

RAPPORT

2018

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) ved diffus systemisk sklerose

Tittel	Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) ved diffus systemisk sklerose. En fullstendig metodevurdering
English title	Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for Diffuse Systemic Sclerosis. Health Technology Assessment
Institusjon	Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Liv Giske, prosjektleder, <i>seniorforsker, Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet</i> Anna Stoinska-Schneider, <i>helseøkonom, Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet</i> Lise Lund Håheim, <i>seniorforsker, Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet</i> Lene Kristine Juvet, <i>avdelingsdirektør, Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet</i> Ragnar Gunnarsson, <i>overlege, Rikshospitalet Oslo Universitetssykehus</i> Tobias Gedde-Dahl, <i>overlege, Rikshospitalet Oslo Universitetssykehus</i> Elisabet Hafstad, <i>forskningsbibliotekar, Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet</i> Brynjar Fure, <i>forskningsleder, Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet</i>
ISBN	978-82-8082-944-3
Publikasjonstype	Metodevurdering
Antall sider	68 (116 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Bestillerforum i Nye Metoder
Emneord(MeSH)	Scleroderma, Systemic; Diffuse; Hematopoietic stem Cell Transplantation; Transplantation, Autologous
Sitering	Giske L, Stoinska-Schneider A, Håheim LL, Juvet LK, Gunnarson R, Gedde Dahl T, Hafstad E, Fure B. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) ved diffus systemisk sklerose. En fullstendig metodevurdering [Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for Diffuse Systemic Sclerosis. Health Technology Assessment] Rapport fra Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet –2018. Oslo: Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet.

Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet
Oslo, august 2018

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	10
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	11
FORORD	15
INNLEDNING	16
Forekomst, årsak og sykdomsbeskrivelse	17
Dagens behandling	18
Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon	19
Foreslåtte kriterier for behandling med AHsCT	20
Mål på effekt av behandling	20
Helseøkonomi	21
Etikk	21
Mål og metoder	21
KLINISK EFFEKT	22
Metode	22
Inklusjonskriterier	22
Litteratursøking	23
Artikkelutvelging og vurdering av inkluderte studier	24
Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier	24
Dataekstraksjon	24
Analyser	24
Vurdering av tilliten til dokumentasjonen	25
Resultater	26
Beskrivelse av studiene	26
Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene	30
Effekter av tiltak	31
GRADE-vurderinger i «Summary of findings» tabell	45
HELSEØKONOMISK EVALUERING	48
Metode	48
Generelt	48

Kostnader forbundet med AHSCT for pasienter med systemisk sklerose	49
Kostnader forbundet med dagens behandling av pasienter med systemisk sklerose	52
Budsjettvirkninger	56
Resultater	56
Kostnader forbundet med AHSCT for pasienter med systemisk sklerose	56
Budsjettvirkninger	57
ETIKK	58
Bakgrunn	58
Litteratursøk	58
Etiske vurderinger	59
DISKUSJON	62
Diskusjon av hovedfunn	62
Tilliten til forskningsresultatene	64
Styrker og svakheter	64
Diskusjon av helseøkonomi	65
Hvor generaliserbare er resultatene	66
Resultatenes betydning for praksis	66
Kunnskapshull og behov for videre forskning	66
KONKLUSJON	68
REFERANSER	69
VEDLEGG	74
Vedlegg 1: Ordliste og begrepsforklaringer	74
Vedlegg 2: Søkestrategi	76
Vedlegg 3: Ekskluderte studier	80
Vedlegg 4: Kjennetegn ved inkluderte studier	86
Vedlegg 5: Risk of bias og metodisk kvalitet i registerstudien	95
Vedlegg 6: Resultater	98
Vedlegg 7: Sjekkliste for etiske spørsmål	100
Vedlegg 8: Prosjektplan	103

Hovedbudskap

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) er foreslått ved rask og alvorlig utvikling av diffus systemisk sklerose. Vi har oppsummert effekt og sikkerhet, foretatt en kostnadsanalyse og diskutert etiske problemstillinger knyttet til behandlingen. Vi inkluderte fem studier hvorav tre var randomiserte. Sammenliknet med standard behandling fant vi at:

- Transplantasjonsrelatert dødelighet var mellom syv og ti prosent etter AHSCT. Vi har lav tillit til effektestimatet.
- Etter to år og videre i forløpet var totaldødelighet og organsvikt lavere i AHSCT-gruppen enn i gruppen som fikk standard behandling. Vi har middels tillit til effektestimatene.
- AHSCT ga flere uønskede hendelser og virusinfeksjoner enn standard behandling målt etter to og seks år. Vi har middels tillit til effektestimatene.
- Hudaffeksjon ble redusert etter AHSCT målt to og fem år etter behandling. Vi har middels tillit til effektestimatet.
- Lungefunksjon målt ved forsert vitalkapasitet og total lungekapasitet ble også noe bedre etter AHSCT, mens diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLCO) og residualvolum ikke var forskjellig fra standard behandling målt to og fem år etter behandling. Vi har middels tillit til effektestimatet for DLCO og lav for de øvrige.
- AHSCT ga bedring i egenopplevd fysisk helse målt to og fem år etter behandling. Vi har middels tillit til effektestimatene.
- Kostnader forbundet med AHSCT i behandlingsåret er cirka 600 000 kroner per pasient.
- AHSCT er etisk utfordrende fordi behandlingen kan medføre tidlig død, men også bedre pasientens funksjon og være livsforlengende.

Totaldødelighet og organsvikt var lavere etter AHSCT enn etter standard behandling fra to-års oppfølging og utover. AHSCT hadde positiv effekt på flere utfallsmål, men transplantasjons-relatert dødelighet var høy, og utvelgelsen av pasienter som er egnet for behandlingen er utfordrende.

Tittel:

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved systemisk sklerose. En fullstendig metodevurdering

Publikasjonstype:

Fullstendig metodevurdering

En metodevurdering er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Minst ett av følgende tillegg er også med:

helseøkonomisk evaluering, vurdering av konsekvenser for etikk, jus, organisasjon eller sosiale forhold

Hvem står bak denne publikasjonen?

Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum i Nye Metoder

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble utført februar 2016 og oktober 2017.

Fagekspert(er):

Ragnar Gunnarsson, Overlege PhD, OUS- Rikshospitalet.
Tobias Gedde-Dahl, Overlege dr. med, OUS- Rikshospitalet.

Ekstern fagfelle:

Johan Fredrik Skomsvoll
St. Olavs Hospital HF

Sammendrag

Innledning

Systemisk sklerose, også kalt sklerodermi, hører inn under gruppen revmatiske sykdommer, og er en sjelden autoimmun systemisk bindevevssykdom. Ved systemisk sklerose angripes bindevev i hud, blodårer og indre organer med progressiv fibrose-dannelse. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) har blitt foreslått for en liten gruppe pasienter med diffus systemisk sklerose som har utilstrekkelig effekt av standard medikamentell behandling for å forhindre alvorlig og irreversibel organskade. Bestillerforum RHF har bedt Folkehelseinstituttet om å utarbeide en fullstendig metodevurdering om AHSCT sammenliknet med standard behandling for pasienter med systemisk sklerose. Metodevurderingen inneholder klinisk effekt og sikkerhet, en økonomisk evaluering og etiske vurderinger knyttet til behandlingen.

Metode

Vi utførte et systematisk søk etter randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte studier samt registerstudier den 18.02.2016. I tillegg sjekket vi jevnlig PubMed og nettsiden Clinicaltrials.gov etter en publikasjon på en randomisert kontrollert studie, SCOT-studien, som fagmiljøet ventet på, siste søk 06.10.2017. Inklusjonskriteriene var: personer over 18 år med systemisk sklerose. Intervensjon: autolog AHSCT. Sammenlikning: standard medikamentell behandling. Utfall: dødelighet og organsvikt, bivirkninger, sykdomsprogresjon målt ved hud-, lunge-, hjerte- og nyreaffeksjon samt helserelatert livskvalitet. Risiko for systematiske skjevheter og metodisk kvalitet ble vurdert med Cochranes Risk of Bias skjema og sjekklister. Effektestimat ble beregnet som risk ratio (RR) for dikotome utfall og vektet (MD) eller standardisert gjennomsnittsdifferanse (SMD) for kontinuerlige utfall. Hazard ratio (HR), oppgitt i artiklene, var blitt brukt ved overlevelsesanalyser. Hvert utfall ble kvalitetsvurdert med GRADE-verktøyet. Tilliten til dokumentasjonen, det vil si om vi har tillit til at et effektestimat ligger nær en sann underliggende effekt, kan vurderes som høy, middels, lav eller svært lav.

På bakgrunn av lavt pasientgrunnlag og mangel på et samlet kostnadsestimat for dagens behandling av pasientene med indikasjon for AHSCT etter foreslåtte kriterier, valgte vi å begrense økonomisk analyse til kostnadsbeskrivelse i helsetjenesteperspektivet. I beskrivelsen av kostnader knyttet til behandling med AHSCT inkluderte vi undersøkelse av pasienten før behandling, kostnader ved selve prosedyren samt kostnader av oppfølging og infeksjonsprofylakse inntil ett år etter AHSCT.

Vi gjorde også søk etter litteratur for å drøfte utvalgte spørsmål fra «Sjekkliste for etiske vurderinger». Spørsmålene ble diskutert utfra pasient-, behandler-, helsetjeneste- og samfunnsperspektivet.

Resultat

Vi inkluderte totalt fem studier: tre randomiserte kontrollerte studier: ASTIS- (n=156), SCOT- (n=75) og ASSIST-studien (n=19), én liten ikke-randomisert kontrollert studie (n=16) og én stor europeisk multisenterregisterstudie, EBMT (n=175). Basert på resultater fra ASTIS- og registerstudien estimerte vi transplantasjonsrelatert dødelighet til å være mellom 7 og 10 % etter AHSCT. I ASTIS-studien med median oppfølgingstid på 5,8 år, var dødeligheten størst de første tre til seks månedene i AHSCT-gruppen, for deretter gradvis å flate ut. Fra to års oppfølging og utover var dødelighet (hazard ratio= 0,29 [0,13 til 0,65]), og summen av dødelighet og organsvikt (hazard ratio= 0,35 [0,13 til 0,74]), lavere i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen. En metaanalyse av totalt antall dødsfall i ASTIS- og SCOT-studien ga en risk ratio (RR) på 0,61 (0,40 til 0,93) til fordel for AHSCT-gruppen etter cirka fem år. Alle de tre randomiserte kontrollerte studiene rapporterte at bivirkninger og uønskede hendelser samt virusinfeksjoner forekom hyppigere i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen, henholdsvis RR = 1,4 [1,04 til 1,87] og RR = 11,74 (3,76 til 36,70), målt etter to og seks år. Vi har lav tillit til resultatet for transplantasjonsrelatert dødelighet og middels tillit til totaldødelighet og organsvikt samt uønskede hendelser og virusinfeksjoner. Hudaffeksjon målt ved modified Rodnan skin score (mRSS) og forsert vital kapasitet (FVC) ble bedre etter AHSCT, estimert som henholdsvis stor (SMD= -0,99, [-1,33 til -0,66]) og middels (SMD = 0,51 [0,19 til 0,83]) effekt. Total lungekapasitet (TLC) (SMD=0,40 [0,09 til 0,72]) og egenopplevd fysisk helse (SF-36: SMD 2 år = 0,44 [0,12 til 0,76] og RR 5 år = 3,61 [1,64 til 7,97]) ble også signifikant bedre. Vi fant ingen forskjell mellom AHSCT og kontrollgruppene i venstreventrikkell ekkokardiografi (MD= -0,30 [-4,77 til 4,17]) og i lungefunksjonsmålingene diffusjonskapasitet for karbonmonoksid, DLCO (SMD= -0,04 [-0,35 til 0,28]) og residualvolum. Vi har middels tillit til den samlede dokumentasjonen for hudaffeksjon, livskvalitet for fysisk helse og DLCO, og lav tillit til den øvrige dokumentasjonen (FVC, TLC og livskvalitet for mental helse).

Samlede kostnader forbundet med behandling med AHSCT i ettårs perspektiv er cirka 600 000 kroner per pasient.

Diskusjon

Vi konkluderer med at transplantasjonsrelatert dødelighet er mellom syv og ti prosent basert på resultatene fra ASTIS- og registerstudien. Det har blitt poengtert at en grundig undersøkelse av hjertet, spesielt for pulmonal hypertensjon, er nødvendig før behandling med AHSCT for bedre å kunne selektere pasienter som er egnet for behandlingen. I ASTIS-studien fulgte de retningslinjene fra 2004 som gjaldt på tidspunktet da de inkluderte pasientene til studien, men poengterer at ytterligere undersøkelser av hjertet kan være nødvendig for å redusere transplantasjonsrelatert dødelighet. ASTIS-studien fant videre at totaldødelighet og organsvikt var lavere i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen fra to års oppfølging og utover. Selv om transplantasjonsrelatert dødelighet er høy, vil AHSCT dermed kunne ha positiv effekt på dødelighet og alvorlig

organsvikt på sikt. I Norge er utvelgelsen av pasienter tett knyttet opp til inklusjonskriteriene i de tre randomiserte kontrollerte studiene ASTIS, SCOT og ASSIST. Vi antar derfor at resultatene kan være overførbare til norske forhold.

