

Rapport

Beoordeling DBC 'Extracorporele fotofereze bij steroid refractaire graft versus host ziekte'

Op 20 april 2009 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Stichting DBC Onderhoud
en Nederlandse Zorgautoriteit.

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

29013875

Auteur

Drs. S. Kleijnen, Dr. G. Ligtenberg in samenwerking met
Drs A. van Halteren, Dr. G. Delwel, Mr. B. Bleckenhorst en
Dr. I. Verstijnen

Doorkiesnummer

(020) 797 80 08

Bestellingen

Extra exemplaren kunt u bestellen via www.cvz.nl of
telefonisch onder nummer (020) 797 88 88.

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	1.a. Aanleiding
1	1.b. Beoordelingsprocedures CVZ
2	1.c. Leeswijzer
3	2. Achtergrond
3	2.a. Relevante wet- en regelgeving
3	2.a.1. Beoordelingskader stand van de wetenschap en praktijk
4	2.b. Medische achtergrond
8	3. Duidelijk Pakket
9	3.a. Geneeskundige zorg
9	3.b. Stand van de wetenschap en de praktijk
12	3.b.2. Chronische graft versus host ziekte
16	3.b.3. Complicaties
16	3.b.4. Standpunten en richtlijnen
18	3.b.5. Lopende klinische studies
18	3.b.6. Conclusie
21	4. Passend Pakket
21	4.a. Noodzakelijkheid
22	4.b. Effectiviteit
23	4.c. Kosten-effectiviteit
24	4.d. Uitvoerbaarheid
24	4.e. Reacties inhoudelijke raadpleging
26	5. Voorlopige conclusie CVZ
26	5.a. Risicoverevening
27	5.b. Reacties bestuurlijke veldraadpleging
28	6. Eindoordeel CVZ
	Bijlage(n)
	1. Classificeren van literatuur
	2. Literatuursearch effectiviteit & kosten-effectiviteit
	3. Uitleg extracorporele fotoferese
	4. Overzicht kenmerken en resultaten studies effectiviteit acute GVHZ – meta-analyses
	5. Overzicht kenmerken en resultaten studies effectiviteit acute GVHZ – patiëntenseries
	6. Overzicht kenmerken en resultaten studies effectiviteit chronische

GVHZ – meta-analyses en RCT

7. Overzicht kenmerken en resultaten studies effectiviteit chronische
GVHZ – patiëntenseries
8. Overzicht standpunten
9. Overzicht richtlijnen
10. Lopende klinische studies
11. Literatuurlijst

Samenvatting

Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van de behandeling met extracorporele fotofereze (ECP) van steroid refractaire graft versus host ziekte (GVHZ) na een allogene stamceltransplantatie.

Graft versus host ziekte

Na allogene stamceltransplantatie kunnen de donorcellen, en dan voornamelijk de T-lymfocyten in de donorcellen, het lichaam van de patiënt als niet-eigen herkennen en als gevolg daarvan organen van de patiënt afstoten. Dit noemt men de graft versus host ziekte (GVHZ). De acute GVHZ (aGVHZ) treedt op in de eerste drie maanden, meestal tussen dag 10 en 50 na de transplantatie. Treden de verschijnselen op na 100 dagen dan spreekt men van een chronische GVHZ (cGVHZ). GVHZ is één van de belangrijkste oorzaken van transplantatie gerelateerde sterfte: door infecties maar ook door orgaanfalen als gevolg van GVHZ zelf. Daarnaast heeft de ziekte een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten.

Behandeling

Eerste keuze behandeling van patiënten met aGVHZ of cGVHZ bestaat voornamelijk uit steroiden. Niet alle patiënten reageren blijvend op steroiden (steroid refractair, afhankelijk of intolerant). Er is dan geen standaardbehandeling. Er zijn wel verscheidene behandelingsopties, maar de respons varieert en door de sterke immuunsuppressieve werking van deze behandelingen is er een verhoogde kans op infecties.

Extracorporele fotofereze

Een alternatieve behandeling is ECP. Bij ECP worden met een fotoferezemachine witte bloedcellen uit het bloed geïsoleerd, waaronder veel T-cellen. Deze witte bloedcellen worden blootgesteld aan een psoralen (methoxsalen) waardoor de cellen gevoelig worden voor ultraviolet (UV) licht. Hierna volgt UV bestraling om de T-cellen te doden. Daarmee neemt hun activiteit tegen de gastheercellen direct af. In tegenstelling tot andere behandelingen kent ECP weinig ernstige bijwerkingen en lijkt dus een veilige behandeling. Dit is een belangrijk voordeel vanwege de slechte gezondheid van de patiëntengroep.

Stand van de wetenschap en praktijk

aGVHZ
Uit niet-vergelijkende studies blijkt een klinisch relevante respons op behandeling met ECP. De respons lijkt het grootst in patiënten met GVHZ van de huid. Voor lever en darm zijn ook respons percentages gerapporteerd, echter met minder consistente resultaten. De beste respons met ECP lijkt te worden bereikt in patiënten met graad I-III aGVHZ. Er lijkt sprake te zijn van een afname van het gebruik van immuunsuppressiva in met ECP behandelde patiënten. De overleving in patiënten bij wie ECP aanslaat is beduidend hoger ten opzichte van non-responders.

cGVHZ

Er is één studie van B niveau beschikbaar waarin conservatieve behandeling wordt vergeleken met conservatieve behandeling plus ECP. De waarde van deze studie is beperkt vanwege onder andere de korte looptijd van de studie. Patiënten inclusie verliep moeizaam en na 12 weken wilden 29 van 41 patiënten in de controle groep alsnog overstappen op ECP.

De data van niet-vergelijkende studies laten een klinisch relevant effect zien van ECP. De beste respons is geobserveerd in patiënten met GVHZ van de huid. Naast de huid zijn verbeteringen voor de lever, long en mucosa gerapporteerd. Verder is vermindering van het gebruik van immuunsuppressiva frequent gerapporteerd en is de overleving in patiënten bij wie ECP aanslaat beduidend hoger ten opzichte van non-responders.

Het CVZ meent dat er plausibele redenen zijn voor het feit dat er alleen studies van beperkte bewijskracht beschikbaar zijn: het is een zeldzame, levensbedreigende aandoening en er is geen standaardbehandeling beschikbaar.

Het beschikbare bewijs (met beperkte bewijskracht) toont een klinisch relevant effect. Daarom concludeert het CVZ dat behandeling met ECP bij patiënten met steroïd refractaire GVHZ na allogene stamceltransplantatie zorg is conform stand van de wetenschap en praktijk. Behandeling met ECP behoort daarmee bij steroïd refractaire GVHZ patiënten tot de te verzekeren prestaties.

<i>Noodzakelijkheid</i>	Het is evident dat het patiëntenpopulaties met een hoge ziektelast betreft met een grote zorgbehoefte.
<i>Kosten-effectiviteit</i>	Het CVZ concludeert dat op basis van de huidige beschikbare gegevens geen uitspraak kan worden gedaan over de kosten-effectiviteit van ECP bij de behandeling van steroïd refractaire GVHZ.
<i>Uitvoerbaarheid</i>	Het CVZ adviseert de uitvoering van deze behandeling omwille van kwaliteit en doelmatigheid van de zorgverlening te beperken tot een aantal gespecialiseerde centra in Nederland.
<i>Niet expliciet uitsluiten</i>	Op basis van de andere pakketprincipes ziet het CVZ geen reden om aan te bevelen dat de behandeling expliciet uitgesloten zou moeten worden van de te verzekeren prestaties.
<i>Budgetimpact</i>	Op basis van een jaarlijks te behandelen patiëntenaantal van 70-80 patiënten en gemiddelde behandelkosten van ECP van € 13.200 per patiënt schat het CVZ de meerkosten op macroniveau tussen € 924.000 en € 1.056.000. Het is niet duidelijk hoeveel besparingen er door bijvoorbeeld een reductie van het aantal ligdagen of eerdere terugkeer in het arbeidsproces zullen plaatsvinden.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van de behandeling van graft versus host ziekte (GVHZ) met extracorporele fotofereze (ECP) na een allogene stamceltransplantatie.

Rol CVZ bij innovatieve DBC

Het CVZ is in het kader van het onderhoud van de diagnose behandeling combinatie (DBC) systematiek verantwoordelijk voor het beantwoorden van de vraag of een innovatieve interventie, op te nemen in de DBC systematiek, behoort tot de te verzekeren prestaties in gevolg van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

1.b. Beoordelingsprocedures CVZ

Open omschrijving

De te verzekeren prestatie geneeskundige zorg zoals onder andere medisch-specialisten die plegen te bieden (artikel 2.4, Besluit zorgverzekering) is open omschreven. Dit betekent dat een nieuwe zorgvorm in principe behoort tot de te verzekeren prestaties als deze zorg is:

- zoals medisch specialisten die plegen te bieden;
- conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Werkwijze beoordeling

Het CVZ toetst deze criteria (hoofdstuk 3: duidelijk pakket). Indien de zorg hier niet aan voldoet, behoort het niet tot de te verzekeren prestaties en eindigt de beoordeling. Indien dit wel zo is, beoordeelt het CVZ voor *innovatieve* zorg ook de overige pakketprincipes: noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid (hoofdstuk 4: passend pakket). Afhankelijk van de uitkomst van de beoordeling van één of meerdere overige principes kan het CVZ de minister adviseren een zorgvorm alsnog uit te sluiten of te beperken.

Inventarisatie

De beoordeling van zorgvormen bestaat uit twee fases: een inventarisatiefase en een waarderingsfase.

Tijdens de inventarisatie verzamelt het CVZ zoveel als mogelijk objectieve, kwantitatieve gegevens rond de principes. Op basis hiervan stelt het CVZ vast of er nog aanvullend onderzoek nodig is naar de juistheid en volledigheid van de gegevens. Na deze inventarisatie vindt een inhoudelijke veldraadpleging plaats.

Inhoudelijke raadpleging veld

Waardering

Tijdens de waarderingsfase beziet en weegt het CVZ de gegevens in onderlinge samenhang, om te komen tot een oordeel of de zorg een plaats verdient binnen de sociale ziektekostenverzekering. Hierbij worden de inhoudelijke reacties van experts uit het veld meegenomen.

Bestuurlijke raadpleging veld

Na de waarderingsfase verstuurt het CVZ het conceptrapport voor bestuurlijke afstemming naar de relevante koepels. Vervolgens verwerkt het CVZ deze reactie in de eindrapportage

en formuleert een eindconclusie.

Na het opstellen van dit rapport vindt afstemming van de beoordeling met de NZa plaats. Vervolgens gaat de beoordeling naar de Raad van Bestuur van het CVZ ter vaststelling waarna het verzonden wordt aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

1.c. Leeswijzer

Leeswijzer

Dit rapport is een beoordeling van de behandeling van GVHZ met ECP na een allogene stamceltransplantatie. Achtergrond informatie over de relevante wet-en regelgeving, de behandelingmethode en de indicatiegebieden staat beschreven in hoofdstuk 2. Hoofdstuk 3 beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk van de interventie (duidelijk pakket). In hoofdstuk 4 gaat het CVZ in op de overige principes om te bepalen of sprake is van een passend pakket. Hoofdstuk 5 beschrijft de waarderingsfase en de reacties van de relevante veldpartijen. In hoofdstuk 6 formuleert het CVZ zijn eindconclusie.

2. Achtergrond

2.a. Relevante wet- en regelgeving

Te verzekeren risico's en prestaties

Artikel 10, onder a, Zvw bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering.

Artikel 11, derde lid, Zvw, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering (Bzv).

Geneeskundige zorg

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden (zie artikel 2.4, lid 1, Bzv).

Stand van de wetenschap en praktijk

Voor alle zorgvormen die als te verzekeren prestatie in de wet zijn genoemd geldt het gestelde in artikel 2.1, lid 2, Besluit Zorgverzekering (Bzv). Daarin is bepaald dat de inhoud en omvang van de zorgvormen mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en de praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten^a.

Redelijkerwijs aangewezen

Verder bepaalt artikel 2.1, derde lid, Bzv dat een verzekerde slechts recht heeft op een vorm van zorg of een dienst voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen. Dit betekent dat gekeken moet worden naar de individuele omstandigheden. Heeft de verzekerde in het concrete geval een indicatie op grond waarvan hij redelijkerwijs op de gevraagde zorg is aangewezen? Daarbij kunnen de kosten van de gevraagde behandeling worden afgewogen tegen de waarde van de specifieke behandeling voor de verzekerde in vergelijking met andere behandelingen.

2.a.1. Beoordelingskader stand van de wetenschap en praktijk

Evidence based medicine

Om vast te stellen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk volgt het CVZ de principes van evidence based medicine (EBM). Bepalend voor deze keuze is dat EBM de beide elementen die in het criterium zijn opgenomen, wetenschap én praktijk, die samen één geïntegreerde wettelijke maatstaf vormen, combineert. Naast internationale literatuur wordt er dus ook rekening gehouden

^a "Hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg " geldt alleen voor ziekenvervoer en enkele hulpmiddelen.

met de gepubliceerde expert-opinie.

Wegen van beschikbare evidence

De EBM-methode richt zich op "het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal". Evidence-based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence"), waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt. De gradering van de evidence is weergegeven in Bijlage 1.

Level of evidence

Een zo hoog mogelijke bewijskracht of beargumenteerd afwijken

Het CVZ volgt bij zijn beoordeling de stappen die de EBM-methode kent. Belangrijke stappen zijn het gestructureerd zoeken naar, en het beoordelen en classificeren van medisch-wetenschappelijke literatuur. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positief standpunt over de effectiviteit van een interventie medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn. Van dit vereiste kan beargumenteerd worden afgeweken (CVZ 2007, rapport no. 254)¹.

Indicatie

2.b. Medische achtergrond

Patiënten met een hemato-oncologische aandoening worden vaak (poli)klinisch intensief behandeld met chemotherapie eventueel in combinatie met radiotherapie. Een onderdeel van deze behandeling kan een allogene^b stamceltransplantatie^c zijn. Hierbij worden donor(stam)cellen in de bloedbaan van de patiënt gebracht. Hierna kunnen de donorcellen, en dan voornamelijk de T-lymfocyten^d in de donorcellen, het lichaam van de patiënt als niet-eigen herkennen en als gevolg daarvan de organen van de patiënt afstoten. Dit noemt men de graft versus host ziekte (GVHZ) ofwel een transplantaat tegen gastheer ziekte². GVHZ kan ernstige symptomen veroorzaken, maar een milde vorm levert ook een belangrijke bijdrage aan het curatieve effect van de kanker behandeling en het voorkomen van een recidief van de ziekte doordat T-lymfocyten van de donor maligne cellen opruimen³.

^b Van een ander individu afkomstig (donor):

- Een donor kan verwant zijn; broer of zus.

- Een donor kan onverwant zijn, via de donorbank; matched unrelated donor (MUD) of volunteer unrelated donor (VUD).

^c Het transplanteren van stamcellen, die afkomstig kunnen zijn uit beenmerg; beenmergtransplantatie (BMT), perifere bloed; perifere stamceltransplantatie (PSCT) of uit navelstrengbloed van het ene individu naar het andere individu.

^d T-lymfocyten zijn witte bloedlichaampjes die fungeren als afweercellen. T-lymfocyten bewaken en coördineren de afweer tegen ziektekiemen.

Acute vs. chronische GVHZ

De acute GVHZ (aGVHZ) treedt op in de eerste drie maanden, meestal tussen dag 10 en 50 na de transplantatie. Treden de verschijnselen op na 100 dagen dan spreekt men van een chronische GVHZ (cGVHZ)².
De belangrijkste orgaanlokalisaties bij aGVHZ zijn de huid, het maagdarmkanaal en de lever. Maar ook ogen, longen en mucosa zijn voorkomende orgaanlokalisaties. cGVHZ kan bijna ieder orgaan van het lichaam aantasten, maar meest voorkomend zijn de huid, lever, mond en ogen³.

