

# **Extracorporal fotoferes vid Graft Versus Host sjukdom**

Projektledare  
Anders Christensson

Publikationsdatum: 2015-11-18

## Innehållsförteckning

<b>Utlåtande och sammanfattande bedömning .....</b>	<b>3</b>
<b>Frågeställare och projektdeltagare .....</b>	<b>5</b>
Frågeställare.....	5
Projektgrupp .....	5
Resurspersoner .....	5
Granskare .....	5
Intressekonflikter och jäv .....	5
Projekttid.....	5
<b>Hälsoproblem .....</b>	<b>6</b>
Aktuell sjukdom .....	6
Prevalens och incidens .....	6
Vårdkedja och väntetider.....	6
<b>Aktuellt projekt .....</b>	<b>7</b>
Förväntad patientnytta och annat mervärde .....	7
Fokuserad fråga för HTA-analys.....	8
PICO.....	8
<b>Evidensprövning .....</b>	<b>9</b>
Litteratursökning, kvalitetsgranskning och beskrivning av studier .....	9
Beskrivning av kunskapsläget.....	9
Utfallsmått.....	10
<b>Etik .....</b>	<b>12</b>
Etiska risker.....	12
Etiska överväganden .....	12
<b>Organisation .....</b>	<b>13</b>
Tidsaspekter.....	13
Personal .....	13
Lokaler .....	13
Exklusivitet .....	13
Interaktion med andra verksamheter .....	13
Uppdrag och prioritering.....	13
<b>Ekonomi.....</b>	<b>14</b>
Aktuell ekonomi.....	14
Förväntad ekonomi.....	14
Nettoförändring .....	14
Ekonomiskt utrymme .....	14
Hälsoekonomiska analyser.....	14
<b>Kunskapsluckor .....</b>	<b>15</b>
Identifierade kunskapsluckor .....	15
FoU projekt .....	15
<b>Bilagor.....</b>	<b>16</b>
<b>Bilaga 1 Litteraturöversikt och referenser .....</b>	<b>16</b>
Söktermer.....	16
Källor, databaser .....	16
Publikationsöversikt .....	16
Kontaktperson bibliotek .....	16
Referenser .....	16
<b>Bilaga 2 Utredning - Aferescentrum vid SUS.....</b>	<b>18</b>

## Utlåtande och sammanfattande bedömning

Fotoferes eller "extracorporeal photopheresis" (ECP) är en behandlingsmetod för att modulera immunsystemet i syfte att minska den immunologiska reaktiviteten vid olika sjukdomstillstånd. ECP som metod har varit känd i drygt 20 år och har tidigare utförts med helt manuell hantering på UMAS. Nu finns kommersiella aferessystem för helt sluten hantering (Therakos CELLEX®) som även är anpassade för pediatrika patienter.

**Metoden** i korthet: Med en cellseparator avskiljs vita blodkroppar från cirkulationen. Cellerna inkuberas med 8-methoxypsoralen, exponeras för UVA-ljus och återförs därefter till patienten. Psoralen aktiveras kemiskt av UV-ljus och crosslinkar DNA i de exponerade cellerna vilket efter en kort latens leder till apoptos (programmerad celledöd). Aktiverade lymfocyter är mer känsliga än andra vita blodkroppar och när de påverkade cellerna återförs till cirkulationen ansamlas de i mjälte och andra delar av det retikulo-endoteliala systemet (RES). Här fagocyteras de apoptotiska lymfocyterna av antigenpresenterande celler (APC) och dendritiska celler. Detta leder till ett skifte från Th1 till Th2 immunspecifikt svar (klonspecifika) med ökad produktion av anti-inflammatoriska cytokiner och proliferation av regulatoriska T-celler av supressortyp. Detta motverkar rejektion och efter upprepade behandlingar kan så småningom immunologisk tolerans induceras genom expansion av klonspecifika regulatoriska T-celler.

ECP är en cirka 3 timmar lång procedur som görs inom dagsvårdsverksamhet. Vanligast är behandling 1-2 dagar i veckan och vid remission glesas behandlingarna ut. Effekten kan dröja i flera månader. Mycket långvariga behandlingsperioder har rapporterats.

ECP har inga rapporterade allvarliga biverkningar och påverkar inte infektions-känsligheten vilket är en stor fördel jämfört med immunsupprimerande behandlingar.

**Graft Versus Host Disease (GVHD)** är en allvarlig komplikation efter allogen transplantation av haematopoetiska celler. Transplantatet uppfattar mottagarens vävnadstyp som främmande och angriper mottagarens organ. Beroende av hur kompatibla mottagarens och donatorns celler är uppstår GVHD i mellan 30% och 70% av patienterna. Obehandlat leder GVHD till mors. Första linjens behandling är systemisk steroidbehandling och eventuellt calcineurin hämmare (ciclosporin och tacrolimus). Överlevnaden vid GVHD-behandling påverkas negativt av en ökad infektionskänslighet sekundärt till behandlingens immunosuppressiva verkan. Vanliga orsaker till död är sepsis, pneumonier och systemiska virusinfektioner. För patienter med resistent former av kronisk GVHD eller som inte tolererar steroidbehandling har ECP blivit "treatment of choice" och metoden är idag internationellt etablerad som en andra linjens metod för behandling av akut och kronisk GVHD.