Det er forventet en rekke forbigående bivirkninger i forbindelse med stamcellebehandling som ikke forekommer i samme grad ved standard behandling. En del alvorlige og livstruende uønskede hendelser kan muligens tilskrives disse. På lang sikt, med median oppfølgingstid på cirka seks år, oppsto flere virusinfeksjoner i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen, noe som muligens indikerer at immunsystemet er svekket over lengre tid. Resultatene for klinisk effekt indikerte bedring etter AHSCT på flere områder, spesielt for hud, men om bedringen holder seg i like stor grad utover to år sammenliknet med standard behandling er mer usikkert.

Vi valgte å begrense økonomisk analyse til beskrivelse av kostnader. Pasientgruppen er svært heterogen og har varierende bruk av helsetjenester. Pasientene med indikasjon for AHSCT behandling er alvorlig syke, ofte med affeksjon i ett eller flere organer, og krever utredning og behandling på tvers av flere medisinske spesialiteter. For å anslå legemiddelkostnadene alene for en enkelt pasient ved standard behandling, har vi benyttet tall fra en mini-metodevurdering utført ved OUS, 2015. Dette beløper seg til cirka 730 000 per år i tillegg til andre direkte kostnader som for eksempel gjentatte sykehusinnleggelse, sårstell, surstoffapparater og pacemakerinnleggelse. Det er uklart i hvilken grad bruk av helsetjenester etter gjennomgått AHSCT endres. Det var derfor umulig å gjennomføre en pålitelig sammenlignende analyse av disse behandlingsoalternativene. Vi har oppgitt budsjettvirkningen per pasient for AHSCT versus standard legemiddelbehandling i løpet av det første behandlingsåret som resultat.

AHSCT er en omfattende behandling som både kan være skadelig og medføre tidlig død, men det er også en mulighet for at behandlingen kan bedre pasientens funksjon, livskvalitet og være livsforlengende gitt en god pasientutvelgelse. Behandlingen medfører etiske problemstillinger som behandler og pasient bør diskutere nøye før behandlingen starter.

Dokumentasjonsgrunnlaget i denne metodevurderingen er hovedsakelig av lav og middels kvalitet fordi verken pasienter eller personalet var blindet, og antallet deltakere som inngår i sammenlikningene er litt for lavt til å vurderes som tilstrekkelig ved GRADE vurderingene. Imidlertid pekte dokumentasjonen for klinisk effekt i samme retning i alle studiene, noe som styrker tilliten til resultatene.

Diffus systemisk sklerose er en sjelden sykdom, og pasienter som er relevante for stamcellebehandling er kun et lite utvalg av denne gruppen. Det er derfor ikke sannsynlig å inkludere store pasientgrupper i nye randomiserte kontrollerte studier. Behovet for langtidsoppfølging i fremtiden vil muligens kunne tilfredsstilles ved det europeiske multisenterregisteret når det gjelder dødelighet, bivirkninger og uønskede hendelser.

Konklusjon

Vår konklusjon er at transplantasjonsrelatert dødelighet ved AHSCT er høy, men risiko for organsvikt og død, uansett årsak, er likevel mindre fra to års oppfølging og utover

sammenliknet med standard behandling. AHSCT gir en påviselig reduksjon av hudaffeksjon og bedret lungefunksjon målt ved forsert vitalkapasitet sammenliknet med standard behandling med cyklofosfamidinjeksjoner i to til fem år etter behandlingsstart, men bivirkninger og uønskede hendelser forekommer hyppigere enn ved standard behandling. Vår tillit til denne dokumentasjonen er lav og middels, hovedsakelig på grunn av begrenset antall pasienter i studiene, og at blinding ikke er mulig i denne type studier.

Key messages

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is suggested for rapid and severe development of diffuse systemic sclerosis. We have summarized the effect and safety, conducted a cost analysis and discussed ethical issues related to the treatment. We included five studies comparing AHSCT with standard treatment, three of which were randomized. Compared with standard treatment we found that:

- Transplant-related mortality was between seven and ten percent after AHSCT. We have low confidence in the effect estimate.
- Total mortality and organ failure rates at two years and beyond were lower in the AHSCT group than in the standard treatment group. We have moderate confidence in the result.
- AHSCT resulted in more side effects and adverse events including viral infections than standard treatment measured after two and six years. We have moderate confidence in the effect estimates.
- Skin involvement improved after AHSCT measured two and five years after treatment. We have moderate confidence in the result.
- Lung function measured by forced vital capacity and total lung capacity also improved to a certain extent after AHSCT, while the diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO) and residual volume were not different from standard treatment measured two and five years after treatment. We have moderate confidence in the effect estimate for DLCO, and low for the others.
- AHSCT improved self-perceived physical health measured two and five years after treatment. We have moderate confidence in the effect estimates.
- Costs associated with AHSCT in the treatment-year are approximately 600,000 kroner per year per patient.
- AHSCT is ethically challenging as it may lead to premature death, but it may also lead to improved function and may be life-prolonging.

Total mortality and organ failure were lower after AHSCT than after standard treatment at two-year follow-up and beyond. AHSCT had a positive effect on multiple outcomes, but transplant-related mortality was high, and the selection of appropriate patients for treatment is challenging.

Title:

Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis. Health technology assessment

Type of publication:

Health technology assessment
Health technology assessment (HTA) is a multidisciplinary process that summarizes information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the development of safe, effective health policies that are patient focused and that seek to achieve best value.

Publisher:

Division for Health Services, the Norwegian Institute of Public Health

Updated:

Last search for studies:
February 2016 and October 2017.

Medical experts:

Ragnar Gunnarsson, Dr.med PhD, Oslo University hospital.
Tobias Gedde-Dahl, Overlege dr. med, Oslo University hospital.

Peer review:

Johan Fredrik Skomsvoll, MD, PhD, Rheumatology Specialist, St. Olavs Hospital HF

Executive summary (English)

Background

Systemic sclerosis, also called scleroderma, belongs to the group of rheumatoid diseases, and is a rare autoimmune systemic connective tissue disease. In systemic sclerosis, connective tissues are attacked in the skin, blood vessels and internal organs with a progressive fibrosis formation. Autologous hematopoietic stem cell transplant (AH SCT) has been suggested for a small group of patients with diffuse systemic sclerosis who have insufficient effect of standard pharmacological treatment to prevent serious and irreversible organ damage. Ordering Forum, Bestillerforum RHF, has commissioned the Norwegian Institute of Public Health to prepare a health technology assessment comparing AH SCT with standard treatment for patients with systemic sclerosis.

Objective

To perform a systematic review of efficacy and safety, an economic evaluation and ethical evaluation related to AH SCT for systemic sclerosis.

Method

We conducted a systematic search for randomized and non-randomized controlled studies as well as registry studies on 18.02.2016. In addition, we regularly checked PubMed for publications on an expected randomized controlled study. The last search was performed on 06.10.2017. The inclusion criteria were: patients above 18 years with systemic sclerosis. Intervention: autologous AH SCT. Comparison: standard pharmacological treatment. Outcomes: mortality and organ failure, adverse events, disease progression measured by skin, lung, heart and kidney involvement, and health-related quality of life. Risk of bias and methodological quality were assessed with Cochranes Risk of Bias form and checklist. Effect estimates were calculated as risk ratio for dichotomous outcomes and mean difference or standardized mean difference (SMD) for continuous outcomes. Hazard ratios were used in survival analysis. The quality of the evidence was assessed using the GRADE tool for each outcome. The quality of the evidence, i.e., whether we have confidence in that an effect estimate is close to a theoretically true underlying effect, can be considered as high, moderate, low or very low.

Based on the low number of patients potentially eligible for AH SCT according to the suggested criteria in Norway, and lack of a complete cost estimate for standard treatment, we chose to perform a cost analysis from a healthcare perspective. In the description of costs related to AH SCT treatment, we included pre-treatment evaluation of the

patient, costs of the procedure itself, and costs of follow-up and infection prophylaxis up to one year after AHSCT.

We also searched for literature to discuss selected questions from the "Checklists for ethical evaluations". The issues were discussed from different perspectives: that of the patient, the health care provider and -system, and that of the society.

Results

We included a total of five studies, three randomized controlled studies; the ASTIS- (n = 156), SCOT- (n = 75) and ASSIST-studies (n = 19), one small non-randomized controlled study (n = 16), and one large European multicenter registry study, EBMT (n = 175). Based on the results from the ASTIS and the registry study, we estimated transplant-related mortality to be between 7 and 10%. In the ASTIS study, with a median follow-up of 5.8 years, mortality was highest during the first three to six months in the AHSCT group, for then to gradually level off. From two years of follow-up and beyond, mortality (hazard ratio = 0.29 [0.13 to 0.65]) and the sum of mortality and organ failure (hazard ratio = 0.35 [0.13 to 0.74]), was lower in the AHSCT group than in the control group. A meta-analysis of total mortality in the ASTIS- and SCOT studies gave a risk ratio of 0.61 (0.40 to 0.93) in favor of the AHSCT group after approximately five years. The three randomized controlled studies reported that side effects and adverse events, as well as viral infections, occurred more frequently in the AHSCT group than in the control group, RR = 1.4 [1.04 to 1.87] and RR = 11.74 (3.76 to 36.70), respectively, measured after two and six years. We have low confidence in the results of transplant-related mortality, and moderate confidence for total mortality and organ failure, adverse events and virus infections. Skin involvement measured by the modified Rodnan skin score (mRSS) and forced vital capacity (FVC) improved after AHSCT, estimated as a large (SMD = -0.99, [-1, 33 to -0.66]) and a medium effect (SMD = 0.51 [0.19 to 0.83]) by standardized mean difference (SMD). Total lung capacity (TLC) (SMD = 0.40 [0.09 to 0.72]) and physical health-related quality of life (SF-36: SMD = 0.44 [0.12 to 0.76]) was also significantly better. No differences were found between the AHSCT and the control group in left ventricular echocardiography (MD = -0.30 [-4.77 to 4.17]) and in the lung function measurement diffusion capacity for carbon monoxide, DLCO, (SMD = -0, 04 [-0.35 to 0.28]). We have moderate confidence in the quality of evidence for skin involvement (mRSS), DLCO, and physical health (SF-36) and low confidence in the quality of evidence for the other outcomes (FVC, TLC and mental health SF-36).

The total cost of treatment with AHSCT in a one year perspective is approximately 600,000 kroner per patient.

Discussion

We conclude that transplant-related mortality is between seven and ten percent based on the results from the ASTIS- and the registry study. It has been pointed out that a thorough examination of the heart, especially for pulmonary hypertension, is required prior to treatment with AHSCT in order to better select patients suitable for the treatment. In the ASTIS study, the 2004 guidelines were followed, which were applicable at

the time the patients were included in the study, but points out that further cardiac investigations may be necessary to reduce transplant-related death. Further, the ASTIS study found that total mortality and organ failure were lower in the intervention group than in the control group from two years of follow-up and beyond. Although transplant-related mortality was high, AHSCT could thus have a positive effect on mortality and severe organ failure in the long term. In Norway, the selection of patients is closely linked to the inclusion criteria in the three randomized controlled studies ASTIS, SCOT and ASSIST. We therefore assume that the results can be transferable to the Norwegian conditions.

A number of transient side effects are expected in stem cell treatment that do not occur to the same extent in standard treatment. Some serious and life-threatening adverse events may possibly be attributed to these. In the long term, with a median follow-up of approximately six years, more virus infections occurred in the AHSCT group than in the control group, indicating that the immune system has been impaired for a long time. The results for clinical effect indicated improvement after AHSCT in several areas, especially for the skin, but whether this improvement lasts to the same extent beyond two years is more uncertain.

We chose to limit the economic analysis to describe costs. The patient group is very heterogeneous and has varying needs for health care services. Patients who might be relevant for AHSCT treatment are severely ill, often with involvement of one or more internal organs, and requiring examinations and treatment across multiple medical specialties. In order to estimate pharmacological costs alone for a single patient with conventional treatment, we used estimates from a mini-HTA conducted by Oslo University Hospital in 2015. These amount to approximately 730,000 Norwegian kroner per year in addition to other direct costs such as repeated hospitalizations, wound care, oxygen devices and pacemaker insertions. It is unclear to what extent the use of health care is altered after the patients have been treated with AHSCT. It was therefore impossible to carry out a reliable comparative analysis of the two treatment options. We have reported the budget impact per patient for AHSCT for standard pharmacological treatment during the first treatment year as a result.

AHSCT is a comprehensive treatment that can both be harmful and cause premature death, but may also improve the patient's functioning, quality of life and be life-prolonging provided appropriate patient selection. The treatment is not without ethical issues that the physician and the patient should discuss carefully before the treatment begins.

