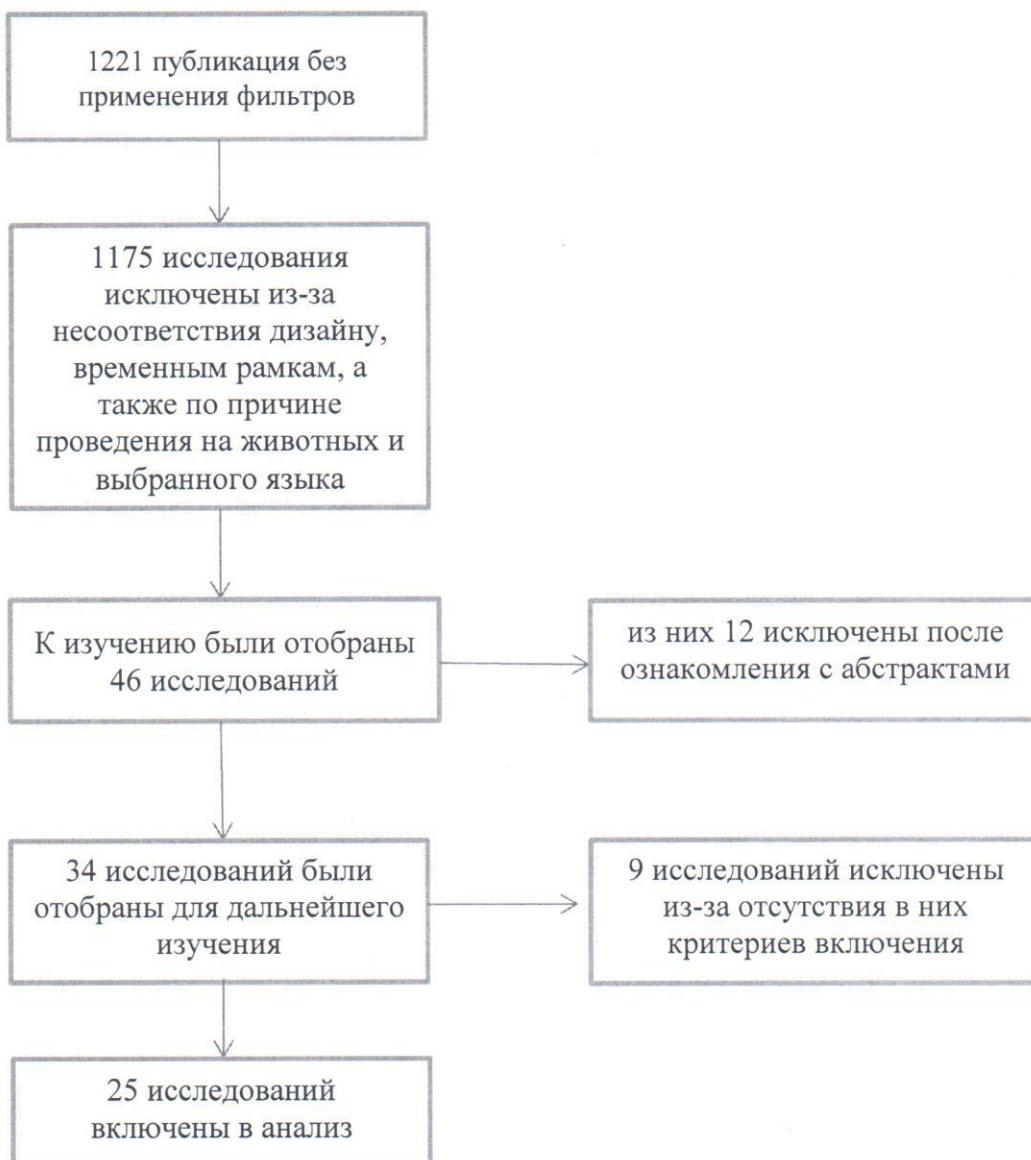
При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 6 лет (с 2013 по 2019 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, имеющие дизайн систематических обзоров или мета-анализов. При поиске исследований по экономической эффективности были отобраны исследования, опубликованные за последние 15 лет (2004-2019 гг.), на английском языке, включающие анализы эффективности и минимизации затрат.