**Indikationer:** ECP har indikation vid flera sjukdomstillstånd där oönskad reaktivitet av T-celler spelar en framträdande roll. Som exempel kan nämnas Kutant T-cells syndrom inkluderande ovanliga Non-Hodgkin lymfom, Mycosis fungoides och Sézarys syndrom, GVHD efter allogen stamcellstransplantation och i utvalda fall vid rejektion efter organtransplantation. Vid en mängd andra tillstånd av autoimmun karaktär som MS, Sclerodermi, Mb Crohn etc. har ECP prövats utan säkerställd effekt.

**Evidensen** för ECP behandling vid GVHD är inte robust då litteraturen på området huvudsakligen består av observationsstudier och fallserier av låg eller medelhög kvalitet. Den kliniska erfarenheten av metoden är emellertid positiv och omfattar mer än 500 000 genomförda behandlingar. ECP har genom att inte öka infektionskänsligheten hos behandlade patienter uppenbara fördelar i förhållande till gängse immunsupprimerande metoder och biverkningar saknas nästan helt.

**Tillgänglighet:** Begränsad tillgänglighet till metoden råder i Skåne och från SUS skickas GVHD-patienter för behandling till Köpenhamn alternativt så använder man farmakologisk immunosuppression med de nackdelar och kända biverkningar det för med sig.

**Ekonomi:** ECP leder till ökade kostnader för sjukvården jämfört med enbart immunosuppression. I andra sjukvårdssystem än det Svenska har metoden rapporterats som kostnadseffektiv vid behandling av GVHD (de Waure 2015).

**Beslutsförslag:** På SUS föreslås metoden bli implementerad som en alternativ behandlingsmetod för den högspecialiserade vården i samband med att ett föreslaget aferescentrum bildas.

En beskrivning av ECP metoden i ett slutet system kan ses på:

<https://www.youtube.com/watch?v=Qj6zS5Wdj0A>

## Frågeställare och projektdeltagare

### Frågeställare

Jacek Toporski, sektionschef, VO barnmedicin, sektionen för barnonkologi, hematologi, immunologi och nefrologi

### Projektgrupp

Jacek Toporski, överläkare, sektionschef, VO barnmedicin, sektionen för barnonkologi, hematologi, immunologi och nefrologi, [jacek.toporski@skane.se](mailto:jacek.toporski@skane.se), 046-17 80 89

Dominik Turkiewicz, överläkare, VO barnmedicin, sektionen för barnonkologi, hematologi, immunologi och nefrologi, [dominik.turkiewicz@skane.se](mailto:dominik.turkiewicz@skane.se), 046-17 83 23

Stig Lenhoff, överläkare, VO hematologi och kärl, VE hematologi, [stig.lenhoff@skane.se](mailto:stig.lenhoff@skane.se), 046-17 14 51

Josefina Dykes, överläkare, processledare, Klinisk immunologi och transfusionsmedicin KIT, Lab medicin, Region Skåne, [josefina.dykes@skane.se](mailto:josefina.dykes@skane.se), 046-17 32 06

Hillevi Larsson, överläkare, VO hjärt- och lungmedicin, [Hillevi.Larsson@skane.se](mailto:Hillevi.Larsson@skane.se), 046-17 15 87

Anders Christensson, överläkare, VO njurmedicin reumatologi och gastroenterologi, [Anders.Christensson@skane.se](mailto:Anders.Christensson@skane.se), 0768-87 12 15

### Verksamhetschefer

Katarina Johnsson, VO barnmedicin

Jan Astermark, VO hematologi och kärl

Lena Ek, VO klinisk immunologi och transfusionsmedicin

### Resurspersoner

Eva Karin Karlsson, Sjukhusbiblioteket SUS

Malin Prymne, Sjukhusbiblioteket SUS

Göran Hollenby, Enheten för HTA

Kjell Larsson, Enheten för HTA

Martin Laurell, Enheten för HTA

### Granskare

Extern granskare har inte anlitats

### Intressekonflikter och jäv

Ingen av projektgruppens medlemmar har meddelat jäv

### Projektid

Projektet påbörjades 2015-08-15 och avslutades 2015-11-18.

Sista uppdatering av litteratursökningen 2015-11-09

## Hälsoproblem

### Aktuell sjukdom

"Graft versus host disease" (GVHD) är en vanlig komplikation efter allogen stamcellstransplantation.

Incidensen GVHD efter allogen stamcellstransplantation varierar i olika publikationer mellan 20% och 70% för aGVHD och mellan 50% och 70% för cGVHD och är beroende av tekniken och olika riskfaktorer hos mottagaren (Hart 2013).

Vanligast drabbat organ är huden följt av munhåla, lever, ögon GI-kanalen.

### Tillståndets svårighetsgrad

Aktuellt hälsotillstånd

- lidande
- funktionsnedsättning
- nedsatt livskvalitet

Risk för

- förtida död
- funktionshinder/fortsatt lidande
- nedsatt hälsorelaterad livskvalitet

### Tillståndets varaktighet

Livslångt om remission av GVHD inte erhålls.