The quality of the evidence in this HTA is mainly low and moderate because neither the patients nor the staff were blinded, and the number of participants included in the comparisons/analyses is a little too low to be considered as sufficient in the GRADE assessments. However, the evidence for clinical effect pointed in the same direction in all studies, which strengthens the confidence in the results.

Diffuse systemic sclerosis is a rare disease, and patients relevant to stem cell treatment are only a small sample of this group. Therefore, it is not likely to include large patient

groups in new randomized controlled studies. The need for long-term follow-up in the future may possibly be met by the EBMT registry in terms of mortality, side effects and adverse events.

Conclusion

Our conclusion is that transplant-related mortality after AHSCT is high, but risk of organ failure and death, for whatever reason, is nevertheless lower after two years follow-up and beyond compared to standard treatment. AHSCT provides a significant improvement of skin involvement and lung function measured by forced vital capacity compared to standard treatment with cyclophosphamide injections two to five years after initiation of treatment, but side effects and adverse events occur more frequently than in standard treatment. Our confidence in the quality of the evidence is low and moderate, mainly due to the limited number of patients in the studies, and that blinding is not possible in this type of study.

Forord

Vi har på oppdrag fra Bestillerforum i Nye metoder og fagdirektørene i de regionale helseforetakene (RHF-ene) vurdert effekt og sikkerhet av autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon, også omtalt som høydosebehandling med autolog stamcellestøtte, ved alvorlig og progredierende diffus systemisk sklerose. I tillegg har vi utført en helseøkonomisk vurdering og drøftet etiske perspektiver. Rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I påvente av resultater fra en pågående randomisert kontrollert studie har prosjektet blitt utsatt til disse foreligger. Beslutningen ble fattet i samråd med Bestillerforum og ekspertgruppen tilknyttet prosjektet.

Prosjektledelse og medarbeidere

Prosjektleder: Liv Giske, seniorforsker

Prosjektansvarlig (gruppeleder): Brynjar Fure, forskningsleder

Interne medarbeidere: Lise Lund Håheim, seniorforsker
Anna Stoinska-Schneider, helseøkonom
Lene Kristine Juvet, avdelingsdirektør
Elisabet Hafstad, forskningsbibliotekar

Eksterne medarbeidere: Ragnar Gunnarsson, Overlege PhD. Spesialist i indremedisin og revmatologi. Revmatologisk seksjon, Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjons-sykdommer (RHI), Klinikk for kreft, inflammasjonsmedisin og transplantasjon (KIT), OUS-Rikshospitalet.

Tobias Gedde-Dahl, Overlege dr. med., Seksjonsleder, seksjon for stamcelletransplantasjon, Avdeling for blodsykdommer, Klinikk for Kreft, Kirurgi og Transplantasjon, OUS-Rikshospitalet

I prosjektet har vi samarbeidet med en ekstern faggruppe med representanter fra RHF-ene. Den eksterne faggruppen har bidratt med informasjon om pasientgruppen, tiltakene og skriving av bakgrunnsinformasjon. De har gitt innspill til inklusjonskriterier relevant litteratur og tolking av resultater.

Det rettes stor takk til Johan Fredrik Skomsvoll, Medisinsk faglig rådgiver, spesialist i revmatologi, St. Olavs Hospital HF for ekstern fagfelle vurdering av rapporten.

Det rettes også takk til Ingvil Von Mehren Sæterdal og Liv Merete Reinar, begge forskningsledere ved FHI, for intern fagfelle vurdering av prosjektplan og rapport, til Katrine Frønsdal for hjelp til GRADE-vurderingene, og Kristoffer Ding for statistisk hjelp og beregning av effektestimater for transplantasjonsrelatert død.

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Navn	Navn	Navn
Kåre Birger Hagen	Lene Kristine Juvet	Liv Giske
<i>forskningsdirektør</i>	<i>avdelingsdirektør</i>	<i>prosjektleder</i>

LOGG	Dato
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	25.04.15
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	08.05.15
Møte med fagekspertene	10.03.16
Prosjektplan publisert	18.08.16
Inkludert ferdigstilling av publisert SCOT studien*	18.01.18
Dato for rapport sendt til ekstern fagfelle vurdering	28.08.17
Dato for godkjenning i FHI**	21.11.17
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	02.07.18
Dato for publisering på FHI	

Forsinkelser:

*Avventet ferdigstilling av ny studie i 2017; I samråd med fagekspertgruppen ventet Kunnskapssenteret resultatene fra en større RCT (SCOT-studien - [Lenke her](#)) som forventes å bli publisert i løpet av 2017. Studien ble inkludert i rapporten da den ble publisert i 2018.

** En sampublikasjon ble planlagt med Tidsskriftet for legeföreningen, denne ble refusert i juni 2018 etter innsendelse første gang i november 2017. Publisering avventet en sampublisering med Tidsskriftet.

Innledning

Forekomst, årsak og sykdomsbeskrivelse

Systemisk sklerose, også kalt sklerodermi, hører inn under gruppen revmatiske sykdommer, og er en sjelden autoimmun systemisk bindevevssykdom. Forekomsten (prevalens) av systemisk sklerose er blitt estimert til å være rundt 10 per 100 000 i en populasjon på cirka 2,7 millioner i sør-øst Norge, og er cirka fire ganger vanligere hos kvinner enn hos menn (1). Utfra disse tallene er det estimert at mellom 500 og 600 personer i Norge har sykdommen. Tilsvarende tall har blitt rapportert fra Nord-England og Island (2). Antall nye tilfeller per år (insidens) i Norge er estimert til å være mellom 0,6 og 1,1 per 100 000 (1).

Ved systemisk sklerose angripes bindevev i hud, blodårer og indre organer med progressiv fibrosedannelse i hud og progredierende skade på blodkar, og det dannes sykdomsspesifikke antistoffer i serum. Underliggende årsak til sykdommen er ukjent, men man antar at miljømessige faktorer har en stor betydning for sykdomsutvikling (3;4). Sykdommen debuterer oftest i 45-50 års alder (3-5), og vanlige angrepne hudområder er på hender, armer og i ansiktet. Typiske symptomer og funn er: Raynauds fenomen (likfingre) med vasospasme, stramhet av huden med proksimal progresjon fra fingertupper og ofte med sår dannelse i hud samt affeksjon av fordøyelsessystemet. I tillegg kan sykdommen ramme lunger, hjerte og nyrer (3;4). Ved svært aggressive forløp kan den være dødelig.

Mikrovaskulære skader opptrer tidlig i sykdomsforløpet og involverer spesielt de små blodårene – arterioler og kapillærer. Fortykkelser i huden på grunn av kapillære endringer, starter distalt og synliggjør seg først på fingre. Senere oppstår fibrose med nedleggelse av kollagen i hud. Huden blir mindre bevegelig, utsettes for skader og det kan dannes sår. Nær sagt alle indre organer kan angripes. Det er stor heterogenitet i sykdomsforløpet, men hyppigst angrepne organer er spiserør og tarm, lunger, hjerte og nyrer. Farligst er fibroseutvikling når den rammer lunger og hjerte. Sykdommen kan også gi en betydelig økt risiko for økt trykk i lungekretsløpet (pulmonal hypertensjon), som gir minsket oksygenopptak som kan lede til høyresidig hjertesvikt og hjerterytmeforstyrrelser. Ved affeksjon av spiserøret og nedre del av tarm kan pasienten få problem med å ta til seg næring. Dette kan også medføre aspirasjoner ned i lungene med økt infeksjonsfare. Andre deler av tarmen kan bli rammet som kan gi malabsorpsjon og vekt-tap. I tillegg kan dette medføre bakteriell overvekst i tarm.

Systemisk sklerose deles i to kliniske fenotyper etter hudutbredelse. Den ene er «begrenset kutan systemisk sklerose, tidligere omtalt som CREST; «calcinosis», «Raynauds fenomen», «esophageal dysmotility» og «telangiectasia». Den andre typen er diffus kutan systemisk sklerose. Diffus kutan systemisk sklerose har en mer utbredt hudaffeksjon og oftere alvorlig organpatologi (fra hjerte, lunger og/eller nyrer) enn begrenset systemisk sklerose. Denne sykdomsformen har derfor høyere dødelighet enn den begrensede kutane formen. Omtrent en tredjedel av pasientene med systemisk sklerose har diffus type (3;6). En liten undergruppe av pasientene med diffus systemisk sklerose har svært rask progresjon av sykdommen. Vanligste årsak til dødsfall på grunn av sykdommen er lungefibrose (33 %) og pulmonal hypertensjon (28 %) (7-9). En systematisk oversikt og metaanalyse viste en tre-års overlevelse på 52 % hos pasienter med systemisk sklerose-assosiert pulmonal hypertensjon (10). I følge Milanetti og medarbeidere er sykdomsrelatert dødelighet mellom 5 og 12 % per år (11).

De siste oppdaterte klassifikasjonskriteriene for systemisk sklerose er «2013 classification criteria for systemic sclerosis» og «American Collage of Rheumatologies Criteria (ACR) / European League against Rheumatism (EULAR)» (12). ACR /EULAR kriteriene baserer seg på en score der kliniske funn sammen med undersøkelser og auto-antistoffer, til sammen åtte forskjellige punkter (items), vektlegges. Hudfortykkelse på fingrene proksimalt for metakarpo-falangealledet er tilstrekkelig for å bli klassifisert som systemisk sklerose. I mangel av dette vektlegger man syv tilleggskriterier, blant annet fortykkelse av huden og sår og / eller arrforandringer på fingrene, Raynauds fenomen, pulmonal hypertensjon og / eller lungefibrose, funn ved kapillærmikroskopi og tilstedeværelse av visse auto-antistoffer. Sensitivitet av kriteriene er vurdert til å være 0,91 og spesifisitet 0,92 som er betydelig bedre enn de 36 år gamle 1980 ACR klassifikasjonskriteriene (13).

Dagens behandling

Sykdomsmodifiserende behandling står sentralt i behandlingen av pasienter med rask utvikling av diffus systemisk sklerose og pasienter med begrenset systemisk sklerose med alvorlig organaffeksjon. Det største problemet ved behandling av systemisk sklerose er utilstrekkelig effekt av behandlingen for å forhindre alvorlig og irreversibel organskade.

Det eksisterer per dags dato ingen nasjonale faglige retningslinjer innen behandling av revmatiske sykdommer. Tidligere ble det laget en nasjonal metodebok i revmatologi med nasjonale retningslinjer, men den ble ikke oppdatert. Norsk revmatologisk forening (NRF <http://legeforeningen.no/nrf>) er med i den europeiske revmatologi forening (EULAR; The European League Against Rheumatism <http://www.eular.org/>) som lager internasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av revmatiske sykdommer. Siste EULAR retningslinjene for behandling av systemisk sklerose er utgitt i 2017 (14).

Den sykdomsmodifiserende behandlingen som oftest anvendes ved alvorlig systemisk sklerose er intravenøs *cyklofosamid* som er et cytostatikum. Alternativt anvendes *metotreksat (MTX)* enten i peroral eller subkutan form. MTX hemmer enzymet dihydrofolatreduktase og dermed DNA-syntesen, og kan være kontraindisert ved blant annet sterkt redusert nyrefunksjon. I tillegg kan medikamentet gi lungefibrose som sjelden bivirkning, som skaper vansker når dette anvendes hos pasienter med progressiv lungefibrose. I løpet av de siste årene har det kommet mer dokumentasjon på peroral behandling med *mykofenolat mofetil (MMF)* (15). MMF er en selektiv og reversibel inhibitor av enzymet inosinmonofosfat-dehydrogenase og medfører særlig sterk cytostatisk effekt på T- og B-lymfocytter. Annen aktuell behandling er peroral *azathioprin*. Azathioprin (AZA) er en immunosuppressiv behandling, og anses som den minst effektive behandlingen, og den som er dårligst dokumentert av de tre. Steroidbehandling i høy dosering vil man unngå på grunn av begrenset effekt og betydelige bivirkninger, og det er økt risiko for utvikling av skleroderma nyrekrise (8).

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon

AHSCT er en etablert behandling ved enkelte kreftsykdommer. Metoden har siden 1996 blitt prøvd ut ved ulike autoimmune sykdommer, inkludert systemisk sklerose (16). I et første europeisk konsensusmøte i 1995, ble det etablert retningslinjer og kriterier for hvilke sykdommer som kunne behandles med AHSCT, og det ble opprettet et register (17-19).

Hensikten med AHSCT er å utrydde autoreaktive celler, det vil si selvødeleggende hvite blodlegemer (lymfocytter; T-celler og B-celler) og dermed nullstille immunforsvaret. Første trinn i prosessen er at man, via blodet, på forhånd henter ut (høster) og deretter fryser ned blodstamceller (hematopoietiske stamceller) fra pasientens egen benmarg. Stamcellene føres så tilbake til blodbanen etter en høydosebehandling (kondisjonering) med cellegift, og finner veien tilbake til benmargen. De gir opphav til nye lymfocytter som forhåpentligvis ikke aktiveres til å bli selvødeleggende, men inngår i et normalt immunforsvar. Ved tilbakeføringen av stamcellene vil også en viss mengde lymfocytter, som man må regne med kan være autoreaktive, følge med og kunne bidra til tilbakefall av sykdommen.