Исследования для включения, отобранные из обнаруженных источников литературы описаны в нижеследующей таблице:

<b>Популяция, пациенты</b>	Пациенты после трансплантации костного мозга и трансплантации нов и тканей
<b>Вмешательство</b>	Экстракорпоральный фотоферез
<b>Альтернативное вмешательство</b>	Стандартная иммуносупрессивная терапия: азатиоприн (имуран)— антиметаболит белкового синтеза; кортикостероиды – преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон и др.; циклоsporин А (сандиммун).
<b>Исходы</b>	- увеличение периода жизни без иммунной аргессии к собственным ям и органам
<b>эффективности</b>	- показатель осложнений
<b>безопасности</b>	- длительность процедуры - побочные эффекты
<b>экономической эффективности</b>	- процедурные затраты - затраты на стационарное лечение - QALY - общие затраты за 1 год
<b>Источники</b>	- систематические обзоры - мета-анализы - анализ эффективности затрат - анализ минимализации затрат

В итоге были отобраны высококачественные исследования (систематические обзоры и мета-анализы) путем ограничительного фильтра, которые соответствуют вышеописанным критериям.





#### 4.2. Эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)

Поиск литературы выявил в общей сложности 25 исследований, включающих в себя 725 взрослых пациентов, которых лечили экстракорпоральным фотоферезом со стероидрезистентной, непереносимой или зависимой реакцией «трансплантат против хозяина», по крайней мере, с пятью пациентами в каждом исследовании. Частота ответов для каждой реакции «трансплантат против хозяина» была получена в 23 исследованиях со средним уровнем ответа 74%. Частота ответов на реакцию трансплантат против хозяина в печени была зарегистрирована в 15 исследованиях со средним ответом 62%. Средний показатель ответа, о





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

14 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

котором сообщалось в четырех исследованиях для реакции трансплантат глаза-хозяин, составлял 60%. В двенадцати исследованиях сообщалось о реакции слизистая-трансплантат против хозяина со средней частотой ответов 62%, а в пяти исследованиях сообщалось о средней частоте ответов 46% в отношении поражения желудочно-кишечного тракта. В девяти исследованиях сообщалось, что ответная реакция легочной трансплантата против хозяина составила 46%. Общие показатели ответов были получены из 14 исследований со средним общим коэффициентом ответов 68%.

Pierelli et al. (2013) рассмотрели 23 исследования, в которых сообщалось о 735 пациентах, которых лечили экстракорпоральным фотоферезом по поводу стероид-резистентной, непереносимой или зависимой реакции трансплантат против хозяина. В целом, полный ответ наблюдался в 64 (35%) случаев с поражением кожи и в 56 (27%) - с реакцией трансплантат против хозяина в печени, соответственно. Общий уровень ответа составил 47–57% в слизистой оболочке полости рта и желудочно-кишечной реакции трансплантат против хозяина. Высокие показатели ответа, то есть около 50%, также отмечались у детей с поражением глаз.<sup>7</sup>

Scarisbrick и соавт. (2008) сообщили о 23 опубликованных исследованиях ответов на экстракорпоральный фотоферез у 521 пациента.<sup>8</sup> В 18 исследованиях сообщалось о частоте ответа кожной реакции «трансплантат против хозяина», при этом средний ответ составил 68%, а у некоторых пациентов достигнут полный ответ; частота ответов в печени была зарегистрирована в 10 исследованиях со средним ответом 63%, а частота ответов в слизистой оболочке была зарегистрирована в девяти исследованиях со средним ответом 63%. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование фазы 2 экстракорпорального фотофереза для лечения реакции «трансплантат против хозяина» сравнивало экстракорпоральный фотоферез плюс стандартную и только стандартную терапию у пациентов с кожными проявлениями реакции «трансплантат против хозяина», которые нельзя адекватно контролировать с помощью лечения кортикостероидами (Flowers et al, 2008).<sup>9</sup>

Первичной конечной точкой эффективности было слепое количественное сравнение процентного изменения, по сравнению с исходным уровнем, состояния кожи 10 разных областей тела на 12 неделе. 48/95 пациентов были рандомизированы на экстракорпоральный фотоферез и стандартную терапию, а 47/95 - только на стандартную терапию. Доля пациентов,

<sup>7</sup> Pierelli, L., Perseghin, P., Marchetti, M., Messina, C., Perotti, C., Mazzone, A., Bacigalupo, A., Locatelli A., Carlier, P. & Bosi, A. (2013) Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion*, 53, 2340–2352.