### Sammanvägd svårighetsgrad

- mycket stor
- stor

- måttlig
- liten

### Prevalens och incidens

Se siffror i bilaga 2

### Vårdkedja och väntetider

För patienter med resistent former av cGVHD eller som inte tolererar steroidbehandling har ECP blivit "treatment of choice". Den främsta anledningen till att inte alla patienter med ovan nämnda sjukdomar inte behandlas med ECP är begränsad tillgänglighet då metoden inte rutinmässigt utförs på SUS. ECP är en cirka 3 timmars procedur som görs inom dagsvårdsverksamhet 4 gånger per månad.

## Aktuellt projekt

### ECP behandling av akut- eller kronisk GVHD.

ECP är en immunomodulerande behandling med en ej helt kartlagd verkningsmekanism. Det är en aferesbaserad terapi där man använder sig av 8-methoxypsoralen (8-MOP) och UVA ljus. Psoralen tillsätts patientens "buffy coat" och de mononukleära cellerna passerar genom en steril kassett som bestrålas med UVA. Man räknar med att 5-10% av T-cellerna behandlas. Cellerna infunderas sedan åter till patienten.

De främsta indikationerna för ECP är erythrodermal kronisk T-cells leukemi, (CTCL), Sézarys syndrom, GVHD samt i vissa fall vid avstötning av transplanterade organ som hjärta och lunga.

ECP tolereras väl, orsakar ingen uppenbar immunosuppression och har få biverkningar.

Risken för infektion vid ECP är klart mindre jämfört med andra, immunosupprimerande, behandlingar av GVHD. "Graft versus leukemi" effekten påverkas antagligen i mindre utsträckning än vid steroidbehandling.

Metoden innebär att helblod via kateter leds till en maskin som kontinuerligt i ett slutet system separerar vita blodkroppar (buffy coat) från erythrocyter och plasma. Lymfocyterna samlas i en separat plastkammare och övriga blodkomponenter återförs till patienten. En fotosensibiliserande substans, en flytande formulering av 8-MOP tillsätts till plastkammaren med lymfocyterna som därefter bestrålas med ultraviolett ljus (UVA). Efter inkubation transfunderas lymfocyterna tillbaka till patienten.

Vanligast ges ECP behandling 2 dagar per vecka under flera veckor. Vid tecken på remission glesas behandlingstillfällena ut. Effekten kan dröja flera månader och mycket långvariga behandlingsperioder är ibland nödvändiga innan full effekt nås.

ECP är numera en etablerad andra linjens metod för behandling av bland annat resistent former av akut- och kronisk GVHD. Detta blir en ny metod i Lund men används i stor utsträckning i andra länder i Europa och USA. ECP är en cirka 3 timmars procedur som görs inom dagsvårdsverksamhet 2-4 gånger per månad.

Patienter aktuella för ECP skickas för närvarande till Köpenhamn pga. begränsad tillgänglighet av ECP på SUS. Denna behandlingsmöjlighet bör finnas på plats där man genomför många stamcells- och organtransplantationer.

- |                                                |                                                       |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Prevention            | <input type="checkbox"/> Avveckling                   |
| <input type="checkbox"/> Screening             | <input checked="" type="checkbox"/> Införande         |
| <input type="checkbox"/> Diagnostik            | <input checked="" type="checkbox"/> Ny teknologi      |
| <input checked="" type="checkbox"/> Behandling | <input type="checkbox"/> Organisatorisk förändring    |
| <input type="checkbox"/> Omvårdnad             | <input type="checkbox"/> Ny eller utvidgad indikation |
| <input type="checkbox"/> Annat                 |                                                       |

På SUS har ECP behandling tidigare utförts med en manuell metod. En metod med slutet system är dock att föredra och investering bör göras i en sådan maskin som placeras inom ett nytt föreslaget centrum för aferes. Utrustningen skall vara dedicerad för ECP och lämpa sig för behandling av både vuxna och barn (t ex THERAKOS Cellex®). Detta blir en ny metod som föreslås implementeras inom ramen för rutinsjukvård i högspecialiserad vård.

Andra länder i Europa och USA använder i stor utsträckning ECP för de beskrivna indikationerna.

### Förväntad patientnytta och annat mervärde

För patienter med resistent former av cGVHD eller som inte tolererar steroidbehandling har ECP blivit "treatment of choice". Behandlingen innebär minskad risk för utveckling av kroniska organkomplikationer (hud, gastrointestinala, lever, slemhinnor) pga. GVHD. ECP leder till minskat behov av steroider och andra immunosupprimerande behandlingar och ger därför färre biverkningar och färre allvarliga infektioner hos en känslig patientgrupp.

**Fokuserad fråga för HTA-analys**

Leder ECP till bättre överlevnad och bättre kliniskt resultat än andra etablerade metoder vid akut- eller kronisk GVHD?

**PICO**

<b>P</b>	Patienter (barn och vuxna) efter allogen stamcellstransplantation med akut- eller kronisk GVHD.
<b>I</b>	Extracorporal fotoferes (ECP - leukaferes kombinerad med ex-vivo behandling av lymfocyter med 8-metoxypsoralen och UVA bestrålning).
<b>C</b>	Andra former av potent farmakologisk behandling som steroider, anti-TNF antikroppar, MabThera, ATG, CellCept, ciclosporin A med mera.
<b>O</b>	Minskad transplantationsrelaterad mortalitet och morbiditet, ökad livskvalitet.

