

Metodevarsel - oppdatering

1. Status og oppsummering

ID2018_050 Automatisert aferese av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) hos pasienter med sigdcelleanemi

1.1 Oppsummering

Dette metodevarslet er en oppdatering av et tidligere varsel fra 2018: [ID2018_050](#). Den gang gav Bestillerforum ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering, men ønsket å avvente til en internasjonal metodevurdering ble ferdigstilt, før saken eventuelt skulle tas opp på ny.

Populasjon: personer med sigdcelleanemi **Komparator:** Andre former for transfusjon av røde blodceller: manuelt, delvis transfusjon, eventuelt andre automatiserte aferesesystemer

Intervensjon: Spectra Optia Apheresis System **Utfall:** %HbS, frekvens på behandling, livskvalitet, frekvens akutte kriser, etc

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:

1: Blodsykdommer

2: Velg fagområde

3: Velg fagområde

Underområde:

Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

☐ Tilhørende diagnostikk

☐ Genterapi

☐ Medisinsk stråling

☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning

☐ Markedsføringstillatelse

☒ FDA godkjenning

☒ CE-merking

Kommentar:

CE-merket i 2007, FDA-godkjent i 2018.

1.6 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten

☐ Folketrygd

☐ Kommune

☐ Annet:

1.7 Status for bruk

☐ Under utvikling

☐ Under innføring

☐ Revurdering

Kommentar:

Uklart om metoden brukes i Norge. Ifølge det opprinnelige varslet er det uklart i hvilken grad metoden brukes i Europa.

☐ Brukes i Norge

☒ Brukes i EU/EØS

☐ Ny/endret indikasjon

☐ Ny/endret metode

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

☐ Effekt

☐ Helseøkonomi

☐ Etikk

☐ Sikkerhet

☐ Organisasjon

☐ Jus

2: ☒ Hurtig metodevurdering *baseres på dokumentasjonspakke fra produsent*

3: ☒ Forenklet metodevurdering

A: ☒ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi

B: ☐ Effekt og sikkerhet

C: ☐ Helseøkonomi

D: ☐ Kartleggingsoversikt

Kommentar: Dersom ønskelig kan Folkehelseinstituttet enten

1) skrive en oppsummering av den nylig publiserte metodevurderingen fra NICE med hensyn på effekt og sikkerhet og med hensyn på helseøkonomi gjøre egen kostnadsberegning og enkel budsjettkonsekvensanalyse.

2) be produsent av Spectra Optia Apheresis System (Terumo BCT Inc) om å levere dokumentasjonspakke for en hurtig metodevurdering

2. Punktoppsummering

ID2018_050 Automatisert aferese av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) hos pasienter med sigdcelleanemi

2.1 Om metoden

- Metoden omhandler automatisert utskifting (aferese) av røde blodceller i behandling av sigdcelleanemi
- Pasientens blod sentrifugeres for å separere ut og fjerne sigdformede røde blodceller, mens resten av blodet føres tilbake til pasienten. Samtidig tilføres pasienten friske røde blodceller fra en donor.
- Spectra Optia Apheresis System består av en aferesemaskin, programvare og engangsslanger for sortering.
- Systemet er kompakt og kan lett transporteres (trilles), f.eks. mellom avdelinger
- Maskinen kan brukes til flere ulike afereseprosedyrer
- Fordeler sammenliknet med blodtransfusjon eller manuell aferese:
 - Opprettholder væskebalansen under behandlingen
 - Hindrer overload av jern
 - Gjøres på kortere tid
 - Lengre mellomrom mellom hver behandling
- Potensiell risiko med bruk av systemet virker hovedsakelig å være pasientangst. Alvorlige hendelser knyttet til reaksjoner på donorblod er svært sjeldne.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Én metodevurdering fra NICE (2020): undersøker klinisk effekt og kostnadseffektivitet spesifikt mhp Spectra Optia Apheresis System til behandling av personer med sigdcelleanemi
- Fire rapporter fra Cochrane (2018-2020): omhandler effekt av blodtransfusjon ved ulike tilstander ved sigdcelleanemi
- Én artikkel fra «Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative» (2018): anbefalinger og evidens for transfusjon av røde blodceller hos kritisk syke barn med hematologiske og onkologiske sykdommer, inkludert sigdcelleanemi
- Vi har identifisert noen pågående kliniske studier