Før selve kondisjoneringen må man altså mobilisere, høste og fryse ned et tilstrekkelig antall hematopoietiske stamceller som finnes i benmargen. Man gir da en cellegift, både for å tilintetgjøre en del potensielt autoreaktive T-celler, men også for å indusere en benmargsregenerasjon som gjør det lettere å mobilisere og høste hematopoietiske stamceller. Mobiliseringen understøttes ved å gi en forbehandling med hematopoietisk vekstfaktor. Stamcellene kan da høstes fra blodet etter 5-7 dager. De høstede cellene blir så fenotypet (identifisert etter «fremtoning»), kvalitetskontrollert og frosset ned.

Kondisjoneringen kan være av ulik intensitet. Tradisjonelt har det vært gitt kondisjonering av høy intensitet, enten som strålebehandling eller som benmargsutryddende cellegiftdoser, begge kombinert med antistoff rettet mot T-lymfocytter, antitymocyttglobulin (ATG), såkalt myeloablative kondisjonering (MAC). Dette er ledsaget av betydelig toksisitet, påvirkning av andre organer og forlenget immunsvikt. Den relevante behandlingen i Norge er en mildere ikke-benmargsutryddende forbehandling, såkalt non-myeloablative kondisjonering (NMC), kombinert med ATG. Denne tolereres bedre og har mindre alvorlige komplikasjoner på kort sikt, men man antar også at den ikke like effektivt «nullstiller» immunapparatet og kanskje kan gi større risiko for tilbakefall av grunnsykdommen enn ved MAC.

Behov for sykehusinnleggelse og eventuell isolering etter behandlingen vil avhenge av intensiteten på forbehandlingen, den enkelte pasient og eventuelle komplikasjoner. Alle pasientene påføres en langvarig immunsvikt, og det anvendes profylakse mot opportunistiske infeksjoner (virus, sopp og bakterier) i tre til seks måneder. Som regel vil pasientene ha behov for transfusjoner og intravenøs antibiotikabehandling av bakterielle infeksjoner. Andre bivirkninger og uønskede hendelser, som for eksempel nye autoimmune sykdommer, forekommer. Pasientene må følges tett av hematolog og av ansvarlig revmatolog inntil en god immunologisk funksjon er gjenopprettet. Videre følges pasienten av ansvarlig revmatolog.

Foreslåtte kriterier for behandling med AHSCT

Flertallet av pasientene med systemisk sklerose er ikke aktuelle for behandling med AHSCT. I følge forslagsstiller, kan relevant gruppe være pasienter med diffus systemisk sklerose og rask sykdomsutvikling, sykdomsvarighet under eller lik to år, og / eller progressiv alvorlig organaffeksjon de siste seks måneder med sykdomsvarighet under eller lik fire år. Til sammen estimerer man at mellom to og syv pasienter vil kunne være aktuelle for stamcellebehandling per år i Norge.

Mål på effekt av behandling

Sikkerhet måles ved dødelighet, organsvikt samt bivirkninger og uønskede hendelser. De vanligst brukte utfallsmål for effekt er sykdomsprogresjon målt ved endring i:

- Hudaffeksjon: “modified Rodnan Skin Score” (mRSS)
- Lungefunksjon måles ved forsert vital kapasitet (FVC), total lungekapasitet (TLC), residual volum (RV) og diffusjonskapasitet for karbonmonoksyd (DLCO).
- Hjerter- og nyrefunksjon: utvikling av alvorlig irreversibel organaffeksjon for hjerte, lunger og nyrer måles ved ekkokardiografi (ultralyd av hjertet) og eventuelt hjertekateterisering, påvisning av pulmonal hypertensjon, surstoffmetning ved hvile og/eller behov for dialyse eller nyretransplantasjon.
- Helserelatert livskvalitet, ofte målt ved HAQ-DI og EQ-5D eller SF-36.

- Kroppsvekt

Helseøkonomi

Det sentrale verdigrunnlaget for prioritering på overordnet nivå i helsesektoren ble fastsatt i NOU 1997:17. De tre prioriteringshensynene er: tilstandens alvorlighetsgrad, nytten av behandlingen og om kostnaden står i et rimelig forhold til nytten (kostnads-effektivitet) (NOU 1997:17). Med kostnadseffektivitet menes hvor stor kostnaden er per effektenhet. Helsedirektoratets anbefalte metode er kostnad-per-kvalitetsjustert leveår (QALY)-analyse (Cost-utility analysis: CUA). Imidlertid er type analyse avhengig av problemstillingen og den tilgjengelige dokumentasjonen.

Etikk

En behandlingsmetode kan reise etiske problemstillinger når metoden medfører risiko for alvorlige bivirkninger, ikke er veldokumentert med hensyn på effekt og sikkerhet eller utelukkende virker på enkelte pasientgrupper. Nye metoder kan utfordre moralske normer og verdier, og innføring av dem kan også få implikasjoner for fordeling av ressurser i helsevesenet. Målet med å vurdere etiske aspekter i våre metodevurderinger er å synliggjøre, informere og drøfte etiske spørsmål ved å innføre en ny metode i helsetjenesten.

Mål og metoder

Målet med denne metodevurderingen er at den skal inngå grunnlag for beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder.

Vi har utarbeidet en metodevurdering som inneholder:

1. En systematisk oversikt om effekt og sikkerhet ved AHST sammenliknet med annen behandling for behandling av diffus systemisk sklerose
2. En helseøkonomisk evaluering av å gi et tilbud om AHST i behandling av diffus systemisk sklerose
3. Belyst etiske utfordringer knyttet til bruk av metoden

Klinisk effekt

METODE

For å bistå oss med relevant kunnskap, har vi satt sammen en ekstern faggruppe bestående av en spesialist i revmatologi og en hematolog med spesialkompetanse innen stamcelletransplantasjon. Faggruppen har bidratt til utforming av problemstilling, valg av studiedesign og søkeord samt skriving av bakgrunnsinformasjon og innledning. Videre har faggruppen bidratt med utfyllende informasjon om relevante publikasjoner, tolkning av resultater og gitt innspill på rapporten underveis til ferdig produkt. Vi har kontaktet statistiker som har bistått med kunnskap og utført enkelte av de statistiske beregningene.

Inklusjonskriterier

Inklusjonskriterier:

Populasjon	Personer 18 år eller eldre med systemisk sklerose
Intervensjon	Høydosebehandling med autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT)
Sammenlikning	<ul style="list-style-type: none">• Behandling med legemidler som cyklofosfamidinjeksjoner; heretter kalt kontrollgruppe• Annen behandling enn AHSCT
Utfall	<p><u>Klinisk effekt og sikkerhet:</u></p> <p><i>Primære utfallsmål:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Dødelighet• Organsvikt• Bivirkninger og uønskede hendelser, spesielt: 1) opportunistiske infeksjoner (cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Herpes virus (HV), Varicella zoster virus (VZV), Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)) og 2) kreftsykdom <p><i>Sekundære utfallsmål</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Hudaffeksjon målt ved modifisert Rodnan Skin Score (mRSS) der bestemte hudområder skåres mellom 0 og 3.• Lungefunksjon målt ved forsert vital kapasitet (FVC) og total lungekapasitet (TLV). Måles i prosent av predikert verdi.• Hjertereffeksjon målt ved blant annet ekkokardiografi, hjertekateterisering eller andre relevante metoder.

	<ul style="list-style-type: none"> • Nyreaffeksjon, målt for eksempel ved kreatinin eller kreatinin-clearance (et mål på nyrefunksjon, se ordliste) • Helserelatert livskvalitet • Kroppsvekt <p><u>Økonomisk evaluering:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cost-utility analysis (CUA) • Kostnad per effektenhet (Cost-effectiveness analysis: CEA), hvor effektenheten kan være levetid eller andre relevante utfallsmål • Studier som rapporterer kostnader og ressursbruk forbundet med legemiddelbehandling og AHSCT, herunder helsetjenestekostnader (sykehusopphold, besøk hos primærhelsetjenesten, osv)
Studiedesign	Randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte studier samt registerstudier, og pasientserier med minst 10 inkluderte ved mangel på kontrollerte studier - enten som primærartikler eller i systematiske oversikter.
Språk	Språk vi har kompetanse på: Engelsk, fransk, tysk, norsk, svensk og dansk

Eksklusjonskriterier:

Studiedesign og publikasjonstyper:	Effekt og sikkerhet: Pasientserier på under 10 personer, kasusistikker, abstrakter, doktoravhandlinger.
Intervensjon:	Andre typer stamcelletransplantasjoner
Utfall:	Studier som utelukkende rapporterer utfall som ikke er omfattet av våre inklusjonskriterier

Litteratursøking

Søkestrategien er utarbeidet og gjennomført av forskningsbibliotekar (EH), og søket er kvalitetssikret av den eksterne faggruppen. Vi har begrenset søket til ulike emneord og tekstord for systemisk sklerose kombinert med emneord og tekstord for HMAS eller AHSCT. Vi har ikke benyttet metodefilter. Søket ble utført 18 februar 2016. Underveis i prosjektet fikk vi informasjon fra ekspertgruppen om at en ny randomisert kontrollert studie, SCOT-studien, var ferdigstilt, og at resultatene skulle publiseres i et internasjonalt tidsskrift. Foreløpige data ble søkt etter på clinicaltrials.gov. Siste søk etter resultater fra SCOT-studien var 6 oktober 2017.

Vi har søkt i følgende databaser:

- Epistemonikos
- Cochrane Library: CDSR, DARE, HTA database, CENTRAL
- CRD: DARE, HTA database
- Ovid MEDLINE

- Ovid Embase
- Ebsco CINAHL
- PubMed (søk etter nyere studier som ikke er inkludert i Ovid MEDLINE)
- ISI Web of Science (systematisk søk)
- ICTRP Search Portal
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- PROSPERO
- POP database

Artikkelutvelgning og vurdering av inkluderte studier

To medarbeidere valgte ut publikasjoner i en trinnvis prosess uavhengig av hverandre (20). Tittel og sammendrag til alle identifiserte referanser ble vurdert opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Relevante og mulig relevante publikasjoner ble bestilt inn i fulltekst for endelig vurdering mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. For effekt og sikkerhet ble det fylt ut et inklusjonsskjema for hver publikasjon.

Vurdering av risiko for systematiske feil i enkeltstudier

To medarbeidere vurderte metodisk kvalitet og risiko for skjevhet i de inkluderte studiene ved hjelp av sjekklister vedlagt Område for helsetjenesters håndbok (20). Uenighet om inklusjon, eksklusjon eller risiko for systematiske feil i studiene, ble løst ved diskusjon eller ved konsultasjon med en tredje medarbeider.

Dataekstraksjon

Én medarbeider trakk ut relevante data fra studiene til et datauttrekksskjema eller til tabeller. Alle dataene ble sjekket av en annen medarbeider. Vi registrerte studiens formål, årstall for publikasjonen, førsteforfatter, land, studiedesign, varighet av studien, setting, antall deltakere, alder, kjønn, undergruppe og varighet av systemisk sklerose, kondisjoneringstype, sammenlignende tiltak, utfall og resultater.

Analyser

For studier med kontrollgrupper ble effektdata analysert ved hjelp av programvaren Review Manager 5.0 (RevMan 5). Effektdata målt på samme oppfølgingstidspunkt ble sammenstilt i metaanalyser. Vi beregnet relativ risiko i form av risk ratio (RR) som effektestimater og med Mantel-Haenzel «Random effects»-modellen for analysene for dikotome utfallsmål. Vi har også brukt beregningene av hazard ratio (HR) oppgitt i de inkluderte artiklene. For kontinuerlige utfall beregnet vi gjennomsnittlig forskjell (mean difference: MD) eller standardisert gjennomsnittsforskjell (SMD). SMD ble benyttet når

studiene hadde brukt ulike metoder for å beregne endring fra baseline til oppfølgings-tidspunkt (areal under kurven eller verdi på originalskaalen på måleinstrumentet) for at den relative forskjellen mellom intervensjons- og kontrollgruppen skulle være på samme skala i hver studie. En forskjell mellom gruppene på SMD = 0,2 indikerer liten effekt, SMD = 0,5 moderat effekt og SMD \geq 0,8 stor effekt. Nittifem prosent konfidensintervall (KI) ble beregnet for effektestimaterne. Heterogenitet (ulikhet) mellom studiene ble testet med I-Square (I^2), der en høy verdi ($I^2 > 50-60\%$, p-verdi $\leq 0,1$) angir stor heterogenitet mellom studiene. For metaanalysen av transplantasjonsrelatert dødelighet ble invers variansmetode med arcsine-transformasjon brukt for å beregne den totale andelen (proportion) for hver studie i både «fixed-effect» og «random effects» modellen. Konfidensintervallet for andelen fra hver studie ble estimert med «Clopper-Pearson interval method». Metaanalysen ble utført ved hjelp av R-programmet (versjon: 3.4.0) med pakke "meta".