P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome



## Evidensprövning

### Litteratursökning, kvalitetsgranskning och beskrivning av studier

Sökningar och ett första urval baserat på PICO:t gjordes av två bibliotekarier oberoende av varandra. Kompletterande sökningar gjordes därefter med breda söktermer fokuserande på GVHD och ECP. I alla steg av urvalsprocessen för litteratur löstes meningsskiljaktigheter kring relevans genom konsensusförfarande.

Endast en RCT, identifierades (med svagheter) och få studier rörande ECP vid GVHD är prospektiva eller innehåller patienter randomiserade till någon annan behandling. Enskilda primärstudier har därför inte kvalitetsbedömts.

Sju aktuella systematiska översikter publicerade 2014 och 2015 identifierades. De beskriver ECP-behandling av cGVHD och/eller aGVHD för både vuxna och pediatrika patienter. Rapporterna bedömdes samtliga som relevanta och av hög till medelhög metodologisk kvalitet. Kvaliteten bedömdes med checklista enligt AMSTAR.

Det samlade urvalet kom att omfatta flera guidelines, konsensusrapporter och systematiska översikter. Se litteraturlista.

De systematiska översikterna har överlappande urvalskriterier för ingående studier och redovisar därför resultat för delvis samma studier/patienter. Metaanalyser av de ingående observationsstudierna visar genomgående hög heterogenitet.

### Beskrivning av kunskapsläget

Akut- respektive kronisk GVHD är en delvis artificiell uppdelning av GVHD-sjukdomen där aGVHD definieras som debut  $\leq 100$  dagar och cGVHD  $> 100$  dagar efter transplantation. ECP tillhör andra eller tredje linjens behandlingsalternativ efter prednison och eventuellt calcineurinhämmare som ciclosporin och tacrolimus.

Särskilt kronisk GVHD (cGVHD) kan utveckla en mängd olika organmanifestationer vilket gör patientgruppen och rapporteringen av behandlingseffekter heterogen. Vanligast är sjukdomssymptom från hud, mag-tarmkanal och lever. I en konsensusrapport från National Institutes of Health finns rekommendation för vilka diagnostiska kriterier och parametrar som bör användas vid utvärdering av behandlingseffekter vid GVHD (Filipovich 2005). Detta till trots förekommer en stor variation av hur effekterna utvärderats i senare publicerade kliniska studier (Malik 2014). Det är en försvårande faktor för analysen och minskar precisionen i de metaanalyser som gjorts på basen av uppskattade och poolade effektmått.

En aktuell systematisk översikt av god kvalitet har analyserat ECP vid behandling av aGVHD och cGVHD. Urvalet är från 9 prospektiva studier med sammanlagt 300 patienter inklusive en RCT. Proportionen positivt utfall av ECP behandling sammanfattats i en metaanalys (Abu-Dalle 2014). Resultaten är sammanfattade i tabell 1.

En annan systematisk översikt av god kvalitet är inriktad på enbart steroidrefraktär aGVHD. I en metaanalys rapporteras det aggregerade resultatet från 7 studier med sammanlagt 121 patienter (Zhang 2015). Sex av de sju inkluderade studierna ingår även i den tidigare beskrivna analysen. Resultaten är sammanfattade i tabell 2.

Överensstämmelsen av resultat mellan de två studierna bedöms som goda.

## Utfallsmått

Tabell 1. ECP behandling av steroidrefraktär kronisk- respektive akut GVHD. Metaanalys av poolade resultat från prospektiva studier (Abu-Dalle 2014)

ECP vid kronisk GVHD		ECP vid akut GVHD	
Effektmått Antal pat (Antal studier)	Positivt utfall [95% CI] Heterogenitet	Effektmått Antal pat (Antal studier)	Positivt utfall [95% CI] Heterogenitet
<b>ORR</b> 87 (5)	0.64 [0.47 – 0.79] $I^2 = 0.64$	<b>ORR</b> 54 (6)	0.69 [0.34 - 0.95] $I^2 = 0.87$
<b>CR</b> 87 (5)	0.26 [0.05 – 0.55] $I^2 = 0.88$	<b>CR</b> 101 (5)	0.53 [0.31 – 0.74] $I^2 = 0.76$
<b>Cutaneous</b> 70 (4)	0.71 [0.57 – 0.84] $I^2 = 0.39$	<b>Cutaneous</b> 103 (5)	0.84 [0.75 – 0.92] $I^2 = 0.22$
<b>Gastrointestinal</b> 9 (2)	0.62 [0.21 – 0.94] $I^2 = n.a$	<b>Gastrointestinal</b> 45 (5)	0.65 [0.52 – 0.78] $I^2 = 0.0$
	0.58 [0.27 – 0.86] $I^2 = 0.77$	<b>Hepatic</b> 3 (5)	0.55 [0.35 – 0.74] $I^2 = 0.27$
<b>Oral mucosa</b> 32 (3)	0.63 [0.43 – 0.81] $I^2 = 0.34$	<b>Discontinuation of imm.suppr.therapy</b> 36 (3)	0.55 [0.40 – 0.70] $I^2 = 0$
<b>Musculo-skeletal</b> 9 (2)	0.45 [0.18 – 0.74] $I^2 = n.a$		
<b>Pulmonary</b> 12 (3)	0.15 [0.0 – 0.50] $I^2 = 0.45$		
<b>Discontinuation of imm.suppr.therapy</b> 54 (3)	0.23 [0.07 – 0.44] $I^2 = 0.68$		