2.2 Om helseøkonomi

- NICE-rapporten undersøker kostnadseffektivitet mhp Spectra Optia Apheresis systemet, men dette er ikke overførbart til Norge
- Dersom det er interesse kan FHI gjøre ett av følgende:
 - Be firmaet (Terumo BCT Inc.) om å levere dokumentasjonspakke for helseøkonomi
 - Gjøre egen kostnadsberegning og en enkel budsjettkonsekvensanalyse

2.4 Om bestillingsanbefaling

- FHI kan oppsummere metodevurderingen fra NICE mhp effekt og sikkerhet
 - I så fall det gjøres et oppdatert søk etter litteratur, da søket i NICE-rapporten ble gjennomført i 2019

3. Beskrivelse av metoden

ID2018_050 Automatisert aferese av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) hos pasienter med sigdcelleanemi

Generisk navn	Automatisert aferese av røde blodceller
Produktnavn	Spectra Optia Apheresis System
Produsenter	Terumo Blood and Cell Technologies (BCT), Inc

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Metoden omfatter automatisert utskifting (aferese) av røde blodceller (erytrocytter) i behandling av sigdcelleanemi [1]. Pasientens blod sentrifugeres for å separere ut og fjerne sigdformede røde blodceller, mens resten av blodet føres tilbake til pasienten. Samtidig tilføres pasienten friske røde blodceller fra en donor [1, 2]. Systemet består av en aferesemaskin, programvare og engangsslanger for sortering. Sorteringen baserer seg på optisk deteksjonsteknologi som registrerer cellene, og kontinuerlig-flyt-sentrifugering som selekterer og fjerner de skadede røde blodcellene, mens plasma og andre blodceller blir tilbakeført pasienten [3].
Potensiell nytte	Ifølge produsent kan Spectra Optia Apheresis System benyttes til flere ulike afereseprosedyrer: <i>exchange</i> (plasmaferese, erytroferese), <i>collection</i> (oppsamling av mononukleære celler og granulocytter), <i>depletion</i> (hvite blodceller og blodplater), <i>processing</i> (beinmargsprosessering) [4]. Systemet er dessuten kompakt, som lett kan transporteres, og benytter «ready-to-use» slangesystem er designet for å kunne benyttes til de ulike prosedyrene. Det finnes også slangesystem som benytter lavere volum, til bruk i mindre pasienter, f.eks. barn [3]. Sammenliknet med behandlinger som transfusjon og manuell aferese, opprettholder Spectra Optia Apheresis System væskebalansen under behandlingen, hindrer overload av jern, i tillegg til at det gjøres på kortere tid, og med lengre mellomrom mellom hver behandling [5].
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	I en pasientbrosjyre opplyser Terumo BCT Inc om at potensiell risiko ved aferesebehandling inkluderer pasientangst (f.eks. gjennom hodepine, hyperventilering, andpustenhet, kvalme, etc.), samt sjeldnere «bivirkninger» som prikking rundt lepper/fingrer, feber, kløe, og høyt eller lavt blodtrykk [2]. I tillegg opplyses det om at alvorlige problemer med hensyn på donorblodet, som f.eks. allergisk reaksjon, og virusinfeksjon (hepatitt/HIV) er svært sjeldne [2]. I Norge testes blod ved hver blodgivning rutinemessig for både HIV og hepatitt B og C [6].
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Sigdcelleanemi er en autosomalt recessivt (vikende) arvet genetisk blodsykdom som skyldes punktmutasjon i genet som koder for hemoglobin, som medfører dannelsen av sigdcellehemoglobin (HbS) [7]. Sykdommen oppstår når barnet får to gener fra hver forelder som koder for sigdcellehemoglobin [8]. Dersom man kun har ett gen for sigdcellehemoglobin (fra en forelder) og ett gen for normalt hemoglobin (fra den andre forelderen) kan man få «sigdcelletrekk», men ikke fullstendig sigdcellesykdom [8]. Hemoglobin finnes i røde blodceller (erytrocytter) og sørger for å binde og transportere oksygen til vevsceller, samt å opprettholde syrebalansen i blodet [9]. Til forskjell fra normalt hemoglobin (HbA) har sigdcellehemoglobin dårligere affinitet til oksygen [10]. Dette bidrar til at sigdcellehemoglobin polymeriseres, hvilket medfører at de fysiske egenskapene til

