

Il trattamento della graft-versus-host disease (GvHD) con terapie extracorporee non farmacologiche: aggiornamento 2022 delle raccomandazioni della Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIdEM) e del Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare (GITMO).

Versione 2.2 del 30 gennaio 2024





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 5 febbraio 2024**



INDICE

ABBREVIAZIONI.....	3
Il problema clinico.....	4
Obiettivi della linea guida.....	5
Obiettivi generali.....	5
Popolazione target.....	5
Utilizzatori target.....	5
Gruppo di lavoro.....	6
Altre società scientifiche, associazioni di pazienti e revisori esterni.....	7
Conflitto d’interessi e sviluppo delle Linee Guida.....	8
Selezione dei quesiti.....	8
Metodi.....	10
Lista completa delle raccomandazioni.....	11
Stringhe di ricerca.....	32
Diagrammi PRISMA.....	33
Summary of Evidence Table.....	34
Riferimenti bibliografici.....	55

ABBREVIAZIONI

AVP: accesso venoso periferico

CVC: catetere venoso centrale

CR: complete response

BAT: best available therapy

CTCL: cutaneous T cell lymphoma

EBMT: European Group for Bone Marrow Transplant

ECP: Extra-corporeal photochemotherapy/photopheresis

EMA: European Medicines Agency

FAV: fistola artero-venosa

FDA: Food and Drug Administration

GAV: graft artero-venoso

GITMO: Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare

GvHD: graft versus host disease

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation

8-MOP: 8-metossipsoralene

MNC: mononuclear cells

PICC: peripherally inserted central catheter

RCT: randomized controlled trial

SIdEM: Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare

SOP: standard operating procedure

TA: terapia aferetica

TE: tissue establishment

VGPR: very good partial response

Il problema clinico

Recentemente la *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) ha aggiornato le raccomandazioni per la profilassi e la terapia della *Graft versus Host Disease* (GvHD) dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT).¹ Tale raccomandazione ha riconosciuto la terapia con steroidi come trattamento standard di prima linea nella GvHD sia acuta (aGvHD) che cronica (cGvHD).

Al momento della pubblicazione delle raccomandazioni EBMT, nessun trattamento - sia nella aGvHD² che nella cGvHD³ - era stato formalmente riconosciuto come standard di terapia in seconda linea e successive. Negli ultimi anni la FDA (*Food and Drug Administration*) ha approvato il farmaco ruxolitinib per la aGvHD e la cGvHD refrattaria agli steroidi e l'ibrutinib⁴ e il belumosudil⁵ per la cGvHD refrattaria agli steroidi. Recentemente ruxolitinib è stato riconosciuto anche da EMA (*European Medicine Agency*) come farmaco in indicazione per la terapia della GvHD acuta e cronica refrattaria alla terapia steroidea di prima linea nei pazienti con età superiore a 12 anni.

Non sono ad oggi disponibili trials disegnati per confrontare l'efficacia delle diverse opzioni di trattamento avanzato. Nelle raccomandazioni EBMT, per il trattamento di seconda linea della GvHD, i centri vengono esortati a stilare e seguire le proprie linee guida istituzionali e inoltre è raccomandato l'arruolamento nei trials clinici di tutti i pazienti, quando possibile.

Tra le opzioni di seconda linea disponibili per il trattamento della GvHD è inclusa la fotochemioterapia extracorporea (*Extra-Corporeal Photochemotherapy/Photopheresis*, ECP).

La ECP è una terapia cellulare autologa dal meccanismo d'azione immunomodulante che prevede tre diverse fasi: la leucoaferesi o raccolta del concentrato cellulare, che deve essere composto prevalentemente da linfociti e monociti; la fotoattivazione previa aggiunta ex-vivo di una sostanza fotoattiva, l'8-metossipsoralene (8-MOP), seguita dall'irradiazione con raggi UV-A, e infine la reinfusione del concentrato cellulare al paziente. Le prime evidenze relative all'applicazione della ECP risalgono al 1987, quando essa fu applicata in pazienti affetti da linfoma T cutaneo (CTCL) in fase eritrodermica.⁶

Molteplici linee guida internazionali sono state recentemente pubblicate in merito alle indicazioni cliniche della ECP.⁷⁻¹¹ Al momento attuale la ECP viene applicata, oltre che nel CTCL, anche in altre condizioni patologiche, come ad esempio la GvHD, in alcuni casi di rigetto di trapianto d'organo solido ed in altre malattie a coinvolgimento cutaneo.

Le linee guida italiane sono state pubblicate come “*Best Practice*” delle Società Scientifiche SIdEM (Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare) e GITMO (Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare) nel 2013¹², pertanto si è ritenuto

opportuno procedere con una profonda revisione e aggiornamento di tale documento, al fine di produrre una Linea Guida contenente raccomandazioni basate sulle migliori evidenze disponibili.

Obiettivi della linea guida

Obiettivi generali

Le presenti linee guida rappresentano una revisione delle linee guida precedenti.¹² L'obiettivo è quello di definire dei criteri uniformi di applicazione della ECP in pazienti affetti da aGvHD e cGvHD su tutto il territorio nazionale, in linea con le linee guida internazionali, al fine di mantenere elevati standard di sicurezza per i pazienti e di qualità delle procedure erogate.

Le terapie della GvHD post-HSCT diverse dalla ECP e la terapia con ECP di altre malattie, come il CTCL, non sono oggetto di queste linee guida.

Popolazione target

Le presenti linee guida riguardano pazienti adulti e pediatrici affetti da aGvHD e cGvHD.

Utilizzatori target

I destinatari della presente linea-guida sono:

- i medici responsabili della gestione clinica dei pazienti con GvHD (Ematologi, Oncologi, Internisti, TrASFusionisti);
- i farmacisti ospedalieri responsabili dell'approvvigionamento e dispensazione delle apparecchiature per l'esecuzione della ECP e della sostanza fotoattiva;
- le istituzioni emato-oncologiche responsabili della gestione clinica dei pazienti con GvHD o le associazioni dei pazienti o le agenzie governative responsabili delle autorizzazioni di nuove tecnologie sanitarie e del loro monitoraggio.

Gruppo di lavoro

Comitato scientifico		
Coordinatore	Anna Colpo	Specialista in Ematologia, Dirigente Medico, Responsabile U.O.S. Aferesi Terapeutica, U.O.C. Immunotrasfusionale, Azienda Ospedale Università di Padova
Panel Esperti	Maria Teresa Lupo Stanghellini	Specialista in Ematologia, Dirigente medico Senior, Responsabile Disease Unit Allogeneico, GvHD, Long Term Follow-Up, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
	Irene Bianco	Specialista in Patologia Clinica, Responsabile Settore Aferesi Terapeutica, vice Direttore U.O. Medicina Trasfusionale e Biologia dei Trapianti, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
	Francesco Ipsevich	Specialista in Ematologia Clinica e di Laboratorio, specialista in Analisi cliniche di laboratorio, Dirigente medico in quiescenza, già Direttore Medico del Laboratorio Manipolazione Cellulare e Responsabile Unità Raccolta Cellule Staminali periferiche, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma
	Mauro Montanari	Specialista in Ematologia, Dirigente medico, Direttore di S.O.D. Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche
	Fabio Cruciani	Specialista in Ematologia, Dirigente medico U.O. Medicina Trasfusionale, IRCCS A.O.U. San Martino, Genova

Esperta in metodologia	Monia Marchetti	Specialista in Medicina Interna, Dirigente medico, U.O.C. Ematologia, Az. Osp. SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria. Professore a contratto Università del Piemonte Orientale
-------------------------------	-----------------	---

Altre società scientifiche, associazioni di pazienti e revisori esterni

Revisore esterno	Prof.ssa Adriana Cristina Balduzzi	Specialista in Pediatria, specialista in Statistica Medica, Dirigente medico, Direttore del programma trapianti pediatrico, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza. Professore ordinario, Università Milano-Bicocca
Associazione di pazienti	Felice Bombaci	Coordinatore Nazionale Gruppo AIL (Associazione italiana contro le leucemie-linfomi e mieloma) pazienti
Revisore esterno	Prof. Nicola Piccirillo	Specialista in Ematologia, Dirigente medico, Responsabile U.O.S. Aferesi Terapeutica, U.O.C. Emotrasfusione, Dipartimento Diagnostica per immagini, Radioterapia oncologica ed Ematologia, Fondazione Policlinico A. Gemelli. Ricercatore universitario, Sezione di Ematologia, Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Conflitto d'interessi e sviluppo delle Linee Guida

Le linee guida sono strumenti per orientare le scelte assistenziali degli operatori e per favorire la partecipazione informata del malato. Si tratta di raccomandazioni sviluppate per aiutare i clinici (e i cittadini) nelle decisioni in merito al carattere appropriato delle cure in determinate circostanze. I membri di commissioni, comitati, gruppi incaricati di redigere linee guida o *position papers* per conto di SIdEM devono presentare la Dichiarazione dei propri eventuali e potenziali conflitti di interessi. I soci della SIdEM ed i soggetti anche terzi che svolgono o hanno svolto un ruolo di *principal investigators* per studio/i registrativo/i non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regulatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione. Altresì: i soggetti (o i cui familiari, da intendersi come: coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) che detengono o hanno detenuto negli ultimi dodici mesi azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella linea guida, non potranno prendere parte al progetto linea guida.

Altresì: i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, partecipazioni a consigli d'amministrazione di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella linea guida non potranno prendere parte al progetto.

Nello sviluppo delle linee guida, ciascun partecipante coinvolto deve attenersi rigorosamente alle direttive emanate dall'Istituto Superiore di Sanità.

Selezione dei quesiti

In seguito all'identificazione della necessità di aggiornamento da parte del consiglio direttivo e del comitato scientifico della SIdEM nel gennaio 2021, sono stati identificati gli esperti del panel, che si sono riuniti per la prima volta in un meeting virtuale il 5 marzo 2021, durante il quale sono stati identificati 2 macro-quesiti (o domini), declinati in domande specifiche, di seguito riportati. Inoltre, alcuni aspetti peculiari emersi durante la discussione da parte dei membri del panel sono stati lo spunto per la produzione di "Implementation considerations, tolls, or tips" oppure di indicazioni di ricerca ("research only recommendations").

1. Dominio 1: quali sono le indicazioni all'ECP nel programma terapeutico della GvHD?

- 1.1. Nei pazienti con GvHD acuta refrattaria alla prima linea di trattamento è raccomandata l'ECP rispetto alla terapia standard (incluso ruxolitinib) per minimizzare la severità della GvHD, minimizzare la dose di steroidi, garantire la sicurezza e migliorare la qualità della vita?
- 1.2. Nei pazienti con GvHD cronica refrattaria alla prima linea di trattamento è raccomandata l'ECP rispetto alla terapia standard (incluso ruxolitinib) al fine di migliorare la severità della GvHD, minimizzare l'esposizione agli steroidi, garantire la sicurezza e migliorare la qualità della vita?

2. Dominio 2: qual è la schedula ottimale di trattamento con ECP?

- 2.1. Nei pazienti con GvHD acuta candidati ad ECP è raccomandata una frequenza di trattamento di due sedute (1 ciclo) a settimana per le prime 4 settimane rispetto a un numero superiore di sedute al fine di ottimizzare la risposta clinica, la qualità di vita e minimizzare l'impiego di steroidi?
- 2.2. Nei pazienti con GvHD acuta candidati ad ECP è raccomandata una frequenza di trattamento di due sedute (1 ciclo) a settimane alterne per le prime 12 settimane rispetto ad un ciclo settimanale al fine di ottimizzare la risposta clinica, la qualità di vita e minimizzare l'impiego di steroidi?

3. Research questions

- 3.1. Nei pazienti candidati a HSCT è raccomandata l'ECP rispetto a strategie di profilassi della GvHD senza ECP al fine di ridurre la frequenza di GvHD acuta e cronica, garantire la sicurezza, minimizzare la dose di steroidi e ottimizzare la qualità di vita?
- 3.2. Nei pazienti con GvHD (acuta e cronica) è raccomandato applicare l'ECP come terapia di prima linea rispetto allo standard of care (steroidi) al fine di migliorare la risposta della GvHD, mantenere la sicurezza, minimizzare l'esposizione agli steroidi e migliorare la qualità di vita?
- 3.3. Nei pazienti con GvHD refrattaria è raccomandata la combinazione di ECP con nuovi farmaci (es. ruxolitinib) rispetto alla terapia standard al fine di migliorare la severità della GvHD, minimizzare l'esposizione agli steroidi, garantire la sicurezza e migliorare la qualità della vita?

4. Implementation considerations, tolls, or tips

- 4.1. Quali condizioni ematologiche costituiscono delle controindicazioni alla ECP?
- 4.2. Quali condizioni non ematologiche costituiscono delle controindicazioni alla ECP?

- 4.3. Quali sono le valutazioni preliminari per un paziente candidato a ECP?
- 4.4. Nei pazienti adulti con GvHD e candidati ad ECP ma non dotati di un CVC a lungo termine è raccomandato utilizzare un accesso venoso periferico (AVP) rispetto al posizionamento di un catetere venoso centrale (CVC) al fine di minimizzare le complicanze correlate al catetere (infezioni, trombosi, sanguinamento), garantire l'efficienza dell'ECP e massimizzare la qualità di vita?
- 4.5. Nei pazienti candidati all'ECP per GvHD che possiedono un dispositivo per cateterismo centrale o una fistola/graft arterovenoso è raccomandato l'uso di cateteri centrali ad inserzione periferica (PICC) preesistenti o fistole/graft arterovenosi rispetto al posizionamento di un CVC al fine di minimizzare le complicanze correlate al catetere (infezioni, trombosi, sanguinamento), garantire l'efficienza dell'ECP e massimizzare la qualità di vita?
- 4.6. Nei pazienti pediatrici con GvHD e candidati ad ECP ma che non possono utilizzare un AVP e che non ospitano un PICC o un CICC totalmente impiantabile, è raccomandato l'impiego di un CVC a lungo termine al fine di minimizzare le complicanze correlate al catetere (infezioni, trombosi, sanguinamento), garantire l'efficienza dell'ECP e la qualità di vita?
- 4.7. Qual è la tempistica consigliata per la valutazione della risposta di una aGvHD all'ECP?
- 4.8. Qual è la tempistica consigliata per la valutazione della risposta di una cGvHD all'ECP?
- 4.9. Qual è la schedula dell'ECP raccomandata nei pazienti con aGvHD in risposta completa/risposta parziale molto buona?
- 4.10. Qual è la schedula dell'ECP raccomandata nei pazienti con cGvHD in risposta completa/risposta parziale?
- 4.11. Qual è la schedula dell'ECP raccomandata nei pazienti che non ottengono una risposta completa o una risposta parziale molto buona (aGvHD)?
- 4.12. Qual è la schedula dell'ECP raccomandata nei pazienti con cGvHD che non progrediscono?
- 4.13. Qual è la schedula di tapering consigliata nei pazienti in terapia combinata con ECP e che hanno ottenuto una risposta?
- 4.14. Nei candidati a ECP esiste una tecnologia preferibile tra online e offline?