ORR: Overall Response Rate

CR: Complete response

Tabell 2. ECP behandling av steroidrefraktär akut GVHD. Metaanalys av poolade resultat från prospektiva studier (Zhang 2015)

Effektmått Antal pat (Antal studier)	Positivt utfall [95% CI] Heterogenitet
<b>ORR</b> 62 (6)	0.71 [0.54 – 0.89] $I^2 = 0.44$
<b>CR</b> 101 (5)	0.71 [0.58 – 0.84] $I^2 = 0.39$
<b>Cutaneous</b> 104 (6)	0.86 [0.79 – 0.93] $I^2 = n.a$
<b>Gastrointestinal</b> 52 (6)	0.68 [0.55 – 0.82] $I^2 = n.a$
<b>Hepatic</b> 43 (6)	0.60 [0.44 – 0.76] $I^2 = 0.77$

**Oönskade effekter och biverkningar**

Ingen mortalitet är beskriven som direkt hänförlig till själva ECP behandlingen.

Sedan 1987 har > 500 000 ECP behandlingar genomförts, huvudsakligen för mutant T-cells lymfom och GVHD. Incidensen allvarliga biverkningar som rapporterats är <0,003%.

Vanligaste biverkningar är feber och huvudvärk med frekvens < 1% per behandlingscykel. (Das-Gupta 2014).

Vid preparation av cellerna för infusion finns en viss risk för mikrobiologisk kontamination om "öppna system" användes. Denna risk anses försumbar med "slutna" system där cellseparation, tillsats av psoralen och UV-bestrålning är integrerade (t ex Therakos CELLEX® system).

Samtliga aktuella systematiska översikter sammanfattar effekten av ECP vid akut- och kronisk GVHD som en effektiv immunmodulerande terapi med inga eller milda oönskade bieffekter.

**Evidensgradering**

Majoriteten av publicerade slutsatser om ECP är baserade på observationsstudier och fallserier med lägre ranking i evidens-hierarkin. Någon evidensgradering av effektestimaten enligt GRADE har därför inte gjorts.

## Etik

### Etiska risker

Risker påverkande –

- |                                                              |                                         |                                        |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| – principen om "att göra gott"?                              | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja            |
| – principen om "att inte skada"?                             | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja            |
| – principen om "rättvisa"?                                   | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja            |
| – patientens människovärde eller autonomi?                   | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja            |
| – patientens fysiska, personliga eller moraliska integritet? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja            |
| – undanträngningseffekter för andra patienter eller grupper? | <input type="checkbox"/> Nej            | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |
| – resurstillgång som kräver nya prioriteringar?              | <input type="checkbox"/> Nej            | <input checked="" type="checkbox"/> Ja |

### Etiska överväganden

Det är ojämlikt att inte kunna erbjuda denna behandling för den aktuella patientgruppen. En investering och ökade kostnader i driften kan i ett trångt resursläge leda till undanträngningseffekter för andra patientgrupper.

## Organisation

### Tidsaspekter

Lokalfrågan är begränsande för när metoden kan komma i rutinbruk. De medicintekniska förberedelserna för uppstart är ca 2 veckor.

### Personal

Nyttillkommet behov för att driva ECP verksamheten är en sjuksköterska. För drift av ett nytt aferescentrum inkluderande ECP verksamheten behövs två kompetenta sjuksköterskor. Kompetens finns redan bland befintlig upplärd personal.

### Lokaler

Ett förslag om ett nytt aferescentrum där ECP verksamheten kan ingå har på uppdrag av förvaltningschefen gjorts. Utredningsförslaget bifogas som bilaga 1. ECP verksamheten är den nya metoden som är i behov av ca 2 sängplatser. Stamcellsskördarna ca 3 platser. Verksamheten föreslås bli samlad i akutdialysenheten i Blocket plan 3. Akutdialysen behöver ytmässigt expandera för att klara denna ökade verksamhet.

### Exklusivitet

ECP behandling används exklusivt som komplement till högspecialiserad vård och föreslås bli etablerad endast inom SUS.

ECP finns idag på de andra centra i Sverige som genomför stamcells- och andra transplantationer.

### Interaktion med andra verksamheter

De primära intressenterna för ECP är Hematologi, Barnonkologi, KIT, Njurmedicin och Thoraxkirurgi.

### Uppdrag och prioritering

Nytt uppdrag för genomförande av ca 250 ECP behandlingar per år eftersträvas. Detta motsvarar ungefär 16 patienter. Se också beräkningar i bilaga 2.

## Ekonomi

### Aktuell ekonomi

För närvarande skickas patienter från SUS för ECP-behandling till Köpenhamn. Kostnaden per behandlingscykel (var annan vecka i 12 veckor) är ca 265 000 kr exklusive resor mm.

### Förväntad ekonomi

Aferesmaskin 910 000 kr. Engångsmateriel (speciella slang set, läkemedel mm) kostar 11 500 kr per behandling varav listpris per slangset ca 9 000 kr. Detta motsvarar 138 000 kr per behandlingscykel om 12 behandlingar.