	erytrocyttene endres, i tillegg til at celleformen endres til den karakteristiske halvmåne- eller sigdformen [7, 10]. Som følge av denne endrede formen kan sigdceller forårsake blokkade i små blodårer (vasookklusjon) og dermed hindre oksygentransport til vev [10]. I tillegg gjør sigdcellehemoglobin de røde blodcellene ustabile med opp mot 75% kortere levetid (ca 30 dager) sammenliknet med røde blodceller med normalt hemoglobin (ca 120 dager) [10]. Dette bidrar til utvikling av (hemolytisk) anemi. Pasienter med sigdcelleanemi kan jevnlig oppleve akutte sykdomsmanifestasjoner forårsaket av grunnsykdommen; vasookklusive kriser (blokkade av små blodkar), sekvestreringskriser (akutt opphopning av blod særlig i milt, men også i lever), og aplastiske kriser (midlertidig stans i produksjon av røde blodceller) [7]. I tillegg kommer økt infeksjonstendens som følge av nedsatt miltfunksjon fra tidlig alder, og manifestasjoner av kronisk anemi [7]. På lengre sikt vil pasientene kunne utvikle kronisk organskade, f.eks. på hjertet, lungene, og nyrene [7]. Sigdcelleanemi finnes hovedsakelig i sentrale deler av Afrika, hvor prevalensen ligger på 10-30% [8]. Ettersom sigdcelleanemi beskytter mot malaria har dette ført til en positiv seleksjon for genmutasjonen i de endemiske områdene, slik som blant annet i sentral-Afrika, langs kysten og i sentrale deler av India og Sørøst-Asia, samt i Mellom- og Sør-Amerika [8, 10]. I vestre deler av Afrika vil ca 30% av nyfødte barn være bærere av sykdommen [8]. I Norge er dette en sjelden sykdom som i 1997 tilsvarte 15 tilfeller [11]. Etterhvert som Norge får et større innslag av ulike etniske grupper, kan man forvente en økt prevalens av sykdommen [11]. Vi har ikke funnet informasjon om dagens prevalens.
Dagens behandling	Dagens behandling fokuserer på både på behandling av akutte tilstander, og langtidsbehandling og -oppfølging med mål om å unngå komplikasjoner [7]. En viktig del av behandlingen de første leveårene inkluderer antibiotikaproylaks frem til fylte 5 år, for å hindre utvikling av alvorlige infeksjoner [8]. Ifølge Norsk Sigdcelleanemi Forening benyttes dette i mindre grad i Norge ettersom den generelle ernærings- og helsesituasjonen i landet er god [12]. For pasienter som overlever tidlig barndom vil behandlingen fokuseres mot behandling av akutt og kronisk smerte, profylakse mot og tidlig behandling av infeksjoner, samt forebygging og behandling av akutte komplikasjoner (f.eks. vasookklusive kriser), slag, og kronisk organskade [8]. Profylaktisk behandling inkluderer ulike legemidler (f.eks. hydroksykarbamid), samt blodtransfusjonsbehandling [8]. Den eneste kurative behandlingen av sigdcelleanemi er beinmargstransplantasjon [8, 12]. Ettersom behandlingen er svært risikofylt, har høy kostnad, og det er mangel på beinmargsdonorer, tilbys dette kun til barn med svært alvorlig sykdomskomplikasjoner som ikke responderer på førstelinjebehandling [8, 12]. Aferese for sigdcelleanemi eller automatisert aferese er ikke spesifikt beskrevet i den nasjonale veilederen for blodtransfusjon [13].