Metodi

I quesiti selezionati sono stati giudicati di elevata priorità.

Alcune domande cliniche narrative sono state tradotte in formato PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Esiti) (**dominio 1, domande 1.1 e 1.2; dominio 2, domande 2.1, 2.2**) e i quesiti sono stati sviluppati allo scopo di produrre delle raccomandazioni di comportamento clinico. Alcuni quesiti non erano implementabili in formato PICO e sono state prodotte delle *“research only*

recommendations” (domande 3.1, 3.2, 3.3). Diversamente alcuni aspetti peculiari non erano implementabili in formato PICO e sono divenute lo spunto per la produzione di “*Implementation considerations, tolls, or tips*”¹³ (domande da 4.1 a 4.14)

Per le domande tradotte in formato PICO è stata quindi condotta una ricerca sistematica dell’evidenza e formulata una raccomandazione di comportamento clinico: in accordo con il metodo GRADE [<https://www.snlg.it/it/snlg>] la forza della raccomandazione è stata definita elevata laddove il bilancio netto tra esiti desiderabili e non desiderabili fosse giudicato rilevante dal Panel.¹⁴

Inoltre, a ciascuna affermazione è stata assegnata una qualificazione di forza (debole o forte) in base all’equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderabili. Infine, sono stati sviluppati indicatori per ciascuna affermazione, secondo AGREE-II.¹⁵

Le altre dimensioni della valutazione GRADE (il consumo delle risorse, i valori, l’equità l’accettabilità, e la fattibilità) sono stati discussi informalmente nel testo solo laddove rilevanti.

Il documento prodotto dal panel è stato attentamente valutato dai revisori esterni. I commenti/suggerimenti dei revisori, comprendenti anche la segnalazione di dati relativi a studi clinici di particolare interesse (studi clinici randomizzati e metanalisi) pubblicati successivamente al periodo incluso nella revisione della letteratura, sono stati discussi dal panel e inseriti nel documento.

Le presenti raccomandazioni saranno revisionate ogni 3 anni tramite revisione della letteratura più recente, o qualora vengano pubblicati nuovi studi che modicano la forza e la direzione delle raccomandazioni.

Le presenti Linee Guida sono state prodotte senza alcun finanziamento esterno.

Lista completa delle raccomandazioni

1. Dominio 1: quali sono le indicazioni all’ECP nel programma terapeutico della GvHD?

1.1. Nei pazienti con GvHD acuta refrattaria alla prima linea di trattamento è raccomandata l’ECP rispetto alla terapia standard (incluso ruxolitinib) per minimizzare la severità della GvHD, garantire la sicurezza e migliorare la qualità della vita?

Ricerca delle prove:

Storicamente l’ECP è stata considerata uno dei possibili trattamenti di seconda linea per i pazienti che falliscono la terapia classica di prima linea con steroidi ad alte dosi. Come riportato nel documento di *Best Practice “Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM)*

and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process”¹², le evidenze negli ultimi 8 anni hanno rafforzato la posizione dell’ECP come un valido trattamento alternativo per i pazienti che non rispondono alla prima linea. Dalla pubblicazione della nostra precedente linea guida SIdEM – GITMO sono stati pubblicati 18 reports¹⁶⁻³³, più di 1000 pazienti sono stati trattati in seconda linea e oltre, riportando un tasso di risposta globale mediano del 66% (range 37-91%). I programmi di trattamento, i tempi della ristadiatione della GvHD e le modalità di esecuzione dell’ECP erano dissimili tra i diversi studi.

La maggior parte degli studi ha riportato un protocollo intensificato con 1 ciclo di ECP (ciascuno composto da due procedure) a settimana per almeno 4 settimane consecutive. La schedula successiva differiva a seconda del centro.

Da queste esperienze non è emerso un significativo incremento delle complicanze infettive, complicanze correlate alla procedura o di recidiva della malattia di base, confermando l’ottimo profilo di sicurezza della ECP.

Recentemente, ruxolitinib è stato autorizzato dall’EMA (*European Medicines Agency*) nella terapia della aGvHD dopo il fallimento della prima linea, indicazione già riconosciuta da FDA nel 2019. Gli studi REACH1³⁴ e REACH2³⁵ hanno infatti fornito le evidenze per il riconoscimento di ruxolitinib come terapia standard di seconda linea. Da sottolineare che il REACH2 è uno studio randomizzato di fase 3 che ha confrontato l’efficacia e la sicurezza di ruxolitinib *versus* la terapia scelta dallo sperimentatore da un elenco di nove opzioni comunemente utilizzate nei pazienti con aGvHD refrattaria agli steroidi. Tra le migliori terapie disponibili (*Best Available Therapies*, BAT) vi era l’ECP. Il ruxolitinib ha prodotto una risposta complessiva al giorno +28 significativamente più elevata rispetto alla BAT e una risposta complessiva più duratura al giorno +56. I dati per la BAT sono disponibili in forma aggregata e non come trattamento singolo: non è possibile pertanto trarre conclusioni sull’efficacia dell’ECP rispetto alle altre strategie. Da notare che il ruxolitinib era associato ad una maggiore incidenza di trombocitopenia e un’incidenza leggermente maggiore di anemia, infezioni e infezione da citomegalovirus rispetto alle terapie di controllo.

Raccomandazione:

Nei pazienti con GvHD acuta refrattaria alla prima linea di trattamento si suggerisce di eseguire l’ECP in seconda linea e successive (raccomandazione positiva condizionata, qualità delle prove bassa).

Indicatori:

% di pazienti che ricevono ECP per aGvHD in seconda linea

% di pazienti che ricevono ECP per aGvHD in terza linea e successive

1.2. Nei pazienti con GvHD cronica refrattaria alla prima linea di trattamento è raccomandata l'ECP rispetto alla terapia standard (incluso ruxolitinib) al fine di migliorare la severità della GvHD, garantire la sicurezza e migliorare la qualità della vita?

Ricerca delle prove:

Dalla pubblicazione della nostra precedente linea guida sono stati pubblicati molti reports, ^{17,19,20,22,23,25,26,29,31,32,36-42} nei quali complessivamente più di 700 pazienti sono stati trattati in seconda linea e oltre, riportando un tasso di risposta globale mediano del 68% (range 30-88%).

La maggior parte dei pazienti mostrava GvHD cutanea associata a manifestazioni in altre sedi (cavo orale, tratto genitale, articolazioni, ecc), quindi l'evidenza ne supporta in maniera significativa l'utilizzo nelle forme cutanee. I tassi di risposta nei sottogruppi sono raramente forniti per l'ECP o altri trattamenti, pertanto l'evidenza viene traslata per le singole localizzazioni al di fuori della cute, anche se con un livello di evidenza inferiore.

Una meta-analisi riporta un tasso più basso di infezioni nei pazienti trattati con ECP rispetto a quelli trattati con altre terapie di seconda linea: questo dato supporta la *safety* della procedura.⁴³

Da sottolineare come una recente revisione sistematica della letteratura abbia evidenziato la mancanza di studi clinici randomizzati controllati per l'uso di ECP nella GvHD cronica nella popolazione pediatrica e dei giovani adulti.⁴⁴ In tale contesto le raccomandazioni si basano quindi su studi retrospettivi o osservazionali.

Recentemente, ruxolitinib è stato autorizzato dall'EMA per la terapia della cGvHD dopo il fallimento della prima linea, indicazione già riconosciuta da FDA nel 2019. Lo studio registrativo di fase III REACH3 ha evidenziato come ruxolitinib sia risultato più efficace della BAT – tra cui ECP – nella risposta della cGvHD steroideo-refrattaria, pur associandosi ad una maggiore incidenza di trombocitopenia e anemia rispetto alle terapie di controllo.⁴⁵ Lo studio non è stato disegnato per un confronto della risposta tra i diversi sottogruppi di BAT e ruxolitinib, quindi non sono possibili ulteriori considerazioni.

Oltre a ruxolitinib, FDA ha negli ultimi anni approvato l'indicazione all'uso di ibrutinib in seconda e successiva linea di terapia della GvHD steroideo-refrattaria e all'uso di belumosudil, unico farmaco che nasce come specifico immunosoppressore per la GvHD, in terza linea. Tali farmaci non sono attualmente approvati dall'EMA.

Raccomandazione:

Nei pazienti con GvHD cronica refrattaria alla prima linea di trattamento si suggerisce di eseguire l'ECP in seconda linea e successive (raccomandazione positiva condizionata, qualità delle prove bassa).

Indicatori:

% di pazienti che ricevono ECP per cGvHD in seconda linea

% di pazienti che ricevono ECP per cGvHD in terza linea e oltre

2. Dominio 2: Qual è la schedula ottimale di trattamento con ECP?

2.1. Nei pazienti con GvHD acuta candidati ad ECP è raccomandata una frequenza di trattamento di due sedute (1 ciclo) a settimana per le prime 4 settimane rispetto a un numero superiore di sedute al fine di ottimizzare la risposta clinica, la qualità di vita e minimizzare l'impiego di steroidi?

Ricerca delle prove:

La schedula dell'ECP è molto eterogenea negli studi pubblicati: la schedula più utilizzata è quella di 2 sedute settimanali, tuttavia alcuni studi propongono una maggiore frequenza nelle primissime fasi di trattamento per poi avviare un lento tapering. Non sono disponibili RCT in seconda linea e oltre, è disponibile un RCT in prima linea e gli autori hanno presentato un programma intensificato.⁴⁷

Nella *survey* nazionale condotta 3 anni dopo la pubblicazione delle *Best Practice* SIDEM/GITMO volta a valutare il grado della sua applicazione nei centri trapianti italiani, l'87% dei centri dichiarava di aderire alla schedula consigliata, che prevedeva le due sedute di ECP settimanali fino alla massima risposta, seguita dal *tapering* personalizzato, sulla base delle caratteristiche del singolo paziente e della risposta clinica.⁴⁶

Le linee guida del *Nordic Group* pubblicate nel 2020 raccomandano un ciclo intensivo di 3 sedute per la prima e la seconda settimana, seguito da un ciclo standard (due sedute) per la terza e la quarta settimana.⁹

Nessuno studio ha confrontato l'ECP in due giorni consecutivi *versus* la singola seduta: solo uno studio con tecnologia offline ha riportato esiti simili con un singolo trattamento.²⁶

Mancando forti prove a sostegno di un programma specifico, il panel consiglia vivamente di sviluppare policy istituzionali dettagliate.

Raccomandazione:

Nei pazienti con GvHD acuta candidati a ECP si suggerisce un ciclo ECP a settimana (due sedute) per le prime quattro settimane per il trattamento iniziale (raccomandazione positiva condizionata, qualità delle prove bassa).

Indicatori: SOP istituzionali specifiche disponibili.

2.2. Nei pazienti con GvHD cronica candidati ad ECP è raccomandata una frequenza di trattamento di due sedute (1 ciclo) a settimane alterne per le prime 12 settimane rispetto ad un ciclo settimanale al fine di ottimizzare la risposta clinica, la qualità di vita e minimizzare l'impiego di steroidi?

Ricerca delle prove:

Come per la aGvHD, nella *survey* SIdEM/GITMO, l'87% dei centri dichiarava di aderire alla schedula consigliata, la stessa per la aGvHD, che prevede le due sedute di ECP settimanali fino alla massima risposta, seguita dal *tapering* personalizzato, sulla base delle caratteristiche del singolo paziente e della risposta clinica.⁴⁶

Le linee guida del *Nordic Group* raccomandano 1 ciclo ogni 2 settimane.⁹

La schedula è altamente eterogenea negli studi pubblicati. Non sono disponibili RCT in seconda linea e oltre; è disponibile un RCT in prima linea e gli autori hanno presentato un programma intensificato.⁴⁸

In assenza di evidenze a favore di un programma specifico, il panel consiglia vivamente di sviluppare policy istituzionali dettagliate.

Raccomandazione:

Nei pazienti con GvHD cronica candidati a ECP si suggerisce un ciclo ECP (due sedute) a settimane alterne per le prime 12 settimane per il trattamento iniziale (raccomandazione positiva condizionata, qualità delle prove bassa).

Indicatori: SOP istituzionali specifiche disponibili.

3. Research questions

3.1. Nei pazienti candidati a HSCT è raccomandata l'ECP rispetto a strategie di profilassi della GvHD senza ECP al fine di ridurre la frequenza di GvHD acuta e cronica, garantire la sicurezza, minimizzare la dose di steroidi e ottimizzare la qualità di vita?

Ricerca delle prove:

Negli ultimi 8 anni, 5 diversi gruppi hanno presentato risultati di studi clinici prospettici valutando il beneficio fornito dall'ECP nella prevenzione della GvHD dopo HSCT⁴⁹⁻⁵³ ed ancora più recentemente è stato presentato un trial clinico randomizzato.⁵⁴ Complessivamente, sono stati riportati 120 pazienti adulti arruolati in 4 studi di prevenzione della GvHD con ECP peri/post trapianto. Le strategie di condizionamento, prevalentemente a ridotta intensità, e la profilassi farmacologica della GvHD, prevalentemente basate su inibitori della calcineurina e micofenolato di mofetile, differivano tra i diversi studi, così come la schedula di trattamento con ECP. Gli autori non hanno riportato un aumento del tasso di eventi avversi o alterazioni dell'attecchimento, con dati rassicuranti sulla sicurezza e la fattibilità.

Ulteriori 157 pazienti sono stati trattati nell'ambito di uno studio clinico randomizzato controllato che ha testato il ruolo di ECP in profilassi confrontando l'incidenza di GvHD acuta e cronica – oltre agli indicatori di sopravvivenza – in due coorti di pazienti (profilassi farmacologica standard + ECP *versus* profilassi farmacologica standard). Settantasei pazienti sono stati arruolati nella coorte con ECP, 81 nella coorte standard senza ECP. L'ECP è stata avviata ad attecchimento avvenuto, prevedendo 2 sedute alla settimana nelle prime due settimane, quindi 1 seduta alla settimana nelle successive 4 settimane. Nessuna differenza in termini di incidenza di GvHD acuta e cronica è stata rilevata, nessuna differenza in termini di sopravvivenza libera da GvHD, sopravvivenza globale, recidiva, mortalità non dipendente dalla recidiva, qualità dell'immunoricostruzione. I risultati di questo primo trial randomizzato e controllato sull'uso della ECP in aggiunta alla profilassi convenzionale non supportano l'uso dell'ECP in profilassi.⁵⁴

I dati finora riportati non hanno mostrato un vantaggio nell'uso di ECP in profilassi.