Sjuksköterskelön för ECP verksamheten 600 000 kr, för hela aferescentrum 1 200 000.

Kostnaden för byggnadsanpassning har av verksamheten uppskattats till ca 1 Mkr.

### Nettoförändring

Räknat på 250 behandlingar per år, en avskrivningskostnad för maskinen på 7 år, utan rabatter för slang set och utan kostnaderna för ev ombyggnad uppskattas årskostnaden vid egen produktion till ca 2,9 Mkr. Avvecklade kostnader för 250 ECP behandlingar i Köpenhamn uppskattas till 5,3 Mkr.

### Ekonomiskt utrymme

Ekonomiskt utrymme för ECP ryms inte inom nuvarande budget, varför nytillskott krävs både för investering i maskin och ombyggnad, personal och behandlingskit.

### Hälsoekonomiska analyser

Den uppskattade kostnaden för ECP vid GVHD uppskattades per behandling till 1100-1300 €. ECP minskar hospitaliseringsgraden, förbättrar arbetsförmågan och QoL som annars anses reducerad med 10%-50% för patienter med cGVHD (Pierelli 2013).

Den inkrementella kostnadsökningen för ECP-behandling vid aGVHD och cGVHD har bedömts som acceptabla sett till den kliniska effekten (Pierelli 2013).

I en italiensk jämförande kostnads-effektivitets analys av ECP vid steroidrefraktär cGVHD rapporteras att: "cost saving ranged from € 3237.09 to € 19,903.51 per patient with 0.04 to 0.21 quality-adjusted life-year gained" (de Waure 2015).

## Kunskapsluckor

### Identifierade kunskapsluckor

Prospektiva jämförande studier och randomiserade studier behövs för att långsiktigt befästa evidensen kring ECP-behandling vid olika tillstånd.

### FoU projekt

Ett FoU-projekt finns rapporterat i nuläget och till det finns en från ett företag inlånad maskin. Det är önskvärt att patienter som behandlas med ECP på SUS erhåller systematisk uppföljning företrädesvis inom ramen för kliniska studier.

## Bilagor

### Bilaga 1

### Litteraturöversikt och referenser

#### Söktermer

extracorporeal photopheresis, extracorporeal photochemotherapy, ECP.

#### Källor, databaser

Cochrane Library, CRD, NICE, PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, HTA-sites.

#### Publikationsöversikt

Publication type	Number of publications		
	2013	2014	2015
Systematic reviews		6	1
Systematic reviews (protocol)	1		
RCT's			
Meta-analysis			
Reviews (other)	1	4	2
Guidelines (inkl. Practice Guidelines)	2	3	1
HTA-rapport	1	2	

#### Kontaktperson bibliotek

Eva Karin Karlsson, Sjukhusbiblioteket SUS  
Malin Prymne, Sjukhusbiblioteket SUS

[evakarin.karlsson@skane.se](mailto:evakarin.karlsson@skane.se) 040-33 28 29

[malin.prymne@skane.se](mailto:malin.prymne@skane.se) 040-33 28 25

#### Referenser

Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, Antar A, Bazarbachi A, Djulbegovic B, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biology of blood and marrow transplantation* 2014;20(11):1677-1686.

Bredeson C, Rumble RB, Varela NP, Kuruvilla J, Kouroukis CT. Stem Cell Transplant Steering Committee. Extracorporeal photopheresis in the management of graft-versus-host disease. *Current oncology* 2014;21(2):e310-325.

CADTH. Extracorporeal Photopheresis Following Bone Marrow Transplant: Clinical Effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014. [Internet]. [cited 29 Sep 2015]. Available from: <https://www.cadth.ca/extracorporeal-photopheresis-following-bone-marrow-transplant-clinical-effectiveness>

Cigna Medical coverage policy 2015. Subject: Photopheresis (Extracorporeal Photochemotherapy). Coverage Policy Number: 0320. Effective Date: 5/15/2015. Next Review Date: 5/15/2016.



Das-Gupta E, Dignan F, Shaw B, Raj K, Malladi R, Gennery A, et al. Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature. *Bone marrow transplantation* 2014;49(10):1251-1258.

de Waure C, Capri S, Veneziano MA, Specchia ML, Cadeddu C, Di Nardo F, et al. Extracorporeal Photopheresis for Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Diseases: Results from a Health Technology Assessment in Italy. *Value in health* 2015;18(4):457-466.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation* 2005;11(12):945-956.

Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28(Suppl1):1-37.

Malik MI, Litzow M, Hogan W, Patnaik M, Murad MH, Prokop LJ, et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood research* 2014;49(2):100-106.

*N.B. This Cochrane review focus on alternative treatment.*

Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, Horowitz MM, Koreth J, Vogelsang GB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation* 2015;21(8):1343-1359.

Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, et al. 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* 2013;53(10):2340-2352.

Weitz M, Strahm B, Meerpohl JJ, Bassler D. Extracorporeal photopheresis versus alternative treatment for chronic graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation in paediatric patients. *Cochrane database of systematic reviews* 2014 Feb 25;2:CD009898.