Diagnose

De diagnose wordt gesteld door middel van pathologisch onderzoek van bipten, maar is vaak op basis van het klinisch beeld aannemelijk te maken. aGVHZ wordt geclassificeerd in vier stadia, waarvan stadium I wordt gekarakteriseerd als mild, II als matig, III als ernstig en IV als levensbedreigend⁴. Chronische GVHZ wordt onderverdeeld in gelimiteerd (alleen lokale huid betrokkenheid en/of lever aangedaan) en extensieve GVHZ⁵.

Beloop

Een milde vorm van GVHZ is gunstig, dit geldt vooral voor cGVHZ. Hierdoor kunnen de eventueel nog aanwezige tumor cellen vernietigd worden². Minder dan de helft van de patiënten met cGVHZ heeft een gelimiteerde vorm en daarmee een goede prognose. Van de groep die de extensieve vorm heeft, reageert tot 60% op de standaardbehandeling. Hiervan wordt uiteindelijk een groot deel klachtenvrij en kan dan de behandeling met immuunsuppressiva staken. De overige groep heeft langdurige behandeling nodig en heeft een grote kans te overlijden aan opportunistische infecties^e of aan de complicaties van cGVHZ zelf³.
De meeste episodes van aGVHZ reageren op de therapie (voornamelijk steroïden). Indien de aGVHZ echter resistent blijkt te zijn tegen hoge doseringen steroïden, dan is de prognose slecht. De meeste patiënten overlijden dan aan de gevolgen van (opportunistische) infecties.
Buiten recidief van de ziekte om, is GVHZ de belangrijkste oorzaak van transplantatie gerelateerde morbiditeit en mortaliteit⁶.

Incidentie

Ondanks profylaxe met immuunsuppressiva, treedt klinisch relevante aGVHZ op in 9-50% van de patiënten behandeld met allogene stamceltransplantatie van een genotypisch HLA^f-identieke donor⁷.
cGVHZ ontwikkelt zich in 38%-77% van de patiënten behandeld met allogene stamceltransplantatie³.

Klachten

Meestal is GVHZ het eerst te zien aan de huid, als een fijn-vlekkige roodheid, soms gepaard gaand met jeuk, een

^e Een opportunistische infectie is een infectie die kan optreden bij mensen met een verminderde afweer. Doordat het immuunsysteem niet correct functioneert, is het mogelijk dat zelfs weinig agressieve ziekteverwekkers een kans krijgen iemand ziek te maken.

^f Humaan Leukocyten Antigeen.

branderig of pijnlijk gevoel. De roodheid treedt het meest op bij de romp, de handpalmen, voetzolen en oren. Bij een ernstige vorm gaat dit gepaard met blaarvorming of uitgebreide loslating van de huid. Een GVHZ van het maagdarmkanaal kan zich uiten in misselijkheid, braken, diarree en buikpijn. Een GVHZ van de lever leidt meestal tot geelzucht en soms tot pijn in de bovenbuik. Ernstige aGVHZ kan gepaard gaan met koorts en algehele malaise².

Preventie

Men probeert de kans op GVHZ te verminderen door een HLA-identieke donor bij de patiënt te zoeken en door de keuze van conditionering⁹. Daarnaast wordt de patiënt behandeld met immuunsuppressieve medicatie zoals ciclosporine A en mycofenolaat³.

Eerste keuze behandeling

Eerste keuze behandeling van patiënten met aGVHZ of cGVHZ bestaat voornamelijk uit steroïden. Milde cGVHZ wordt vaak niet behandeld, ernstige cGVHZ met bijvoorbeeld ciclosporine A en calcineurine remmers. aGVHZ wordt meestal behandeld met prednison.

Geen standaard-behandeling

Niet alle patiënten reageren blijvend op steroïden (steroid refractaire patiënten). Daarnaast zijn er ook patiënten die steroid resistent of afhankelijk zijn. Voor het leesgemak worden deze drie groepen in de rest van het document aangeduid als steroid refractaire patiënten. Er is geen standaardbehandeling voor deze patiënten. Bestaande opties voor patiënten met GVHZ zijn ondermeer anti-T-celtherapie, calcineurine remmers (o.a. cyclosporine A en tacrolimus) en monoclonale antilichamen (o.a. rituximab, etanercept en daclizumab), mycofenolaat-mofetil, antithymocyte globuline, thalidomide, rapamycine, en PUVA^h. Deze behandelingen zijn in fase II studies met een beperkt aantal patiënten getest, echter geen van deze behandelingen is duidelijk effectiever dan de andere behandelingen⁸. Het percentage patiënten dat reageert varieert tussen de 30% en 70%. Een groot nadeel van deze behandelingen is de sterke immuunsuppressieve werking die kan leiden tot levensbedreigende fungale infectie, bacteriële sepsis en virale reactivaties⁹. Een alternatieve behandeling is ECP.

Extracorporele fotofereze

Bij ECP worden de witte bloedlichamen door middel van lichttherapie (PUVA) buiten het lichaam geïnactiveerd, waarna ze weer worden teruggegeven aan de patiënt. Een uitvoerige beschrijving van de techniek is weergegeven in Bijlage 2. In tegenstelling tot de andere behandelingsmogelijkheden heeft deze behandeling alleen milde bijwerkingen (onder andere misselijkheid) en geen ernstige bijwerkingen zoals verhoogde kans op opportunistische infecties. Dit voordeel

⁹ De voorbehandeling voor de transplantatie.

^h PUVA is een combinatie van ultraviolet A licht en het geneesmiddel psoralen.

wordt behaald door de selectievere werking van ECP waarbij alleen T-lymfocyten worden gedood.

De gehele procedure duurt drie tot vier uur en wordt meestal op twee opeenvolgende dagen per twee of drie weken uitgevoerd. De duur van de behandeling is variabel en hangt af van de respons op therapie. In sommige gevallen dient ECP meer dan een jaar gecontinueerd te worden¹⁰.

Bij aGVHZ is de eerste reactie na twee tot drie wekelijkse behandelcycli waarneembaar, met maximale respons na zes tot acht cycli. Indien er geen snelle verbetering wordt gezien is de kans op succesvolle behandeling beperkt. Bij patiënten met cGVHZ duurt het langer voordat de eerste effecten optreden. Echter, indien er na drie tot vier maanden tweewekelijkse behandeling nog geen reactie is opgetreden is de kans op succesvolle behandeling beperkt¹⁰.

Toepassing van techniek

Wereldwijd wordt de techniek in meer dan 150 centra toegepast, het meeste bij cutaan T-cel lymfoom en cGVHZ¹⁰. Binnen Europa wordt ECP onder andere in Groot-Brittannië, Zweden, Frankrijk, Italië, Spanje, Oostenrijk en Duitsland toegepast.

De techniek is nu alleen beschikbaar in het VU medisch centrum in Amsterdam in het kader van een klinische studie. Naast Amsterdam, willen meerdere academische hematologie afdelingen in Nederland deze techniek in de toekomst tot hun beschikking hebben.

Beleidsregel innovatie

De behandeling valt op dit moment onder de beleidsregel innovatie. Op basis van deze beleidsregel kunnen zorgaanbieders en verzekeraars afspraken maken over het leveren van nieuwe zorgprestaties.

Aantal patiënten per jaar in Nederland

In 2006 is het aantal patiënten dat jaarlijks behandeld wordt in Nederland met allogene stamceltransplantaties op basis van flowcharts en expert opinie geschat op 320¹¹. Er wordt geschat dat hiervan ongeveer 70-80 patiënten in aanmerking komen voor ECP¹.

¹ Schatting op basis van expert opinie (VU medisch centrum Amsterdam, 2008)

3. Duidelijk Pakket

Samenvatting

ECP bij GVHZ patiënten kan worden aangemerkt als 'geneeskundige zorg' zoals medisch specialisten plegen te bieden, en is daarmee een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw, *indien* tevens voldaan is aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

GVHZ die niet reageert op immuunsuppressiva (steroid refractaire patiënten) is een levensbedreigende ziekte waar geen standaardbehandeling voor is. Gezien de interventie (ECP) zijn studies met level of evidence B wat betreft effectiviteit het hoogst haalbare. Tot dusver is slechts één kleine gerandomiseerde studie beschikbaar die maar beperkte waarde heeft en bevestigt dat het doorvoeren van een gerandomiseerde studie zeer moeilijk is. Het ontbreken van grote, goede, prospectief gerandomiseerde studies (van niveau B) kan onder andere worden verklaard door de complexiteit van het ziektebeeld en de zeldzaamheid van de aandoening. Het ligt niet in de lijn der verwachting dat er meer gerandomiseerde studies voor steroid refractaire patiënten zullen plaatsvinden.

aGVHZ

Uit niet-vergelijkende studies (level of evidence C) blijkt een klinisch relevante respons op behandeling met ECP. De respons lijkt het grootst in patiënten met GVHZ van de huid. Voor lever en darm zijn ook respons percentages gerapporteerd, echter met minder consistente resultaten. De beste respons met ECP lijkt te worden bereikt in patiënten met graad I-III aGVHZ. Er lijkt sprake te zijn van een afname van het gebruik van immuunsuppressiva in met ECP behandelde patiënten. De overleving in patiënten bij wie ECP aanslaat is beduidend hoger ten opzichte van non-responders.

cGVHZ

Er is één studie van B niveau beschikbaar. De waarde van deze studie is beperkt. De looptijd van deze studie was kort en het beoordelingsinstrument dat gebruikt is voor de primaire uitkomstmaten (TSS symptoom score) is nieuw (en niet gevalideerd). Patiënten inclusie verliep moeizaam en na 12 weken wilden 29 van 41 patiënten in de controle groep alsnog overstappen op ECP.

De data van niet-vergelijkende studies (level of evidence C) laten een klinisch relevant effect zien van ECP. Totale respons percentages variëren tussen 40% en 80%. De beste respons is geobserveerd in patiënten met GVHZ van de huid. Naast de huid zijn verbeteringen voor de lever, long en mucosa gerapporteerd. Verder is vermindering van het gebruik van immuunsuppressiva frequent gerapporteerd en is de overleving in patiënten bij wie ECP aanslaat beduidend hoger ten opzichte van non-responders.

In tegenstelling tot andere behandelingen kent ECP weinig ernstige bijwerkingen en lijkt dus een veilige behandeling. Dit is een belangrijk voordeel vanwege de slechte gezondheid van de patiëntengroep.

Stand van de wetenschap en praktijk

Het CVZ meent dat er plausibele redenen zijn voor het feit dat er alleen studies van beperkte bewijskracht beschikbaar zijn: het is een zeldzame, levensbedreigende aandoening en er is geen standaardbehandeling beschikbaar. Op basis van de bovenstaande gegevens acht het CVZ het aannemelijk dat behandeling met ECP effectief is in patiënten met steroid refractaire GVHZ na allogene

stamceltransplantatie. Behandeling met ECP is conform stand van de wetenschap en praktijk in patiënten met steroid refractaire GVHZ na allogene stamceltransplantatie.

Om de zorg te duiden moeten de volgende vragen worden beantwoord. Valt de zorg onder de noemer geneeskundige zorg? En, is de zorgvorm conform de stand van de wetenschap en praktijk?

3.a. Geneeskundige zorg

ECP bij GVHZ patiënten kan worden aangemerkt als zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Die zorg valt dus onder de noemer 'geneeskundige zorg'. De zorg is echter pas een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw, indien tevens voldaan is aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. In het navolgende gaat het CVZ na of hieraan is voldaan.

3.b. Stand van de wetenschap en de praktijk

Literatuursearch

In 2001 is een health technology assessment (HTA) rapport gepubliceerd door de Catalan Agency of Health Technology Assessment and Research¹². In dit rapport zijn relevante studies voor zowel acute als ook cGVHZ tot en met 2000 weergegeven. Deze studies zijn geïnccludeerd. Vervolgens heeft het CVZ in juni 2008 een aanvullende literatuursearch verricht met de zoektermen "photopheresis", "graft versus host" en "transplantation", vanaf 1 januari 2001. De exacte zoektermen en de relevante abstracts zijn in Bijlage 3 weergegeven. De search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie en citatieanalyse.

Selectie studies

Vanwege het grote aantal beschikbare niet-vergelijkende onderzoeken in patiënten met cGVHZ is een afkapwaarde van minimaal 10 patiënten aangehouden. Voor aGVHZ zijn veel minder studies beschikbaar en is deze afkapwaarde dan ook niet aangehouden.

Level of evidence

Aangezien dubbelblind opgezette studies niet haalbaar zijn met ECP zijn studies met level of evidence B wat betreft effectiviteit het hoogst haalbare.

Relevante uitkomstmaten

Gezien de aard van de behandeling worden de volgende directe uitkomstmaten relevant geacht:

- Verbetering van symptomen in specifieke organen;
- Percentage patiënten met respons^j;
- Mortaliteit;
- Overleving.

^j Respons is in dit geval meestal gedefinieerd als meer dan 50% verbetering van de klachten.

Daarnaast wordt de volgende indirecte uitkomstmaat relevant geacht:

- Vermindering van gebruik van immuunsuppressiva^k.

Resultaten search effectiviteit

De Spaanse HTA studie had tot en met 2000, vijf relevante studies geïdentificeerd. Hiervan zijn er vier geïncludeerd in dit rapport. De vijfde was een studie in cGVHZ met minder dan 10 patiënten. De aanvullende literatuursearch leverde 44 relevante abstracts op. Hiervan zijn 13 studies geïncludeerd. De geëxcludeerde abstracts zijn onder andere uitgesloten omdat het een niet-systematische review betrof, niet-relevante uitkomstmaten werden gemeten (vaak gerelateerd aan het werkingsmechanisme), het een andere behandeling of indicatie betrof of het patiënten aantal te laag was ($N < 10$ voor cGVHZ). Via de "related articles" functie en citatieanalyse zijn 4 relevante studies geïdentificeerd en geïncludeerd. Daarnaast is het CVZ in december 2008 op een gerandomiseerde studie geattendeerd die na de search datum is gepubliceerd. Deze studie is alsnog geïncludeerd. Er zijn 11 studies geïncludeerd met data van patiënten met aGVHZ en 20 studies met data van patiënten met cGVHZ.

Acute GVHZ

Van de geïncludeerde studies betreffende aGVHZ zijn twee studies meta-analyses (van respectievelijk 11 en vier niet-vergelijkende studies), zeven prospectief niet-vergelijkende studies en twee retrospectief niet-vergelijkende studies. In vijf van de 11 studies waren de patiënten kinderen.

Chronische GVHZ

Van de geïncludeerde studies met cGVHZ patiënten is één studie een gerandomiseerde vergelijkende studie (RCT), zijn twee studies meta-analyses (van respectievelijk vijf en 20 niet-vergelijkende studies), 10 prospectief niet-vergelijkende studies en zeven retrospectief niet-vergelijkende studies. In vijf van de 20 studies waren de patiënten kinderen.

Sommige studies die in één van de meta-analyses zijn geïncludeerd zijn ook individueel in de beoordeling meegenomen, aangezien de meta-analyses zich beperken tot een aantal uitkomstmaten.

Kwaliteit studies

In de studies is de diagnose vaak op basis van (verschillende) subjectieve schalen gesteld. Dit maakt de vergelijking van resultaten van studies lastig.

Maar één studie was gecontroleerd. De duur van deze studie is zeer beperkt en de gebruikte score is nieuw en niet gevalideerd.