Research recommendation:

L'ECP può essere utilizzata come strategia di profilassi solo nell'ambito di un trial clinico.

Indicatori: non necessari.

3.2. Nei pazienti con GvHD (acuta e cronica) è raccomandato applicare l'ECP come terapia di prima linea rispetto allo standard of care (steroidi) al fine di migliorare la risposta della GvHD, mantenere la sicurezza, minimizzare l'esposizione agli steroidi e migliorare la qualità di vita?

Ricerca delle prove:

Grazie all'eccellente profilo di sicurezza, combinato con il basso tasso di eventi avversi⁴³, l'ECP è stata recentemente studiata come strategia di prima linea in associazione allo steroide per il trattamento della GvHD sia acuta che cronica.

Complessivamente, 125 pazienti adulti sono stati arruolati in studi clinici per il trattamento di prima linea della aGvHD^{47,55,56} e 60 per il trattamento della cGvHD.⁴⁸ Il programma di trattamento ECP e la modalità di ECP (online/offline) erano variabili a seconda dello studio.

Castagna e coll. hanno riportato un risultato incoraggiante di risposta completa in 6 su 7 pazienti con aGvHD.⁵⁵

Sestili e coll. hanno presentato un tasso di risposta complessiva a ECP, combinata a metil-prednisolone 1mg/kg die, dell'81% in 37 pazienti con aGvHD, prevalentemente cutanea.⁵⁶

Mehta e coll. hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio di fase 2 randomizzato monocentrico nel contesto della aGvHD: il tasso di risposta globale al giorno 28 è stato del 74% nel braccio ECP contro il 56% nel braccio con soli steroidi.⁴⁷ Questo studio pone le basi per studi multicentrici più ampi per l'applicazione della ECP in prima linea nella aGvHD, identificando il coinvolgimento cutaneo come indicazione ideale di applicazione. Il successo del trattamento è stato definito come aGvHD responsiva senza terapia aggiuntiva in <1 mg/kg di steroidi al giorno +28 e <0.5 mg/kg di steroidi al giorno +56.

Nel contesto della cGvHD, Jagasia e coll. hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio multicentrico randomizzato controllato di fase I che esplora l'efficacia di ECP e steroidi rispetto ai soli steroidi. Sono stati arruolati sessanta pazienti, l'analisi *intention to treat* ha mostrato un tasso di risposta globale del 60% nel braccio convenzionale solo steroide rispetto al 74% nel braccio combinato ECP + steroide.⁴⁸

Research recommendation:

L'ECP può essere utilizzata in prima linea nel contesto di un trial clinico.

Si sottolinea che i dati pubblicati nel complesso sono a supporto di un possibile uso dell'ECP in prima linea in contesti particolari come *steroid-spare-agent* in casi selezionati, ovvero in caso di controindicazione a steroidi ad alte dosi e/o in presenza di infezioni concomitanti difficilmente controllabili.

Indicatori: % di pazienti che iniziano l'ECP entro 2 settimane dall'esordio della GvHD.

3.3. Nei pazienti con GvHD refrattaria è raccomandata la combinazione di ECP con nuovi farmaci (es. ruxolitinib) rispetto alla terapia standard al fine di migliorare la severità della GvHD, minimizzare l'esposizione agli steroidi, garantire la sicurezza e migliorare la qualità della vita?

Ricerca delle prove:

Negli ultimi anni tre molecole sono state autorizzate dalla FDA come terapia efficace di seconda linea e successive nella GvHD resistente/refrattaria agli steroidi, sia acuta che cronica.

Pertanto, diversi gruppi hanno condotto studi sulla combinazione tra nuovi farmaci ed ECP al fine di ottenere un migliore controllo della malattia attraverso lo sfruttamento simultaneo di multiple vie immunitarie implicate nella patogenesi della GvHD.

Modemann e coll. hanno presentato i risultati di uno studio prospettico monocentrico per il trattamento della aGvHD del tratto gastrointestinale inferiore refrattaria agli steroidi con ECP + ruxolitinib.⁵⁷ Diciotto pazienti sono stati trattati con questa combinazione e gli autori hanno riportato un tasso di risposta globale del 55%. Da notare inoltre che gli autori hanno evidenziato nei pazienti trattati con ruxolitinib + ECP una significativa riduzione delle molecole pro-infiammatorie circolanti rispetto ai gruppi trattati con ruxolitinib o con ECP in monoterapia.

Analogamente, Maas-Bauer e coll. hanno presentato i risultati di uno studio monocentrico retrospettivo a braccio singolo per il trattamento della cGvHD grave refrattaria con la combinazione ruxolitinib-ECP.⁴² Ventitré pazienti sono stati trattati con questa combinazione con l'ottenimento di un tasso di risposta globale del 74%.

Research recommendation:

L'ECP in combinazione con nuovi farmaci deve essere utilizzata con cautela al di fuori degli studi clinici per evitare tossicità inaspettata.

Indicatori: % di pazienti ECP che ricevono terapie concomitanti per GvHD (eccetto immunosoppressione standard).

4. Implementation, tools and tips

4.1. Quali condizioni ematologiche costituiscono delle controindicazioni alla ECP?

L'anemia severa (Ht < 24%), per il rischio di ipoperfusione durante la circolazione extracorporea, più accentuato in caso di *devices* a flusso discontinuo, e la piastrinopenia severa (plts <20x10⁹/L), per il rischio di sanguinamento, soprattutto in caso di utilizzo di eparina come anticoagulante e per la rimozione di piastrine causata dalla procedura, rappresentano una controindicazione relativa all'esecuzione dell'ECP.^{7,18,56,58} Il citrato può essere considerato una valida alternativa all'eparina per il meccanismo d'azione differente, che non causa un'anticoagulazione sistemica.

I pazienti con GvHD occasionalmente ricevono anche anticoagulanti sistemici a lungo termine a causa di altre indicazioni (ad es. pregressa tromboembolia venosa ed embolia polmonare). L'anticoagulazione concomitante durante l'ECP può essere rischiosa e deve essere pertanto valutata individualmente per ogni paziente in base alle proprietà dell'anticoagulante prescritto, alla funzionalità renale e all'assunzione di ulteriori terapie con potenziali interazioni.

Finora, nessuno studio ha stabilito la quantità minima di cellule mononucleate necessarie (*Mononuclear Cells*, MNC) per una terapia ottimale con ECP. Sebbene nessuna evidenza supporti una soglia minima di MNC, alcuni centri ritardano il trattamento con ECP fino al raggiungimento di una conta delle MNC di almeno 200 x10⁶ cellule/L.⁵⁸ Una recente revisione della letteratura conferma che, ad oggi, non c'è consenso sulla limitazione dell'ECP nei casi di leucopenia o linfopenia, tuttavia l'ECP è controindicata prima dell'attecchimento dei leucociti e se c'è un'anamnesi positiva di trattamento con ATG o anticorpi monoclonali nell'ultimo mese (per la deplezione dei linfociti).⁵⁹

In sintesi: si raccomanda di correggere l'anemia e la piastrinopenia prima di eseguire una seduta di ECP.

Al momento attuale non ci sono evidenze a supporto della definizione di un valore soglia dei leucociti al di sotto del quale sia controindicata l'esecuzione dell'ECP.

Indicatori: % di pazienti che eseguono ECP in presenza di controindicazioni ematologiche.

4.2. Quali condizioni non ematologiche costituiscono delle controindicazioni alla ECP?

Sono controindicazioni assolute all'ECP: instabilità cardio-circolatoria o respiratoria, scompenso cardiaco, sanguinamento significativo nelle precedenti 12 ore, grave alterazione degli elettroliti, stato settico, gravi anomalie della coagulazione, diarrea grave (quantità di feci > 1000 ml al giorno).^{18,20,22,58,60}

Prima di ogni procedura, i pazienti devono essere emodinamicamente stabili, senza segni di infezione acuta in atto (febbre, segni di malattie respiratorie acute, emocolture positive).^{22,49,56}

Altre controindicazioni sono:

- l'afachia a causa del rischio significativamente aumentato di danno retinico dovuto all'8-MOP;
- la gravidanza, per il possibile danno fetale dovuto all'8-MOP;
- ipersensibilità nota ai composti psoralenici (come 8-MOP), all'eparina o al citrato;
- fotosensibilità nota, dovuta a psoraleni e irradiazione UV-A.^{10,18,58,60,61}

In sintesi: si raccomanda di non eseguire l'ECP in pazienti con instabilità cardio-circolatoria e respiratoria o infezione severa in atto.

Si raccomanda inoltre di non eseguire l'ECP in presenza di afachia, gravidanza in atto, ipersensibilità nota ai composti psoralenici (come 8-MOP) o all'anticoagulante utilizzato (se non può essere utilizzato un anticoagulante alternativo), fotosensibilità nota all'8-MOP e ai raggi UV-A.

Indicatori: % di pazienti che eseguono ECP in presenza di controindicazioni non ematologiche.

4.3. Quali sono le valutazioni preliminari per un paziente candidato a ECP?

Una stretta collaborazione tra Ematologo e Medico di Medicina Trasfusionale è necessaria per la valutazione preliminare del paziente candidato ad ECP. A tal proposito può essere utile la creazione di una *check-list* istituzionale condivisa (*Allegato I*).

E' necessario ottenere il consenso informato del paziente e sottoscritto dal Medico di Medicina Trasfusionale prima di iniziare qualsiasi programma di ECP.

E' auspicabile che ogni centro di aferesi che eroga l'ECP sia attenga agli standard FACT-JACIE in corso.

Nella maggior parte dei casi di cGvHD o aGvHD lieve, l'ECP può essere eseguita, qualora le condizioni cliniche del paziente nella fase post-trapianto lo consentano, in regime

ambulatoriale (*outpatient*). I pazienti con aGvHD severa dovrebbero essere trattati precauzionalmente in regime di ricovero (*inpatient*). Una stretta collaborazione tra lo specialista Ematologo e il Medico di Medicina Trasfusionale è necessaria per una corretta valutazione del *setting* più appropriato di esecuzione dell'ECP, che andrà valutato caso per caso.

In sintesi: una stretta collaborazione tra lo specialista Ematologo e il Medico di Medicina Trasfusionale è necessaria per la valutazione preliminare del paziente candidato a ECP, in particolare in relazione alla presenza di controindicazioni assolute e relative ed alla valutazione del regime più appropriato (*inpatient vs outpatient*) di esecuzione dell'ECP.

E' auspicabile che ogni centro di aferesi che eroga l'ECP si attenga agli standard FACT-JACIE in corso.

Indicatori: definizione di una *check-list* istituzionale

4.4. Nei pazienti adulti con GvHD e candidati ad ECP ma non dotati di un CVC a lungo termine è raccomandato utilizzare un accesso venoso periferico (AVP) rispetto al posizionamento di un catetere venoso centrale (CVC) al fine di minimizzare le complicanze correlate al catetere (infezioni, trombosi, sanguinamento), garantire l'efficienza dell'ECP, e massimizzare la qualità di vita?

Ricerca delle prove:

Studi specifici che affrontano l'argomento degli accessi vascolari nelle procedure di ECP sono scarsi. Pertanto i dati relativi all'accesso vascolare nella ECP sono estrapolati da studi che affrontano questo argomento nell'aferesi terapeutica (AT) in generale.

Per la maggior parte dei pazienti adulti, l'accesso venoso periferico (AVP) è la via più sicura, più rapida e più facilmente raggiungibile per l'esecuzione della procedura di AT, pertanto è raccomandabile non posizionare un CVC se l'AVP è un'opzione sicura ed efficace.⁶²

La procedura standard per il cateterismo periferico prevede il posizionamento dell'ago attraverso la visualizzazione e la palpazione del vaso; di fondamentale importanza sono la conoscenza dell'anatomia e l'esperienza del personale sanitario. Gli aghi vengono generalmente posti nella fossa antecubitale o in altre vene più grandi delle braccia, come la basilica o la cefalica per la via del prelievo di sangue intero; possono essere utilizzate anche vene delle braccia e delle mani dal calibro ridotto per il ritorno del sangue al paziente.⁶³ Infatti l'accesso venoso periferico per l'ECP richiede almeno una vena di dimensioni e rigidità adeguate ad accogliere le pressioni negative e positive associate alla raccolta e al ritorno del

sangue durante la procedura. L'accesso periferico viene eseguito tramite il posizionamento di un ago-fistola che deve consentire le portate necessarie per eseguire la procedura di aferesi. Il calibro dell'ago varia generalmente da 17 a 19 Gauge negli adulti e da 19 a 22 Gauge nei pediatrici.⁶⁴

Come via di ritorno il paziente potrebbe essere incannulato con un catetere endovenoso periferico, ad esempio agocannula in poliuretano di calibro 18 Gauge.⁶⁵

L'incannulazione di un AVP in modalità ecoguidata ha dimostrato un tasso di successo significativamente più alto, anche in studi pediatrici la puntura vascolare ecoguidata ha consentito un tempo per l'incannulazione più breve con un minor numero di tentativi.⁶⁶

E' auspicabile che ogni centro di Aferesi sviluppi procedure specifiche per l'incannulazione vascolare, anche in base ai dispositivi utilizzati, e programmi di formazione specifici per l'implementazione della venipuntura ecoguidata.

In sintesi: l'incannulazione dell'AVP è raccomandata nei pazienti adulti che non hanno un CVC precedentemente impiantato al fine di minimizzare le complicanze correlate al dispositivo, il disagio nella fase di posizionamento e l'eventuale dislocazione del dispositivo.

E' auspicabile che ogni centro di aferesi sviluppi procedure specifiche per l'incannulazione vascolare, anche in base ai dispositivi utilizzati, e programmi di formazione specifici per l'implementazione della venipuntura ecoguidata

Indicatori: % di pazienti che eseguono ECP tramite AVP.

4.5. Nei pazienti candidati all'ECP per GvHD che possiedono un dispositivo per cateterismo centrale o una fistola/graft arterovenoso è raccomandato l'uso di cateteri centrali ad inserzione periferica (PICC) preesistenti o fistole/graft arterovenosi rispetto al posizionamento di un CVC al fine di minimizzare le complicanze correlate al catetere (infezioni, trombosi, sanguinamento), garantire l'efficienza dell'ECP, massimizzare la qualità di vita?

Ricerca delle prove:

Le fistole arterovenose (FAV) e i graft arterovenosi (GAV) non sono generalmente considerati per la terapia aferetica, ma se il paziente presenta uno di questi accessi pre-esistente è possibile, in presenza di personale competente, utilizzarli per la ECP. La collaborazione con uno specialista in Nefrologia può essere utile per il monitoraggio e la manutenzione di tali accessi.