3.2 Referanser

1. Terumo BCT Inc. *Therapeutic Apheresis - Red Blood Cell Exchange (RBCX)** [Nettside] 2020 [cited 2020 26.10.2020]; Available from: <https://www.terumobct.com/therapeutic-apheresis/protocols/rbcx/indication>.
2. Terumo BCT Inc, *A patient's guide on how sickle cell disease is managed with red blood cell exchange*. 2015, Terumo BCT Inc.,
3. Terumo BCT Inc. *Spectra Optia® - Apheresis System**. [Nettside] 2020 [cited 2020 26.10.2020]; Available from: <https://www.terumobct.com/spectra-optia>.
4. Terumo BCT Inc. *Spectra Optia® Apheresis System Protocols* - One System. Multiple Protocols*. [Nettside] 2020 [cited 2020 28.10.2020]; Available from: <https://www.terumobct.com/spectra-optia/protocols?idx=8>.
5. Terumo BCT Inc, *Manage the Balancing Act of Sickle Cell Disease With Automated Red Blood Cell Exchange*. 2019, Terumo BCT Inc., p. 6.

6. Blodbanken i Oslo. *Hva testes blodet for?* [Nettside] 2019 03.09.2019 [cited 2020 26.10.2020]; Available from: <https://www.blodbanken-oslo.no/index.php?action=showtopic&topic=N8LcyvMD>.
7. Hellebostad, M., *Handlingsprogram for barn med sigdcellesykdom*. 2020.
8. Lanzkron, S., *Sickle cell anaemia*. 2020, BMJ Best Practice: UK.
9. Evensen, S.A. *Hemoglobin*. [Nettside] 2019 23.01.2019 [cited 2020 27.10.2020]; Available from: <https://sml.snl.no/hemoglobin>.
10. Kato, G.J., et al., *Sickle cell disease*. *Nat Rev Dis Primers*, 2018. **4**: p. 18010.
11. Græsdal, J.S., et al., *Talassemi og sigdcellesykdom i Norge*. *Tidsskriftet*, 2001. **121**: p. 678-680.
12. Norsk Sigdcelleanemi Forening. *Sigdcelleanemi behandling - akutt, på sykehus, hjemme, forebyggende*. [Nettside] 2016 [cited 2020 27.10.2020]; Available from: <https://sigdcelleanemi.no/behandling/>.
13. Helsedirektoratet, *Veileder for transfusjonstjenesten i Norge*. 2017, Helsedirektoratet: Oslo.
14. Terumo BCT Inc. *Spectra Optia® Apheresis System - Red Blood Cell Exchange (RBCX)* Clinical Trial*. [Nettside] 2020 [cited 2020 27.10.2020]; Available from: <https://www.terumobct.com/therapeutic-apheresis/protocols/rbcx/clinical-trial>.
15. Willits, I. and H. Cole, *Review report of MTG28 Spectra Optia for automatic red blood cell exchange in patients with sickle cell disease*. 2020, National Institute for Health and Care Excellence: UK.
16. Dolatkah, R. and S. Dastgiri, *Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(1).
17. Estcourt, L.J., et al., *Preoperative blood transfusions for sickle cell disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(7).
18. Estcourt, L.J., et al., *Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(7).
19. Fortin, P.M., S. Hopewell, and L.J. Estcourt, *Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: an overview of Cochrane reviews*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(8).
20. Steiner, M.E., et al., *Recommendations on RBC Transfusion Support in Children With Hematologic and Oncologic Diagnoses From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative*. *Pediatr Crit Care Med*, 2018. **19**(9S Suppl 1): p. S149-s156.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2018_050 Automatisert aferese av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) hos pasienter med sigdcelleanemi