*N.B. This Cochrane review focus on standard treatment.*

Weitz M, Strahm B, Meerpohl JJ, Bassler D. Extracorporeal photopheresis versus standard treatment for acute graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation in paediatric patients. *Cochrane database of systematic reviews* 2014 Feb 25;2:CD009759.

Zhang H, Chen R, Cheng J, Jin N, Chen B. Systematic review and meta-analysis of prospective studies for ECP treatment in patients with steroid-refractory acute GVHD. *Patient preference and adherence* 2015;17(9):105-111.

## Bilaga 2

### Utredning - Aferescentrum vid SUS

#### Bakgrund

I enlighet med uppdrag (daterat 130124) från förvaltningscheferna Jan Eriksson och Bo Carlbark genomfördes 140901 en operativ flytt av aferesverksamheten från Klinisk immunologi och transfusionsmedicin (KIT), Lund till nya Akutdialysavdelningen, VO Njurmedicin på SUS. Uppdraget inkluderade också en översyn av framtida samarbeten inom ett aferescentrum/ kompetenscentrum i Region Skåne.

Samlokalisering av aferesverksamheten till Akutdialysen har genererat en rad samordningsvinster. I nuvarande läge är dock efterfrågan av etablerade och nya aferesbehandlingar större än kapaciteten. Det syns därför vara rationellt att skapa ett aferescentrum som bättre kan svara upp mot de behov som föreligger

I den fortsatta utredningen för ett Aferescentrum har undertecknad träffat representanter för hematologi, njurmedicin och KIT. Det har skickats ut förfrågningsunderlag till samtliga berörda verksamheter vid SUS för kartläggning av aferesbehovet, både vad gäller indikationer och volymer.

#### Beskrivning

Aferesbehandling används vid behandling av ett flertal olika sjukdomar. I huvudsak kan man dela in behandlingarna i tre grupper: 1) aferesbehandlingar som är immunomodulerande, 2) aferesbehandlingar som syftar till att samla stamceller och 3) aferesbehandlingar som syftar till att avlägsna en blodkomponent eller en plasmakomponent.

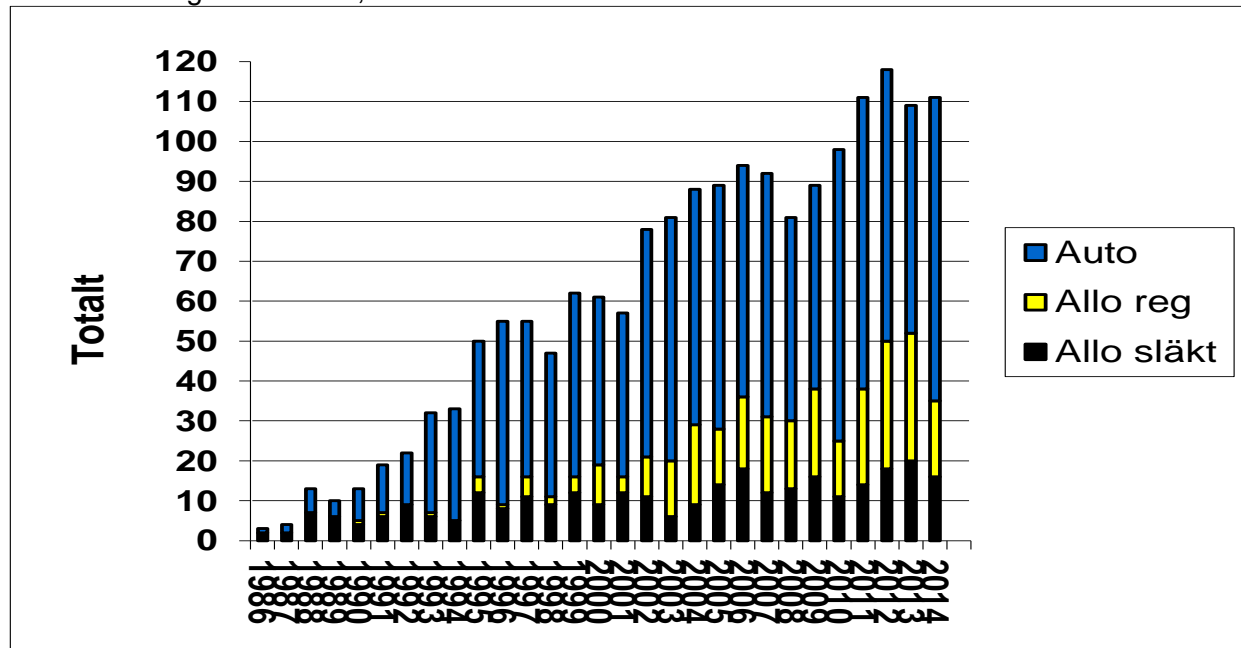
Det är en lång rad av olika sjukdomstillstånd som kräver någon form av aferesbehandling. Patienterna kommer från många olika discipliner så som njurmedicin, hematologi, kardiologi, lungmedicin, dermatologi, onkologi, reumatologi, gastroenterologi, barnmedicin och angiologi. Dessa behandlingar stödjer ett flertal av de högspecialiserade verksamheterna på SUS med både lokala, regionala och nationella uppdrag inkl. rikssjukvårdsuppdrag. Som exempel kan nämnas transplantation av ett flertal organ, cancerbehandlingar och svåra immunologiska tillstånd hos både vuxna och barn.