L'utilizzo dei PICC di piccolo calibro generalmente non garantisce la pressione negativa e le velocità di flusso richieste per le procedure di aferesi, specie per la fase di raccolta, pertanto il suo utilizzo non è generalmente appropriato nell'ECP⁶⁷, anche in considerazione del rischio infettivo e di trombosi.⁶⁸

Tuttavia, nella pratica clinica, in caso di PICC già impiantato (ad es. per precedente somministrazione di chemioterapia), l'ECP può essere comunque eseguita con flussi sanguigni inferiori, evitando pertanto i rischi connessi all'impianto di un altro dispositivo ed il relativo impatto sulla qualità di vita del paziente.^{63,69}

Nella pratica clinica si evidenzia anche l'uso di cateteri periferici tipo *Midline* inseriti attraverso ecoguida, che consentono l'esecuzione di ECP in due giorni consecutivi, in pazienti con accessi venosi difficili. Tale approccio non ha evidenziato complicanze tipiche dei CVC poiché la loro rimozione avviene in tempi brevi, entro 2 giorni dall'inserimento.⁷⁰

In sintesi: nei pazienti con GvHD candidati a ECP e già dotati di un dispositivo vascolare, tale dispositivo può essere utilizzato nell'ottica di migliorare la qualità di vita e ridurre il rischio di eventi avversi correlati ad un nuovo posizionamento.

Un FAV/GAV può essere utilizzato da personale con esperienza.

Un PICC può essere utilizzato se pre-esistente, specialmente per la reinfusione.

Il posizionamento di *Midline* può essere un'opzione in pazienti con accessi vascolari difficili.

Indicatori: SOP specifiche disponibili per la gestione degli accessi vascolari nei pazienti candidate ad ECP (o, più in generale, a terapia aferetica).

4.6. Nei pazienti pediatrici con GvHD e candidati ad ECP ma che non possono utilizzare un AVP e che non ospitano un PICC o un CICC totalmente impiantabile, è raccomandato l'impiego di un CVC a lungo termine al fine di minimizzare le complicanze correlate al catetere (infezioni, trombosi, sanguinamento), garantire l'efficienza dell'ECP e la qualità di vita?

Ricerca delle prove:

I dati pubblicati inerenti alla gestione degli accessi venosi nei pazienti pediatrici candidati a ECP sono scarsi.

Nei pazienti pediatrici la causa più frequente di interruzione del trattamento con ECP è la difficoltà di reperire accessi vascolari adeguati, evento più raro in pazienti portatori di CVC con lume più grande e di materiale più rigido.⁷¹

Le dimensioni dell'accesso da posizionare dovrebbero basarsi su raccomandazioni istituzionali rispetto ad età e peso dei pazienti, nonché raccomandazioni del produttore del dispositivo vascolare. Nei pazienti pediatrici sottoposti a ECP, le linee con un diametro interno di almeno 1,3 mm sono state ben tollerate e utilizzate con successo.⁷²

Poiché le procedure di ECP sono eseguite per tempi lunghi, i rischi maggiori nei pazienti sottoposti a ECP e portatori di CVC sono infezioni e trombosi. Nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 anni, gli AVP sono raramente utilizzati, sia per la scarsa compliance che per piccole dimensioni anatomiche dei vasi. Generalmente i pazienti candidati a ECP presentano già CVC impiantati per terapia infusioneale, pertanto deve essere esperito il tentativo di utilizzo di questi dispositivi, prima di pensare al posizionamento di nuovi accessi.⁷³

In sintesi: nei pazienti pediatrici candidati ad ECP che presentano un dispositivo per cateterismo venoso è raccomandato l'uso di questo dispositivo per l'esecuzione dell'ECP. Nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 6 anni candidati per ECP che non presentano un dispositivo per cateterismo venoso, la scelta del dispositivo deve basarsi su peso, età del paziente e raccomandazioni del produttore.

Indicatori: SOP specifiche disponibili per la gestione degli accessi vascolari nei pazienti pediatrici candidati ad ECP (o, più in generale a terapia aferetica).

4.7. Qual è la tempistica consigliata per la valutazione della risposta di aGvHD all'ECP?

Ricerca delle prove:

Una valutazione completa del paziente è obbligatoria ad ogni visita clinica, la rivalutazione della GvHD secondo la raccomandazione MAGIC-EBMT-NIH-CIBMTR deve essere eseguita con attenzione dal medico trapiantologo.

I pazienti devono essere valutati secondo lo standard definito dalla Task Force EBMT-NIH-CIBMTR.⁷⁴

In sintesi: si raccomanda una valutazione settimanale della risposta nei pazienti che ricevono ECP per GvHD acuta.

Indicatore: N° valutazioni della risposta al mese in pazienti con aGvHD sottoposti a ECP.

4.8. Qual è la tempistica consigliata per la valutazione della risposta di cGvHD all'ECP?

Ricerca delle prove:

Una valutazione completa del paziente è obbligatoria ad ogni visita clinica, la rivalutazione della GvHD secondo la raccomandazione EBMT-NIH-CIBMTR deve essere eseguita con attenzione dal medico trapiantologo.

I pazienti devono essere valutati secondo lo standard definito dalla Task Force EBMT-NIH-CIBMTR e secondo il consensus NIH 2014.^{74,75}

In sintesi: si raccomanda una valutazione mensile della risposta nei pazienti che ricevono ECP per GvHD cronica.

Indicatore: N° valutazioni della risposta all'anno nei pazienti che ricevono ECP per cGvHD.

4.9. Qual è la schedula dell'ECP raccomandata nei pazienti in risposta completa/risposta parziale molto buona (aGvHD)?

Ricerca delle prove:

Sono disponibili pochissimi dati su quale sia il miglior programma di riduzione graduale delle sedute di ECP, sia in caso di remissione completa (*complete response*, CR) che di remissione parziale molto buona (*very good partial response*, VGPR).⁹ Un pilastro del trattamento della GvHD si basa sul concetto che un paziente, in CR, dovrebbe iniziare a ridurre gradualmente un trattamento immunosoppressivo alla volta, iniziando con quello più tossico (vale a dire il primo farmaco che si tenta di interrompere è lo steroide).

Il 50% dei pazienti con diagnosi di aGvHD richiederà un trattamento aggiuntivo dopo la terapia di prima linea a base di steroidi. I pazienti che non riescono a ottenere una CR entro il 28° giorno sono quelli con il rischio più elevato di mortalità e morbilità a 6 mesi. La gestione del trattamento di seconda linea è fondamentale per fornire il miglior tasso di risposta globale e il minor rischio di morbilità e mortalità.

In sintesi: si raccomanda una riduzione graduale dell'ECP dopo il raggiungimento della CR/VGPR.

Si raccomanda un ciclo ogni due settimane fino al completamento di 3 mesi di terapia.

Indicatori: % di pazienti con aGvHD che riducono gradualmente l'ECP dopo il raggiungimento della CR/VGPR.

4.10. Qual è la schedula dell'ECP raccomandata nei pazienti in risposta completa/risposta parziale (cGvHD)?

Ricerca delle prove:

Secondo le linee guida del *Nordic Group*, i pazienti con cGvHD candidati al trattamento di seconda linea con ECP possono interrompere l'ECP in caso di CR o risposta parziale (*partial response*, PR) al terzo mese, ma per i pazienti con interessamento polmonare e/o caratteristiche sclerotiche si raccomanda un trattamento minimo di 6 mesi.⁹ Poiché l'ECP ha dimostrato di consentire una riduzione dell'utilizzo di steroidi, si raccomanda di ridurre gradualmente gli steroidi durante il trattamento con ECP.

Pochissimi pazienti con cGvHD ottengono una CR, generalmente i pazienti ottengono una VGPR, che, nella pratica clinica, conduce ad una progressiva riduzione del trattamento immunosoppressivo iniziando con quello più tossico, generalmente rappresentato dallo steroide.

In sintesi: la riduzione graduale dell'ECP è raccomandata nei pazienti con cGvHD che ottengono CR/PR.

L'interruzione dell'ECP non è obbligatoria dopo 3 mesi: l'ECP può essere continuata secondo un'accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio (ad es. terapia immunosoppressiva e steroidea in corso).

Indicatori: % di pazienti con cGvHD che riducono gradualmente l'ECP dopo il raggiungimento della CR/PR.

4.11. Qual è la schedula ECP raccomandata nei pazienti che non ottengono una risposta completa o una risposta parziale molto buona (aGvHD)?

Ricerca delle prove:

Considerando la disponibilità di nuovi farmaci e strategie per il trattamento della aGvHD refrattaria agli steroidi, si è reso necessario dettagliarne i criteri di risposta. Di recente è stata pubblicata una consensus che ha evidenziato come la mancanza di miglioramento della aGvHD (vale a dire assenza di risposta parziale/molto buona parziale/completa) rispetto al basale dopo 14 giorni di trattamento con nuovi farmaci (come ruxolitinib) renda necessaria la modifica del trattamento secondo un approccio rischio-beneficio.⁷⁶

Considerando il meccanismo d'azione dell'ECP, il tempo di valutazione della risposta deve essere attentamente ponderato: il tempo riconosciuto appropriato per valutare la risposta all'ECP nella aGvHD è pari a 4 settimane. Ciononostante, l'evidenza di progressione durante il primo mese di trattamento dovrebbe suggerire un cambiamento di strategia.

I pazienti che non riescono a ottenere una risposta globale significativa in 2° linea e oltre di trattamento sono quelli a più alto rischio di morbilità e mortalità, pertanto deve essere eseguita un'attenta valutazione dell'equilibrio tra rischio e beneficio dal trattamento in corso e potenziale disponibile.

In sintesi: la strategia di trattamento deve essere modificata (possibilmente terapie aggiuntive) nei pazienti con aGvHD che non ottengono CR o VGPR alla valutazione a 4 settimane.

Indicatori: % di pazienti che necessitano di una terapia ulteriore a 4 settimane dall'introduzione di ECP.

4.12. Qual è la schedula ECP raccomandata nei pazienti che non progrediscono (cGvHD)?

Ricerca delle prove:

A causa della complessità e dell'eterogeneità della cGvHD, la definizione dell'attività oltre che della risposta generale al trattamento è cruciale nella valutazione dei pazienti. La Task Force EBMT-NIH-CIBMTR ha definito chiaramente questo punto.⁷⁴

L'attività della cGvHD può essere distinta dalla risposta se il carico di malattia include deficit permanenti che non rispondono più al trattamento.⁷⁴ La determinazione dell'attività della cGvHD è spesso il principale fattore determinante nelle decisioni terapeutiche (ad es. intensificazione, *tapering* o interruzione dell'immunosoppressione). La cGvHD è considerata " clinicamente attiva " se il paziente presenta manifestazioni infiammatorie o in peggioramento (sia acute che croniche) indipendentemente dalla terapia immunosoppressiva in atto.

Una volta che tutti i segni di attività clinica sono scomparsi, l'attività della cGvHD può essere descritta in tre modi diversi. Se l'immunosoppressione è ancora in corso o è stata interrotta da meno di 24 settimane, l'attività della cGvHD può essere considerata "controllata" indipendentemente dalla presenza di sequele permanenti.

Se l'immunosoppressione è stata interrotta da più di 24 settimane senza recidiva dei segni infiammatori, la cGvHD è definita "risolta" se non ci sono deficit permanenti e "inattiva" se tali deficit persistono.

Il 30% dei pazienti è ancora in trattamento immunosoppressivo dopo 5 anni dalla diagnosi di cGvHD. La terapia immunosoppressiva di lunga durata è cruciale in presenza di attività clinica.

In sintesi: la prosecuzione dell'ECP oltre i 6 mesi nei pazienti con cGvHD non progressiva che non ottengono una risposta significativa dopo 6 mesi di trattamento deve essere decisa individualmente in base all'equilibrio tra rischi e benefici, inclusa la qualità della vita

Indicatori: % di pazienti che proseguono con ECP oltre i 6 mesi

4.13. Qual è la schedula di tapering consigliata nei pazienti in terapia combinata con ECP e che hanno ottenuto una risposta?

Ricerca delle prove:

Un pilastro del trattamento della GvHD, sia in acuto che in cronico, si basa sul concetto che un paziente che ottiene una risposta significativa, dovrebbe iniziare a ridurre gradualmente un trattamento immunosoppressivo alla volta, iniziando con quello più tossico (vale a dire il primo farmaco che si tenta di sospendere è lo steroide).^{76,77} Il rischio di recidiva di GvHD è costante sia in ambito acuto che cronico durante la fase di *tapering*. La raccomandazione generale è di evitare la riduzione graduale di due o più trattamenti alla volta, e di iniziare sempre a ridurre quello meno efficace e più tossico.

Il 30% dei pazienti è ancora in trattamento immunosoppressivo dopo 5 anni dalla diagnosi di cGvHD. La terapia immunosoppressiva di lunga durata è cruciale in presenza di attività clinica.

In sintesi: i pazienti che ottengono una risposta della GvHD con l'utilizzo di ECP sono candidati a *tapering* della terapia immunosoppressiva – sia della terapia sistemica che

della ECP. La riduzione della terapia immunosoppressiva deve essere graduale ed effettuata con attento monitoraggio del paziente per il rischio di riattivazione della GvHD stessa, scalando preferibilmente per primo il farmaco con tossicità maggiore.

Indicatori: % di pazienti che riducono la terapia immunosoppressiva a 1 anno da inizio ECP

4.14. Nei candidati a ECP esiste una tecnologia preferibile tra online e offline?

Ricerca delle prove:

L'ECP può essere eseguita con sistemi chiusi, definiti anche online, o con sistemi aperti, definiti offline. Non esistono RCT che confrontino le diverse tecnologie di esecuzione dell'ECP, ma esistono alcuni studi retrospettivi e prospettici monocentrici.

Nel sistema chiuso le tre fasi che costituiscono l'ECP, quali la raccolta del concentrato cellulare, la fotoattivazione e la reinfusione al paziente, sono completamente integrate e automatizzate ed eseguite da un unico *device*. Al momento attuale solo il sistema di fotoferesi Therakos™ CELLEX™ (Mallinckrodt Pharmaceuticals, Staines-upon-Thames, Regno Unito) soddisfa queste caratteristiche in un'unica apparecchiatura.