De omvang van alle studies (aantal patiënten) is beperkt. Het verschil in behandelingsprotocol per studie kan ook een

^k Afbouwen van (een hoge dosis van) immuunsuppressieve geneesmiddelen (bv prednison) als een gevolg van een verbetering van de gezondheidsstatus van de patiënt verlaagt de kans op toekomstige infecties.

negatieve invloed hebben op de kwaliteit van het bewijs. De kwaliteit van de studies is matig en de level of evidence is B (RCT) of C (niet-vergelijkende studies).

3.b.1. Acute graft versus host ziekte

De kenmerken en resultaten van de studies zijn weergegeven in Bijlage 4 en 5.

In vergelijking met cGVHZ zijn er voor ECP in patiënten met aGVHZ minder studies met resultaten beschikbaar. De geïncludeerde patiënten waren meestal patiënten met aGVHZ, graad II-IV, en steroïd resistent en/of refractair.

De in de studies gemeten symptoom verbetering, totale respons (complete respons + partiële respons) en overleving zijn weergegeven in Tabel 1 voor kinderen en in Tabel 2 voor volwassenen.

Definitie van complete respons (CR) en partiële respons (PR) verschilt per studie, echter de meeste benaderen CR als het verdwijnen van alle klachten en PR als meer dan 50% verbetering van de klachten.

Tabel 1 Effectiviteit van ECP bij aGVHZ in kinderen

Studie, jaar	N	% patiënten met respons				Totale respons	Overleving
		Huid	Long	Lever	GI		
Meta-analyses							
Kanold, 2005 ¹³	41	T ¹ =80% (CR+PR)		T=59% (CR+PR)	T=64% (CR+PR)	T=73% CR ¹ =54% PR ¹ =20%	
Losse studies							
Berger, 2007 ¹⁴	15					T=62% (CR ^m +PR ⁿ)	
Kanold, 2007 ¹⁵	12	T=90% CR ⁿ = 80% PR ⁿ =10%	T=100% CR=100%	T=67% CR=56% PR=11%	CR=83%	T=83% CR=58% PR=25%	75% ^p
Messina, 2003 ¹⁶	33	T=82% CR ⁿ = 76% PR ⁿ = 6%		T=100% CR=60% PR=40%	T=75% CR=75% PR=0%	T=78% CR=54% PR= 24%	69% ^r in responders 12% in niet-reponders
Salvaneschi, 2003 ¹⁷	9					T=88% CR ^s =66% PR ⁿ =22%	

Afkortingen: CR=complete respons; GI= gastro-intestinaal; PR=partiële respons; T=totaal

¹ De totale respons is niet gedefinieerd aangezien het een gemiddelde is van verscheidene studies.

^m GVHZ graad 0-I na 3 maanden na stoppen ECP.

ⁿ Meer dan 50% verbetering van betrokken organen.

^o Verdwijnen van alle orgaan manifestaties.

^p Termijn niet bekend.

^q GVHZ graad 0-I na 6 maanden na stoppen ECP.

^r 5-jaars overleving.

^s Complete respons van huid, lever, darm, orale slijmvlies, gewrichten of oculaire manifestaties.

Tabel 2 Effectiviteit van ECP bij aGVHZ in volwassenen

Studie, jaar	N	% patiënten met respons				Totale respons	Overleving
		Huid	Long	Lever	GI		
Meta-analyses							
Dall'Amico, 2002 ¹⁸	76	T=83% CR=67% PR=17%		T=83% CR=38% PR=0%	T=58% CR=54% PR=4%		53% ^o
Losse studies							
Greinix, 2006 ¹⁹	59	CR ^t =82%		CR=61%	CR=61%		59% ^u in responders 11% in niet-reponders
Garban, 2005 ²⁰	12	T=80% (CR ^v +PR ^w)					
Greinix, 2000 ²¹	21	CR ^t = 60%		CR=67%	CR=0%		53%: 91% in responders 11% in niet-reponders
Greinix, 1998 ²²	6				T=100% CR ^x =67% PR ⁿ =33%		
Smith, 1998 ²³	6			T=0% ^y			

Afkortingen: CR=complete respons; GI= gastro-intestinaal; PR=partiële respons; T=totaal

In kinderen met aGVHZ zijn totale respons percentages tussen de 62-88% gerapporteerd. Voor volwassenen is de totale respons slechts in 1 studie gerapporteerd (100%, n=6). Een studie uit 2006 (n=59) rapporteerde wel de CR per graad: 86% in graad II GVHZ, 55% in graad III en 30% in graad IV¹⁹. De respons is het grootst in patiënten met GVHZ van de huid (totale respons in 80-90% bij kinderen en 80-83% bij volwassenen). Voor lever en darm zijn ook respons percentages gerapporteerd, echter met minder consistente resultaten. Daarnaast is de overleving in patiënten bij wie ECP aanslaat beduidend hoger ten opzichte van non-responders.

Vermindering van gebruik van immuunsuppressiva is een indirecte uitkomstmaat. Afbouwen van (een hoge dosis van) immuunsuppressieve geneesmiddelen (bv prednison) als een gevolg van een verbetering van de gezondheidsstatus van de patiënt verlaagt de kans op toekomstige infecties. Verscheidene studies laten een afname zien van het gebruik van immuunsuppressiva in met ECP behandelde patiënten¹⁵⁻¹⁸.

3.b.2. Chronische graft versus host ziekte

De kenmerken en resultaten van de studies zijn weergegeven in Bijlage 6 en 7.

^t Complete respons van huid, lever of darm manifestaties na 3 maanden.

^u 4-jaars overleving.

^v Verdwijnen van alle laesies of aanwezigheid van alleen gefixeerde of gepigmenteerde laesies.

^w Indien minstens 50% van de betrokken huid niet meer ontstoken is.

^x Complete respons van huid, lever, darm, orale slijmvlies, gewrichten of oculaire manifestaties.

^y Respons gedefinieerd als meer dan 50% verbetering van meetbare GVHZ parameters.

RCT

In juli 2008 zijn de gegevens van de eerste RCT gepubliceerd (Flowers et al. 2008)²⁴. De studie is gesponsord door een fabrikant van ECP apparatuur. In deze studie werd ECP plus standaard behandeling (n=48) vergeleken met alleen standaard behandeling (n=47) in patiënten met steroid resistent/afhankelijke/intolerante cGVHZ. De standaardbehandeling bestond uit onder andere behandeling met corticosteroiden, profylaxe van infecties en 'supportive care'. De primaire uitkomstmaat was de Total Skin Score (TSS). Dit is een nieuw beoordelingsinstrument dat nog niet gevalideerd is. Na 12 weken was er geen significant verschil in de reductie van de TSS tussen de twee groepen (ECP=14,5% vs controle=8,5%, p=0,48) en het percentage patiënten met een \geq 50% reductie van de dagelijkse dosis corticosteroiden (25% vs. 13%, p=0,13). Wel was er een significant verschil ten gunste van ECP van de verbetering van huid klachten op basis van beoordeling door niet-geblindeerde onderzoekers (40% vs. 10%, p < 0,001) en het percentage patiënten met een doseringsreductie van steroiden van \geq 50% en een TSS reductie \geq 25% (8,3% vs. 0%, p=0,04). Als laatste was er nog een significant verschil in de verbetering van de door de patiënt gerapporteerde symptomen (19% vs 2,5% (p=0,01). Doordat geen 24 weken gegevens beschikbaar zijn van de controle groep is vergelijking tussen de ECP en de controle groep na 12 weken niet mogelijk. Twaalf weken was de maximale duur dat de behandelaars het verantwoord achten om de controle arm te onthouden van ECP. 29 van de 41 patiënten in de controle groep kozen na week 12 voor behandeling met ECP. Data na 24 weken van de ECP groep laten een verdubbeling zien van verschillende uitkomstmaten ten opzichte van 12 weken: de reductie van de TSS, het percentage patiënten met \geq 50% reductie van de dagelijkse dosis corticosteroiden en het percentage patiënten met een doseringsreductie van steroiden van \geq 50% en een TSS reductie \geq 25%.

Niet-vergelijkende studies

De resultaten van de niet-vergelijkende studies wat betreft symptoomverbetering, totale respons en overleving zijn weergegeven in Tabel 3 voor kinderen en in Tabel 4 voor volwassenen. De geïncludeerde patiënten waren meestal (extensieve) cGVHZ patiënten, steroid resistent en/of refractair.

Net als bij de studies met aGVHZ verschilt de definitie van CR en PR per studie. De meeste studies benaderen CR als het verdwijnen van alle klachten en PR als meer dan 50% verbetering van de klachten.

Tabel 3 Effectiviteit van ECP bij chronische GVHZ in kinderen

Studie	N	% patiënten met respons					Totale respons	Overleving
		Huid	Mucosa	Long	Lever	GI		
Meta-analyses								
Kanold, 2005 ¹³	63	T=60%		T=47%	T=73%	T=59%	T=63% CR=32% PR=32%	
Losse studies								
Berger, 2007 ¹⁴	10						T=40% (CR ^z +PR ⁿ)	
Kanold, 2007 ¹⁵	15	T=50% CR ^z =17% PR ⁿ =33%	T=88% CR=0% PR=88%	T=0%	T=81% CR=36% PR=45%	T=84% CR=67% PR=17%	T=73% CR=27% PR=47%	67% ^p
Messina, 2003 ¹⁶	44			T=44% CR ^z =30% PR ⁿ =14%	T=60% CR=40% PR=20%	T=47% CR=33% PR=14%	T=73% CR=44% PR=29%	96% ^r in responders 58% in non-responders
Salvaneschi, 2003 ¹⁷	14						T=65% CR ^z =29% PR ^{aa} =36%	

Afkortingen: CR=complete respons; GI= gastro-intestinaal; PR= partiële respons; T=totaal

Tabel 4 Effectiviteit van ECP bij chronische GVHZ in volwassenen

Studie	N	% patiënten met respons					Totale respons	Overleving
		Huid	Mucosa	Long	Lever	GI		
Meta-analyses								
Dall'Amico, 2002 ¹⁸	204	T ^r =76% CR=38% PR=38%	T=63% CR=36% PR=25%	T=39%	T=48%			Overleving: 79% ^p
Losse studies								
Perseghin, 2007 ²⁵	25	Verbetering ^{bb} in 88%	Ver- betering in 78%		Verbetering in 67%	Verbete- ring in 100%	T=80% CR ^s = 44% PR ⁿ = 36%	
Bisaccia, 2006 ²⁶	14	T=50% CR ^{cc} =21% PR ^{dd} =29%						77% ^{ee}
Couriel, 2006 ²⁷	71	T=59% (CR ^{ff} +PR ^{gg})	T=77%	T=54%	T=71%		T=61% CR=33% PR=67%	1 jaar:53% 5 jaar:19%
Foss, 2005 ²⁸	25	Verbetering ^{hh} in 80%	Ver- betering ^{bb} in 46%	Ver- betering ^{bb} in 50%	Verbetering ⁱⁱ in 0%	Ver- betering ^{jj} in 66%	T=64% ^{kk}	
Garban, 2005 ²⁹	15	CR ^{ll} =80%						

^z Compleet verdwijnen van huid, lever, GI, long, oog, mond en gewricht manifestaties.

^{aa} Verbetering van meer dan 50% in de betrokken organen.

^{bb} Niet verder gedefinieerd.

^{cc} 100% verbetering van de huid-score.

^{dd} 50-99% verbetering van de huid-score.

^{ee} 5 jaars post-transplantatie.

^{ff} Complete respons is gedefinieerd als gehele verbetering van alle manifestaties van GVHZ.

^{gg} Verbetering van meer dan 50% van de klinische manifestaties zonder complete repons.

^{hh} Minstens 50% verbetering van de plekken met uitslag.

ⁱⁱ Verbetering van minstens 50% van de bilirubine waarde.

^{jj} Gebaseerd op de frequentie van de stoelgang.

^{kk} Respons in tenminste 1 plek.

Studie	N	% patiënten met respons					Totale respons	Overleving
		Huid	Mucosa	Long	Lever	GI		
Rubegni, 2005 ³⁰	32						78% (22% determinant ^{mm} , & 56% goed ⁿⁿ)	
Apisarntharax, 2003 ³¹	32						T=56% ^{oo} CR= 22% PR=34%	
Seaton, 2003 ³²	28	T=38% na 3 maanden T=48% na 6 maanden ^{pp} CR=5%				T=28% na 3 maanden		
French, 2002 ³³	12	T=67% CR ^{qq} =17% PR ^{rr} =50%	T=100% CR=0%			T=100% CR=50%		
Alcindor, 2001 ³⁴	10						T=70% CR ^{ss} =0% PR ^{tt} =70%	
Child, 1999 ³⁵	11	T=100% ^{uu} CR=0% PR=100%	T=25%	T=40%		T=16%		
Smith, 1998 ²³	18	T=60% ^{vv}				33%		39% ^u
Greinix, 1998 ²²	15	T=100% CR ^s = 80% PR ^l = 20%	T=100% CR=100% PR=0%			T=90% CR=70% PR=20%		98% ^{www}

Afkortingen: CR=complete respons; GI= gastro-intestinaal; PR= partiële respons; T=totaal

In kinderen met cGVHZ zijn totale respons percentages tussen de 40-73% gerapporteerd. In volwassenen met cGVHZ zijn totale respons percentages tussen 56-80% gerapporteerd. Ook bij cGVHZ is de beste respons geobserveerd in patiënten met GVHZ van de huid. Een meta-analyse berekende gemiddeld een respons van 76% in volwassenen. Voor kinderen zijn percentages van 50% en 60% gerapporteerd. Voor volwassenen zijn in een meta-analyse verder gemiddelde respons percentages van 48%, 39% en 63% gerapporteerd in de lever, long en mucosa. Ook in kinderen zijn verbeteringen

^l Complete respons is gedefinieerd als gehele verbetering van alle manifestaties van GVHZ en stoppen met alle immunosuppressieve geneesmiddelen.

^{mm} Complete respons in alle betrokken organen en meer dan 50% reductie van immunosuppressieve medicatie.

ⁿⁿ Alles tussen determinant en niet-effectief. Niet-effectief is gedefinieerd als progressie in een orgaan of noodzaak tot meer immunosuppressie of geen complete response in een van de organen, plus minder dan 50% reductie van immunosuppressie.

^{oo} Complete respons is gedefinieerd als het weg zijn van plekken op de huid met of zonder klinische inactieve huidlaesie; partiële respons is gedefinieerd als reductie van huiduitslag en/of betrokkenheid van de huid op tenminste 50% van het lichaamsoppervlak.

^{pp} Klinische respons gedefinieerd als minstens 25% verandering van score en stabiele of gereduceerde dosering van immunosuppressiva.

^{qq} Compleet verdwijnen huid, gewrichts, orale slijmvlies en lever manifestaties.

^{rr} Verbetering van meer dan 50% van de huid, gewrichts, orale slijmvlies en lever manifestaties.

^{ss} Compleet verdwijnen van alle manifestaties.

^{tt} Verbetering van meer dan 50% van de manifestaties.

^{uu} Gemeten aan de hand van een schaal die door auteurs was ontwikkeld.

^{vv} Respons gedefinieerd als meer dan 50% verbetering van meetbare GVHZ parameters.

^{www} Overleving na 15 maanden.

gerapporteerd in patiënten met cGVHZ in deze organen. De overleving in kinderen bij wie ECP aanslaat is beduidend hoger ten opzichte van non-responders. Voor volwassenen zijn deze gegevens (responders vs non-responders) niet gepubliceerd.

Er is in negen studies met volwassenen en voor kinderen in één studie, vermindering van het gebruik van immuunsuppressiva gerapporteerd^{13,25-28,31-35}.