<sup>8</sup> Scarisbrick, J.J., Taylor, P., Holtick, U., Makar, Y., Douglas, K., Berlin, G., Juvonen, E. & Marshall, S. (2008) 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*, 158, 659–678.

<sup>9</sup> Flowers, M.E., Apperley, J.F., van Besien, K., Elmaagacli, A., Grigg, A., Reddy, V., Bacigalupo, A., Kolb, H.J., Bouzas, L., Michallet, M., Prince, H.M., Knobler, R., Parenti, D., Gallo, J. & Greinix, H.T. (2008) A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 112, 2667–2674. Erratum in: *Blood*. 2009 113, 4478.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

15 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

у которых по меньшей мере на 50% снизилась доза стероидов и, по меньшей мере, на 25% снизились кожные проявления от исходного уровня, составила 8,3% в группе экстракорпорального фотофереза на 12 неделе и 0% в контрольной группе. Неослепленная оценка исследователем частичного ответа полного кожного ответа показала значительное улучшение в пользу экстракорпорального фотофереза, который в целом хорошо переносился пациентами.

Эти результаты позволяют предположить, что экстракорпоральный фотоферез может оказывать стероидсберегающий эффект для пациента при лечении реакции «трансплантат против хозяина». В этом исследовании, однако, для оценки первичной конечной точки эффективности использовалась только оценка по коже, и врачи, меняющие иммуносупрессию, знали о назначении исследования. Последующее перекрестное рандомизированное исследование показало прогрессивное улучшение кожной и внекожной реакции «трансплантат против хозяина» после 24-недельного курса экстракорпорального фотофереза со стероидсберегающим эффектом, предполагая, что длительный экстракорпоральный фотоферез необходим для оптимального терапевтического эффекта в кортикостероид-рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина».<sup>10</sup> Полный или частичный кожный ответ на 24 неделе отмечен у 31%. У 17% и 33% пациентов наблюдалось снижение дозы кортикостероидов более чем на 50% на 12 и 24 неделе. Реакция на кожную реакцию «трансплантат против хозяина» была самой высокой в слизистой оболочке полости рта с 70% полного и частичного разрешения после 24 недели.

Двадцать пять пациентов с обширной, стероидно-резистентной реакцией «трансплантат против хозяина» были включены в проспективное исследование, оценивающее эффективность экстракорпорального фотофереза при кожной и висцеральной реакции «трансплантат против хозяина».<sup>11</sup> У двадцати наблюдалось улучшение реакции кожного трансплантата против хозяина, у шести - заживление язв полости рта. Стероидсберегающие тактики курации или полные отмены иммуносупрессивных препаратов были возможны у 80% пациентов. Частота ответов была одинаковой у пациентов, получавших лечение еженедельно, по сравнению с двухнедельными, а также у пациентов, начинающих экстракорпоральный фотоферез менее чем через 18 месяцев после трансплантации (70% против 66%). Del Fante и соавторы (2012) сообщили о 14-летнем опыте экстракорпорального фотофереза у 102 пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина» в соответствии с классификацией Национального института

<sup>10</sup> Greinix, H.T., van Besien, K., Elmaagacli, A.H., Hillen, U., Grigg, A., Knobler, R., Parenti, D., Reddy, V., Theunissen, K., Michallet, M. & Flowers, M.E. (2011) Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis—results of a crossover randomized study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 17, 1775–1782.