Effektdata målt etter ett og to år ble ikke sammenstilt i metaanalyser fordi vi anser at det er store forskjeller i klinisk effekt og sikkerhet mellom disse måletidspunktene. Resultatene er presentert i tekst, tabeller og figurer. Der vi ikke hadde grunnlag for å beregne relative effektestimater, er resultatene oppgitt i tabeller som kommenteres narrativt.

Det var ikke aktuelt å gjøre subgruppeanalyser fordi det var få studier og ikke oppgitt data for undergrupper basert på for eksempel alder, varighet av sykdom eller symptomer.

Vurdering av tilliten til dokumentasjonen

For å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene brukte vi Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for å oppsummere og gradere tilliten til den samlede dokumentasjonen (21). Til dette brukte vi dataverktøyet Guideline Development Tool (GDT), <http://www.guidelinedevelopment.org/> (Tabell 1). Vurderingen ble gjort for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer en vurdering av studiekvalitet/risiko for skjevhet («risk of bias»), samsvar (konsistens) av resultater mellom studier, sammenliknbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise effektestimaterne er, og om det er risiko for publiseringskjevheter. GRADE kan også ta hensyn til om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten. GRADE ble brukt for både randomiserte og ikke-randomiserte design (det er bare ikke-randomiserte studier som kan graderes opp).

Tabell 1. GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater

Kvalitetsvurdering	Betydning
Høy	Vi har stor tillit til at effektestimateret ligger nær den sanne effekten.

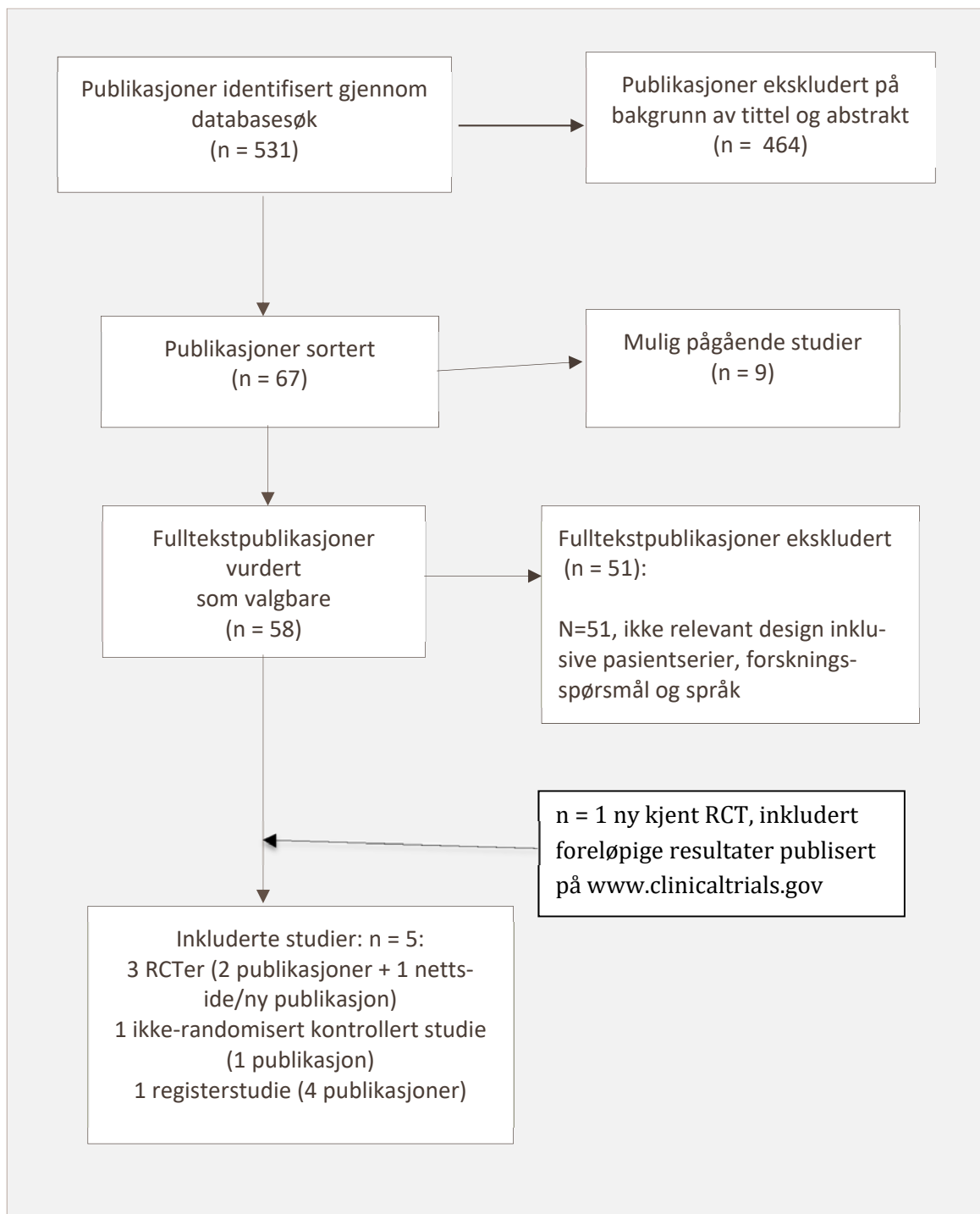
Middels	Vi har middels tillit til effektestimatet: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at det kan være forskjellig.
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimatet: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.
Svært lav	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

RESULTATER

Beskrivelse av studiene

Resultater av litteratursøket

Vi identifiserte 531 publikasjoner i det systematiske søket utført februar 2016 (figur 1). På bakgrunn av tittel og abstrakt inkluderte vi 66 publikasjoner for fulltekstgjennomgang. Ni av publikasjonene var listet opp som pågående studier. Etter fulltekstgjennomgang av 57 publikasjoner inkluderte vi to randomiserte kontrollerte studier, én ikke-randomisert kontrollert prospektiv studie, og én registerstudie uten kontrollgruppe (4 publikasjoner). I november 2016 kom resultater oppgitt i et konferanseabstrakt fra den nylig ferdigstilte randomisert kontrollert studien, SCOT-studien, som fagmiljøet hadde ventet på. Den 19 september 2017 ble alle dataene tilgjengelige på nettsidene til clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00114530?sect=X7c0156#outcome1>). Vi inkluderte disse resultatene til tross for ikke-relevant publikasjonstype. I januar 2018 ble artikkelen publisert i fulltekst. Vi supplerte med resultater fra denne, men tok ikke inn nye utfallsmål (22). Femti publikasjoner ble ekskludert på bakgrunn av ikke-relevant design, forskningsspørsmål og språk. De ekskluderte publikasjonene er listet opp i vedlegg 3.



Figur 1: Flytskjema over identifisering av studier.

Inkluderte studier

De fem inkluderte studiene er: ASTIS-studien (23;24), SCOT-studien (22;25) og ASSIST-studien (26;27), alle tre randomiserte kontrollerte studier, en ikke-randomisert kontrollert studie av Miniati et al. 2009 (28) og en stor europeisk multisenter registerstudie, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) registry, uten kontrollgruppe (29-32) (tabell 2). Til sammen inngår 266 pasienter i de fire kontrollerte studiene hvorav 131 gjennomgikk AHSCT. I registerstudien EBMT var det inkludert

900 pasienter med ulike autoimmune sykdommer hvorav 175 hadde systemisk sklerose. Det er mulig at noen av pasientene i de kontrollerte studiene også inngår i registerstudien EBMT, men dette vet vi ikke.

Beskrivelse av studiepopulasjon

I ASTIS-studien, «Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma» som er en multisenter fase III studie, inngikk 156 pasienter, 79 i AHST-gruppen og 77 i kontrollgruppen. Syttifem pasienter i hver gruppe startet behandlingen, seks pasienter mottok ikke den allokerede behandlingen, og henholdsvis 71 (89,9 %) og 57 (74,0 %) pasienter fullførte behandlingen. Alle de 156 pasientene ble inkludert i ITT analysen. Kondisjoneringen var av lav intensitet (tabell 2), og kontrollgruppen mottok standard behandling med cyklofosfamid-injeksjoner. Det primære utfallsmålet og studieendepunkt var død eller irreversibel organsvikt. Maksimal oppfølgingstid var 10 år, med median 5,8 år.

I SCOT-studien, «Scleroderma: Cyclophosphamide Or Transplantation» som er en fase II studie, var det inkludert totalt 75 pasienter i ITT-analysen, 36 i AHST-gruppen og 39 pasienter i kontrollgruppen som fikk cyklofosfamidinjeksjoner. De oppgir også resultater for per-protocol populasjonen (AHST: n=33 versus kontroll: n=34) og i «safety populasjonen» (AHST: n=34 versus kontroll: n=37). Kondisjoneringsregimet var av høy intensitet og inkluderte stråling, «total body irradiation», men med beskyttelse av lunger og nyrer (tabell 2). Det primære endepunktet var Global Rank Composite Score (GRCS) som besto av samleskår for dødelighet, hendelsesfri overlevelse, forsert vitalkapasitet (FVC), livskvalitetsskjema ved sklerodermi HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire - Disability Index) og SF-36 samt hudaffeksjon (mRSS). Oppfølgingstiden var 54 måneder (4,7 år) og 72 måneder for sikkerhet.

I ASSIST-studien, «American Scleroderma Stem cell versus Immune Suppression Trial», inngikk 19 pasienter (AHST: n=10). Kondisjoneringen var, som i ASTIS-studien, av lav intensitet (tabell 3), og kontrollgruppen fikk cyklofosfamidinjeksjoner. Pasienter i kontrollgruppen kunne bytte til AHST etter ett år dersom behandlingen med cyklofosfamidinjeksjonene ikke hadde ønsket effekt. Syv av ni pasienter byttet fra kontrollgruppen til AHST-gruppen. Resultater er derfor bare gitt ved ett års oppfølging. Alle de ti pasienter i AHST-gruppen nådde endepunktet ved 12 måneders oppfølging ved enten bedring på mRSS eller FVC (tabell 4), og studien ble derfor stoppet.

Den ikke-randomiserte kontrollerte studien (Miniati 2009) hadde inkludert 16 pasienter, seks i AHST-gruppen og ti i kontrollgruppen, og hadde en oppfølgingstid på to år.

I registerstudien EBMT ble resultater fra pasienter fra mange ulike institusjoner fra land i Europa, Asia og Amerika rapportert inn til registeret. Det var blitt benyttet kondisjoneringsregimer av høy (n=4), medium (n=51) og lav (n=66) intensitet. Ulike utfallsmål forekommer i de ulike publikasjonene, og vi presenterer resultater fra den nyeste relevante publikasjonen. Oppfølgingstiden var fra 0,5 til 110 måneder (maksimalt cirka 9 år) med median 34 måneder (cirka 3 år).

Se vedlegg 4 for detaljert beskrivelse av hver studie.

Tabell 2: Beskrivelse av studiepopulasjonene i de inkluderte studiene.

Studie	Gruppe	Antall n	Behandling	Varighet av sykdom, Gjennomsnitt (SD) [range]	Alder, år. Gjennomsnitt (SD) [range]	Oppfølgingstid [range] Behandlingsperiode
RCT						
ASTIS (23) van Laar 2014 Nederland	Stamcelle behandling	N= 79	<i>Mobilisering:</i> CY 4 g/m ² / G-CSF, CD 34+ seleksjon <i>Kondisjonering:</i> CY 200 mg/kg ATG kanin	1,4 (1,2) år	44,2 (11,1)	median 5,8 år 2001-2009
	Kontroll	N= 77	CY 750 1x12	1,5 (1,4) år	43,3 (11,5)	
SCOT (22;33) Sullivan 2016 Canada	Stamcelle behandling	N=36	<i>Mobilisering:</i> G-CSF, CD 34+ seleksjon <i>Kondisjonering:</i> CY 120 mg/kg ATG hest og TBI	25,1 (12,9) måneder	44,9 (10,9)	54 måneder ITT populasjonen 72 måneder safety populasjonen 2005-2016
	Kontroll	N=36	CY 750 1x12	29,0 (16,0) måneder	46,9 (10,4)	
ASSIST (26) Burt 2011 USA	Stamcelle behandling	N=10	<i>Mobilisering:</i> CY 2 g/m ² / G-CFS. Ingen seleksjon <i>Kondisjonering:</i> CY 200 mg/kg ATG kanin	13,6 [2-33] måneder	45 [32-58]	1 år 2006- 2009
	Kontroll	N=9	CY 1g/m ² 1x6	18,0 [6-36] måneder	44 [26-54]	
Registerstudie						
EBMT Farge 2010 (29) Gratwohl 2005 (30) Farge 2004 (31) Binks 2001 (32)	Stamcelle behandling	N=175	Høy intensitet n=4 Medium intensitet n=51 Lav intensitet n=66	30 [2,6-256] måneder	41 [8-69]	median 34 [0,5-110] måneder 1997-2007
		N=71		36 [2-235] måneder	41 [9-69]	median 20 [1-81] måneder 1995-2003
		n=57			median 40 [9 -69]	6 måneder 1996-2002
						1996-1999

Forkortelser: CY: Cyklofosamid, G-CFS: Granylocytt kolonistimulerende faktor, CD 34+: udifferensierte celler (pluripotente stamceller) i benmargen; CD: «cluster differentiation» og CD34+: bærer CD-antigenet nr. 34, ATG: antitymocyttglobulin

Ekkluderte studier

Tabell med ekskluderte studier og eksklusjonsgrunn er gitt i vedlegg 3.

Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene

Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter i ASTIS-studien som uklar på grunn av manglende blinding (figur 2 og vedlegg 5). I denne typen sammenlikninger er det stort sett ikke mulig å blinde, da pasienter, behandlere og de som foretar målingene vil kunne se hvem som har vært gjennom AH SCT eller syklofosfamidinjeksjoner. For dødelighet har blinding sannsynligvis liten betydning. Risiko for skjevhet i SCOT-studien og ASSIST-studien vurderte vi også som uklar. Studien til Miniati 2009, var kontrollert, men ikke randomisert, inklusjonskriterier ikke gitt og hadde høy risiko for systematiske skjevheter. For registerstudien EBMT 2010 vurderte vi den metodiske kvaliteten som lav (vedlegg 5).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Overall
1 ASTIS, van Laar 2014	+	+	?	?	+	+	+	?
2 SCOT 2016	+	+	?	?	+	+	+	?
3 ASSIST, Burt 2011	+	+	?	?	+	?	?	?
4 Miniati 2009	-	-	?	?	+	?	+	-

Figur 2: Risiko for systematiske skjevheter i de randomiserte kontrollerte studiene ASTIS-, SCOT- og ASSIST-studien, i den ikke-randomiserte studien til Miniati 2009 og i registerstudien EBMT.

Dødsfall og organsvikt

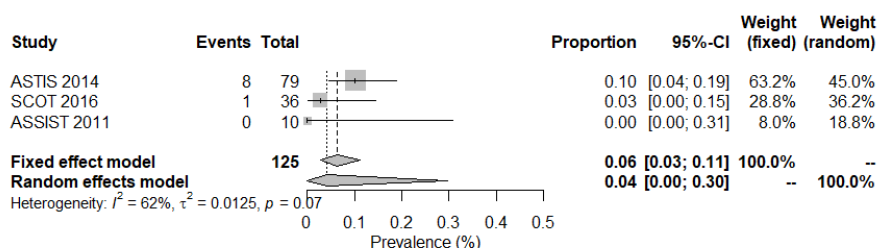
Dødsfall deles inn i dødsfall av transplantasjonsrelaterte årsaker og totalt antall dødsfall uansett årsak. I ASTIS- og SCOT-studien ble dødsårsak og organaffeksjon vurdert av uavhengige komiteer. Komiteene var ikke blindet for behandlingen. I EBMT-registerstudien ble transplantasjonsrelatert død definert som dødsfall i løpet av de første 100 dagene etter behandling.

Alle studiene hadde dødsfall som utfallsmål, men ingen dødsfall oppsto i ASSIST-studien eller i studien til Miniati 2009.

Transplantasjonsrelaterte dødsfall

I ASTIS-studien oppsto 8 (10 %) transplantasjonsrelaterte dødsfall etter AHSCT (figur 3). Årsakene til dødsfallene var Epstein Barr virus, lymfom, hjertesvikt, hjerteinfarkt og akutt respiratorisk distress syndrom («åndenødssyndrom»). I SCOT-studien oppsto ett (3 %) transplantasjonsrelatert dødsfall i AHSCT-gruppen. Etter det primære endepunktet på 54 måneder døde ytterligere én pasient av transplantasjonsrelaterte årsaker i måned 72 (6%).

Siden transplantasjonsrelatert dødelighet bare oppstår i intervensjonsgruppene og ikke i kontrollgruppene gjorde vi en «single arm» metaanalyse av resultatene fra de randomiserte kontrollerte studiene. Den ga en transplantasjonsrelatert dødelighet på 6 % (95 % KI 3 % til 11%) ved «fixed effect model» og 4 % (95 % KI 0 til 30 %) for random effect, med andre ord svært brede konfidensintervall ved «random effects model» (figur 3).



Figur 3: Metaanalyse av transplantasjonsrelatert dødelighet i løpet av 100 dager i de tre randomiserte kontrollerte studiene.

Registerstudien, EBMT 2010, rapporterte at transplantasjonsrelatert dødelighet var 6 % (95 % KI 2 til 10) blant 175 pasienter etter AHSCT (29). Totalt døde 12 personer (7

%) av transplantasjonsrelaterte årsaker. Registerstudien er ikke inkludert i analysen over fordi flere pasienter i RCTene sannsynligvis inngår i registeret.

Totalt antall dødsfall i løpet av oppfølgingstiden

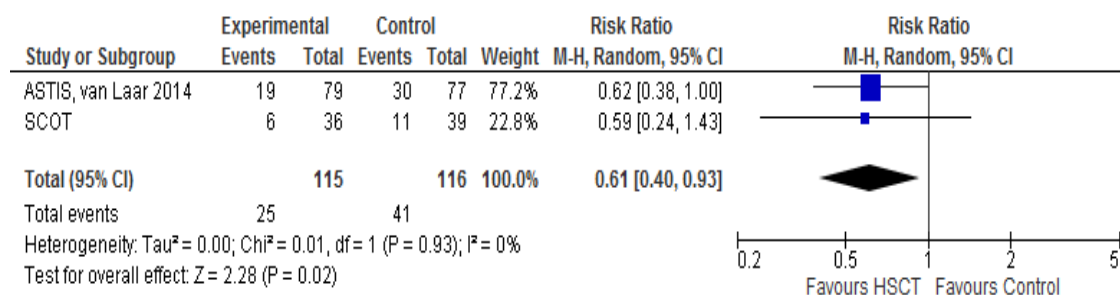
I ASTIS-studien døde totalt 11 pasienter (13,9 %) i AHSCT-gruppen i løpet av det første året. I kontrollgruppen døde syv (9,1 %) av åtte pasienter som fikk organsvikt i (tabell 3).

I ASTIS-studien (23) rapporterte de at selv om det totalt var flere dødsfall de første tre månedene ved AHSCT behandling (HR: 2,4 [95 % KI 0,75 til 7,67]), var det cirka halvparten så stor risiko for et nytt dødsfall i AHSCT-gruppen ved ett år (HR: 0,48 [95 % KI 0,25 til 0,91]), og cirka en tredjedels risiko sammenliknet med kontrollgruppen etter to år (HR: 0,29 [95 % KI 0,13 til 0,64]). Etter to år var det 12 dødsfall i AHSCT-gruppen og 13 dødsfall i kontrollgruppen (tabell 3). Beregningene av hazard ratio og 95 % konfidensintervall ble gjort med Kaplan-Meier analyser og Cox regresjonsmodell i artikkelen. Den lavere verdien på hazard ratio sammenliknet med risk ratio gjenspeiler en tidsavhengig endring i antall hendelser i AHSCT-gruppen, fordi de fleste dødsfall forekom i de første tre til seks månedene etter behandling (se tabell 3). I et Kaplan-Meier plot i artikkelen vises dette ved at kurven flater ut etter seks måneder (til fordel for AHSCT). Etter ett år var hendelsesforløpet mer fordelaktig for AHSCT-gruppen, mens i kontrollgruppen var hendelsesforløpet relativt konstant. Etter to år krysser overlevelseskurvene i Kaplan-Meierplottet hverandre til fordel for AHSCT.

Tabell 3: Akkumulert antall dødsfall for hvert behandlingsår ASTIS-studien. Relativ risiko (risk ratio=RR) og hazard ratio (HR) er beregnet med Kaplan-Meier estimat og Cox regresjon med tidsvariasjon. Dataene er tatt fra artikkelen.

ASTIS, van Laar 2014	AHSCT N=79	Kontroll N=77	Effekt mål
	n (%)	n (%)	RR (95 % KI) HR (95 % KI), p-verdi
3 måneder			
Antall dødsfall	-	-	-
Dødelighet m tidsvariasjon			HR: 2,4 (0,75 til 7,67), p=0,14
6 måneder			
Antall dødsfall	-	-	-
Dødelighet m tidsvariasjon			HR: 1,5 (0,61 til 3,68), p=0,38
1 år			
Antall dødsfall	11 (13,9 %)	7 (9,1 %)	RR: 1,53 (0,4 til 5,4)
Dødelighet m tidsvariasjon			HR: 0,48 (0,25 til 0,91), p = 0,02
2 år			
Antall dødsfall	12 (15,2 %)	13 (16,9 %)	RR: 0,92 (0,4 til 1,8)
Dødelighet m tidsvariasjon			HR: 0,29 (0,13 til 0,65), p = 0,002
4 år			
Antall dødsfall	13 (16,5 %)	20 (26 %)	RR: 0,64 (0,3 til 1,1)
Dødelighet m tidsvariasjon			HR: 0,29 (0,13 til 0,64), p = 0,002

Etter median oppfølgingstid på 5,8 år døde 19 (24 %) pasienter i AHSCT-gruppen og 30 (39 %) pasienter i kontrollgruppen i ASTIS-studien. Dødsårsak er gitt i vedlegg 6, tabell 1. I SCOT-studien døde 6 (17 %) pasienter i AHSCT-gruppen og 11 (28 %) pasienter i kontrollgruppen i løpet av 54 måneder (4,7 år) i den randomiserte ITT populasjonen. En metaanalyse av resultatene fra ASTIS-studien og SCOT-studien gir en signifikant lavere totaldødelighet i AHSCT-gruppen sammenliknet med standard behandling (RR = 0,61 [95% KI 0,40 til 0,93], figur 4).



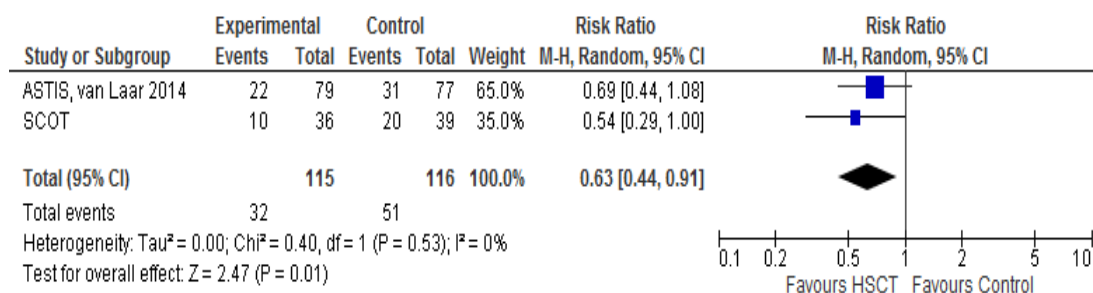
Figur 4: Totalt antall dødsfall i ASTIS- og SCOT-studien etter en oppfølgingstid på omlag 5 år

I registerstudien EBMT 2010 ble det rapportert totalt 48 (27 %) dødsfall blant 175 pasienter behandlet med AHSCT i løpet av en oppfølgingstid på median 34 måneder (range 0,5 til 110). Dødsårsak er gitt i vedlegg 6, tabell 1. Totaloverlevelse etter tre år var 76 % (95 % KI 69 til 83).

Dødsfall og organsvikt i løpet av oppfølgingstiden

I ASTIS-studien oppsto organsvikt hos tre personer i AHSCT-gruppen og åtte personer i kontrollgruppen i løpet av 5,8 år (vedlegg 6, tabell 1). Totalt oppsto 22 hendelser (hendelser: død og organsvikt) i AHSCT-gruppen sammenliknet med 31 hendelser i kontrollgruppen. En samlet oversikt over dødsfall og organsvikt over fire år er gitt i tabell 2 i vedlegg 6.

I SCOT-studien oppsto død eller organsvikt hos 10 (28%) pasienter i AHSCT-gruppen versus 20 (51%) pasienter i kontrollgruppen i løpet av 54 måneder (vedlegg 6, tabell 1). En metaanalyse av resultatene i ASTIS- og SCOT-studien med oppfølging på cirka fem år ga en statistisk signifikant lavere risiko for død eller organsvikt i AHSCT-gruppen (RR = 0,63 [95 % KI 0,44 til 0,91], figur 5) sammenliknet med kontrollgruppen.



Figur 5: Totalt antall dødsfall og organsvikt i ASTIS- og SCOT-studien etter en oppfølgingstid på omlag 5 år

I EBMT 2010 registerstudien rapporterte de en progresjonsfri overlevelse (overlevelse uten tilbakefall, sykdomsprogresjon eller økning i indeks på sykdomsaktivitet) på 55 % (95 % KI 46 til 64) etter fem år.