3.b.3. Complicaties

In tegenstelling tot andere behandelingen waaronder diverse monoclonale antilichamen, leidt ECP niet tot een verhoogde infectiekans. De incidentie van complicaties of gerapporteerde bijwerkingen is <0,003% na wereldwijd meer dan 500.000 ECP behandelingen sinds 1987 in cutaan T-cel-lymfoom en GVHZ patiënten¹⁰. Alle studies rapporteren voornamelijk alleen milde bijwerkingen van de behandeling. Dit betreft misselijkheid, verhoogde temperatuur en hoofdpijn. Op basis van de beschikbare data lijkt behandeling met ECP veilig.

In de RCT (cGVHZ) was er geen significant verschil in ernstige complicaties tussen de twee behandelgroepen (onder andere infecties en bacteriële sepsis)²⁴. De ernstige complicaties waren volgens behandelaars niet gerelateerd aan ECP behandeling. De mortaliteit was 2% in de ECP groep en 6% in de controle groep. De mortaliteits percentages in de niet-vergelijkende studies variëren sterk, tussen de 20% en 100% bij aGVHZ en tussen de 7% en 61% bij cGVHZ^{13-17,20-23,25,27,29,31,32}. Ook hier werd weergegeven dat deze mortaliteit niet is gerelateerd aan de behandeling met ECP maar aan de klinische toestand van de patiënten.

Na behandeling met ECP rapporteert Couriel (2006) een significant lagere mortaliteit in responders in vergelijking met non-responders²⁷.

3.b.4. Standpunten en richtlijnen

Standpunten van kenniscentra

Er zijn zes standpunten van kenniscentra betreffende ECP bij GVHZ gevonden. Deze zijn weergegeven in Bijlage 8 en worden hieronder kort beschreven.

Amerikaanse verzekeraars

Meerdere Amerikaanse verzekeraars hebben een standpunt uitgebracht over de vergoeding van ECP bij GVHZ. AETNA (2008), CIGNA (2008), Medicaid & Medicare^{xx} (2008) en de Regence Group (2007) hebben het standpunt uitgebracht dat ECP medisch noodzakelijk wordt geacht in patiënten met cGVHZ die refractair zijn bij conventionele medicamenteuze behandeling³⁶⁻³⁹. De Regence Group heeft verder expliciet

^{xx} Dit is niet een verzekeraar maar zijn hulpverleningsprogramma's in de Verenigde Staten verantwoordelijk voor gezondheidsverzekeringen voor individuen en families met een laag inkomen en vermogen en ouderen.

gedefinieerd dat ECP experimenteel is voor de behandeling van aGVHZ of nog onbehandelde/niet-refractaire cGVHZ³⁹.

OHTAC

De HTA commissie van Ontario heeft in 2008 een HTA gepubliceerd⁴⁰. De aanbevelingen luiden: ECP zou onder voorwaarden moeten worden vergoed voor patiënten met refractair chronisch GVHZ in het kader van een 2 jaar durende evaluatie met gedefinieerde inclusie criteria. Uiteindelijke vergoedingsaanbevelingen zullen op basis van deze evaluatie worden gedaan.

CAHTA

De Catalaanse “Agency of Health technology Assessment and Research” publiceerde in 2001 een inmiddels gedateerde HTA waarin de organisatie de hoge kosten en gebrek aan kennis van het effect van de behandeling definieert als de grootste beperking. De behandeling was relatief veilig maar werd als experimenteel bestempeld¹².

Richtlijnen

Er zijn 3 richtlijnen betreffende de behandeling van GVHZ gevonden. Deze zijn weergegeven in Bijlage 9 en worden hieronder kort besproken.

**Britisch
Photodermatology
Group en UK Skin
Lymphoma Group**

De Britisch Photodermatology Group en de UK Skin Lymphoma Group hebben in 2005 een richtlijn uitgebracht “Evidence based practice of photopheresis 1987-2001”⁴¹. Er is redelijk bewijs voor het gebruik van ECP in patiënten met steroid refractair GVHZ, echter gerandomiseerde studies zijn noodzakelijk.

**Stem Cell
Transplantation
Working Party of
HOVON**

De stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) heeft in 2006 een consensus statement uitgebracht: “Consensus statement of the Stem Cell Transplantation Working Party of HOVON: treatment of steroid-refractory GVHZ”⁴². Vanwege de gunstige effectiviteit en het ontbreken van significante bijwerkingen acht de working party ECP een belangrijke behandeling van patiënten met sterioïde refractaire GVHZ.

**Photopheresis
Expert Group**

De Photopheresis Expert Group heeft in 2008 eveneens een consensus statement uitgebracht: “U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease”¹⁰. Immunosuppressieve behandeling van GVHZ met prednison en cyclosporine blijft de standaard eerste keuze behandeling. Vanwege het beperkte bewijs voor ECP als eerste keuze behandeling als ook de hoge kosten wordt ECP aanbevolen als tweede-en derde keuze behandeling. Aangezien er betere resultaten zijn geobserveerd indien de behandeling vroegtijds in het verloop van cGVHZ wordt ingezet, adviseert de groep vroegtijdige behandeling in patiënten met sterioïde refractair cGVHZ. De beste reacties zijn geobserveerd in patiënten met cutane, conjunctivale, orale en

levermanifestaties van cGVHZ. Data van respons in patiënten met andere manifestaties (zoals long en neuromusculair) zijn minder consequent. Daarom wordt bij afwezigheid van cutane, conjunctivale, orale en levermanifestaties de behandeling niet aanbevolen.

3.b.5. Lopende klinische studies

Er is een gebrek aan data van gerandomiseerde studies. De huidig lopende studies zijn weergegeven in Bijlage 10. Er loopt één gerandomiseerde phase II studie met relevante uitkomstmaten. De NCT00609609 (n=80) met patiënten met aGVHZ verwacht primaire uitkomstmaten in 2010 te hebben verzameld. In deze studie wordt ECP in combinatie met prednison vergeleken met behandeling met alleen prednison. Het betreft eerste keuze behandeling (dus niet perse steroid refractaire patiënten).

3.b.6. Conclusie

Op één studie na, waren alle geïncludeerde studies ongecontroleerd waardoor er een verhoogde kans is op systematische fouten en verstoringe variabelen. De enige vergelijkende studie was kort van duur. De kleine patiënten aantallen, de verschillende behandel schema's en de verscheidenheid in definiëring van uitkomstmaten komen de kwaliteit en consistentie van de studies niet ten goede. De kwaliteit van de studies is dan ook matig en de level of evidence is B en C. Het ontbreken van grote, goede, prospectieve (gerandomiseerde) studies kan onder andere worden verklaard door de complexiteit van het ziektebeeld en de zeldzaamheid van de aandoening. Dit is bevestigd in de enige uitgevoerde RCT. Patiënten inclusie verliep moeizaam en na 12 weken wilden 29 van de 41 patiënten in de controle groep alsnog overstappen op ECP. Het ligt niet in de lijn der verwachting dat er meer gerandomiseerde studies zullen plaatsvinden. De complexiteit en zeldzaamheid van de aandoening zijn volgens het CVZ plausibele redenen dat er alleen studies van beperkte bewijskracht beschikbaar zijn en baseert zijn conclusie daarom op deze studies. Verder concludeert het CVZ het volgende:

- GVHZ die niet reageert op immuunsuppressiva is een levensbedreigende ziekte;
- Er is geen standaardbehandeling voor steroid refractaire patiënten. Bestaande opties zijn onder andere anti-T-celtherapie, calcineurine remmers en monoclonale antilichamen. Geen van deze behandelingen is duidelijk effectiever dan de andere behandelingen en ze gaan door de sterke immuunsuppressieve werking gepaard met een verhoogde kans op infecties. Voor deze behandelingen is (ook) alleen bewijs van level of evidence C beschikbaar;
- Er zijn geen lopende gerandomiseerde studies met ECP in steroid refractaire GVHZ patiënten;

- Uit niet-vergelijkende studies blijkt voor aGVHZ een klinisch relevante respons op behandeling met ECP. De respons lijkt het grootst in patiënten met GVHZ van de huid. Voor lever en darm zijn ook respons percentages gerapporteerd, echter met minder consistente resultaten. De beste respons met ECP lijkt bereikt te worden in patiënten met graad I-III aGVHZ. Er is sprake van een afname van het gebruik van immuunsuppressiva in met ECP behandelde patiënten. De overleving in patiënten bij wie ECP aanslaat is beduidend hoger ten opzichte van non-responders.
- Er is één RCT gepubliceerd (cGVHZ). De waarde van deze studie is beperkt. De looptijd van deze studie was kort omdat de onderzoekers 12 weken de maximale duur vonden dat het verantwoord is om de controle arm te onthouden van ECP. Daarnaast is de gebruikte symptoom score voor de primaire uitkomstmaat (TSS) een nieuw beoordelingsinstrument dat nog niet gevalideerd is;
- De data van niet-vergelijkende studies laten een klinisch relevant effect zien van ECP bij cGVHZ. Totale respons percentages variëren tussen 40% en 80%. De beste respons is geobserveerd in patiënten met GVHZ van de huid. Naast de huid zijn verbeteringen voor de lever, long en mucosa gerapporteerd. Verder is vermindering van het gebruik van immuunsuppressiva frequent gerapporteerd en is de overleving in patiënten bij wie ECP aanslaat beduidend hoger ten opzichte van non-responders;
- De niet-vergelijkende studies tonen voor ECP een gemiddelde symptoom verbetering aan die indirect vergeleken minstens zo hoog is als van de andere behandelingsopties;
- Er is geen aanwijzing dat er een verschil is in de respons van kinderen ten opzichte van volwassenen;
- In tegenstelling tot andere behandelingen kent ECP weinig ernstige bijwerkingen en lijkt dus een veilige behandeling. Dit is een belangrijk voordeel vanwege de slechte gezondheid van de patiëntengroep.
- Op basis van de bovenstaande gegevens acht het CVZ het aannemelijk dat behandeling met ECP effectief is in patiënten met steroïd refractaire aGVHZ en cGVHZ na allogene stamceltransplantatie.

Stand van de wetenschap en praktijk

Het CVZ meent dat er plausibele redenen zijn voor het feit dat er alleen studies van beperkte bewijskracht beschikbaar zijn: het is een zeldzame, levensbedreigende aandoening en er is geen standaardbehandeling beschikbaar. Op basis van de bovenstaande gegevens acht het CVZ het aannemelijk dat behandeling met ECP effectief is in patiënten met steroïd refractaire GVHZ na allogene stamceltransplantatie. Behandeling met ECP is conform stand van de wetenschap en praktijk in patiënten met steroïd refractaire GVHZ na allogene

stamceltransplantatie.

4. Passend Pakket

Samenvatting

In dit hoofdstuk beoordeelt het CVZ of er op basis van de overige principes (noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) aanleiding is om de minister te adviseren deze behandeling uit te sluiten of de aanspraak te beperken.

Noodzakelijkheid

GVHZ is één van de belangrijkste oorzaken van transplantatie gerelateerde sterfte, door infecties maar ook door orgaanfalen als gevolg van GVHZ zelf. Daarnaast heeft de ziekte een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten. De ziektelast van GVHZ is aanzienlijk. Door de complexiteit van de aandoening in de diverse organen is de zorgbehoefte van deze groep patiënten zeer groot, zowel lichamelijk als psychisch. De gemiddelde kosten van ECP behandeling worden per patiënt op circa € 13.200 geschat. Het CVZ is van mening dat ECP bij patiënten met GVHZ een claim op de solidariteit rechtvaardigt.

Kosteneffectiviteit

Op dit moment zijn er nog geen gegevens beschikbaar wat betreft de kosteneffectiviteit van ECP bij GVHZ. Het CVZ concludeert dan ook dat op basis van de huidige beschikbare gegevens geen uitspraak kan worden gedaan over de kosteneffectiviteit van ECP bij de behandeling van GVHZ.

Uitvoerbaarheid

Op basis van een jaarlijks te behandelen patiëntenaantal van 70-80 patiënten en gemiddelde behandelkosten van ECP van € 13.200 per patiënt (inclusief apparatuur) schat het CVZ de meerkosten op macroniveau tussen € 924.000 en € 1.056.000. Het CVZ is van mening dat de uitvoering van deze behandeling omwille van kwaliteit en doelmatigheid van de zorgverlening beperkt zou moeten blijven tot een aantal gespecialiseerde centra in Nederland.

Nu de behandeling met ECP bij patiënten met GVHZ zorg conform stand van de wetenschap en praktijk is, beoordeelt het CVZ in dit hoofdstuk of er op basis van de overige principes (noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) aanleiding is om de minister te adviseren deze behandeling uit te sluiten of de aanspraak te beperken. Hieronder zijn de overige drie pakketprincipes beoordeeld.

4.a. Noodzakelijkheid

Rechtvaardigt de ziekte of benodigde zorg een claim op de solidariteit, gegeven de maatschappelijke context? Voor het beantwoorden van deze vraag bekijkt het CVZ de ziektelast en de zorgbehoefte in samenhang met de kosten van de interventie (op individueel niveau).

Ziektelast

Ziektelast is gedefinieerd als de relatieve hoeveelheid gezondheid die een persoon verliest gedurende zijn normaal verwachte levensduur als gevolg van een bepaalde aandoening wanneer hiervoor geen behandeling zou plaatsvinden. Ceteris

paribus betekent dit dat naarmate er meer gezondheid verloren gaat wanneer een bepaalde aandoening niet wordt behandeld, de ziektelast van die aandoening hoger is.

Er zijn weinig kwantificeerbare gegevens beschikbaar die de ziektelast van GVHZ weergeven. GVHZ is één van de belangrijkste oorzaken van transplantatie gerelateerde sterfte, door infecties maar ook door orgaanfalen als gevolg van GVHZ zelf⁴³. Daarnaast heeft de ziekte een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten⁴⁴. De patiënt met GVHZ moet omgaan met een levensbedreigende diagnose. Hij heeft een zware behandeling overleefd en krijgt dan te maken met een (chronische) verzwakkende, veelal invaliderende en ontsierende ziekte. Dit gaat gepaard met een significant verminderde kwaliteit van leven met een verminderde functionele status en een langdurige noodzaak tot immuunsuppressieve medicatie. Chronische GVHZ leidt vooral tot afgenomen gezondheids-status, seksuele inactiviteit en verlies van werk bij lange termijn overlevers³. Hoewel niet berekend, is het aannemelijk dat de ziektelast van GVHZ aanzienlijk is.

Zorgbehoefte

Zorg voor patiënten met GVHZ is hoogcomplex, omdat zowel de ziekte als zodanig als de noodzakelijke behandeling een immuunsuppressieve werking hebben. De weerstand van patiënten is dermate kwetsbaar, dat er continue dreiging is van infecties die levensbedreigend kunnen zijn. De zorgbehoefte van deze groep patiënten is dan ook zeer groot, zowel lichamelijk als psychisch.

Individuele kosten

De kostprijs per ECP behandeling wordt door het VU medisch centrum geschat op € 1.129,56 (inclusief apparatuur, bij 10 te behandelen patiënten per jaar per centrum). De gemiddelde kosten van ECP behandeling worden per patiënt op circa € 13,200 geschat. Dit bedrag is gebaseerd op een gemiddeld aantal van 11,7^w ECP behandelingen per patiënt (4-8 ECP behandelingen bij patiënten met aGVHZ en 8-22 ECP behandelingen bij patiënten met cGVHZ).

Conclusie

Het CVZ is van mening dat ECP bij patiënten met GVHZ een claim op de solidariteit rechtvaardigt.

4.b. Effectiviteit

De beoordeling van de effectiviteit maakt deel uit van de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk, zoals aan bod gekomen in hoofdstuk 3. Het CVZ acht de effectiviteit van ECP bij steroid refractaire GVHZ aangetoond.