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det virker å være noe dokumentasjon fra kliniske studier. På sine nettsider informerer Terumo BCT Inc om en klinisk ikke-kontrollert studie hvor 40 deltakere med sigdcelleanemi ble behandlet med Spectra Optia Apheresis [14]. Under er en oversikt med pågående kliniske studier fra clinicaltrials.gov.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Sigdcelleanemi, 2-30 år, n=20	Automatisert transfusjon av røde blodceller	1. Manuell transfusjon 2. Enkel transfusjon Ikke randomisert	Helserelatert livskvalitet	NCT03903289	2017-2021 <i>Recruiting</i>
Sigdcelleanemi, gravid, >18 år, n=50	Jevnlig, rutinemessig blodtransfusjon hver 6-10 uker; for å holde HbS% <30%	Symptombestemt blodtransfusjon	Rekrutteringsrate, Sykehusinnleggelser, frekvens og alvorlighet av akutte kriser, etc	NCT03975894	2019-2021 <i>Recruiting</i>
Sigdcelleanemi, >18 år, n=65	Frekvens og volum aferese bestemt av algoritmen: Algodrep	Frekvens og volum aferese bestemt av lege	% HgS	NCT04076683	2019-2021 <i>Not yet recruiting</i>

HgS: sigdcellehemoglobin

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke identifisert noen nasjonale eller lokale metodevurderinger som omhandler bruk av automatisert aferese ved sigdcelleanemi.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Gjennom et systematisk søk har vi identifisert én relevant metodevurdering fra NICE (publisert i 2020), som undersøker klinisk effekt og kostnadseffektivitet spesifikt med hensyn på Spectra Optia Apheresis System til behandling av personer med sigdcelleanemi [15]. Metodevurderingen er basert på 15 artikler: 3 tekniske studier, 2 økonomiske studier, 3 retrospektive, kontrollerte studier, og 7 ikke-kontrollerte studier [15]. Vi har identifisert fire Cochrane-rapporter som undersøker effekt av blodtransfusjon ved ulike tilstander ved sigdcelleanemi, publisert mellom 2018-2020 [16-19]. Tre av disse rapportene har inkludert automatisert aferese som intervensjon i sin PICO [17-19], men ingen av de fire rapportene nevner Spectra Optia Apheresis System spesifikt [16-19]. I tillegg har vi funnet en artikkel fra «<i>Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative</i>» (2018) som presenterer anbefalinger og evidens for transfusjon av røde blodceller hos kritisk syke barn med hematologiske og onkologiske sykdommer, inkludert sigdcelleanemi [20].
Metodevarsel	Dette metodevarslet er en oppdatering av tidligere metodevarsel, publisert i 2018: ID2018_050 . Vi har ikke identifisert andre relevante metodevarsler angående bruk av automatisert aferese i behandling av pasienter med sigdcelleanemi.

4.5 Referanser

13. Terumo BCT Inc. *Spectra Optia® Apheresis System - Red Blood Cell Exchange (RBCX)* Clinical Trial*. [Nettside] 2020 [cited 2020 27.10.2020]; Available from: <https://www.terumobct.com/therapeutic-apheresis/protocols/rbcx/clinical-trial>.
14. Willits, I. and H. Cole, *Review report of MTG28 Spectra Optia for automatic red blood cell exchange in patients with sickle cell disease*. 2020, National Institute for Health and Care Excellence: UK.

15. Dolatkah, R. and S. Dastgiri, *Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(1).
16. Estcourt, L.J., et al., *Preoperative blood transfusions for sickle cell disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(7).
17. Estcourt, L.J., et al., *Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(7).
18. Fortin, P.M., S. Hopewell, and L.J. Estcourt, *Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: an overview of Cochrane reviews*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(8).
19. Steiner, M.E., et al., *Recommendations on RBC Transfusion Support in Children With Hematologic and Oncologic Diagnoses From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative*. *Pediatr Crit Care Med*, 2018. **19**(9S Suppl 1): p. S149-s156.

5. Versjonslogg

ID2018_050 Automatisert aferese av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) hos pasienter med sigdcelleanemi

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
15.05.2018	Laget metodevarsel
28.10.2020	Oppdatert metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.