L'eparina è l'anticoagulante raccomandato per la procedura con CELLEX™, sebbene la soluzione di citrato (ACD-A) sia utilizzata in diverse unità di aferesi terapeutica.⁷⁸⁻⁸⁰

Recentemente è stato sviluppato un sistema funzionalmente chiuso, l'Amicus ECP system (Fresenius Kabi, Lake Zurich, IL) composto da due diversi *devices*, un separatore cellulare, già utilizzato per diverse procedure di aferesi, tra cui anche l'ECP offline, e l'illuminatore Phelix, validati per il loro utilizzo congiunto e dal funzionamento assimilabile ad un sistema online. Tale sistema ha un volume extracorporeo basso (163 mL) e permette di ottenere un concentrato cellulare con un basso contenuto di emazie e piastrine.⁶¹ I sistemi chiusi eliminano il rischio di errori di etichettatura e di reinfusione e il rischio di contaminazione microbiologica è trascurabile.

Nei sistemi aperti vengono utilizzati due dispositivi diversi: un separatore cellulare per la raccolta del concentrato cellulare, che può essere a flusso continuo o discontinuo a seconda del *device* utilizzato, e un illuminatore a raggi UV-A.⁸¹⁻⁸⁴

In Italia i concentrati cellulari ottenuti con sistemi ECP aperti sono considerati prodotti cellulari minimamente manipolati e devono essere lavorati in collaborazione con il *Tissue Establishment* (TE).⁸⁵

Il volume extracorporeo, l'efficienza della raccolta, il volume e la purezza del concentrato cellulare, il tempo di esecuzione, lo spazio occupato dalla/e apparecchiatura/e possono essere diversi a seconda della tecnologia e del *device* utilizzato e devono essere presi in considerazione nella scelta del sistema da utilizzare soprattutto in relazione ai volumi di attività del centro e alla tipologia di pazienti (adulto *versus* pediatrico). Nei pazienti di piccolo peso, ove il volume extracorporeo superasse il 10-15% della massa ematica circolante, sarà opportuno considerare un *priming* del circuito con emazie concentrate.

La cosiddetta mini-ECP, che elabora solo 100–200 ml di sangue intero senza necessità di circolazione extracorporea, è una procedura ECP offline che è stata descritta nei bambini di basso peso corporeo e in pazienti clinicamente instabili.^{19,86,87}

Pochi studi hanno confrontato i sistemi ECP chiusi e aperti. Al momento attuale, non sono state riscontrate differenze in termini di risposta clinica per i sistemi di ECP utilizzati.^{88–90} Tuttavia, stante la riduzione del tempo di trattamento evidenziato con le procedure online rispetto alle offline, la qualità di vita dei pazienti potrebbe beneficiarne, soprattutto nel caso nel caso in cui si prevedano lunghi periodi di trattamento.⁸⁹

Per quanto riguarda il volume ematico da processare, nella procedura online è consigliata la processazione di 1500-2000 mL, a seconda della tecnologia utilizzata. Per le procedure offline le più recenti linee guida ASFA non danno indicazione sul volume ematico da processare.¹¹ Uno studio retrospettivo condotto da Cid et al su 47 pazienti adulti ha ottenuto buoni risultati processando una volemia ematica.²⁶

Nell'*allegato 2* sono riportati delle considerazioni sui controlli di qualità da eseguire per le procedure di ECP online e offline.

In sintesi: possono essere raccomandate procedure di ECP sia online che offline poiché nessuna evidenza disponibile ha mostrato tassi di risposta nella GvHD diversi a seconda della tecnologia utilizzata, tuttavia alcuni fattori possono supportare la scelta dell'una o dell'altra tecnologia, come il numero di procedure annuali, la disponibilità di un separatore cellulare, la presenza di un Istituto dei Tessuti, la popolazione di pazienti (adulti e/o pediatrici), la disponibilità di spazi e di personale.

Il priming del circuito con globuli rossi concentrati è consigliato se i volumi extracorporei superano il 10-15% del volume ematico stimato, secondo le istruzioni specifiche del dispositivo.

Nei bambini più piccoli e nei pazienti con instabilità clinica la mini-ECP (che elabora solo 100-200 ml di sangue intero senza necessità di circolazione extracorporea) può essere un'opzione terapeutica.

Indicatori: SOP ospedaliera disponibile per la gestione dell'ECP in pazienti di basso peso.

Stringhe di ricerca

Dominio 1 e dominio 2

PUBMED:

Extracorporeal photopheresis AND transplant*

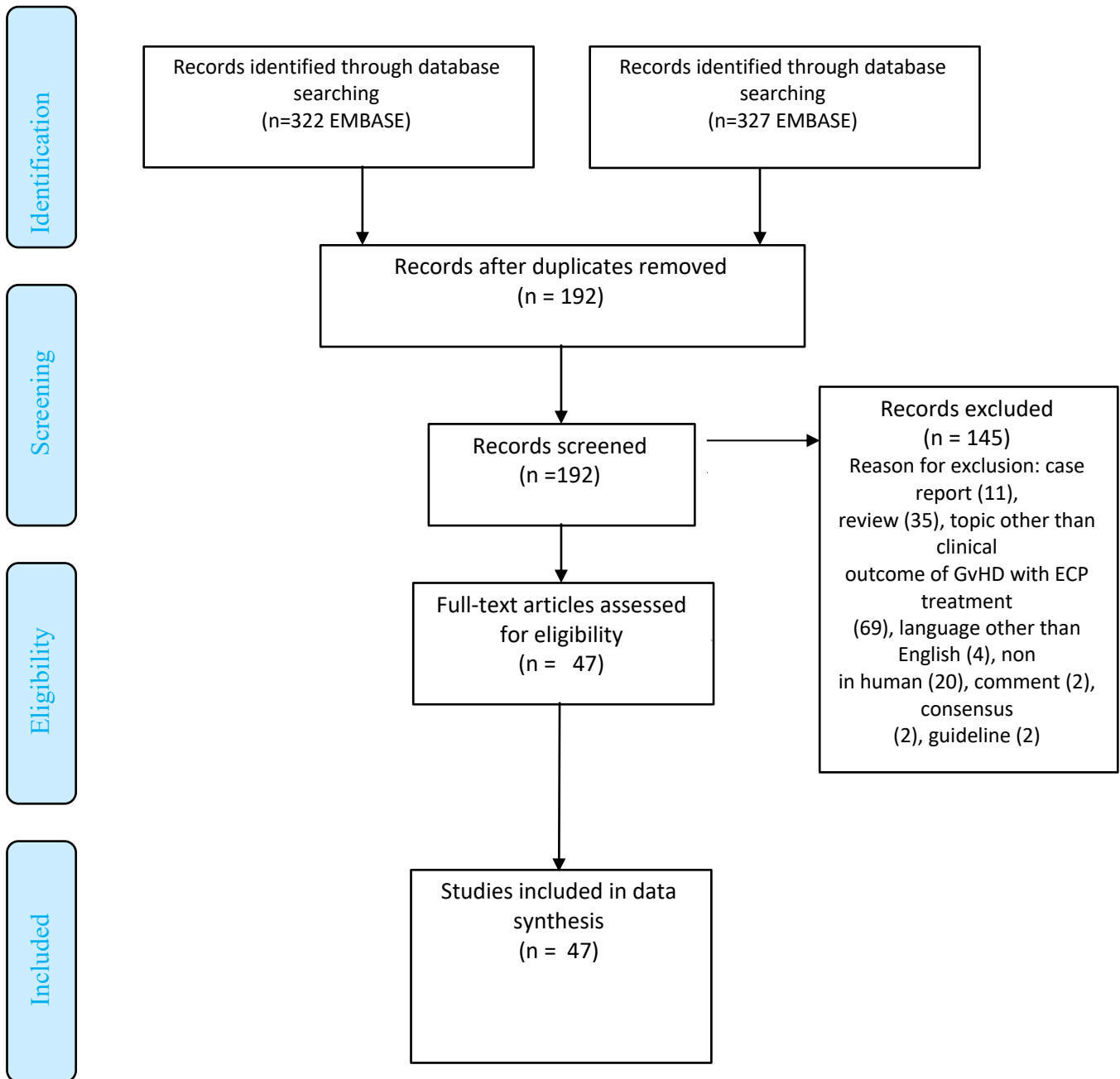
Limits: 2012-2021

EMBASE:

('photopheresis'/exp OR photopheresis) AND ('transplantation'/exp OR transplantation) AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py) AND ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de) AND 'article'/it

Diagrammi PRISMA

Dominio 1 e 2



Summary of Evidence Table PICO 1.1

Outcome	Studies	Intervention	Effect	Quality of the body of evidence
<i>NRM - aGvHD</i>	98 patients affected by aGvHD – randomized, multicenter comparative study ¹⁶	ECP vs ATG in SR-aGvHD	HR 0.45 (p=0.018)	MODERATE ¹
	128 patients affected by aGvHD, multicentre, prospective study ¹⁸	ECP in SR-aGvHD as second line - single arm	2-y NRM 33.8%	
	34 pediatric patients affected by aGvHD, single center ²⁰	ECP in SR-aGvHD	TRM 16%	
	72 pediatric patients affected by aGvHD, single center ²¹	ECP in SR-aGvHD	6 months TRM 4%	
	21 adult patients affected by aGvHD, single centre, prospective ²³	ECP in \geq 2 nd line	1-y TRM 17.6%	
	99 adult patients affected by aGvHD, single centre, prospective ²⁴	ECP in \geq 2 nd line	1-y TRM 22% 5-y TRM 31%	
	21 adult patients affected by aGvHD single centre, retrospective ²⁶	ECP in \geq 2 nd line	OS 38%	
	81 adult patients affected by new onset acute GvHD - randomized, adaptive, Bayesian-designed, phase II trial ⁴⁷	Random PDN +/- ECP in 1 st line	ns	
	37 adult patients affected by new onset acute GvHD – single center retrospective study ⁵⁶	ECP in 1 st line	TRM 11%	
<i>ORR - aGvHD</i>	98 patients affected by aGvHD – randomized, multicenter comparative study ¹⁶	ECP vs ATG in SR-aGvHD	ORR 66% vs 32% (p=0.001)	MODERATE ²

¹ Seven prospective studies (1 randomized trial) enrolled overall 346 adult and 106 pediatric patients with refractory acute GvHD. A statistically significant reduction of NRM was reported by the randomized trial. Consistent results of 1-year NRM lower than 25% were reported by the studies. Two further studies enrolled treatment-naïve aGVHD patients (indirect evidence). The body of evidence was judged to be moderate, due to mild limitations the quality in the randomized trial (not blinded).

² Twenty studies reported the response rates to ECP in patients with aGVHD. Most of the studies were retrospective, but also one randomized prospective study was reported. The ORR was consistently reported to be higher than 40%. The body of evidence was judged to be moderate, due to mild limitations the quality in the randomized trial (not blinded).

8 patients affected by aGvHD, single center, prospective ¹⁷	ECP single arm	ORR 3/8
128 patients affected by aGvHD, multicentre, prospective study ¹⁸	ECP in SR-aGvHD as second line - single arm	ORR 77%
13 patients affected by aGvHD, single center ¹⁹	Mini-ECP	ORR 11/13
34 pediatric patients affected by aGvHD, single center ²⁰	ECP in SR-aGvHD	ORR 65%
72 pediatric patients affected by aGvHD, single center ²¹	ECP in SR-aGvHD	ORR 83%
45 adult patients affected by aGvHD, multicentre, retrospective ²²	ECP in 2 nd line	CR 91%
21 adult patients affected by aGvHD, single centre, prospective ²³	ECP in \geq 2 nd line	ORR 84%
99 adult patients affected by aGvHD, single centre, prospective ²⁴	ECP in \geq 2 nd line	ORR 75%
21 adult patients affected by aGvHD single centre, retrospective ²⁶	ECP in \geq 2 nd line	ORR 57%
16 adult patients affected by aGvHD multicentre, prospective ²⁷	ECP in 2 nd line	ORR 75%
38 adult patients affected by aGvHD, single center, retrospective ²⁸	ECP in \geq 2 nd line	Day 28 ORR 61%
37 adult patients affected by aGvHD, prospective, multicentre ²⁹	ECP in \geq 2 nd line	ORR 72.9%
75 adult patients affected by aGvHD, retrospective, multicentre, observational ³⁰	ECP in \geq 2 nd line	ORR 42.7%
65 adult patients affected by aGvHD, retrospective multicentre study ³²	ECP in \geq 2 nd line	ORR 53%
39 pediatric patients affected by aGvHD, phase 3, prospective multicentre open label study ³³	ECP in 2 nd line	Day-28 ORR 55% Week 12 ORR 79%
81 adult patients affected by new onset acute GvHD - randomized, adaptive,	Random PDN +/- ECP in 1 st line	Day-28 ORR 74% vs 56%

	Bayesian-designed, phase II trial ⁴⁷			
	7 adult patients affected by new onset acute GvHD – single center, prospective ⁵⁵	ECP in 1 st line	CR 6/7 – PR 1/7	
	37 adult patients affected by new onset acute GvHD – single center retrospective study ⁵⁶	ECP in 1 st line	ORR 81%	
	18 adult patients affected by aGvHD – single center experience ⁵⁷	ECP + Ruxolitinib in $\geq 2^{\text{nd}}$ line	ORR 55%	
<i>Infezioni</i>	664 patients affected by acute GvHD reported in a metanalysis ⁴⁴	ECP vs other second line therapies	In ECP arm 0.267 infections per patient over 6 months versus 0.853 – 1.998 infections per patient per 6 months in other treatment arm	MODERATE ³
<i>QOL</i>	317 patients affected by acute or chronic GvHD – multicentre observational study ³¹	Impact of ECP on QoL	Patients suffering from GvHD show significant improved QoL and health condition after approximately 10 ECP procedures with focus of beneficial effect when a lower baseline level is present. Such significant beneficial effects could also be found when comparison of the severity grading of the GvHD was followed over time.	MODERATE ⁴
<i>Referenze</i>	Vedi Riferimenti Bibliografici			

³ Based on the large meta-analysis robust results, we judged the quality of evidence to be of moderate quality.

⁴ The evidence on QOL amelioration was based on a single study of moderate quality because of case mix of aGVHD and cGVHD.

Evidence-to-Decision Table PICO 1.1

RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti con GvHD acuta refrattaria alla prima linea di trattamento si suggerisce di eseguire l'ECP in seconda linea e successive.