^w Berekend door VU medisch centrum op basis van 4-8 ECP behandelingen bij patiënten met aGVHZ en 8-22 ECP behandelingen bij patiënten met cGVHZ.

4.c. Kosten-effectiviteit

Bij dit pakketprincipe gaat het om gegevens over de verhouding tussen kosten en baten. De vraag hierbij is: is de verhouding tussen de kosten en de baten in de breedste zin acceptabel? Eerst schetsen we kort de aspecten die het CVZ belangrijk vindt bij het genereren van kosten-effectiviteits gegevens voor de behandeling van ECP bij GVHZ patiënten, daarna de huidig beschikbare gegevens.

Nauwkeurige definiëring van de patiënten populatie is een vereiste om de kosten-effectiviteit in de relevante patiënten groep te bepalen. ECP behandeling is geïndiceerd voor patiënten met aGVHZ of cGVHZ die niet blijvend reageren op behandeling met steroïden (steroïd refractair).

In een kosten-effectiviteits analyse wordt de nieuwe behandeling vergeleken met de standaard behandeling. Op dit moment bestaat er nog geen standaardbehandeling voor patiënten met aGVHZ of cGVHZ die niet blijvend reageren op corticosteroïden. Bestaande opties voor patiënten met aGVHZ zijn onder andere antithymocyte globuline, tacrolimus en monoclonale antilichamen. Bestaande opties voor cGVHZ zijn thalidomide, tacrolimus, rapamycine, mycofenolaat-mofetil, rituximab en PUVA. Echter, geen van deze behandelingen is duidelijk effectiever dan de andere behandelingen en ze worden voor deze indicatie dan ook als experimenteel beschouwd. De meest voor de hand liggende vergelijking in een kosten-effectiviteitsanalyse is dan ook ECP in combinatie met conservatieve behandeling in vergelijking met alleen conservatieve behandeling. Conservatieve behandeling bestaat uit een combinatie van steroïden, profylaxe en 'supportive care'.

Voor het uitvoeren van een economische evaluatie kan gekozen worden uit een drietal analyse technieken: 1) een kosten-utiliteitsanalyse (KUA), 2) een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), of 3) kosten-minimalisatieanalyse (KMA)⁴⁵. Aangezien er een verschil in effectiviteit wordt verwacht zijn KUA en KEA geschikte analyse modellen om behandeling met ECP met conservatieve behandeling te vergelijken.

Literatuursearch

Om te achterhalen welke kosten-effectiviteits data beschikbaar zijn heeft het CVZ in juni 2008 een relatief brede literatuursearch verricht met de zoekterm "photopheresis" en zoektermen als "economics" en "costs". De exacte zoektermen en de resultaten staan in Bijlage 2 weergegeven. De search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, CRD Database en HEED.

Er zijn geen relevante studies gevonden. Ook de verscheidene HTA rapporten bevatten geen kosten-effectiviteits gegevens^{12,38,40}. Op dit moment zijn er nog geen gegevens beschikbaar wat betreft de kosten-effectiviteit van ECP bij GVHZ.

Conclusie Het CVZ concludeert dan ook dat op basis van de huidige beschikbare gegevens geen uitspraak kan worden gedaan over de kosten-effectiviteit van ECP bij de behandeling van GVHZ.

4.d. Uitvoerbaarheid

Bij dit pakketprincipe bekijkt het CVZ of een nieuwe zorgvorm in het pakket nu en in de toekomst haalbaar en houdbaar is. Elementen die bij dit principe een rol kunnen spelen zijn: financiële haalbaarheid op macroniveau, administratieve belasting en praktische uitvoerbaarheid.

Macroniveau Op basis van een jaarlijks te behandelen patiëntenaantal van 70-80 patiënten en een gemiddeld aantal behandelingen van 11,7^{vv} sessies per patiënt schat het CVZ de meerkosten op macroniveau tussen € 924.000 en € 1.056.000. Het is niet duidelijk hoeveel besparingen er door bijvoorbeeld een reductie van het aantal ligdagen of eerdere terugkeer in het arbeidsproces zullen plaatsvinden.

Beschikbare faciliteiten De techniek is nu alleen beschikbaar in het VU medisch centrum in Amsterdam in het kader van een klinische studie. Naast Amsterdam, willen meerdere academische hematologie afdelingen in Nederland deze techniek in de toekomst aanbieden.

Beperkt aantal centra Het CVZ adviseert de uitvoering van deze behandeling omwille van kwaliteit en doelmatigheid van de zorgverlening te beperken tot een aantal gespecialiseerde centra in Nederland.

4.e. Reacties inhoudelijke raadpleging

Voor inhoudelijke consultatie zijn experts op het gebied van hematologie benaderd. Voor het selecteren van geschikte experts heeft het CVZ de Nederlandse Vereniging voor Haematologie (NVvH) benaderd. Hun voorstel van te raadplegen deskundigen is opgevolgd. In totaal hebben drie inhoudelijk deskundigen, internist-hematologen van verschillende behandelcentra, het rapport bekeken. Hun commentaren zijn in het rapport verwerkt. Aanvullende nuanceringsen of opmerkingen worden hieronder weergegeven en indien relevant voorzien van een reactie van het CVZ.

- Eén van de inhoudelijk deskundigen gaf aan dat met name het ontbreken van significante bijwerkingen als een enorm voordeel wordt gezien ten opzichte van andere behandelingsmethoden vanwege de slechte gezondheid van de patiëntengroep. De behandeling is waardevol voor zowel steroïd refractaire aGVHZ en cGVHZ patiënten.

- Verder geeft de deskundige aan dat ondanks dat de bewijslast suboptimaal is er voor geen enkele andere behandeling van steroid refractaire aGVHZ en cGVHZ bewijslast van een hoger niveau beschikbaar is. *Het CVZ heeft de bovenstaande overwegingen betrokken in het advies.*
- Eén andere inhoudelijk deskundige benadrukt eveneens de waarde van de behandeling in steroid refractaire GVHZ. Hij benadrukt echter ook dat het niet als eerste keuze behandeling moet worden gegeven. Verder benadrukt hij de aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit van therapie-refractaire cGVHZ. Aangezien het vaak zeer zieke patiënten betreft zou deze voorziening bij voorkeur in meerdere ziekenhuizen geïntroduceerd moeten worden om de reistijd van de patiënten te beperken. *De te verzekeren indicatie is in het advies beperkt tot steroid refractaire GVHZ. Daarnaast adviseert het CVZ de uitvoering van deze behandeling omwille van kwaliteit en doelmatigheid van de zorgverlening te beperken tot een aantal gespecialiseerde centra in Nederland.*
- In de tabellen worden de verschillende studies aangehaald. Eén deskundige geeft aan dat het combineren van meta-analyses en originele studies in 1 tabel niet wenselijk is. Patiënten komen dan meerdere keren terug in dezelfde tabel. *Het CVZ onderkent dit, echter de reden van combineren is het feit dat in de meta-analyses voornamelijk de totale respons is weergegeven en in de losse studies de respons per orgaan. Het CVZ is van mening dat de gegevens elkaar aanvullen.*

5. Voorlopige conclusie CVZ

Stand van de wetenschap en praktijk	Het CVZ is van mening dat ECP behandeling bij steroïd refractaire GVHZ patiënten conform het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is.
Noodzakelijkheid	Het is evident dat het patiëntenpopulaties met een hoge ziektelast betreft met een grote zorgbehoefte.
Kosten-effectiviteit	Het CVZ concludeert dat op basis van de huidige beschikbare gegevens geen uitspraak kan worden gedaan over de kosten-effectiviteit van ECP bij de behandeling van steroïd refractaire GVHZ.
Uitvoerbaarheid	Het CVZ adviseert de uitvoering van deze behandeling omwille van kwaliteit en doelmatigheid van de zorgverlening te beperken tot een aantal gespecialiseerde centra in Nederland.
Niet expliciet uitsluiten	Het CVZ is van mening dat er voor steroïd refractaire GVHZ geen redenen zijn om de zorg expliciet uit te sluiten van de te verzekeren prestaties.

5.a. Risicoverevening

Zorgverzekeraars hebben een acceptatieplicht voor de Zvw. Om te voorkomen dat verzekeraars met veel verzekerden uit risicogroepen (ouderen en chronisch zieken) ten onder gaan in de concurrentiestrijd, bestaat er een systeem van risicoverevening. Daarbij berekent het CVZ hoeveel geld zorgverzekeraars uit het zorgverzekeringsfonds krijgen ter compensatie van de hogere kosten voor zijn risicovolle verzekerden. De minister van VWS stelt de verschillende 'gewichten' (normbedragen) vast voor de verschillende vereveningscriteria.

Verevenings-systematiek	<p>Om de financiële effecten in het kader van de risicoverevening te benoemen zijn de verschillende risicovereveningscriteria (zoals de kosten naar leeftijd en geslacht) van belang.</p> <p>Klinisch relevante aGVHZ treedt op in 9-50% van de patiënten behandeld met allogene stamceltransplantatie van een genotypisch HLA -identieke donor. cGVHZ ontwikkelt zich in 38%-77% van de patiënten behandeld met allogene stamceltransplantatie.</p>
DKG en FKG	Farmacie Kosten Groepen (FKG) en Diagnose Kosten Groepen (DKG) zijn van belang binnen de vereveningssysteem. Er bestaat een FKG voor kanker. De behandeling valt binnen dezelfde DKG als de conventionele behandeling van GVHZ. (maligne neoplasma lymfatisch en bloedvormend stelsel).

5.b. Reacties bestuurlijke veldraadpleging

Voor de bestuurlijke raadpleging is het rapport voorgelegd aan de Orde van Medisch Specialisten, Zorgverzekeraars Nederland, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra. Twee koepels hebben gereageerd.

Zorgverzekeraars Nederland

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) kan zich vinden in de conclusie van CVZ dat deze behandeling onder voorwaarden tot het verzekerde pakket behoort. Daarbij is overwogen dat het gaat om een zeer gering aantal patiënten dat in feite geen behandelalternatieven heeft.

De financiële effecten zijn beperkt en de risico's voor de individuele verzekeraars niet aanwezig, omdat verschillende risicovereveningscriteria van toepassing zijn.

De behandeling behoort dus zeker niet expliciet uitgesloten te worden. ZN geeft wel aan dat er voorwaarden dienen te zijn met betrekking tot de concentratie van de behandeling in gespecialiseerde centra.

In paragraaf 4.d. (uitvoerbaarheid) adviseert het CVZ de uitvoering van deze behandeling omwille van kwaliteit en doelmatigheid van de zorgverlening te beperken tot een aantal gespecialiseerde centra in Nederland. Het CVZ kan hierin slechts adviseren omdat het geen zeggenschap heeft over voorwaarden/spreiding ten aanzien van zorgaanbod. Zorgverzekeraars kunnen in hun contracteerbeleid invloed uitoefenen op zorgaanbod.

Orde van Medisch Specialisten

De Orde van Medisch specialisten stemt in met het CVZ advies dat de behandeling te verzekeren zorg is.

6. Eindoordeel CVZ

<i>Stand van de wetenschap en praktijk</i>	Het CVZ is van mening dat ECP behandeling bij steroïd refractaire GVHZ patiënten zorg conform het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is.
<i>Te verzekeren prestatie</i>	Behandeling met ECP bij steroïd refractaire GVHZ patiënten behoort daarmee tot de te verzekeren prestaties.
<i>Niet expliciet uitsluiten</i>	Op basis van de andere pakketprincipes ziet het CVZ geen reden om aan te bevelen dat de behandeling voor deze indicatie expliciet uitgesloten zou moeten worden van de te verzekeren prestaties.

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter Raad van Bestuur

dr. P.C. Hermans

Bijlage 1: Classificeren van literatuur

Studie worden ingedeeld naar de mate van bewijs volgens onderstaande classificatie (hier alleen weergegeven voor therapeutische interventies):

- A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;
- A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang;
- B: vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;
- C: niet-vergelijkend onderzoek;
- D: mening van deskundigen.

Ongeacht het niveau, moet de studie peer-reviewed gepubliceerd zijn.

Bijlage 2: Literatuursearch effectiviteit & kosten-effectiviteit

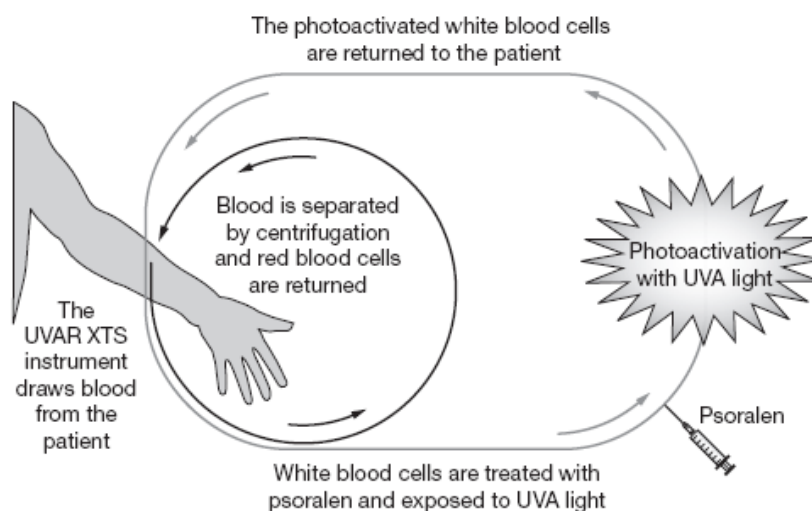
Effectiviteit	
<ul style="list-style-type: none"> • Searchdatum: 03-06-2008 • Limieten: vanaf 2001 	
Bron	Zoektermen
Medline (Pubmed)	<ul style="list-style-type: none"> • photopheresis OR ECP AND "graft versus host" OR GVH • photopheresis OR ECP AND "graft versus host" OR GVH AND transplantation OR transplant
Cochrane Trip-database	Photopheresis/phototherapy Photopheresis graft
Clinical evidence	Photopheresis
Up-to-date	Photopheresis
KCE	fotoferese
AETNA	Photopheresis
CIGNA	Photopheresis
Regence Group	Photopheresis
CMS	Photopheresis
Ontario Medical Advisory Secr.	Photopheresis
HTAI-Vortal	Photopheresis graft
HTA-database	Photopheresis
NICE	Photopheresis/phototherapy
IQWIG	photopherese
SIGN	Photopheresis
GBa	photopherese
Clinical trials-database	Photopheresis graft
Kosten-effectiviteit	
<ul style="list-style-type: none"> • Searchdatum: 03-06-2008 • Databases/websites: Medline (Pubmed), EMBASE, CRD Database • Zoektermen : <ul style="list-style-type: none"> • Pubmed: (Economics [Mesh] OR cost* OR financ* OR econom* OR expenditur* OR expense* OR utility OR cost-effectiveness OR cost-benefit OR cost-utility) AND photopheresis • EMBASE: photopheresis • CRD: photopheresis • HEED: photopheresis • Limieten: geen 	

Bijlage 3: Uitleg extracorporele fotofereze

ECP geschiedt met behulp van een fotoferezemachine die door middel van centrifugatie-techniek leukocyten (witte bloedcellen), waaronder veel T-cellen, uit het bloed isoleert. Het bloed wordt via een infuuslijn aangevoerd. Deze witte bloedcellen worden na isolatie in de machine eerst blootgesteld aan een psoraleen (methoxsalen). Psoraleen maakt de cellen gevoelig voor ultraviolet (UV) licht. Hierna volgt UV bestraling van deze cellen met als doel het veroorzaken van DNA schade waardoor de behandelde T-cellen massaal dood gaan. Daarmee neemt hun activiteit tegen de gastheercellen direct af. Tevens remt de grote hoeveelheid stervende T-cellen de uitrijping van zogenaamde antigeen presenterende cellen, die een centrale rol spelen in het op gang brengen van een immuunreactie. Een andere soort witte bloedcellen, monocyten, gaat niet dood door de behandeling, maar gaat allerlei eiwitten produceren die de immuunreactie krachtig kunnen remmen. Welk mechanisme hiervan het meest belangrijk is voor het klinische effect van ECP, is nog onbekend. Na de procedure worden de cellen teruggespoet in de bloedbaan van de patiënt.