<sup>11</sup> Foss, F.M., DiVenuti, G.M., Chin, K., Sprague, K., Grodman, H., Klein, A., Chan, G., Stiffler, K. & Miller, K.B. (2005) 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 Transplantation*, 35, 1187–1193.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

16 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

здоровья.<sup>12</sup> У шестидесяти четырех была классическая реакция «трансплантат против хозяина», у 24 - реакция «трансплантат против хозяина». Ответ был полным у 15,7%, частичным у 37,3%, минимальным у 27,5% и отсутствующим у 19,6%. Экстракорпоральный фотоферез представляет собой лечение третьей линии для большинства пациентов, и у многих пациентов длительность реакции «трансплантат против хозяина» и интервал между диагностикой реакции «трансплантат против хозяина» и началом экстракорпорального фотофереза были очень продолжительными, что свидетельствует о том, что экстракорпоральный фотоферез может быть предложен на любой стадии заболевания. Не было выявлено корреляции между реакцией и клиническим подтипом Национального института здравоохранения, числом или степенью поражения органов. В частности, никакой реакции не наблюдалось у 13 пациентов с поражением легких. Couriel и соавт. (2006) ретроспективно оценили 71 пациента с тяжелой реакцией трансплантат против хозяина, получавших экстракорпоральный фотоферез.<sup>13</sup> Частота ответов составила 61%, и 14 пациентов достигли полного ответа. Лучшие ответы наблюдались в коже, печени, слизистой оболочке полости рта и глаз. Кумулятивная частота отмены кортикостероидов в 1 год составила 22%.

#### **4.3. Безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)**

Лечение экстракорпоральным фотоферезом хорошо переносилось, и единственные значительные осложнения были связаны с постоянными катетерами для венозного доступа (восемь эпизодов бактериемии и одно тромботическое осложнение).<sup>14</sup> Таким образом, исследования показывают значительную выгоду от экстракорпорального фотофереза со значительным снижением скорости снижения функции легких, связанной с отторжением трансплантата легкого.

Как и хроническая реакция «трансплантат против хозяина», облитерирующий бронхолит представляет собой хроническую проблему, и пациенты, которые отвечают на экстракорпоральный фотоферез, могут получать пользу от терапии в течение длительных периодов. Во многих программах трансплантации легких регулярно используется экстракорпоральный фотоферез у пациентов с подтвержденной биопсией отторжением органа или облитерирующим бронхолитом.<sup>15</sup>

В серии из 10 пациентов экстракорпоральный фотоферез использовался вместе с метилпреднизолоном и антилимфоцитарным глобулином для проблемы отторжения; у всех 10 пациентов было длительное разрешение эпизода отторжения, хотя трое пациентов позже умерли (две злокачественные опухоли и один сепсис), и одна потеря трансплантата была от хронически рецидивирующего заболевания, не связанного с трансплантатом.<sup>16</sup>

<sup>12</sup> Del Fante, C., Scudeller, L., Viarengo, G., Bernasconi, P. & Perotti, C. (2012) Response and survival of patients with chronic graft-versus-host disease treated by extracorporeal photochemotherapy: a retrospective study according to classical and National Institutes of Health classifications. *Transfusion*, 52, 2007–2015.

<sup>13</sup> Couriel, D.R., Hosing, C., Saliba, R., Shpall, E.J., Anderlini, P., Rhodes, B., Smith, V., Khouri, I., Giralt, S., de Lima, M., Hsu, Y., Ghosh, S., Neumann, J., Andersson, B., Qazilbash, M., Hymes, S., Kim, S., Champlin, R. & Donato, M. (2006) Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood*, 107, 3074–3080.

<sup>14</sup> Benden C, Speich R, Hofbauer GF, Irani S, Eich-Wanger C, Russi EW, Weder W, Boehler A. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience. *Transplantation* 2008;86:1625–1627.

<sup>15</sup> Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplantation* 2010;29:424.

<sup>16</sup> Jardine MJ, Bhandari S, Wyburn KR, Misra AK, McKenzie PR, Eris JM. Photopheresis therapy for problematic renal allograft rejection. *J Clin Apheresis* 2009;24:161–169.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

17 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

**4.4. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)/Результаты экономической оценки**

**4.5. Другие аспекты (Социальные/правовые/этические аспекты)**

Заключение ЛЭК Заявителем представлено не было.