Forza	CONDIZIONATA	<i>Votanti</i>	6
<i>Effetti Desiderabili</i>	La letteratura ha evidenziato moderati effetti dell'ECP sugli esiti desiderabili (ORR, QOL)	<i>Certezza dell'Evidenza</i>	MODERATA
<i>Effetti non Desiderabili</i>	La letteratura ha evidenziato moderati effetti sugli esiti non desiderabili (NRM, infezioni).	<i>Certezza dell'Evidenza</i>	MODERATA
<i>Bilancio degli Effetti</i>	A favore dell'intervento (ECP)	<i>Incertezza sui Valori</i>	Nessuna rilevante variabilità o incertezza
<i>Impatto sulle Risorse</i>	Mancano studi	<i>Certezza dell'Evidenza</i>	N/A
<i>Equità</i>	Incerto Nessun impatto prevedibile	<i>Accettabilità</i>	Probabilmente sì. La necessità di accessi vascolari dedicati e il numero di procedure ripetute potrebbe limitare parzialmente l'accettabilità.
<i>Fattibilità</i>	Varia ECP non disponibile in tutti i centri trapianto		
<i>Giustificazione globale alla raccomandazione</i>	L'effetto favorevole sugli esiti non desiderabili e in particolare sulle infezioni rende l'ECP il trattamento preferito rispetto agli immunosoppressori		
<i>Considerazioni per i Sottogruppi</i>	Dati disponibili evidenziano un possibile vantaggio nell'impiego nelle forme cutanee. <u>Popolazione pediatrica/giovani adulti:</u> mancano di studi clinici randomizzati controllati per l'uso di ECP nella GvHD acuta nella popolazione pediatrica e dei giovani adulti.		
<i>Monitoraggio, Valutazione e Implementazione</i>	Indicatori utili per il monitoraggio: % di pazienti che ricevono ECP per aGvHD in seconda linea % di pazienti che ricevono ECP per aGvHD in terza linea e oltre		
<i>Priorità per la ricerca</i>	Studi su ECP in profilassi e in prima linea. Studi di associazione con ruxolitinib e altre terapie di recente introduzione. Studi comparativi, in termini di outcome, relativi alle metodiche online e offline		

Summary of Evidence Table PICO 1.2

Outcome	Studies	Intervention	Effect	Quality of the body of evidence
<i>NRM - cGvHD</i>	37 pediatric patients affected by cGvHD, single center ²⁰	ECP in SR-chGvHD	TRM 10%	LOW ⁵
	88 adult patients affected by cGvHD, single centre, prospective ²³	ECP in \geq 2 nd line	5-y TRM 24%	
	26 adult patients affected by cGvHD single centre, retrospective ²⁶	ECP in \geq 2 nd line	OS 61%	
	107 adult patients affected by a/c GvHD, retrospective multicentre study ³²	ECP in \geq 2 nd line	Survival advantage for ECP responders vs no – HR aGvHD 4.6 – HR cGvHD 6.6	
<i>ORR - cGvHD</i>	13 patients affected by cGvHD, single center, prospective ¹⁷	ECP single arm	ORR 8/13	MODERATE ⁶
	37 pediatric patients affected by cGvHD, single center ²⁰	ECP in SR-chGvHD	ORR 81%	
	49 adult patients affected by cGvHD, multicentre, retrospective ²²	ECP in 2 nd line	ORR 80%	
	88 adult patients affected by cGvHD, single centre, prospective ²³	ECP in \geq 2 nd line	ORR 73%	
	26 adult patients affected by cGvHD single centre, retrospective ²⁶	ECP in \geq 2 nd line	ORR 77%	
	18 adult patients affected by cGvHD multicentre, prospective ²⁷	ECP in 2 nd line	ORR 78%	
	25 adult patients affected by cGvHD, prospective, multicentre ²⁹	ECP in \geq 2 nd line	ORR 88%	

⁵ Four retrospective studies enrolling 114 adult cGVHD patients and 107 mixed aGVHD and cGVHD patients were retrieved. The studies reported heterogeneous outcomes, either TRM or OS. The results were consistent in showing a low TRM (less than 25% at 2 years) and a survival advantage. However, the overall body of evidence included only one prospective study and was therefore judged to be of low quality.

⁶ Overall 5 prospective studies enrolled refractory cGVHD patients to ECP treatment and showed consistent ORR higher than 60% in those enrolling more than 50 patients. Also several retrospective studies confirmed ORR usually higher than 70%. The large body of evidence and consistency among the study results allowed us to judge the evidence as moderate quality despite no comparative study was available.

	48 adult patients affected by cGvHD, retrospective multicentre study ³²	ECP in \geq 2 nd line	ORR 67%	
	38 patients affected by cGvHD, single-centre prospective study ³⁶	ECP in \geq 2 nd line	ORR 50%	
	83 adult patients affected by cGvHD multicentre prospective trial ³⁷	ECP in \geq 2 nd line	ORR 62.3% response rate by provider assessment and 43.5% response rate by 2005 NIH criteria	
	34 adult patients affected by cGvHD, single center retrospective cohort study ³⁹	ECP in \geq 2 nd line	Best response rate 68%	
	34 adult patients affected by cGvHD single center retrospective ⁴⁰	ECP in \geq 2 nd line	ORR 70%	
	54 adult patient affected by cGvHD, single center retrospective ⁴¹	ECP in \geq 2 nd line	ORR 62.9%	
	23 adult patients affected by severe cGvHD, single center retrospective study ⁴²	ECP + Ruxolitinib	ORR 74%	
	60 adult patients affected by new onset moderate/severe cGvHD Phase 1, randomized, prospective, multicentre study ⁴⁸	PDN +/- ECP in 1 st line (random 1:1)	Week 28 ORR 74% (ECP + SOC) vs 60% (SOC) - p ns	
<i>Infezioni</i>	560 patients affected by chronic GvHD reported in a metanalysis ⁴⁴	ECP vs other second line therapies	Severe AEs (including infectious events) in patients receiving ECP treatment for cGvHD 0.12 over 3 months versus 1.09 - 1.155 per 3 months in other treatment arm	MODERATE
<i>QOL</i>	317 patients affected by acute or chronic GvHD – multicentre observational study ³¹	Impact of ECP on QoL	Patients suffering from GvHD show significant improved QoL and	MODERATE ⁷

⁷ The evidence on QOL amelioration was based on three prospective studies included one randomized trial and consistent results were reported. Therefore, the quality of the evidence was judged to be moderate, since the randomized trial enrolled newly treated cGvHD patients rather than refractory/relapsed ones.

		health condition after approximately 10 ECP procedures with focus of beneficial effect when a lower baseline level is present. Such significant beneficial effects could also be found when comparison of the severity grading of the GvHD was followed over time.	
60 adult patients affected by new onset moderate/severe cGvHD Phase 1, randomized, prospective, multicentre study ⁴⁸	PDN +/- ECP in 1 st line (random 1:1)	Post hoc time trend analyses of the ITT population revealed worsening of QoL in FACT-BMT measures of physical well-being (-0.7326; P = .032), emotional well-being (-0.7151; P = .006), and Functional Assessment of Cancer Therapy-General (-1.6618; P = .018) in the SoC arm. No changes in any QoL domains were observed in SoC+ECP patients over 28 weeks.	
38 patients affected by cGvHD, single-centre prospective study ³⁷	ECP in >/= 2 nd line	A subset of patients completed QoL questionnaires. Seventeen out of 18 patients (94%) showed an improvement in scores. The mean cGVHD SS and mean DLQI score were both significantly lower after 6 months of ECP (22 compared	

Referenze

		with 36, P=0.012 and 3.4 compared with 6.9, P=0.009, respectively)	
Vedi Riferimenti Bibliografici			

Evidence-to-Decision Table PICO 1.2

RACCOMANDAZIONE

Nei pazienti con GvHD cronica refrattaria alla prima linea di trattamento si suggerisce di eseguire l'ECP in seconda linea e successive.

Forza	CONDIZIONATA	<i>Votanti</i>	6
<i>Effetti Desiderabili</i>	La letteratura ha evidenziato moderati effetti dell'ECP sugli esiti desiderabili (ORR, QOL)	<i>Certezza dell'Evidenza</i>	MODERATA
<i>Effetti non Desiderabili</i>	La letteratura ha evidenziato moderati effetti sugli esiti non desiderabili (NRM, infezioni).		
<i>Bilancio degli Effetti</i>	A favore dell'intervento (ECP)	<i>Incertezza sui Valori</i>	Nessuna rilevante variabilità o incertezza
<i>Impatto sulle Risorse</i>	Mancano studi	<i>Certezza dell'Evidenza</i>	N/A
<i>Equità</i>	Incerto Nessun impatto prevedibile	<i>Accettabilità</i>	Probabilmente sì. La necessità di accessi vascolari dedicati e il numero di procedure ripetute potrebbe limitare parzialmente l'accettabilità.
<i>Fattibilità</i>	Varia ECP non disponibile in tutti i centri trapianto		
<i>Giustificazione globale alla raccomandazione</i>	L'effetto favorevole sugli esiti non desiderabili e in particolare sulle infezioni rende l'ECP il trattamento preferito rispetto agli immunosoppressori		
<i>Considerazioni per i Sottogruppi</i>	<u>cGVHD non cutanea</u> : La maggior parte dei pazienti mostrava GvHD cutanea associata a manifestazioni in altre sedi (cavo orale, tratto genitale, articolazioni, ecc), quindi l'evidenza ne supporta in maniera significativa l'utilizzo nelle forme cutanee. <u>Popolazione pediatrica/giovani adulti</u> : mancano di studi clinici randomizzati controllati per l'uso di ECP nella GvHD cronica nella popolazione pediatrica e dei giovani adulti.		
<i>Monitoraggio, Valutazione e Implementazione</i>	Indicatori utili per il monitoraggio: % di pazienti che ricevono ECP per cGvHD in seconda linea % di pazienti che ricevono ECP per cGvHD in terza linea e oltre		

Priorità per la ricerca

Studi sulla popolazione pediatrica. Studi di associazione con ruxolitinib e altre terapie di recente introduzione.

Studi comparativi, in termini di outcome, relativi alle metodiche online e offline

Summary of Evidence Table PICO 2.1*

Outcome	Studies	Intervention	Effect	Quality of the body of evidence
<i>Schedula aGvHD</i>	98 patients affected by aGvHD – randomized, multicenter comparative study ¹⁶	ECP vs ATG in SR-aGvHD	2-3 treatments / week or 2 treatments / week	LOW ⁸
	8 patients affected by aGvHD, single center, prospective ¹⁷	ECP single arm	2 treatments / weeks for 8 weeks	
	128 patients affected by aGvHD, multicentre, prospective study ¹⁸	ECP in SR-aGvHD as second line - single arm	2-3 treatments / week for 4-6 weeks than EOW (every other week)	
	13 patients affected by aGvHD, single center ¹⁹	Mini-ECP	2 treatments / week for 6 weeks or improvement	
	34 pediatric patients affected by aGvHD, single center ²⁰	ECP in SR-aGvHD	2 treatments / week for 4 weeks, 2 treatments EOW for 2 months, 2 treatments / months for 3 months	
	72 pediatric patients affected by aGvHD, single center ²¹	ECP in SR-aGvHD	2 treatments / week for 4 weeks, 2 treatments EOW for 8 weeks, 2 treatments / month	
	45 adult patients affected by aGvHD, multicentre, retrospective ²²	ECP in 2 nd line	2 treatments / weeks for 4 weeks, 2 treatments EOW x 4 months, 2 treatments / month	
	21 adult patients affected by aGvHD, single centre, prospective ²³	ECP in >/= 2 nd line	2 treatments / weeks for 4 weeks, 1 EOW for 3 months, 1 treatment / month for 6 month	
	99 adult patients affected by aGvHD, single centre, prospective ²⁴	ECP in >/= 2 nd line	Not available	
	21 adult patients affected by aGvHD single centre, retrospective ²⁶	ECP in >/= 2 nd line	2 treatments / week for 2 week, 1 treatment / week for	

* Gli outcome NRM, ORR, infezioni e QOL sono riportati nella Summary of Evidence Table relativa al PICO 1.1

⁸ Nonostante il numero elevato di studi (la maggioranza adotta la stessa schedula di 2 sedute a settimana all'avvio dell'ECP) e il disegno prospettico di alcuni di questi, mancano studi comparativi tra diverse schedule. Pertanto il corpo dell'evidenza è stato giudicato di bassa qualità.

		2 weeks, 1 treatment EOW for 16 week
16 adult patients affected by aGvHD multicentre, prospective ²⁷	ECP in 2 nd line	Not available
38 adult patients affected by aGvHD, single center, retrospective ²⁸	ECP in \geq 2 nd line	Weekly or biweekly
37 adult patients affected by aGvHD, prospective, multicentre ²⁹	ECP in \geq 2 nd line	3 treatments / week on week 1, 2 treatments / week from week 2 till 12, 1 treatment EOW from week 13 to stop
75 adult patients affected by aGvHD, retrospective, multicentre, observational ³⁰	ECP in \geq 2 nd line	2 treatments / 2 week till response
65 adult patients affected by aGvHD, retrospective multicentre study ³²	ECP in \geq 2 nd line	2 treatment / week for 4 weeks, 2 treatments EOW for 4 weeks or 1 treatment / week for 4 weeks, 1 treatment EOW for 4 week, 1 treatment / month till discontinuation
39 pediatric patients affected by aGvHD, phase 3, prospective multicentre open label study ³³	ECP in 2 nd line	3 treatments / week for 4 weeks, 2 treatments EOW till week 12
81 adult patients affected by new onset acute GvHD - randomized, adaptive, Bayesian-designed, phase II trial ⁴⁷	Random PDN +/- ECP in 1 st line	8-9 treatments till day 14, 6 treatments between day 15 and 28, 2 treatments / weeks later
7 adult patients affected by new onset acute GvHD – single center, prospective ⁵⁵	ECP in 1 st line	2 treatments / week for 4 weeks, 2 treatments EOW for 6 weeks, 2 treatments / months later
37 adult patients affected by new onset acute GvHD – single center retrospective study ⁵⁶	ECP in 1 st line	1-2 treatments / week till response

18 adult patients affected by aGvHD – single center experience ⁵⁷	ECP + Ruxolitinib in $\geq 2^{\text{nd}}$ line	2 treatments / week for 2 week, 2 treatments EOW	
Vedi Riferimenti Bibliografici			

Referenze

Evidence-to-Decision Table PICO 2.1

RACCOMANDAZIONE Nei pazienti con GvHD acuta candidati a ECP si suggerisce un ciclo ECP a settimana (due sedute) per le prime quattro settimane per il trattamento iniziale.