De gehele procedure duurt drie tot vier uur en wordt meestal op twee opeenvolgende dagen per twee of drie weken uitgevoerd. Echter, versnelde behandeling is ook frequent gerapporteerd (twee tot vijf behandelingen per week in de eerste twee tot vier weken in voornamelijk patiënten met aGVHZ). De duur van de behandeling hangt af van de respons op therapie. In sommige gevallen dient ECP meer dan een jaar gecontinueerd te worden.

Schematische weergave van extracorporele fotofereze



Bron: Marshall, 2006.

Bijlage 4: Overzicht kenmerken en resultaten studies effectiviteit acute GVHZ – meta-analyses

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
Kanold, 2005	Meta-analyse van 4 niet vergelijkende studies	N=41 (kinderen); aGVHZ; FU: range 1-25 maanden.	Cobe of Uvamic systeem, 8-MOP; Niet bekend.	80% ^{zz}			59%	64%	73% (CR ^{zz} =54% [22/41], PR ^{zz} =20% [8/41])		Maximale respons na 10-15 ECP behandelingen (1-2 maanden behandeling); 12 patiënten overleden; Minimale bijwerkingen.	C
Dall'Amico, 2002	Meta-analyse van 11 niet vergelijkende studies	N=76; aGVHZ op eerste lijn behandeling; FU: range 1-24 maanden.	Systeem niet bekend, 8-MOP; Niet bekend.	83% (CR=67% PR=17%)			83% (CR=38% PR=0%)	58% (CR=5% PR=4%)		Overleving: 53%; Immuunsuppressiva gestopt in 28%, verlaging van dosis in 46%	Beste respons in patiënten met graad I-III aGVHZ.	C

Afkortingen: CR=complete respons; FU=follow-up; GI= gastro-intestinaal (maag-darm); PR=partiële respons

^{zz} Niet gedefinieerd aangezien het een gemiddelde is van verscheidene studies.

Bijlage 5: Overzicht kenmerken en resultaten studies effectiviteit acute GVHZ – patiëntenseries

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
Berger, 2007	Retrospectieve chart review	N=15 (kinderen); Steroïd resistent graad II-IV aGVHZ; Mediane FU: 12 behandelingen.	UVAR systeem bij >40 kg anders continue cel scheider, 8-MOP; 2 achtereenvolgende dagen ECP per week, gedurende de eerste maand, elke 2 weekend gedurende de tweede en derde maand, daarna maandelijks gedurende 3 maanden.						62% (CR ⁵³ +PR ⁵⁴)		Sterkste voorspellende waarde was afwezigheid viscerale orgaan betrokkenheid; Alleen milde bijwerkingen; 3 patiënten overleden; ECP is effectief in patiënten met goede prognose, maar niet in patiënten met gevorderd, slechte prognose GVHZ patiënten.	C
Kanold, 2007	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=12 (kinderen); Steroïd resistent aGVHZ; Mean FU post ECP: 8,5 maanden	Cobe systeem, 8-MOP; Niet bekend, mediaan 24 sessies.	CR ⁵⁵ = 80% (8/10), PR ⁵⁶ = 10% (1/10)	0% (0/1)	CR=1 00% (1/1)	CR=56 % (5/9), PR=11 % (1/9)	CR=8 3%(5/6)	83% (CR=58% [7/12], PR=25% [3/12])	Steroïd sparend percentage=63%; Overlevingspercentage: 75% ⁵⁷	4 patiënten overleden waarvan geen aan behandelingssgerelateerde bijwerkingen/complicaties; ECP wordt aanbevolen als eerste lijn therapie in kinderen met graad IV aGVHZ en tweede keuze	C

⁵³ GVHZ graad 0-I na 3 maanden na stoppen ECP.

⁵⁴ Meer dan 50% verbetering van betrokken organen.

⁵⁵ Verdwijnen van alle orgaan manifestaties.

⁵⁶ Meer dan 50% verbetering in betrokken organen.

⁵⁷ Termijn niet bekend.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
Greinix, 2006	Retrospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=59; Steroïd refractaire graad II-IV aGVHZ; FU: niet bekend.	UVAR systeem, 8-MOP; 2 achtereenvolgende dagen ECP elke 1-2 weken tot verbetering, dan elke 2 tot 4 weken. Na maximale respons langzaam afbouwen.	CR ⁵⁸ =82%			CR=61%	CR=61%		CR in graad II, III en IV respectievelijk: 86%, 55% en 30%; Overlevingskans na 4 jaar was in responders 59% en in niet-responders 11%	behandeling in kinderen met steroïd resistent graad II-III aGVHZ. Oudste patiënt was 60 jaar;	
Garban, 2005	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=12; Steroïd resistent aGVHZ; Mediane FU: niet bekend.	Cobe systeem, 8-MOP; 6 behandelingen gedurende eerste 3 weken. Indien complete of geen respons stoppen. Indien partiële respons 1 behandeling per week tot er sprake	80% (9/12) (CR ⁵⁹ +P R ⁶⁰)							Oudste patiënt was 62 jaar; 2 patiënten stierven (vanwege refractaire ziekte).	C

⁵⁸ Complete respons van huid, lever of darm manifestaties na 3 maanden.

⁵⁹ Verdwijnen van alle laesies of aanwezigheid van alleen gefixeerde of gepigmenteerde laesies.

⁶⁰ Indien minstens 50% van de betrokken huid niet meer ontstoken is.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
			is van complete respons.									
Messina, 2003	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=33 (kinderen); refractair aGVHZ; Mediane FU: 8 cycli, 74 dagen	UVAR systeem, 8-MOP; 2 achtereenvolgende dagen ECP per week, gedurende de eerste maand, elke 2 weekend gedurende de tweede en derde maand, daarna maandelijks gedurende 3 maanden.	CR ⁶¹ =76% PR ⁶² =6%			CR=60% PR=40%	CR=75% PR=0%	CR=54% (18/33), PR=24,3% (8/33)	Mediane respons duur na stoppen ECP: 6,4 maanden; 5-jaars overleving 69% in responders vs. 12% in non-responders; Stoppen met immuunsuppressiva in 42% en verminderen in 36%	14 patiënten overleden (10 aan GVHZ, 2 aan longontsteking en 2 aan terugval primaire ziekte); Milde bijwerkingen.	
Salvaneschi, 2003	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=9 (kinderen). Steroïd resistent graad II-IV aGVHZ. Mediane FU: 8 maanden	Cobe systeem, 8-MOP; ECP 3 dagen per week tot klinische verbetering. Na verbetering 2 dagen iedere 2 weken voor 3 maanden. Daarna langzaam afbouwen.						CR ⁶³ =66% (5/9). PR ¹⁰⁰ =22% (2/9)	Bij 3 patiënten immuunsuppressiva gestopt, bij 4 patiënten dosis verlaagd.	3 patiënten overleden, waarvan 2 aan aGVHZ; Weinig bijwerkingen.	C

⁶¹ GVHZ graad 0-I na 6 maanden na stoppen ECP.

⁶² Verbetering van meer dan 50% in de betrokken organen.

⁶³ Complete respons van huid, lever, darm, orale slijmvlies, gewrichten of oculaire manifestaties.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
Greinix, 2000	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=21; Steroïd refractaire aGVHZ; Mediane FU: niet bekend.	UVAR systeem, 8-MOP; 2 achtereenvolgende dagen ECP elke 1-2 weken tot verbetering, dan elke 2 tot 4 weken. Na maximale respons langzaam afbouwen.	CR ⁶⁴ =60% (12/20)			CR=67% (8/12)	CR=0% (0/4)		Overlevingskans na 4 jaar is 53% voor de hele groep: 91% in responders en 11% in niet-responders; Patiënten waarbij huid, lever en darm waren bevallen vertoonden geen respons;	Oudste patiënt was 60 jaar; Pilot studie; Auteurs concluderen dan ECP niet effectief is in patiënten met graad IV aGVHZ of indien de darm is bevallen; 6 patiënten zijn binnen 3 maanden overleden (5 patiënten vanwege infecties en 1 patiënt vanwege multi-orgaan falen en interne bloedingen); 4 patiënten hebben cGVHZ gekregen.	C
Greinix, 1998	Case serie	N=6 Graad II-III aGVHZ, niet reagerend op cyclosporine A; Mediane FU: 5 maanden na beëindigen ECP	UVAR systeem, 8-MOP; 2 achtereenvolgende dagen ECP elke 2 weken voor 3 maanden en dan elke 4 weken tot symptomen weg zijn.					CR ⁶⁵ =67% (4/6), PR ⁶⁶ =33% (2/6)	Respons musculoskeletal: 100% (4/4); Respons oog: 83% (5/6);	Oudste patiënt was 57 jaar; 2 patiënten met CR later chronisch GVHZ		

⁶⁴ Complete respons van huid, lever of darm manifestaties na 3 maanden.

⁶⁵ Complete respons van huid, lever, darm, orale slijmvlies, gewrichten of oculaire manifestaties.

⁶⁶ Verbetering van meer dan 50% in de betrokken organen.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
Smith, 1998	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=6; Acute graad IV lever GVHZ niet reagerend op cyclosporine A en prednison; Mediane FU: 18 ECP behandelingen.	UVAR systeem, 8-MOP; 2-3 ECP behandelingen per week totdat er maximale respons was, waarna het tijdsinterval tussen de behandelingen werd verlengd.				0% ⁶⁷ (0/6)			Alle 6 patiënten kregen progressief lever falen en zijn overleden; Variatie in behandelingschema.	C	

Afkortingen: CR=complete respons; FU=follow-up; GI= gastro-intestinaal (maag-darm); PR=partiële respons

⁶⁷ Respons gedefinieerd als meer dan 50% verbetering van meetbare GVHZ parameters.

Bijlage 6: Overzicht kenmerken en resultaten studies effectiviteit chronische GVHZ – meta-analyses en RCT

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
Flowers, 2005	Gerandomiseerde vergelijkende studie	N=95; Steroïd resistent/afhankelijk/intolerante cGVHZ FU=24 weken % extensief cGVHZ=94%	ECP + standaard behandeling (n=48) vs. standaard behandeling (n=47) UVAR systeem. 3 ECP behandelingen in week 1. Week 2-12: 2 ECP per week Week 13-24 (alleen responders): 2 ECP per 4 weken Na 12 weken konden patiënten in controle arm ook.	40% vs. 10% (p=0,04) ^{PPP}	53% vs. 27% (p=0,064)				22% vs 12% (p=0,66)	na 12 weken: % verbetering van TSS: 14,5% vs. 8,5% (p=0,48); ≥ 50% reductie dagelijkse dosis corticosteroiden: 25% vs. 13% (p=0,13); ≥ 50% reductie dagelijkse dosis corticosteroiden en ≥25% reductie van TSS score: 8,3% vs. 0% (p=0,04); ≥ 50% reductie dagelijkse dosis corticosteroiden en dagelijkse dosis < 10 mg/dag: 10% vs. 3% (p=0,04); Patiënten met verbetering genezing van ogen: 30% vs. 7%	Studie is gesponsord door een fabrikant (Therakos Inc); Patiënten in controle groep mochten vanaf week 13 ook ECP behandeling ondergaan indien er sprake was van onvoldoende reactie (<20% verbetering van TSS tov baseline of <25% reductie van gebruik corticosteroiden). 29 van de 41 patiënten kozen voor deze optie; Nieuw beoordelings instrument toegepast (TSS); Geen significant verschil in baseline gegevens, behalve voor gastro-intestinale betrokkenheid (ECP=4%, controle=19%, p=0,02); Ernstige complicaties waren volgens behandelaars niet gerelateerd aan ECP behandeling;	B

^{PPP} Beoordelaar was niet geblindeerd

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
										(p=0,04); Mortaliteit: 2% vs. 6% % verbetering TSA score: 19% vs 2,5% (p=0,01); Ernstige complicaties: 29% vs 26% (p=0,78) Na 24 weken (alleen ECP arm) % verbetering van TSS: 31%; ≥ 50% reductie dagelijkse dosis corticosteroiden: 40%; ≥ 50% reductie dagelijkse dosis corticosteroiden en ≥25% reductie van TSS score: 23% ≥ 50% reductie dagelijkse dosis corticosteroiden en dagelijkse dosis < 10 mg/dag: 35%		
Kanold, 2005	Meta-analyse van 5 niet vergelijkend	N=63 (kinderen); cGVHZ;	Cobe of Uvamic systeem, 8-MOP; Niet bekend.	60%		47%	73%	59%	63% (CR=32% [20/63], PR=32%)	Gewrichten: respons in 62%	Maximale respons na 10-15 maanden behandeling;	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
	e studies	FU: range 10-153 maanden.							[20/63))		15%-23% van de patiënten overleden; Minimale bijwerkingen.	
Dall'Amico, 2002	Meta-analyse van 20 niet vergelijkende studies	N=204; cGVHZ niet reagerend op eerste lijn behandeling; FU: range 3-40 maanden.	Systeem niet bekend, 8-MOP; Niet bekend.	76% ^{qqq} (CR=38 %, PR=38 %	63% (CR=36 %, PR=25%)	39%	48%			Overleving: 79% ^{rrr}		C

Afkortingen: cGVHZ=chronische graft-versus-host ziekte; CR=complete respons; FU=follow-up; GI= gastro-intestinaal; PR=partiële respons; TSA=targeted symptom assessment; TSS=Total skin score.

^{qqq} Niet gedefinieerd aangezien het een gemiddelde is van verscheidene studies.

^{rrr} De totale respons is niet gedefinieerd aangezien het een gemiddelde is van verscheidene studies en de termijn niet bekend.

Bijlage 7: Overzicht kenmerken en resultaten studies effectiviteit chronische GVHZ – patiëntenseries

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
Berger, 2007	Retrospectieve chart review	N=10 (kinderen); Steroïd resistent cGVHZ; Mediane FU: 22 behandelingen, 942 dagen	UVAR systeem bij >40 kg anders continue cel scheider, 8-MOP; 2 achtereenvolgende dagen ECP per week, gedurende de eerste maand, elke 2 weekend gedurende de tweede en derde maand, daarna maandelijks gedurende 3 maanden.						40% (CR ⁷¹ +PR ⁷²)		Sterkste voorspellende waarde was afwezigheid viscerale orgaan betrokkenheid; Alleen milde bijwerkingen; 1 patiënt overleden; ECP is effectief in patiënten met goede prognose, maar niet in patiënten met gevorderd, slechte prognose GVHZ patiënten.	C
Kanold, 2007	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=15 (kinderen); Steroïd resistent of intolerant cGVHZ; Mean FU post ECP: 52 maanden	Cobe systeem, 8-MOP; Niet bekend, mediaan 24,5 sessies.	CR ⁷³ =17% (2/12), PR ⁷⁴ =3% (4/12)	CR=0%, PR=88% (6/7)	0%	CR=36% (4/11), PR=45% (5/11)	CR=6% (4/6), PR=17% (1/6)	73% (CR=27% [4/15], PR=47% [7/15])	Gewrichten: PR in 1/3; Oog: PR in 1/2; Steroïde-sparend percentage=47% Overlevingspercentage: 67%	5 patiënten overleden waarvan geen aan behandelingen gerelateerde bijwerkingen/complicaties; wordt aanbevolen als eerste lijn therapie in kinderen met gelimiteerd chronisch GVHZ en tweede keuze behandeling in kinderen met	C

⁷¹ Compleet verdwijnen van huid, lever, maag-darm, long, oog, mond en gewricht manifestaties.