Konklusjon dødsfall:

Med utgangspunkt i ASTIS-studien og registerstudien EBMT, konkluderer vi med at transplantasjonsrelatert dødelighet er mellom 7 % (EBMT) og 10 % (ASTIS) etter AHST. Tilliten til resultatet vurderer vi som lav (GRADE, tabell 6).

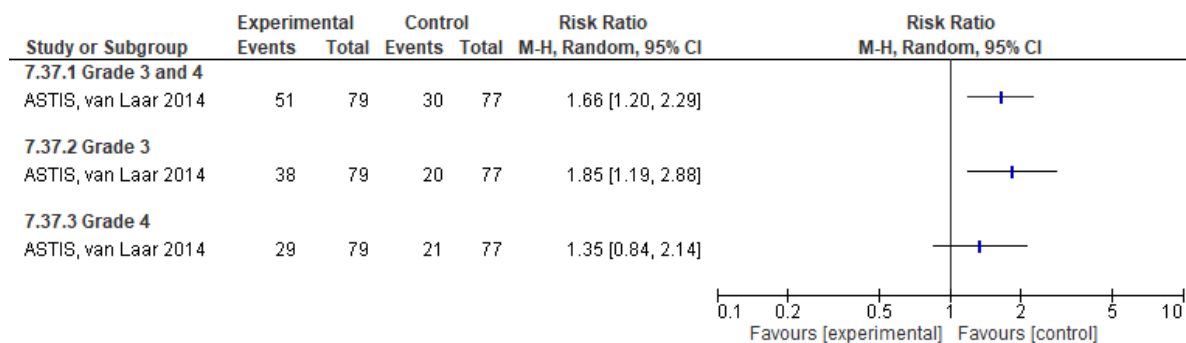
Totalt antall dødsfall var større i AHST-gruppen enn i kontrollgruppen det første året etter behandlingsstart vurdert utfra ASTIS-studien, men etter to år var risikoen for å dø i AHST-gruppen redusert til cirka en tredjedel sammenliknet med kontrollgruppen (HR: 0,29 [95 % KI 0,13 til 0,64]). En metaanalyse av de to største randomiserte kontrollerte studiene (ASTIS- og SCOT-studien) med oppfølging på om lag fem år ga en risikoreduksjon i dødelighet på cirka 40 % sammenliknet med kontrollgruppen, RR = 0,61 (95% KI 0,40 til 0,93). For død eller organsvikt var resultatene tilsvarende. Vi vurderte tilliten på dokumentasjonen for totaldødelighet og organsvikt som middels (GRADE, tabell 6).

Uønskede hendelser

Uønskede hendelser var oppgitt i alle studiene unntagen i registerstudien EBMT.

Alvorlighetsgraden av uønskede hendelser ble i ASTIS- og SCOT-studien definert etter Verdens helseorganisasjons (WHOs) taksonomi parameter (34). Uønsket hendelse av Grad 4 er en livstruende hendelse, og Grad 3 er en alvorlig, men ikke livstruende hendelse. Deretter kommer grad 2 og 1 med minskende grad av alvorlighet. En detaljert beskrivelse av de ulike hendelsene av grad 3 og 4 eller rapportert som «serious adverse events» er gitt i vedlegg 6, tabell 3.

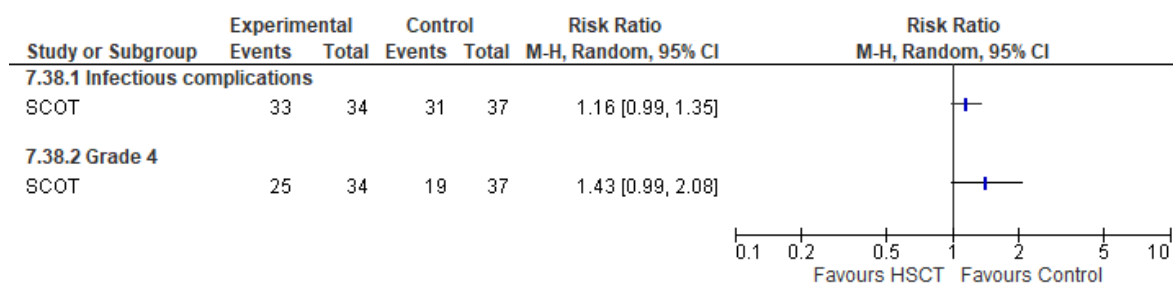
Etter to år var det flere pasienter i AHST-gruppen i ASTIS-studien som opplevde uønskede hendelser av Grad 3 eller 4 (51 av 79 versus 30 av 77, RR= 1,66 [95 % KI 1,20 til 2,29], figur 6) enn i kontrollgruppen. Antall Grad 3 hendelser var signifikant flere i AHST-gruppen (RR = 1,85 [95 % KI 1,19 til 2,88]), mens det ikke var påviselige forskjeller i Grad 4 hendelser (RR = 1,35 [95 % KI 0,84 til 2,14], figur 6).



Figur 6: Grad 3 og 4, Grad 3 og Grad 4 uønskede hendelser i løpet av to år i ASTIS-studien.

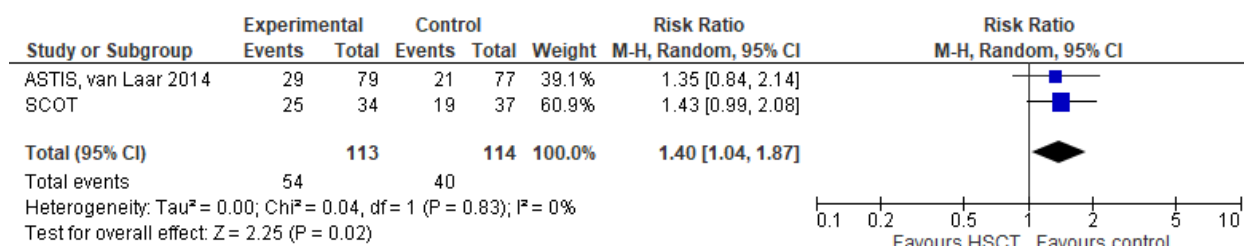
I ASSIST-studien, med oppfølgingstid på ett år, var det også flere pasienter i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen som opplevde en uønsket hendelse (AHSCT 7/10 versus 3/9, vedlegg 6, tabell 3). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, men studien var liten (RR = 2,10 [95 % KI 0,77 til 5,76]). I løpet av gjennomsnittlig 2,6 år (17 av 19 pasienter hadde fått AHSCT behandling) utviklet én pasient i AHSCT-gruppen nyresvikt etterfulgt av sykdomsprogresjon i hud og lunger, og en annen en dikotom respons med bedring i hud, men forverring av lungefunksjon (FVC).

I SCOT-studien, målt etter 6 år, oppsto infeksjøs komplikasjoner og uønskede hendelser av Grad 4 (serious adverse events) hyppigere i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen, men forskjellene var ikke statistisk signifikante (RR = 1,43 [95 % KI 0,99 til 2,08] og RR = 1,16 [95 % KI 0,99 til 1,35]). Analysene er gjort på «safety» populasjonen. Totalt antall uønskede hendelser, ekskludert hendelsene klassifisert som «serious adverse events», oppsto like hyppig i begge grupper (33 /34 versus 37 /37).



Figur 7: Antall pasienter i SCOT-studien som opplevde infeksjøs komplikasjoner og Grad 4 uønskede hendelser (serious adverse events) og i løpet av 72 måneder.

En metaanalyse av Grad 4 hendelser etter to år i ASTIS-studien og etter seks år i SCOT-studien ga en RR = 1,40 (95 % KI 1,40 til 1,87) til fordel for kontrollgruppen (figur 8).



Figur 8: En metaanalyse av Grad 4 uønskede hendelser etter to år i ASTIS-studien og etter 72 måneder i SCOT-studien.

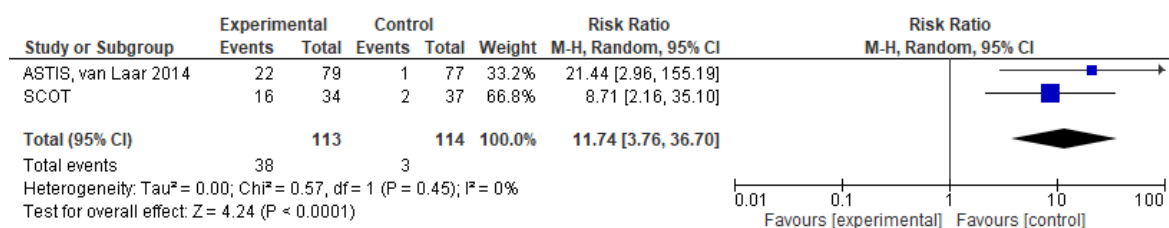
Virusinfeksjoner

Tre studier, ASTIS-, SCOT- og ASSIST-studien rapporterte på dette utfallsmålet.

I løpet av oppfølgingstiden på median 5,8 år i ASTIS-studien oppsto virusinfeksjoner hos 22 (27,8 %) pasienter i AHSC-gruppen versus 1 (1,3 %) i kontrollgruppen (tabell 4). Tre pasienter i AHSC-gruppen fikk både cytomegalo- og herpes simpleks virusinfeksjon. To av de seks pasientene som fikk EBV infeksjon utviklet lymfoproliferativ sykdom (et lymfom /kreftform som utvikles ved immunosuppresjon), og en av disse døde (i vedlegg 6 er årsaken til dødsfallet angitt som lymfom og ikke infeksjon). I SCOT-studien oppsto virusinfeksjoner også hyppigere i AHSC-gruppen enn i kontrollgruppen (tabell 4), med 17 virusinfeksjoner (1 Grad 4 hendelse) hos 16 pasienter i AHSC-gruppen versus 2 (1 Grad 4 hendelse) i kontrollgruppen etter 72 måneder. Tretten virusinfeksjoner var herpes zoster (vedlegg 6, tabell 4).

En metaanalyse av resultatene fra ASTIS- og SCOT-studien ga en relativ risiko på RR = 11,74 (95 % KI 3,76 til 36,70) til fordel for standard behandling (figur 9).

I ASSIST-studien oppsto én virusinfeksjon i AHSC-gruppen med reaktivering av cytomegalovirus.



Figur 9: Metaanalyse av antall virusinfeksjoner i løpet av en oppfølgingstid på cirka seks år i ASTIS- og SCOT-studien.

Konklusjon uønskede hendelser:

Alvorlige uønskede hendelser, karakterisert som grad 3 eller 4 oppsto hyppigere i AHSC-gruppen enn i kontrollgruppen målt etter to og seks år, og risikoen for å få en virusinfeksjon var cirka 12 ganger større (fra cirka 4 til 37 ganger) i AHSC-gruppen enn i kontrollgruppen etter seks år. Vi vurderte tilliten på dokumentasjonen middels for Grad 4 uønskede hendelser og virusinfeksjoner og lav for Grad 3 hendelser (GRADE, tabell 6).

Sykdomsprogresjon og sykdomsrespons

Både ASTIS- og ASSIST-studien, hadde målt gjennomsnittsverdier for hudaffeksjon med mRSS, lungefunksjon ved FVC, total lungekapasitet og DLCO, samt helse relatert livskvalitet ved SF-36. I ASTIS-studien var forskjellen mellom baseline og oppfølgingstids-

punktet beregnet med areal under kurven, mens i ASSIST-studien var det gjennomsnittsdifferansene beregnet på originalskale. Vi har derfor brukt standardisert gjennomsnittsdifferanse ved presentasjon av resultatene i figurene slik at den relative forskjellen mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen i begge studier er på samme skala.

I SCOT-studien inngikk resultatene for dødelighet, hendelsesfri overlevelse uten organsvikt, lungefunksjon (FVC >10 % fra baseline), HAQ-DI (livskvalitet) og mRSS (< 25 % fra baseline) i en sum skår kalt Global Rank Composite Score (GRCS) gitt etter 54 måneder. Resultatene er også oppgitt for hvert utfall som antall personer i bedring (definisjon se tabell 3), og forskjell mellom gruppene er estimert ved risk ratio (RR).

Definisjon av bedring eller respons på behandling er gitt i tabell 4.

Tabell 4: Definisjon av bedring eller respons på behandling beregnet som endring fra baseline i de ulike studiene.