Forza	Condizionata	<i>Votanti</i>	6
<i>Effetti Desiderabili</i>	La maggior parte delle pubblicazioni riporta un trattamento intensivo (2 trattamenti / settimana) nelle prime 4 settimane di trattamento con ECP con buoni risultati clinici (risposta, tapering degli steroidi). Mancano dati relativi alla qualità di vita.	<i>Certezza dell'Evidenza</i>	BASSA per mancanza di studi comparativi e disomogeneità del tapering.
<i>Effetti non Desiderabili</i>	Non sono disponibili studi di confronto tra diverse schedule di trattamento, ma non si prevedono specifiche differenze tra le diverse schedule.		
<i>Bilancio degli Effetti</i>	Ragionevole considerare lo schema di 2 trattamenti / settimana nelle prime 4 settimane	<i>Incertezza sui Valori</i>	Non rilevante incertezza
<i>Impatto sulle Risorse</i>	Mancano studi ad hoc	<i>Certezza dell'Evidenza</i>	N/A
<i>Equità</i>	Incerto Nessun impatto prevedibile	<i>Accettabilità</i>	Probabilmente si.
<i>Fattibilità</i>	Varia		
<i>Giustificazione globale alla raccomandazione</i>	La maggior parte delle pubblicazioni fa riferimento a una schedula che vede l'impiego di 2 trattamenti / settimana nelle prime 4 settimane consentendo il conseguimento di un ORR soddisfacente come prima riportato.		
<i>Considerazioni per i Sottogruppi</i>	Non sono presenti studi dedicati per le sottopopolazioni (pazienti pediatrici, giovani adulti, anziani), non sono presenti studi di confronto tra diverse schedule. Non sono disponibili dati consolidati per il tapering ottimale.		
<i>Monitoraggio, Valutazione e Implementazione</i>	Si raccomanda la definizione di SOP istituzionali specifiche.		
<i>Priorità per la ricerca</i>	Valutare la miglior schedula di avvio e quindi di tapering per ottimizzare la probabilità di ORR		

Summary of Evidence Table PICO 2.2*

Outcome	Studies	Intervention	Effect	Quality of the body of evidence
<i>Schedula - cGvHD</i>	13 patients affected by cGvHD, single center, prospective ¹⁷	ECP single arm	2 treatments EOW for 14 weeks, 2 treatments / months	LOW
	37 pediatric patients affected by cGvHD, single center ²⁰	ECP in SR-chGvHD	2 treatments / week for 4 weeks, 2 treatments EOW for 2 months, 2 treatments / months for 3 months	
	49 adult patients affected by cGvHD, multicentre, retrospective ²²	ECP in 2 nd line	2 treatments / weeks for 4 weeks, 2 treatments EOW x 4 months, 2 treatments / month until complete steroid tapering	
	88 adult patients affected by cGvHD, single centre, prospective ²³	ECP in >= 2 nd line	1 treatments / week for 4 weeks, 1 treatment EOW for 3 months, 1 treatment / month for 6 month	
	26 adult patients affected by cGvHD single centre, retrospective ²⁶	ECP in >= 2 nd line	1 treatment / week for 4 week, 1 treatment EOW for 14 procedures overall	
	18 adult patients affected by cGvHD multicentre, prospective ²⁷	ECP in 2 nd line	Not available	
	25 adult patients affected by cGvHD, prospective, multicentre ²⁹	ECP in >= 2 nd line	3 treatments / week 1, 2 treatments / week 2 till 12, 2 treatments / months for 3 months	
	48 adult patients affected by cGvHD, retrospective multicentre study ³²	ECP in >= 2 nd line	2 treatment / week for 4 weeks, 2 treatments EOW for 4 weeks or 1 treatment / week for 4 weeks, 1 treatment EOW for 4 week, 1 treatment	

* Gli outcome NRM, ORR, infezioni e QOL sono riportati nella Summary of Evidence Table relativa al PICO 1.2

		/ month till discontinuation	
38 patients affected by cGvHD, single-centre prospective study ³⁶	ECP in \geq 2 nd line	2 treatments EOW till response, 2 treatments / months	
83 adult patients affected by cGvHD multicentre prospective trial ³⁷	ECP in \geq 2 nd line	2 treatments / week for 4 weeks, 2 treatments EOW for 8 weeks, taperig	
34 adult patients affected by cGvHD, single center retrospective cohort study ³⁹	ECP in \geq 2 nd line	2 treatments / weeks till response	
34 adult patients affected by cGvHD single center retrospective ⁴⁰	ECP in \geq 2 nd line	2 treatment EOW for 3 months, 2 treatments / month	
54 adult patient affected by cGvHD, single center retrospective ⁴¹	ECP in \geq 2 nd line	2 treatment EOW > individual tapering according to response	
23 adult patients affected by severe cGvHD, single center retrospective study ⁴²	ECP + Ruxolitinib	2 treatments ever 2-4 weeks	
60 adult patients affected by new onset moderate/severe cGvHD Phase 1, randomized, prospective, multicentre study ⁴⁸	PDN +/- ECP in 1 st line (random 1:1)	4 treatments on week 1, 2 treatment weeks 2 to 10, 2 treatments EOW week 11-18, 2 treatments / month on months 19-26	
<i>Referenze</i>	Vedi Riferimenti Bibliografici		

Evidence-to-Decision Table PICO 2.2

RACCOMANDAZIONE Nei pazienti con GvHD cronica candidati ad ECP si suggerisce un ciclo ECP (due sedute) a settimane alterne nelle prime 12 settimane per il trattamento iniziale.

Forza	Condizionata	<i>Votanti</i>	6
<i>Effetti Desiderabili</i>	La maggior parte delle pubblicazioni riporta un trattamento con 2 trattamenti / a settimane alterne per un periodo variabile di 3-4 mesi con buoni risultati clinici. Mancano dati sulla qualità di vita.	<i>Certezza dell'Evidenza</i>	BASSA per mancanza di studi comparativi e disomogeneità del tapering.
<i>Effetti non Desiderabili</i>	Non sono disponibili studi di confronto tra diverse schedule di trattamento.		
<i>Bilancio degli Effetti</i>	Ragionevole considerare lo schema di 2 trattamenti / a settimane alterne nelle prime 12 settimane	<i>Incertezza sui Valori</i>	Non rilevante incertezza
<i>Impatto sulle Risorse</i>	Mancano studi ad hoc	<i>Certezza dell'Evidenza</i>	N/A
<i>Equità</i>	Incerto Nessun impatto prevedibile	<i>Accettabilità</i>	Probabilmente sì. La necessità di accessi vascolari dedicati e il numero di procedure ripetute potrebbe limitare parzialmente l'accettabilità.
<i>Fattibilità</i>	Varia ECP non disponibile in tutti i centri trapianto		
<i>Giustificazione globale alla raccomandazione</i>		La maggior parte delle pubblicazioni fa riferimento a una schedula che vede l'impiego di 2 trattamenti / settimane alterne nel primo trimestre consentendo il conseguimento di un ORR soddisfacente come prima riportato.	
<i>Considerazioni per i Sottogruppi</i>		Non sono presenti studi dedicati per le sottopopolazioni (pazienti pediatrici, giovani adulti, anziani), non sono presenti studi di confronto tra diverse schedule.	

Monitoraggio, Valutazione e Implementazione

Priorità per la ricerca

Non sono disponibili dati consolidati per il tapering ottimale.

Si raccomanda la definizione di SOP istituzionali specifiche.

Valutare la miglior schedula di avvio e quindi di tapering per ottimizzare la probabilità di ORR

Allegato 1: Check-list valutazione idoneità paziente

- Anamnesi (patologica, farmacologica, allergologica)
- Esame obiettivo
- Valutazione compliance (prevalentemente nel paziente pediatrico)
- Parametri: pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno, temperatura corporea
- Emocromo con formula
- Funzionalità epatica
- Funzionalità renale
- Ionemia (Sodio, potassio, magnesio, calcio)
- PCR e Procalcitonina (se sospetta infezione)
- Coagulazione estesa
- Beta-HCG, se appropriato
- ECG a 12 derivazioni
- Pro-BNP e ecocardiografia se sospetto scompenso cardiaco
- Valutazione accessi vascolari
- Verificare eventuale necessità di isolamento/isolamento da contatto (colonizzazione da germi multiresistenti o presenza di germi potenzialmente diffusivi)
- Consenso informato

- Specifica del regime (ambulatoriale, Day Hospital, degenza) ed eventuale programmazione del trasporto se regime di degenza

Il giorno della procedura:

- Verifica delle condizioni cliniche generali (particolare attenzione a presenza di febbre, diarrea, instabilità emodinamica)
- Parametri (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno, temperatura corporea)
- Emocromo con formula ed eventuale richiesta di emocomponenti
- Ionemia, se ritenuto indicato
- Eventuale richiesta di unità di emazie per priming del circuito se paziente di basso peso (valutare volume extra-corporeo device utilizzato)
- Emocromo di controllo post-procedura, se indicato
- Rilevazione eventuali reazioni/eventi avversi immediati o a distanza

Allegato 2: Controlli di qualità

In Italia l'ECP è una responsabilità delle Unità di Aferesi. Una collaborazione con il TE è obbligatoria per la manipolazione di prodotti cellulari ottenuti da sistemi aperti.⁸⁵

Gli attuali standard JACIE (V.8.1) stabiliscono che ciascuna Unità di Aferesi deve avere un processo per valutare la qualità dei prodotti per terapia cellulare per confermare la sicurezza, la fattibilità e l'integrità del prodotto e per documentare che i prodotti soddisfino le specifiche di rilascio predeterminate. I risultati di tutte queste valutazioni devono essere registrati. Devono inoltre esserci *policy* per garantire il trattamento sicuro con ECP, se applicabile. Prima di intraprendere l'ECP, deve essere stilato un piano terapeutico scritto da un medico che specifichi la diagnosi del paziente e il grado della GvHD, gli organi coinvolti, l'indicazione, la tempistica della procedura, regime proposto e qualsiasi altro fattore che possa influenzare il trattamento sicuro con ECP (C8.10, C8.14.1).⁹¹

I controlli di qualità microbiologici sono suggeriti sia per l'ECP online che offline, poiché sono stati segnalati tassi di contaminazione simili.⁹²

In tutte le procedure ECP offline dovrebbero essere eseguiti controlli di sterilità, secondo le linee guida dell'UE e nazionali per i prodotti cellulari minimamente manipolati

Anche nelle procedure online devono essere eseguiti monitoraggi periodici della sterilità al termine della procedura secondo le policy locali.

I risultati di questo monitoraggio sono di natura retrospettiva e non possono essere utilizzati per il rilascio del prodotto, ma sono obbligatori ai fini del mantenimento della convalida dell'intero processo.

Ogni centro di Aferesi Terapeutica dovrebbe avere una policy per testare periodicamente i concentrati cellulari per la contaminazione microbiologica.

Il prodotto cellulare ottenuto durante la fase di raccolta della ECP deve essere monitorato per garantire la corretta raccolta delle cellule da fotoattivare. L'efficienza della raccolta delle cellule mononucleate, sia nel metodo online che offline, deve essere controllata, come in altre raccolte cellulari di aferesi. Inoltre, l'ematocrito influenza la qualità delle cellule raccolte e il tempo di fotoattivazione.

Un emocromo completo basale dei pazienti e un emocromo del concentrato cellulare devono essere eseguiti in ogni procedura ECP, al fine di calcolare l'efficienza della raccolta e valutare l'ematocrito.⁹³

Il prodotto cellulare deve essere monitorato per ottimizzare le prestazioni del processo ECP (secondo l'efficienza locale della procedura stabilita dal centro). Le procedure online e offline devono essere valutate separatamente.

Si consiglia di eseguire un emocromo basale del paziente e del concentrato cellulare prima della fotoattivazione per la valutazione dell'efficienza della raccolta della procedura di ECP.

I dati di letteratura sul meccanismo d'azione dell'ECP suggeriscono che il danno al DNA indotto dall'ECP sia strettamente correlato al processo apoptotico, pertanto la valutazione dell'apoptosi nel concentrato cellulare può essere un test per la convalida biologica dell'ECP. La doppia colorazione con l'annexina V, che lega la fosfatidilserina sulla superficie delle cellule apoptotiche e il 7-AAD come colorante impermeabile alla membrana per il DNA delle cellule morte o danneggiate, offre la possibilità di rilevare simultaneamente le cellule apoptotiche e morte.⁹⁴⁻⁹⁶

Per valutare l'inibizione della proliferazione cellulare dopo ECP, il metodo di riferimento rimane l'uso dell'incorporazione di timidina triziata che richiede un ambiente adatto per i saggi di radioattività. Sono stati utilizzati anche metodi alternativi.⁹⁷

Si consiglia l'esecuzione periodica di test funzionali (apoptosi) al fine di monitorare la qualità della procedura.

Riferimenti bibliografici

1. Penack, O. *et al.* Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* **7**, e157–e167 (2020).
2. Przepiorka, D. *et al.* FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. *Oncologist* **25**, e328–e334 (2020).
3. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-chronic-graft-versus-host-disease>.
4. King-Kallimanis, B. L. *et al.* FDA review summary of patient-reported outcome results for ibrutinib in the treatment of chronic graft versus host disease. *Qual Life Res* **29**, 1903–1911 (2020).
5. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-belumosudil-chronic-graft-versus-host-disease>.
6. Edelson, R. *et al.* Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* **316**, 297–303 (1987).
7. Knobler, R. *et al.* European dermatology forum - updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 - part 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **34**, 2693–2716 (2020).
8. Knobler, R. *et al.* European dermatology forum: Updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 - Part 2. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **35**, 27–49 (2021).
9. Nygaard, M., Wichert, S., Berlin, G. & Toss, F. Extracorporeal photopheresis for graft-vs-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group. *European Journal of Haematology* **104**, 361–375 (2020).
10. Alfred, A. *et al.* The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol* **177**, 287–310 (2017).
11. Connelly-Smith, L. *et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher* **38**, 77–278 (2023).
12. Pierelli, L. *et al.* Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion* **53**, 2340–2352 (2013).
13. Lotfi, T. *et al.* A taxonomy and framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations. *J Clin Epidemiol* **141**, 161–171 (2022).
14. Riera-Mestre, A. *et al.* PICO Questions and DELPHI Methodology for the Management of Venous Thromboembolism Associated with COVID-19. *Viruses* **13**, 2128 (2021).
15. Brouwers, M. C. *et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* **182**, E839-842 (2010).
16. Jagasia, M. *et al.* Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GvHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* **19**, 1129–1133 (2013).
17. Ussowicz, M. *et al.* Steroid-sparing effect of extracorporeal photopheresis in the therapy of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* **45**, 3375–3380 (2013).
18. Das-Gupta, E. *et al.* Extracorporeal photopheresis as second-line treatment for acute graft-versus-host disease: impact on six-month freedom from treatment failure. *Haematologica* **99**, 1746–1752 (2014).
19. Hackstein, H., Amoros, J. J. V., Bein, G. & Woessmann, W. Successful use of miniphotopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion* **54**, 2022–2027 (2014).
20. Berger, M., Albiani, R., Sini, B. & Fagioli, F. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-