### **5. Заключение**

#### **5.1. Выводы о клинической эффективности**

Экстракорпоральный фотоферез хорошо переносится, обладает отличным профилем безопасности у детей и взрослых и очень эффективен в реакции «трансплантат против хозяина». Раннее начало экстракорпорального фотофереза у пациентов, страдающих рефрактерностью к стероидам, с интенсивным графиком применения экстракорпорального фотофереза, состоящим из двух-трех процедур в неделю, и быстрым снижением дозировки кортикостероидов во время экстракорпорального фотофереза, являются важными переменными, существенно влияющими на реакцию на экстракорпоральный фотоферез и выживаемость пациентов, в целом. **Необходимы дальнейшие проспективные исследования**, включающие использование экстракорпорального фотофереза в превентивных терапевтических или профилактических стратегиях, **в рамках клинической практики РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии»** Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

#### **5.2. Выводы о клинической безопасности**

Экстракорпоральный фотоферез является безопасной формой курации реакции трансплантат против хозяина, обладающей способностью сохранять чувствительность к кортикостероидной терапии. Для терапии необходим венозный доступ, и преимущественно следует использовать периферические вены, чтобы избежать инфекций, связанных с центральной венозной системой. **Необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования** для оценки безопасности экстракорпорального фотофереза у гомогенных когорт пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина» в казахстанской популяции, получавших лечение ранее в ходе реакции трансплантат против хозяина.

#### **5.3. Выводы об экономической эффективности**

В отличие от других иммуносупрессивных методов, экстракорпоральный фотоферез не связан с увеличением частоты инфекций. Новые технические разработки позволяют применять его у детей, а также существенно сокращают сроки лечения. Кроме того, в то время как экстракорпоральный фотоферез в прошлом использовался эмпирически в клинической практике, недавно опубликованные доклинические и клинические исследования, в настоящее время, проливают свет на сложности его механизма действия. Кроме того, появляются многообещающие данные об идентификации биомаркеров, прогнозирующих реакцию на экстракорпоральный фотоферез, которые экстренно бывают необходимы в условиях, когда существует растущая потребность в эффективном использовании ограниченных ресурсов.

#### **5.4. Преимущества и недостатки метода**

Преимущества метода: более длительное функциональное время

Недостатки метода: дороговизна используемых ИМН.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

18 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

### 5.5. Конфликт интересов

Эксперты не являются членами органов управления Заявителя, а также работниками, советниками, консультантами или доверенными лицами Заявителя. Не принимают участия в какой-либо деятельности, которая конкурирует с интересами Заявителя.

Таким образом, при проведении экспертизы конфликта интересов зарегистрировано не было.