⁷² Meer dan 50% verbetering van betrokken organen.

⁷³ Verdwijnen van alle orgaan manifestaties.

⁷⁴ Meer dan 50% verbetering in betrokken organen.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
Perseghin, 2007	Retrospectieve chart review	N=25; cGVHZ die niet reageert op conventionele immuunsuppressiva; Mediane FU: 24,1 maanden en 19 behandelingen	Cobe systeem, 8-MOP; 2 achtereenvolgende dagen ECP per week, eerste 3 weken, daarna per maand tot 20 behandelingen.	Verbetering in 88%	Verbetering in 78%		Verbetering in 67%	Verbetering in 100%	80% (CR ⁷⁵ =44% [11/21], PR ⁷⁶ =36% [9/21])	Afbouwen van immuunsuppressiva was mogelijk in alle responders; Verbetering in 100% van de patiënten met oog manifestaties; Uit een logistisch model bleken geen duidelijke voorspellers voor de respons op ECP.	steroid resistent extensief chronisch GVHZ. Oudste patiënt was 55 jaar; Alleen milde bijwerkingen; Bij 7 patiënten was ECP afgebroken vanwege progressie GVHZ en/of progressie primaire ziekte of lastige veneuze toegang; 5 patiënten overleden.	C
Bisaccia, 2006	Retrospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=14; Extensief cGVHZ; Mediane FU: 17 maanden.	UVAR systeem, 8-MOP; Niet bekend.	CR ⁷⁷ =21% (3/14), PR ⁷⁸ =29% (4/14)					Prednison reductie in 85% (11/13); 5 jaars post-transplantatie overleving was 77%.	Alleen patiënten geïnccludeerd die reeds 2 maanden waren behandeld met ECP; 3 patiënten lost to follow-up e 3 patiënten overleden.	C	
Couriel, 2006	Retrospectieve chart review	N=71; Steroid refractaire	UVAR systeem, 8-MOP;	CR ⁷⁹ +P R ⁸⁰ =59%	CR+PR=77%	CR+P R=54%	CR+PR=71%	61% (CR=33% [14/43],	Mediane duur tot respons: 27 dagen (range 13-238	Cumulatieve incidentie van niet-recidief mortaliteit: 46%;	C	

⁷⁵ Complete respons van huid, lever, darm, orale slijmvlies, gewrichten of oculaire manifestaties.

⁷⁶ Verbetering van meer dan 50% in elk betrokken organen.

⁷⁷ 100% verbetering van de huidscore.

⁷⁸ 50-99% verbetering van de huidscore.

⁷⁹ Complete respons is gedefinieerd als gehele verbetering van alle manifestaties van GVHZ.

⁸⁰ Verbetering van meer dan 50% van de klinische manifestaties zonder complete respons.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
		cGVHZ; Mediane FU: 32 sessies in 14,5 weken (range 1-333 weken)	ECP 2-4x per week tot partiële respons, dan behandeling verminderd met 1x per week; onderhoud was 2x elke 2 weken.						PR=67% [29/43 PR]	dagen); Overleving na respectievelijk 1 en 5 jaar: 53% en 19%; Cumulatieve incidentie van stoppen gebruik steroïden na 1 jaar was 22% ; Respons oog: 67%	4 patiënten hadden milde reversibele toxiciteit, stoppen met ECP was niet nodig; Auteur concludeerden dat behandeling goed wordt verdragen; Responders hadden een significant lagere niet-recidief mortaliteit.	
Foss, 2005	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=25 (waarvan 2 kinderen); Steroïd resistent of refractair extensief cGVHZ tijdens standaard immuunsuppressieve behandeling; Mediane FU: 9 maanden (range 3-24 maanden).	UVAR systeem, 8-MOP; 2 groepen: • 2 dagen ECP elke 2 weken (n=16); • 2 dagen ECP elke week (n=7).	20/25 (80%)	6/13 (46%)	1/2 (50%)	0/5	2/3 (66%)	64% ⁸¹	Mediane overleving: 51 maanden ⁸² (geen significant verschil tussen responders en niet-responders); 11/25 (44%) patiënten konden met minstens 1 immunosuppressief geneesmiddel stoppen na behandeling met ECP	Oudste patiënt was 59 jaar; 15 patiënten hadden niet ECP gerelateerde ernstige bijwerkingen; Geen relatie tussen ECP dosering en respons; Hogere respons in patiënten met progressieve cGVHZ; Tien patiënten zijn gestorven, redenen zijn niet vermeld.	C

⁸¹ Respons in tenminste 1 plek.

⁸² Gemeten vanaf dag van transplantatie.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
Garban, 2005	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=15; Steroïd resistent cGVHZ; FU: niet bekend	Cobe systeem, 8-MOP; 6 behandelingen gedurende eerste 3 weken. Indien complete of geen respons stoppen. Indien partiële respons 1 behandeling per week tot er sprake is van complete respons.	CR ⁸³ =8 0% (12/15)						Duur van respons (range): geen tot 72 maanden.	Oudste patiënt was 62 jaar; Geen gedetailleerde weergave van data per patiënt; 6 patiënten stierven vanwege recidief van maligniteit; 4 patiënten hadden trombocytopenie (meeste geen bloedtransfusie nodig).	C
Rubegni, 2005	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=32; Steroïd refractaire cGVHZ; Mediane FU: niet bekend.	UVAR systeem, 8-MOP; Behandeling niet gespecificeerd.						78% (22% determinant ⁸⁴ , & 56% goed ⁸⁵)		Behandeling niet gespecificeerd; Milde bijwerkingen zoals hypotensie en hematomen op de plek van punctie; Auteurs concluderen dat ECP bijzonder effectief is in patiënten met trombocytopenie maar minder effectief in patiënten met long varianten van GVHZ.	C

⁸³ Complete respons is gedefinieerd als gehele verbetering van alle manifestaties van GVHZ en stoppen met alle immunosuppressieve geneesmiddelen.

⁸⁴ Complete respons in alle betrokken organen en meer dan 50% reductie van immunosuppressieve medicatie.

⁸⁵ Alles tussen determinant en niet-effectief. Niet-effectief is gedefinieerd als progressie in een orgaan of noodzaak tot meer immunosuppressie of geen complete respons in een van de organen, plus minder dan 50% reductie van immunosuppressie.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
Apisarnth anarax, 2003	Retrospectieve chart review	N=32; Steroïd resistent (34%) of afhankelijk (66%) cGVHZ die minstens 4 weken met ECP zijn behandeld; Mediane FU:36 sessies gedurende 5,3 maanden (mediaan 6/maand).	UVAR of UVAR XTS systeem, 8-MOP; Verscheidene behandelingschema's en intensiteit, afhankelijk van de ernst van de ziekte.						56% ⁸⁶ (CR=22%, PR=34%)	Steroïd sparende respons ⁸⁷ in 64%	Veel verschil in het behandelingschema van de patiënten; Behandeling met ECP gestopt in 24 patiënten vanwege o.a. geen respons (10), aanhoudende ziekte (5), dood door GVHZ progressie of infectie (5) etc; 11 patiënten overleden, allen aan de gevolgen van viscerale cGVHZ of gerelateerde infecties; Drie patiënten hadden complicaties met de katheter en een aantal patiënten hadden milde bijwerkingen.	C
Messina, 2003	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=44 (kinderen); refractair cGVHZ; Mediane FU: niet bekend.	UVAR systeem, 8-MOP; 2 achtereenvolgende dagen ECP per week, gedurende	CR ⁸⁸ =30%, PR ⁸⁹ =14%	CR=40%, PR=20%	CR=3%, PR=1%	CR=44% (15/44), PR=29% (10/44)		5-jaars overleving 96% in responders vs. 58% in non-responders.	10 patiënten overleden (6 aan GVHZ, 2 aan longontsteking en 2 aan gram-negatieve sepsis); Milde bijwerkingen.	C	

⁸⁶ Complete respons is gedefinieerd als het verdwenen zijn van plekken op de huid met of zonder klinische inactieve huidlaesie; partiële respons is gedefinieerd als reductie van huiduitslag en/of betrokkenheid van de huid op tenminste 50% van het lichaamsoppervlak.

⁸⁷ Minstens 50% afname in het gebruik van systematische corticosteroiden.

⁸⁸ GVHZ graad 0-1 na 6 maanden na stoppen ECP.

⁸⁹ Meer dan 50% response in betrokken organen.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
Salvaneschi, 2003	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=14 (kinderen). Refractair cGVHZ (minstens één maal eerder behandeld) Mediane FU: 36 maanden	de eerste maand, elke 2 weekend gedurende de tweede en derde maand, daarna maandelijks gedurende 3 maanden. Cobe systeem, 8-MOP; ECP op 2 dagen iedere 2 weken voor 3 maanden. Duur is niet bekend. Bij verbetering hierna 3 maanden 2 dagen per 3 weken.						CR ⁹⁰ =29% (4/15). PR ⁹¹ =36% (5/15)	3/5 non-responders zijn overleden (2 vanwege GVHZ en 1 vanwege carcinoma van de tong); Weinig bijwerkingen;	C	
Seaton, 2003	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=28; Steroïd refractaire cGVHZ; Mediane duur behandeling: 6 maanden (range 1-	UVAR of UVAR XTS systeem, 8-MOP; 2 dagen ECP elke 2 weken voor 4 maanden dan maandelijks. Na 6 maanden	38% (8/21) na 3 maanden; 48% (10/21) na 6			28% (7/25) na 3 maanden		Bij 32% (9/28) patiënten was er sprake van dosisreductie van immuunsuppressiva, stabiel bij 53% (15/28) en bij 14% (4/28) toename;	Oudste patiënt was 51 jaar; 5 patiënten hadden ernstiger complicaties (4 overleden als gevolg van progressieve GVHZ en 1 acute respiratory distress syndrome met volledig herstel).	C	

⁹⁰ Complete respons van huid, lever, darm, mondslijmvlies, gewrichten of oculaire manifestaties.

⁹¹ Verbetering van meer dan 50% in de betrokken organen.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
		58).	beslissing stoppen/doorgaan op basis van respons en patiënt voorkeur.	maanden ⁹² ; Compleete respons: 5% (1/21)						Mediane vitale capaciteit was bij 8 patiënten 2% gereduceerd.		
French, 2002	Retrospectief ongecontroleerd onderzoek	N=12; cGVHZ ontwikkeld > 100 dagen na transplantatie; Mediane FU: niet bekend.	UVAR systeem, 8-MOP; 2 achtereenvolgende dagen ECP eens per maand. Duur is niet bekend.	67% (8/12), waarvan 2 CR ⁹³ en 6 PR ⁹⁴	100% (5/5) waarvan 0 CR		100% (2/2) waarvan 1 CR			Bij 9/12 patiënten was er sprake van een afname in de dosering van minstens 1 immuunsuppressiva.	Oudste patiënt 59 jaar; Veiligheid/toxiciteit niet vermeld; Doel van studie was bepalen correlatie ECP respons en met mate T-cel clonaliteit en niet gezondheidsgerelateerde uitkomstmaten.	C
Alcindor, 2001	Retrospectief ongecontroleerd onderzoek	N=10; Extensief cGVHZ refractair voor standaard behandeling; Mediane FU: 9 maanden behandeling	Systeem niet bekend, 8-MOP; 2 achtereenvolgende dagen ECP, elke 2 weken.					CR ⁹⁵ =0% PR ⁹⁶ =70% (7/10)	Vermindering immuunsuppressiva in 7/10 patiënten;	Veiligheid/toxiciteit niet vermeld.	C	

⁹² Klinische respons gedefinieerd als minstens 25% verandering van score en stabiele of gereduceerde dosering van immunosuppressiva.

⁹³ Compleet verdwijnen huid, gewricht, orale slijmvlies en lever manifestaties.

⁹⁴ Verbetering van meer dan 50% van de huid, gewricht, orale slijmvlies en lever manifestaties.

⁹⁵ Compleet verdwijnen van alle manifestaties.

⁹⁶ Verbetering van meer dan 50% van de manifestaties.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
Child, 1999	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=11; Refractair cGVHZ; Mediane FU: niet bekend.	UVAR systeem, 8-MOP; ECP 2x per maand voor 4 maanden, dan 1x per maand voor 3 maanden. Duur is niet bekend.	100% ⁹⁷ , waarvan 0 complete respons	25% (1/4)	40% (2/5)	16% (1/6)			Overall verbetering in 48% Bij alle patiënten was er sprake van een afname in de dosering van minstens 1 immuunsuppressiva.	Oudste patiënt was 47 jaar+ 3 patiënten uitgevallen (renale uitval, pneumonia en vrijwillig terugtrekken); Grotere respons was gecorreleerd aan een hogere dosering van ECP gedurende de eerste 4 maanden; Geen significante bijwerkingen.	C
Smith, 1998	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=18; Refractair cGVHZ; Mediane FU: 20,5 ECP behandelingen.	UVAR systeem, 8-MOP; 2 achtereenvolgende dagen ECP elke 3 weken, dan 2-3x per week. Daarna frequentie individueel aangepast.	60% ⁹⁸ (3/5)			33% ⁹⁸			4 jaarsoverleving: 39%.	11 patiënten overleden (o.a. progressie van GVHZ, recidief primaire aandoening en/of infectie); Toxiciteit: GI ontregeld, katheter gerelateerde problemen (5,) transfusie noodzakelijk (1); Variatie in behandelingschema.	C
Greinix, 1998	Prospectief, ongecontroleerd onderzoek	N=15 Refractair cGVHZ;	UVAR systeem, 8-MOP; 2	100% (CR ⁹⁹ = 80% [12/15])	100% (CR=100% [11/11])		90% (CR=70% [7/10],			Overleving na 15 maanden: 98% Respons musko-	1 patiënt overleden na mediane FU van 15 maanden (recidief kanker).	C

⁹⁷ Gemeten aan de hand van een schaal die door auteurs was ontwikkeld.

⁹⁸ Respons gedefinieerd als meer dan 50% verbetering van meetbare GVHZ parameters.

⁹⁹ Complete respons van huid, lever, darm, mondslijmvlies, gewrichten of oculaire manifestaties.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten, Indicatie, Follow-up duur	Behandeling	% patiënten met respons					Totale respons	Andere uitkomstmaten	Commentaar	Level of evidence
				Huid	Mucosa	Long	Lever	GI				
		Mediane FU: 15 maanden na beëindigen ECP	achtereenvolgende dagen ECP elke 2 weken voor 3 maanden en dan elke 4 weken tot symptomen weg zijn.], PR ¹⁰⁰ = 20% [3/15]				PR=20 % [2/10]		skeletal: 100% (4/4); Respons oog: 83% (5/6).		

Afkortingen: cGHVZ=chronische graft-versus-host ziekte; CR=complete respons; FU=follow-up; GI= gastro-intestinaal; PR=partiële respons

¹⁰⁰ Verbetering van meer dan 50% in de betrokken organen.