För närvarande utförs aferesbehandlingar på Hemoimmunoterapi i Malmö och på Akutdialysen i Lund. Den patientnära verksamhet som Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin (KIT) ansvarar för, såsom stamcellsskördar, är numera lokaliserad till Akutdialysen i Lund där de genomförs i ett samarbete. Ett samarbete mellan KIT och Njurmedicin kring ett fotoferesprojekt pågår på Akutdialysen i Lund.

I nuvarande läge är efterfrågan av aferesbehandlingar större än kapaciteten. Det syns därför rationellt att skapa ett Aferescentrum som kan möta efterfrågan. Ett optimalt omhändertagande av hematologiska, onkologiska och barnonkologiska patienter omfattar idag allogent och autolog SCT (se figur 1). För att säkerställa SCT-verksamheten på SUS behövs en utökning av afereskapaciteten.

Det framtida Aferescentrum planeras övergripande för SUS med verksamhet både i Lund och Malmö i ett samarbete mellan KIT och Njurmedicin. Tyngdpunkten i verksamheten anpassas till respektive ort utifrån behovet.

Figur 1: Antalet allogena och autologa SCT per år genomförda på barn och vuxna patienter i Lund sedan 1986. Auto = SCT med patienten själv som donator, Allo reg = SCT med obesläktad registerdonator, Allo släkt = SCT med besläktad donator.



## Aferesbehandlingar

### Plasmaferes

Med plasmaferes kan man avlägsna autoantikroppar vid autoimmuna sjukdomar så som myastenia gravis, Guillain Barré, trombotisk trombocytopen purpura, snabbt progredierande glomerulonefrit, rejektioner m.fl. Vid hypertriglyceridemi kan man avlägsna triglycerider.

### Immunoabsorption

Med kolonner som kan binda immunglobuliner kan man effektivt avlägsna autoantikroppar vid en rad olika sjukdomar så som myastenia gravis, snabbt progredierande glomerulonefrit.

### Glycosorbbehandling

Vid transplantation av ABO-inkompatibla njurar kan man pre operativt avlägsna antikroppar som annars skulle omöjliggjort transplantation.

### Perifer stamcellsskörd

Vid autolog och allogen stamcellstransplantation samlas stamceller med ett aferes-förfarande.

### Extrakorporal fotoferes (ECP)

Denna immunmodulerande behandling är första linjens behandling vid kutant T-cellslymfom. Vid graft versus host sjukdom (GvHD) efter allogen stamcellstransplantation är behandlingen indicerad för de patienter som inte svarar på kortisonbehandling. Även vid rejektion av hjärt- och lungtransplantat kan fotoferes vara indicerat. ECP-behandling finns idag tillgängligt vid övriga transplantationscentra i landet. I dagsläget finns i Lund ett antal patienter med klar indikation för ECP pga GvHD. Med rådande brist på aferesplatser har dessa patienter ännu inte kunnat erbjudas behandling.

### Cellaferes

Vid ökat antal trombocyter kan dessa avlägsnas med aferes. Hos patienter med sickelcell anemi kan sjuka celler bytas mot friska blodgivarceller med ett aferes-förfarande. Vissa hematologiska leukemier kan initialt ha väldigt höga halter av vita blodkroppar. Dessa kan avlägsnas med aferes.

### LDL-aferes

För patienter som inte tål eller svarar på medicinsk behandling kan LDL-aferes sänka höga lipidkoncentrationer.

### Adacolumn-behandling

Vissa patienter med inflammatorisk tarmsjukdom kan i vissa fall vara föremål för behandling med adsorption av vissa vita blodkroppar.

## **Apparatur**

Spectra Optia aferes-apparatur för plasmaferes (inkluderande Glycosorbbehandling), cellaferes och stamcellsskörd. Det finns för närvarande fyra apparater i Lund och två i Malmö. Sannolikt behöver inte ytterligare apparater införskaffas.

Apparatur för immunadsorption finns i både Malmö och Lund. Ingen ytterligare apparatur behövs.

Apparatur för fotoferes, CELLEX, lånas för närvarande till ett forskningsprojekt. För full framtida drift av fotoferesbehandling är behovet två apparater.

Apparatur för blodgas-analys finns på plats i Lund.

Apparatur för räkning av blodceller behöver införskaffas.

## **Lokaler**

Akutdialysens lokaler är inte tillräckligt stora för att klara av utökad stamcellsaferes och fotoferesbehandling av framför allt graft versus host sjukdomen. Ytterligare utrymme för fyra till fem behandlingsplatser kommer att krävas. Lämpligen utökas akutdialysens lokaler in mot hematologmottagningen, vägg i vägg, på plan 4 i Blocket, SUS Lund. Vilket diskuterats mellan verksamheterna Njurmedicin och Hematologi.

## **Personal**

Aferescentrum kommer att bemannas av läkare och sjuksköterskor från Njurmedicin och läkare, sjuksköterskor och BMA från KIT. Start av fotoferesbehandling kräver ytterligare en sjukskötersketjänst. Se även HTA-utredning

## **Ekonomi**

Fotoferes, CELLEX. 910 tkr

Sjukskötersketjänster (2 st) 1,2 mkr för hela aferesverksamheten.

2015-11-17

Anders Christensson