- host disease: the role of patient, transplant, and classification criteria and hematologic values on outcome-results from a large single-center study. *Transfusion* **55**, 736–747 (2015).
21. Calore, E. *et al.* Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Childhood with Extracorporeal Photochemotherapy/Photopheresis: The Padova Experience. *Biol Blood Marrow Transplant* **21**, 1963–1972 (2015).
 22. Malagola, M. *et al.* Extracorporeal Photopheresis for Treatment of Acute and Chronic Graft Versus Host Disease: An Italian Multicentric Retrospective Analysis on 94 Patients on Behalf of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Transplantation* **100**, e147–e155 (2016).
 23. Sakellari, I. *et al.* Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: Prospective single-center study. *J Clin Apher* **33**, 654–660 (2018).
 24. Worel, N. *et al.* Extracorporeal photopheresis as second-line therapy for patients with acute graft-versus-host disease: does the number of cells treated matter? *Transfusion* **58**, 1045–1053 (2018).
 25. Axt, L. *et al.* Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **54**, 1805–1814 (2019).
 26. Cid, J. *et al.* Efficacy and safety of one-day offline extracorporeal photopheresis schedule processing one total blood volume for treating patients with graft-versus-host disease. *Transfusion* **59**, 2636–2642 (2019).
 27. Ni, M. *et al.* Shaping of CD56^{bri} Natural Killer Cells in Patients With Steroid-Refractory/Resistant Acute Graft-vs.-Host Disease via Extracorporeal Photopheresis. *Frontiers in Immunology* **10**, (2019).
 28. Nygaard, M. *et al.* Extracorporeal photopheresis is a valuable treatment option in steroid-refractory or steroid-dependent acute graft versus host disease-experience with three different approaches. *Bone Marrow Transplant* **54**, 150–154 (2019).
 29. Amat, P. *et al.* Biomarker profile predicts clinical efficacy of extracorporeal photopheresis in steroid-resistant acute and chronic graft-vs-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J Clin Apher* **36**, 697–710 (2021).
 30. Batgi, H. *et al.* Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease: A multicenter experience. *Transfus Apher Sci* **60**, 103242 (2021).
 31. Blaha, M. *et al.* Analysis of extracorporeal photopheresis within the frame of the WAA register. *Transfus Apher Sci* **60**, 103172 (2021).
 32. Oarbeascoa, G. *et al.* Retrospective Multicenter Study of Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **26**, 651–658 (2020).
 33. Kitko, C. L. *et al.* A Prospective, Multicenter Study of Closed-System Extracorporeal Photopheresis for Children with Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther* **28**, 261.e1-261.e7 (2022).
 34. Jagasia, M. *et al.* Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GvHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood* **135**, 1739–1749 (2020).
 35. Zeiser, R. *et al.* Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine* **382**, 1800–1810 (2020).
 36. Dignan, F. L. *et al.* Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GvHD. *Bone Marrow Transplant* **49**, 704–708 (2014).
 37. Gandelman, J. S. *et al.* A Prospective Trial of Extracorporeal Photopheresis for Chronic Graft-versus-Host Disease Reveals Significant Disease Response and No Association with Frequency of Regulatory T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* **24**, 2373–2380 (2018).
 38. Hefazi, M. *et al.* Extracorporeal Photopheresis Improves Survival in Hematopoietic Cell Transplant Patients with Bronchiolitis Obliterans Syndrome without Significantly Impacting Measured Pulmonary Functions. *Biol Blood Marrow Transplant* **24**, 1906–1913 (2018).
 39. Afram, G. *et al.* Higher response rates in patients with severe chronic skin graft-versus-host

- disease treated with extracorporeal photopheresis. *Cent Eur J Immunol* **44**, 84–91 (2019).
40. Gunduz, M., Atilla, E., Atilla, P. A., Topcuoglu, P. & Ilhan, O. Early initiation of extracorporeal photochemotherapy increases response for chronic graft versus host disease following steroid failure. *Transfus Clin Biol* **26**, 32–37 (2019).
 41. Nygaard, M. *et al.* Longitudinal follow-up of response status and concomitant immunosuppression in patients treated with extracorporeal photopheresis for chronic graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant* **54**, 35–43 (2019).
 42. Maas-Bauer, K. *et al.* Ruxolitinib-ECP combination treatment for refractory severe chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* **56**, 909–916 (2021).
 43. Velickovic, V. M., McIlwaine, E., Zhang, R. & Spelman, T. Adverse events in second- and third-line treatments for acute and chronic graft-versus-host disease: systematic review. *Ther Adv Hematol* **11**, 2040620720977039 (2020).
 44. Buder, K. *et al.* Extracorporeal photopheresis versus standard treatment for acute graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* **9**, CD009759 (2022).
 45. Zeiser, R. *et al.* Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* **385**, 228–238 (2021).
 46. Pierelli, L., Bosi, A. & Olivieri, A. ‘Best practice’ for extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease by Societa’ Italiana di Emaferesi and Manipolazione Cellulare and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo: a national survey to ascertain its degree of application in Italian transplant centers. *Transfusion* **58**, 217–222 (2018).
 47. Mehta, R. S. *et al.* Randomized phase II trial of extracorporeal phototherapy and steroids vs. steroids alone for newly diagnosed acute GvHD. *Bone Marrow Transplant* **56**, 1316–1324 (2021).
 48. Jagasia, M. *et al.* Randomized controlled study of ECP with methoxsalen as first-line treatment of patients with moderate to severe cGVHD. *Blood Adv* **3**, 2218–2229 (2019).
 49. Kitko, C. L. *et al.* Combination Therapy for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Etanercept and Extracorporeal Photopheresis: Results of a Phase II Clinical Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* **22**, 862–868 (2016).
 50. Michallet, M. *et al.* Extracorporeal photopheresis for GvHD prophylaxis after reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective multicenter phase 2 study. *Leuk Lymphoma* **59**, 372–380 (2018).
 51. Abdelhakim, H. *et al.* Peri-transplant extracorporeal photopheresis to mitigate GvHD- a pilot clinical trial. *Bone Marrow Transplant* **56**, 980–982 (2021).
 52. Foss, F. M. *et al.* Incorporation of extracorporeal photopheresis into a reduced intensity conditioning regimen in myelodysplastic syndrome and aggressive lymphoma: results from ECOG 1402 and 1902. *Transfusion* **60**, 1867–1872 (2020).
 53. Crocchiolo, R. *et al.* Tregs and GvHD prevention by extracorporeal photopheresis: observations from a clinical trial. *Experimental Hematology & Oncology* **10**, 14 (2021).
 54. Ali, M. M. *et al.* Extracorporeal Photopheresis as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis: A Randomized Controlled Trial. *Transplant Cell Ther* **29**, 364.e1-364.e11 (2023).
 55. Castagna, L. *et al.* First-line extracorporeal photochemotherapy for acute GvHD after unmanipulated haploidentical BMT following nonmyeloablative conditioning and post transplantation CY. *Bone Marrow Transplant* **49**, 317–318 (2014).
 56. Sestili, S. *et al.* Extracorporeal photopheresis as first-line strategy in the treatment of acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience. *Cytotherapy* **22**, 445–449 (2020).
 57. Modemann, F. *et al.* Ruxolitinib plus extracorporeal photopheresis (ECP) for steroid refractory acute graft-versus-host disease of lower GI-tract after allogeneic stem cell transplantation leads to increased regulatory T cell level. *Bone Marrow Transplant* **55**, 2286–2293 (2020).
 58. Mohammadi, S. *et al.* Extra corporeal photochemotherapy in steroid refractory graft versus host disease: A review of guidelines and recommendations. *Transfus Apher Sci* **56**, 376–384 (2017).

59. Drexler, B. *et al.* Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease. *Transfus Med Hemother* **47**, 214–225 (2020).
60. Okamoto, S. *et al.* Extracorporeal photopheresis with TC-V in Japanese patients with steroid-resistant chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* **108**, 298–305 (2018).
61. Radwanski, K. *et al.* Pilot study of a new online extracorporeal photopheresis system in patients with steroid refractory or dependent chronic graft vs host disease. *Journal of Clinical Apheresis* **35**, 342–350 (2020).
62. Connelly-Smith, L. *et al.* Choosing Wisely for apheresis. *J Clin Apher* **33**, 576–579 (2018).
63. Barth, D. *et al.* Peripheral vascular access for therapeutic plasma exchange: A practical approach to increased utilization and selecting the most appropriate vascular access. *J Clin Apher* **35**, 178–187 (2020).
64. Ipe, T. S. & Marques, M. B. Vascular access for therapeutic plasma exchange. *Transfusion* **58 Suppl 1**, 580–589 (2018).
65. Adamski, J. Vascular access considerations for extracorporeal photopheresis. *Transfusion* **58 Suppl 1**, 590–597 (2018).
66. Liu, Y. T., Alsaawi, A. & Bjornsson, H. M. Ultrasound-guided peripheral venous access: a systematic review of randomized-controlled trials. *Eur J Emerg Med* **21**, 18–23 (2014).
67. Okafor, C. & Kalantarina, K. Vascular access considerations for therapeutic apheresis procedures. *Semin Dial* **25**, 140–144 (2012).
68. Schears, G. J., Ferko, N., Syed, I., Arpino, J.-M. & Alsbrooks, K. Peripherally inserted central catheters inserted with current best practices have low deep vein thrombosis and central line-associated bloodstream infection risk compared with centrally inserted central catheters: A contemporary meta-analysis. *J Vasc Access* **22**, 9–25 (2021).
69. Mavrovounis, G., Mermiri, M., Chatzis, D. G. & Pantazopoulos, I. Peripherally Inserted Central Catheter lines for Intensive Care Unit and onco-hematologic patients: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* **49**, 922–933 (2020).
70. Marche, B. *et al.* Midline catheters for extracorporeal photopheresis in hematological patients. *J Vasc Access* 11297298211041450 (2021) doi:10.1177/11297298211041450.
71. Winther-Jørgensen, S. *et al.* Feasibility of extracorporeal photopheresis in pediatric patients with graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* **23**, e13416 (2019).
72. DeSimone, R. A., Schwartz, J. & Schneiderman, J. Extracorporeal photopheresis in pediatric patients: Practical and technical considerations. *J Clin Apher* **32**, 543–552 (2017).
73. Sniecinski, I. & Seghatchian, J. Factual reflections and recommendations on extracorporeal photopheresis in pediatrics. *Transfus Apher Sci* **56**, 118–122 (2017).
74. Schoemans, H. M. *et al.* EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant* **53**, 1401–1415 (2018).
75. Lee, S. J. *et al.* Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* **21**, 984–999 (2015).
76. Mohty, M. *et al.* Refractory acute graft-versus-host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. *Blood* **136**, 1903–1906 (2020).
77. Flowers, M. E. D. & Martin, P. J. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* **125**, 606–615 (2015).
78. Weber L.L., Dunbar N.M., & Szczepiorkowski Z.M. IMPLEMENTATION OF ALTERNATIVE ANTICOAGULANT, ACID CITRATE DEXTROSE, IN EXTRACORPOREAL PHOTOPHERESIS DEVICES, UVAR XTS, AND CELLEX. *Journal of Clinical Apheresis* **27**, 1–40 (2012).
79. Burnett C.A. *et al.* BUFFY COAT CELL COUNTS AND WHITE CELL

- DIFFERENTIALS IN PATIENTS USING ACDA AND HEPARIN AS ANTICOAGULANTS IN THE THERAKOS® CELLEX® PHOTOPHERESIS SYSTEM. *Journal of Clinical Apheresis* **28**, 87–141 (2013).
80. Marquez I.I. *et al.* CELLEX ACDA PROTOCOL & DATA. *Journal of Clinical Apheresis* **32**, 71–142 (2017).
81. Pascual, C. *et al.* Mononuclear cell collection for extracorporeal photopheresis by using the ‘off-line’ system: A comparative study between COBE Spectra and Spectra Optia devices. *J Clin Apher* **34**, 359–366 (2019).
82. Del Fante, C., Scudeller, L., Viarengo, G., Cervio, M. & Perotti, C. Mononuclear cell collection for extracorporeal photochemotherapy: a study comparing an automatic and a semiautomatic apheresis device. *Transfusion* **53**, 2027–2033 (2013).
83. Del Fante, C. *et al.* Automated mononuclear cell collection: a feasibility study employing a new software for extracorporeal photopheresis. *Vox Sang* **114**, 884–889 (2019).
84. Del Fante, C., Scudeller, L., Martinasso, A., Viarengo, G. & Perotti, C. Comparison of two automated mononuclear cell collection systems in patients undergoing extracorporeal photopheresis: a prospective crossover equivalence study. *Transfusion* **56**, 2078–2084 (2016).
85. https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_402_allegato.pdf.
86. Verdú-Amorós, J. *et al.* Mini photopheresis for refractory chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Transfusion* **58**, 2495–2500 (2018).
87. Matic, T., Bojanic, I., Mazic, S., Golubic Cepulic, B. & Bilic, E. An automated mini buffy coat preparation method for use in mini extracorporeal photopheresis treatment of graft-vs-host-disease in a low body weight pediatric patient. *J Clin Apher* **34**, 468–473 (2019).
88. Helmberg, W., Sipurzynski, S., Groselje-Strehle, A., Greinix, H. & Schlenke, P. Does Offline Beat Inline Treatment: Investigation into Extracorporeal Photopheresis. *Transfus Med Hemother* **47**, 198–204 (2020).
89. Piccirillo, N. *et al.* Inline and offline extracorporeal photopheresis: Device performance, cell yields and clinical response. *Journal of Clinical Apheresis* **36**, 118–126 (2021).
90. Brosig, A. *et al.* Technical comparison of four different extracorporeal photopheresis systems. *Transfusion* **56**, 2510–2519 (2016).
91. FACT-JACIE International Standards for HEMATOPOIETIC CELLULAR THERAPY Product Collection, Processing, and Administration EIGHTH EDITION 8.1.
92. Pamler, I. *et al.* Bacterial contamination rates in extracorporeal photopheresis. *Transfusion* **60**, 1260–1266 (2020).
93. Laulhé, M. *et al.* A standardized methodical approach to characterize the influence of key parameters on the in vitro efficacy of extracorporeal photopheresis. *PLoS One* **14**, e0212835 (2019).
94. Taverna, F. *et al.* Biological quality control for extracorporeal photochemotherapy: Assessing mononuclear cell apoptosis levels in ECP bags of chronic GvHD patients. *J Clin Apher* **30**, 162–170 (2015).
95. Hähnel, V. *et al.* Validation of an apoptosis assay for extracorporeal photopheresis. *Transfus Med* **31**, 113–120 (2021).
96. Schmid, D. *et al.* T-cell death, phosphatidylserine exposure and reduced proliferation rate to validate extracorporeal photochemotherapy. *Vox Sang* **108**, 82–88 (2015).
97. Chierigato, K. *et al.* Evaluation of lymphocytes inactivation by extracorporeal photopheresis using tetrazolium salt based-assay. *Transfus Apher Sci* **53**, 242–245 (2015).