Bijlage 8: Overzicht standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
AETNA ³⁶	Amerikaanse verzekeraar	<p>Clinical Policy Bulletin: Extracorporeal Photochemotherapy (Photopheresis). ECP wordt medisch noodzakelijk geacht in patiënten met cGVHZ die refractair zijn bij conventionele medicamenteuze behandeling.</p> <p>AETNA. Extracorporeal Photochemotherapy (Photopheresis). 2008. Available from: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0241.html. [Accessed June 2008]</p>	09/05/2008
CIGNA ³⁷	Amerikaanse verzekeraar	<p>CIGNA HEALTHCARE COVERAGE POSITION: Photopheresis (Extracorporeal Photochemotherapy) ECP wordt medisch noodzakelijk geacht in patiënten met systematische GVHZ die refractair zijn bij conventionele medicamenteuze behandeling.</p> <p>CIGNA. Photopheresis (Extracorporeal Photochemotherapy). 2008. Available from: http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0320_coverage_positioncriteria_photopheresis_extracorporeal_photochemo.pdf. [Accessed June 2008].</p>	15/04/2008
OHTAC ⁴⁰	HTA commissie van Ontario	<p>Extracorporale fotofereze bij patiënten met cGVHZ. De beschikbare evidence dat ECP respons rate en overleving verbetert in patiënten met cGVHZ is van lage kwaliteit. Beperkingen van de beschikbare literatuur waren onder andere de heterogeniteit van behandeling en diagnostische criteria en de studie opzet (ongecontroleerde, veelal retrospectieve studies met een kleine patiënten populatie). Aanbevelingen: ECP zou onder voorwaarden moeten worden vergoed voor patiënten met refractair chronisch GVHZ in het kader van een 2 jaar durende evaluatie met gedefinieerde inclusie criteria. Uiteindelijke vergoedingsaanbevelingen zullen op basis van deze evaluatie worden gedaan.</p> <p>OHTAC. Extracorporeal Photopheresis. 2006. Available from: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/recommend/rec_ecp_032806.pdf. [Accessed June 2008]. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Medical Advisory Secretariat. Extracorporeal Photopheresis. Health Technology Policy Assessment. 2006. Available from: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/reviews/pdf/rev_ecp_030106.pdf. [Accessed June 2008]</p>	28/03/2008

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Centers of Medicaid and Medicare ³⁸	Hulpverleningsprogramma's in de Verenigde Staten verantwoordelijk voor gezondheidsverzekeringen voor individuen en families met een laag inkomen en vermogen en ouderen	<p>Decision memo for extracorporeal photopheresis</p> <ul style="list-style-type: none"> ECP wordt medisch noodzakelijk geacht in patiënten met cGVHZ die refractair zijn voor standaard immuunsuppressieve behandeling met geneesmiddelen. <p>CMS. Decision Memo for Extracorporeal Photopheresis (CAG-00324R). 2006. Available from: http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo.asp?id=180. [Accessed June 2008].</p>	Maart 2008
Regence Group ³⁹	Amerikaanse verzekeraar	<p>Fotofereze als behandeling bij patiënten GVHZ</p> <ul style="list-style-type: none"> ECP wordt alleen medisch noodzakelijk geacht in patiënten met cGVHZ die refractair zijn bij conventionele medicamenteuze behandeling. ECP is experimenteel voor de behandeling van aGVHZ of nog onbehandelde/niet-refractaire cGVHZ. <p>Regence Group. Photopheresis as a Treatment of Autoimmune Disease and Graft-versus-Host Disease. 2007. Available from: http://blue.regence.com/trgmedpol/medicine/med84.html. [Accessed June 2008].</p>	07/03/2007
CAHTA ¹²	Catalan Agency of Health technology Assessment and Research	<p>ECP bij patiënten met CTCL en GVHZ</p> <p>De hoge kosten en gebrek aan kennis van het effect van de behandeling zijn de grootste beperking. De behandeling is relatief veilig wordt echter nog als experimenteel bestempeld.</p> <p>CAHTA. CAHTA's Newsletter. Issue 24. October 2001.</p>	October 2001

Bijlage 9: Overzicht richtlijnen

Organisatie	Standpunt	Datum
Britisch Photodermatology Group en UK Skin Lymphoma Group ⁴¹	Evidence based practice of photopheresis 1987-2001 Er is redelijk bewijs voor het gebruik van ECP in patiënten met steroïden refractair GVHZ, echter RCT's zijn noodzakelijk.	Mei 2005
Stem Cell Transplantation Working Party of HOVON ⁴²	Consensus statement of the Stem Cell Transplantation Working Party of HOVON: treatment of steroid-refractory GVHZ Vanwege de gunstige effectiviteit en het ontbreken van significante bijwerkingen acht de working party ECP een belangrijke behandeling van patiënten met steroïd refractaire GVHZ.	November 2006
Photopheresis Expert Group ¹⁰	U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease Immuunsuppressieve behandeling van GVHZ met prednison en ciclosporine blijft de standaard eerstelijns behandeling. Vanwege het beperkte bewijs voor ECP als eerstelijns behandeling als ook de hoge kosten wordt ECP aanbevolen als tweede-en derde keuze behandeling. Aangezien er betere resultaten zijn geobserveerd indien de behandeling vroegtijds in het verloop van GVHZ wordt ingezet, adviseert de groep vroegtijdige behandeling in patiënten met steroïd refractaire GVHZ. De beste reacties zijn geobserveerd in patiënten met cutane, mucosa membraan en lever manifestatie van GVHZ. Data van reactie in patiënten met andere manifestaties (zoals long en neuromusculair) zijn minder consequent. Daarom wordt bij afwezigheid van de cutane, orale, conjunctivale en lever manifestatie de behandeling niet aanbevolen.	2008

Bijlage 10: Lopende klinische studies

<p>Study 1: Title: Photopheresis for the Treatment of Acute Graft versus host ziekte Recruitment: Recruiting Conditions: Graft versus host ziekte Interventions: Procedure: Photopheresis Drug: Methylprednisolone URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00609609</p>
<p>Study 2: Title: Extracorporeal Photopheresis for Acute Graft versus host ziekte Recruitment: Recruiting Conditions: Graft versus host ziekte Cancer Stem Cell Transplantation Interventions: Procedure: Extracorporeal Photopheresis URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179855</p>
<p>Study 3: Title: Safety and Efficacy Study of Photopheresis With UVADEX to Prevent Graft-Versus-Host Disease Recruitment: Active, not recruiting Conditions: Graft-Versus-Host Disease Interventions: Drug: Methoxsalen Procedure: Extracorporeal Photopheresis URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054600</p>
<p>Study 4: Title: Extracorporeal Photopheresis to Treat Chronic Graft-Versus-Host Disease Recruitment: Recruiting Conditions: Graft vs Host Disease Interventions: Procedure: Extracorporeal Photopheresis URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048789</p>
<p>Study 5: Title: Addition of Etanercept and Extracorporeal Photopheresis (ECP) to Standard Graft-Versus-Host Disease (GVHZ) Prophylaxis in Stem Cell Transplant Recruitment: Not yet recruiting Conditions: Graft versus host ziekte Interventions: Procedure: stem cell transplant Drug: tacrolimus (standard GVHZ prophylaxis) Drug: mycophenolate (standard GVHZ prophylaxis) Drug: etanercept Drug: methoxsalen URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00639717</p>
<p>Study 6: Title: Safety and Efficacy Study of Photopheresis Plus Standard Therapy to Treat Chronic Graft-Versus-Host Disease Recruitment: Active, not recruiting Conditions: Graft-Versus-Host Disease Interventions: Drug: Methoxsalen Procedure: Extracorporeal Photopheresis URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054613</p>
<p>Study 7: Title: A Trial of Extracorporeal Photopheresis, Pentostatin, and Total Body Irradiation in Patients Undergoing Reduced Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Malignancies Recruitment: Recruiting Conditions: Hematologic Malignancies Interventions: Procedure: extracorporeal photopheresis Drug: Pentostatin Radiation: Total Body Irradiation URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402714</p>

Study 8:

Title: Theralux Extracorporeal Photochemotherapy (ECP) in Patients With Extensive Chronic Graft versus host ziekte (GVHZ)

Recruitment: Completed

Conditions: Graft vs Host Disease

Interventions: Procedure: Theralux extracorporeal photochemotherapy

URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248365>

Bijlage 11: Literatuurlijst

- ¹ College voor zorgverzekeringen. Rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. November 2007. Publicatienummer 254. http://www.cvz.nl/resources/rpt0711_stand-wetenschap-en-praktijk_tcm28-25006.pdf
- ² Verpleegkundige richtlijn 'Graft versus Host Disease'. LOVEST sub-werkgroep. mei 2004. URL: <http://www.hematologie.nl/docs/2004/06/GVHZrichtlijn.pdf> (accessed Mei 2008)
- ³ Special Interest Group Nederlandse Stamceltransplantatie Verpleegkundigen V&VN Oncologie. GRAFT-VERSUS-HOST ZIEKTE. advies voor verpleegkundige zorg bij patiënten na een allogene stamceltransplantatie. 2007. Available from: http://oncologie.venvn.nl/Portals/34/boeken/Graft_versus_Host_ziekte%5B1%5D.pdf [accessed juni 2008]
- ⁴ Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18:295-304.
- ⁵ Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP Et al. Consensus among bone marrow transplanters for diagnosis, grading and treatment of chronic graft versus-host disease. *Bone marrow transplant* 1989, 4: 247-254.
- ⁶ Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GVHZ--can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Jun;3(6):302-14.
- ⁷ Nelson J. UpToDate. Clinical manifestations and diagnosis of acute graft-versus-host-disease. 27 juni 2007.
- ⁸ Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol*. 2004 May;125(4):435-54.
- ⁹ Bolaños-Meade J, Vogelsang GB. Novel strategies for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol* 2005 Jan; 12(1):40-4.
- ¹⁰ Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2008 Apr;158(4):659-78. Epub 2008 Jan 30.
- ¹¹ S.S. Tan, C.A. Uyl-de Groot, P.C. Huijgens, W.E. Fibbe, J.J. Cornelissen. Ontwikkelingen stamceltransplantaties en het pakket. institute for Medical Technology Assessment, Rapport nr. 06.80, Rotterdam 2006.
- ¹² CAHTA. CAHTA's Newsletter. Issue 24. October 2001.
- ¹³ Kanold J, Messina C, Halle P, et al. Update on extracorporeal photochemotherapy for graft-versus-host disease treatment. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 Suppl 1, S69-S71.
- ¹⁴ Berger M, Pessolano R, Albani R, et al. Extracorporeal photopheresis for steroid resistant graft versus host disease in pediatric patients: a pilot single institution report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29(10): 678-87.
- ¹⁵ Kanold J, Merlin E, Halle P, et al. Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion* 2007; 47(12): 2276-89.
- ¹⁶ Messina C, Locatelli F, Lanino E, et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003; 122(1): 118-27.
- ¹⁷ Salvaneschi L, Perotti C, Zecca M, Bernuzzi S, Viarengo G, Giorgiani G,. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of acute and chronic GVHZ in childhood. *Transfusion*. 2001 Oct;41(10):1299-305.
- ¹⁸ Dall'Amico R and Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher* 2002; 6(4): 296-304.
- ¹⁹ Greinix HT, Knobler RM, Worel N, et al. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006; 91(3): 405-8.
- ²⁰ Garban F, Drillat P, Makowski C, Jacob MC, Richard MJ, Favrot M, et al. Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica*. 2005 Aug;90(8):1096-101.

-
- ²¹ Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, Fischer G, Rosenmayr A, Keil F, et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood*. 2000 Oct 1;96(7):2426-31.
- ²² Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W, Gmeinhardt B, Guevara-Pineda C, Kalhs P, et al. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 1998 Nov 1;92(9):3098-104.
- ²³ Smith EP, Sniecinski I, Dagens AC, Parker PM, Snyder DS, Stein AS, Nademanee A, O'Donnell MR, Molina A, Schmidt GM, Stepan DE, Kapoor N, Niland JC, Forman SJ. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of drug-resistant graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1998;4(1):27-37.
- ²⁴ Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2667-74. Epub 2008 Jul 11.
- ²⁵ Perseghin P, Galimberti S, Balduzzi A, Bonanomi S, Baldini V, Rovelli A, Dassi M, Rambaldi A, Castagna L, Corti P, Pogliani EM, Uderzo C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of chronic graft-versus-host disease: trend for a possible cell dose-related effect? *Ther Apher Dial*. 2007 Apr;11(2):85-93.
- ²⁶ Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J, et al. Treatment of extensive chronic graft-versus-host disease with extracorporeal photochemotherapy. *J Clin Apher* 2006; 21(3): 181-7.
- ²⁷ Couriel D, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: does it work? *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1 Suppl 2): 37-40
- ²⁸ Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, et al. 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; 35(12): 1187-93.
- ²⁹ Garban F, Drillat P, Makowski C, Jacob MC, Richard MJ, Favrot M, et al. Extracorporeal chemophototherapy for the treatment of graft-versus-host disease: hematologic consequences of short-term, intensive courses. *Haematologica*. 2005 Aug;90(8):1096-101.
- ³⁰ Rubegni P, Cuccia A, Sbano P, et al. Role of extracorporeal photochemotherapy in patients with refractory chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2005; 130(2): 271-5.
- ³¹ Apisarnthanarax N, Donato M, Korbling M, et al. Extracorporeal photopheresis therapy in the management of steroid-refractory or steroid-dependent cutaneous chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: feasibility and results. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(6): 459-65.
- ³² Seaton ED, Szydlo RM, Kanfer E, Apperley JF, Russell-Jones R. Influence of extracorporeal photopheresis on clinical and laboratory parameters in chronic graft-versus-host disease and analysis of predictors of response. *Blood*. 2003 Aug 15;102(4):1217-23. Epub 2003 Apr 24.
- ³³ French LE, Alcindor T, Shapiro M, McGinnis KS, Margolis DJ, Porter , et al. Identification of amplified clonal T cell populations in the blood of patients with chronic graft-versus-host disease: positive correlation with response to photopheresis. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Oct;30(8):509-15.
- ³⁴ Alcindor T, Gorgun G, Miller KB, Roberts TF, Sprague K, Schenkein DP, et al Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001 Sep 1;98(5):1622-5.
- ³⁵ Child FJ, Ratnavel R, Watkins P, Samson D, Apperley J, Ball J, Taylor P, Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic graft-versus-host disease (GVHZ). *Bone Marrow Transplant*. 1999 May;23(9):881-7.
- ³⁶ AETNA. Extracorporeal Photochemotherapy (Photopheresis). 2008. Available from: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0241.html. [Accessed June 2008]
- ³⁷ CIGNA. Photopheresis (Extracorporeal Photochemotherapy). 2008. Available from: http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0320_coveragepositioncriteria_photopheresis_extracorporeal_photochemo.pdf. [Accessed June 2008]
- ³⁸ CMS. Decision Memo for Extracorporeal Photopheresis (CAG-00324R). 2006. Available from: <http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo.asp?id=180>. [Accessed June 2008]

³⁹ Regence Group. Photopheresis as a Treatment of Autoimmune Disease and Graft-versus-Host Disease. 2007. Available from: <http://blue.regence.com/trgmedpol/medicine/med84.html>. [Accessed June 2008]

⁴⁰ Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Medical Advisory Secretariat. Extracorporeal Photopheresis. Health Technology Policy Assessment. 2006. Available from: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/reviews/pdf/rev_ecp_030106.pdf. [Accessed June 2008]

⁴¹ British Photodermatology Group en UK Skin Lymphoma Group. Evidence-based practice of photopheresis 1987–2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *British Journal of Dermatology*. 2005. Volume 154 Issue 1, Pages 7 – 20.

⁴² Stem Cell Transplantation Working Party of HOVON. Consensus statement of the Stem Cell Transplantation Working Party of HOVON: treatment of steroid-refractory GVHZ.

⁴³ Schoordijk M.C.E., Visser O.J, Janssen J.J.W.M. Chronische graft-versus-hostziekte: 'verlicht' door extracorporele fotofereze? *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie*. vol.5; nr.3-20; 2008

⁴⁴ Lee SJ, Kim HT, Ho VT, Cutler C, Alyea EP, et al. Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease.. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Aug;38(4):305-10.

⁴⁵ College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Rapport nummer 25001605. Maart 2006.