### 6. Список использованных источников

1. Graft-versus-host disease and graft-versus-leukaemia effects in secondary acute myeloid leukaemia: a retrospective, multicentre registry analysis from the Acute Leukaemia Working Party of the EBMT. Baron F, Labopin M, Savani BN, Beohou E, Niederwieser D, Eder M, Potter V, Kröger N, Beelen D, Socié G, Itälä-Remes M, Bornhäuser M, Mohty M, Nagler A. Br J Haematol. 2019 Oct 14.;
2. Regulatory T cells in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: From the lab to the clinic. Gu G, Yang JZ, Zhang JQ, Sun LX. Cell Immunol. 2019 Oct 3:103991;
3. Cyclosporine A for the Prevention of Ocular Graft versus Host Disease in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Is Safe and Feasible. Cantú-Rodríguez OG, Vázquez-Mellado A, González-Treviño JL, Martínez-Garza DM, Gómez-De León A, Hawing-Zarate JA, Jaime-Pérez JC, Gutierrez-Aguirre CH, Garza-Acosta AC, Mancías-Guerra C, González-Llano O, González-Cantú GA, Herrera-Rojas MA, Sada-Ovalle I, Gómez-Almaguer D. Acta Haematol. 2019 Sep 10:1-7;
4. 2017 The Authors. British Journal of Haematology published by John Wiley & Sons Ltd. British Journal of Haematology, 2017, 177, 287–310.;
5. Prolonged survival with the early use of a novel extracorporeal photopheresis regimen in patients with Sézary Syndrome. Gao C, McCormack C, van der Weyden C, Goh MS, Campbell B, Twigger R, Buelens O, Harrison SJ, Khoo C, Lade S, Prince HM. Blood. 2019 Aug 29.;
6. Extracorporeal photopheresis for the treatment of graft rejection in 33 adult kidney transplant recipients. Tamain M, Sayegh J, Lionet A, Grimbert P, Philipponnet C, Hazzan M, Augusto JF, Büchler M, Merlin E, Kosmadakis G, Tiple A, Pereira B, Garrouste C, Heng AE. Transfus Apher Sci. 2019 Aug;58(4):515-524.;
7. Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. Pierelli, L., Perseghin, P., Marchetti, M., Messina, C., Perotti, C., Mazzoni, A., Bacigalupo, A., Locatelli A., Carlier, P. & Bosi, A. (2013) Transfusion, 53, 2340–2352.;
8. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft versus host disease. Scarisbrick, J.J., Taylor, P., Holtick, U., Makar, Y., Douglas, K., Berlin, G., Juvonen, E. & Marshall, S. (2008) British Journal of Dermatology, 158, 659–678.;
9. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. Flowers, M.E., Apperley, J.F., van Besien, K., Elmaagacli, A., Grigg, A., Reddy, V., Bacigalupo, A., Kolb, H.J., Bouzas, L., Michallet, M., Prince, H.M., Knobler, R., Parenti, D., Gallo, J. & Greinix, H.T. (2008) Blood, 112, 2667–2674. Erratum in: Blood. 2009 113, 4478.;
10. Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis—results of a crossover randomized study. Greinix, H.T., van Besien, K., Elmaagacli, A.H., Hillen, U., Grigg, A., Knobler, R., Parenti, D., Reddy, V., Theunissen, K., Michallet, M. & Flowers, M.E. (2011) Biology of Blood and Marrow Transplantation, 17, 1775–1782.;
11. 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. Foss, F.M., DiVenuti, G.M., Chin, K., Sprague, K., Grodman, H., Klein, A., Chan, G., Stiffler, K. & Miller, K.B. (2005) Bone Marrow Transplantation, 35, 1187–1193.;





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№311 от 18 октября 2019 г.

19 из 19

**Отчет оценки медицинской технологии**

12. Response and survival of patients with chronic graft-versushost disease treated by extracorporeal photochemotherapy: a retrospective study according to classical and National Institutes of Health classifications. Del Fante, C., Scudeller, L., Viarengo, G., Bernasconi, P. & Perotti, C. (2012) Transfusion, 52, 2007–2015.;
13. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. Couriel, D.R., Hosing, C., Saliba, R., Shpall, E.J., Anderlini, P., Rhodes, B., Smith, V., Khouri, I., Giralt, S., de Lima, M., Hsu, Y., Ghosh, S., Neumann, J., Andersson, B., Qazilbash, M., Hymes, S., Kim, S., Champlin, R. & Donato, M. (2006) Blood, 107, 3074–3080.;
14. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience. Benden C, Speich R, Hofbauer GF, Irani S, Eich-Wanger C, Russi EW, Weder W, Boehler A. Transplantation 2008;86:1625–1627.;
15. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. J Heart Lung Transplantation 2010;29:424.;
16. Jardine MJ, Bhandari S, Wyburn KR, Misra AK, McKenzie PR, Eris JM. Photopheresis therapy for problematic renal allograft rejection. J Clin Apheresis 2009;24:161–169.

**Эксперт по оценке  
медицинских технологий**

**Кулхан Т.Т.**

**Ведущий специалист отдела ОМТ**

**Салпынов Ж.Л.**

**Начальник отдела  
оценки медицинских технологий**

**Жолдасов З.К.**

**Руководитель ЦРИЛС и МТ**

**Табаров А.Б.**