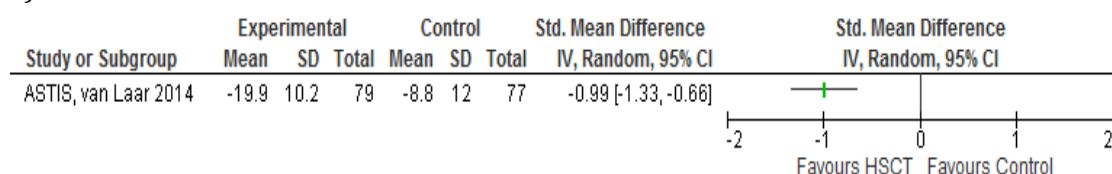
	mRSS Reduksjon	FVC Økning	SF-36 (0-100) Økning	HAQ-DI (0-3) Økning
ASTIS	-			
SCOT	>25 %	>10 %	>10 poeng	>0,4 poeng
ASSIST	>25 %	>10 %		
Miniati 2009	>25 %			
EBMT	>25 %			

Hudaffeksjon målt med «Modified Rodnan skin score», mRSS

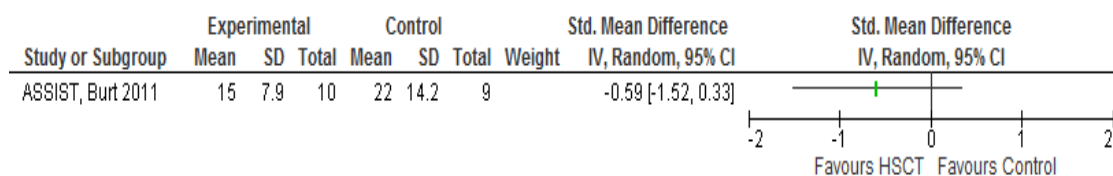
Alle studiene hadde målt hudaffeksjon med modified Rodnan skin score (mRSS). En høyere skår på mRSS indikerer større hudaffeksjon.

I ASTIS-studien var standardisert gjennomsnittsforskjell i mRSS ved to års oppfølging SMD = -0,99 (95 % KI -1,33 til -0,66) til fordel for AHSCt-gruppen sammenliknet med kontrollgruppen (figur 9). En SMD på 0,8 (her med negativt fortegn) eller mer indikerer stor effekt. Resultatene i ASSIST-studien, målt etter ett års oppfølging, pekte i samme retning, men antall deltakere var få og konfidensintervallene derfor store (SMD: -0,59 [95 % KI -1,52 til 0,33], figur 10).

a)



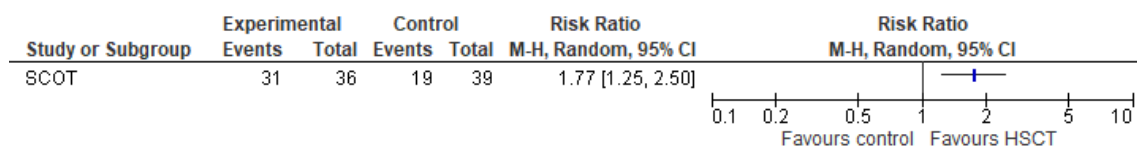
b)



Figur 10: Gjennomsnittsverdier for mRSS i a) ASTIS-studien etter to år og b) ASSIST-studien etter ett år. Forskjellen mellom gruppene er beregnet ved standardisert gjennomsnittsdifferanse (standardized mean difference; SMD)

I ASTIS-studien var ikke antall pasienter med en endring på mRSS oppgitt. I ASSIST-studien oppnådde alle de 10 pasientene i AHSC-gruppen bedring (reduksjon på mRSS eller en økning i FVC) sammenliknet med ingen endring til det bedre i kontrollgruppen (i artikkelen oppgitt som: OR = 110 [14,05 til ∞], $p < 0,0001$) etter 12 måneder. Åtte av ni personer i kontrollgruppen opplevde sykdomsprogresjon (treatment failure).

SCOT-studien hadde oppfølging etter 54 måneder og fant at 31 av 36 i AHSC-gruppen oppnådde bedring på mRSS versus 19 av 39 i kontrollgruppen (RR = 1,77 [95 % KI 1,25 til 2,50] til fordel for AHSC, figur 11). De øvrige i hver gruppe oppnådde ingen endring (1/36 versus 13/39) eller en forverring (4/36 vs 7/39).



Figur 11: Antall pasienter i bedring målt på mRSS i SCOT-studien etter 54 måneder

I den kontrollerte studien til Miniati 2009 ble det rapportert en signifikant bedring målt ved mRSS i AHSC-gruppen ($n=6$, $p \leq 0,02$), men ingen bedring i kontrollgruppen ($n=10$, $p \geq 0,367$) etter både ett og to år. Forskjellen mellom AHSC og kontrollgruppen var signifikant til fordel for AHSC ($p \leq 0,007$). Kun p-verdier var oppgitt.

I registerstudien EBMT og publikasjonen fra 2005 (30) ble «respons» på behandling delt inn i «vedvarende respons», «forbigående respons» eller «ingen respons». Blant 61 vurderte pasienter oppnådde 33 pasienter (54 %) vedvarende bedring, 16 pasienter (26 %) forbigående bedring og 12 pasienter (20 %) ingen bedring etter gjennomsnittlig tre år etter AHSC.

Konklusjon hudaffeksjon:

Hudaffeksjon målt ved mRSS ble redusert målt omlag to år og fem år etter AHSC sammenliknet med standard behandling. De tre randomiserte kontrollerte studiene viste en stor effekt til fordel for AHSC-gruppen etter ett, to og fem år, den kontrollerte studien viste signifikant større effekt i AHSC-gruppen etter ett år, og registerstudien EBMT uten kontrollgruppe rapporterte en vedvarende bedring etter tre år hos 54 % av pasientene som fikk AHSC. Vi vurderte tilliten til den samlede dokumentasjonen for hudaffeksjon målt ved mRSS som middels (GRADE, tabell 6). I sammenligningene inngikk mange pasienter, og alle resultatene peker i samme retning.

Lungefunksjon

Ved restriktive lungesykdommer er forsert vitalkapasitet (FVC) og total lungekapasitet (TLC) redusert. Målingene av FVC, TLC, diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLCO) og residualvolum tas i forhold til referanseverdier og måles i prosent av predikert verdi.

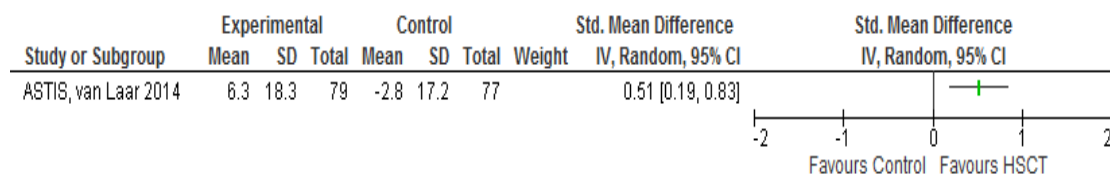
Forsert vital kapasitet (FVC)

Tre studier, ASTIS-, SCOT- og ASSIST-studien, hadde målt FVC i prosent av predikert verdi. Jo høyere skår på FVC desto bedre lungefunksjon.

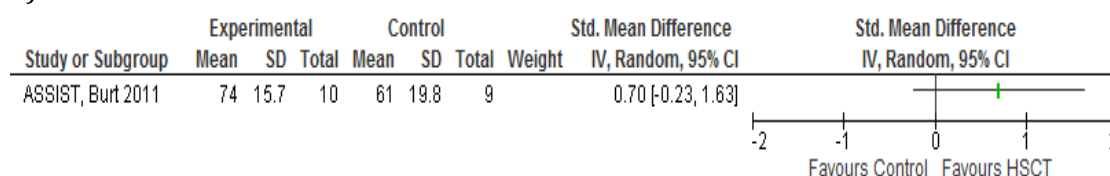
I ASTIS-studien var standardisert gjennomsnittsforskjell i FVC etter to år 0,51 (95 % KI 0,19 til 0,83) til fordel for AH SCT-gruppen sammenliknet med kontrollgruppen (figur 12). Resultatene i ASSIST-studien målt etter ett års oppfølging indikerer tilsvarende resultater, men med brede konfidensintervall (SMD: 0,70 [95 % KI -0,23 til 1,63]).

I SCOT studien ble det etter 54 måneder funnet bedring hos 12 av 36 i AH SCT-gruppen versus 8 av 39 i kontrollgruppen (RR = 1,63 [95 % KI 0,75 til 3,51], figur 12). De øvrige i hver gruppe oppnådde ingen endring (15/36 versus 10/39) eller en forverring (9/36 versus 21/39).

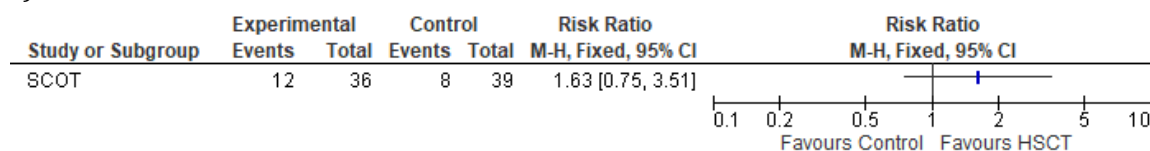
a)



b)



c)



Figur 12: FVC i a) ASTIS-studien etter to år og b) ASSIST-studien etter ett år beregnet med standardisert gjennomsnittsdifferanse (SMD) samt c) antall pasienter som oppnådde bedring i FVC i SCOT-studien etter 54 måneder.

Konklusjon FVC: Forsert vitalkapasitet var bedre etter AH SCT to år etter behandling, og standardisert gjennomsnittsverdi anga moderat effekt. Fem år etter behandling var det også flere pasienter i AH SCT enn i kontrollgruppen som oppnådde bedring, men antall

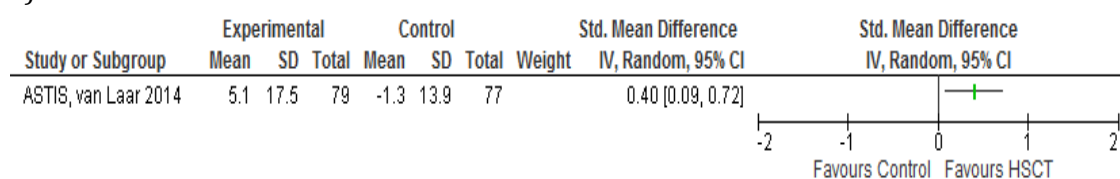
pasienter undersøkt var relativt lite og forskjellen mellom gruppene var ikke statistisk signifikant. Tilliten til effektestimater etter to år vurderer vi som lav (GRADE, tabell 6).

Total lungekapasitet (TLC)

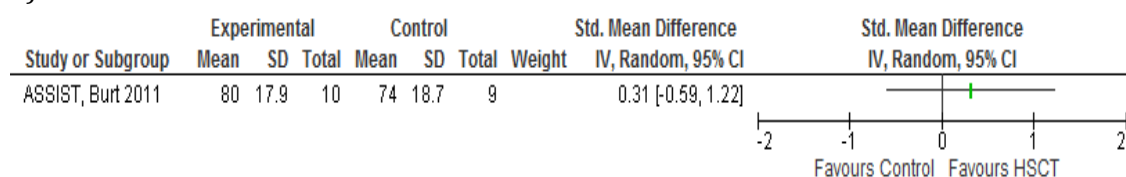
To studier, ASTIS- og ASSIST-studien, hadde målt TLC i prosent av predikert verdi. En høyere TLC indikerer bedre lungefunksjon.

I ASTIS-studien var standardisert gjennomsnittsforskjell i TLC etter to år SMD: 0,40 (95 % KI 0,09 til 0,72) til fordel for AHSC-gruppen (figur 13). Resultatene i ASSIST-studien målt etter ett år kan muligens indikere tilsvarende resultater. Gjennomsnittet er til fordel for AHSC-gruppen, men konfidensintervallet strekker seg godt over null (SMD: 0,31, [95 % KI -0,59 til 1,22]).

a)



b)



Figur 13: Total lungekapasitet a) i ASTIS-studien etter to år og b) ASSIST-studien etter ett år. Forskjellen mellom gruppene er beregnet ved standardisert gjennomsnittsdifferanse (SMD)

Konklusjon: Total lungekapasitet ble noe bedre etter AHSC enn etter standard behandling, men effekten (SMD) var lav og relativt få pasienter ble undersøkt. Tilliten til dokumentasjonen vurderer vi som lav (GRADE, tabell 6)

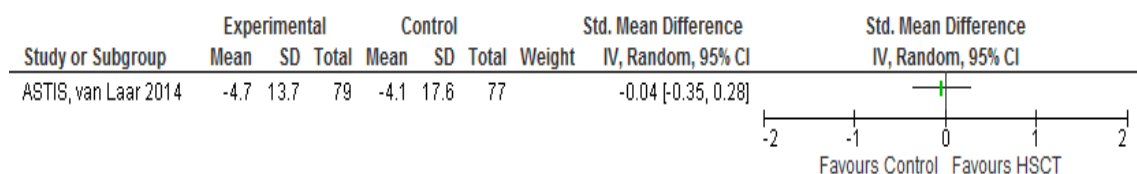
Diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DLCO)

Tre studier, ASTIS-, SCOT- og ASSIST-studien, hadde målt DLCO i prosent av predikert verdi.

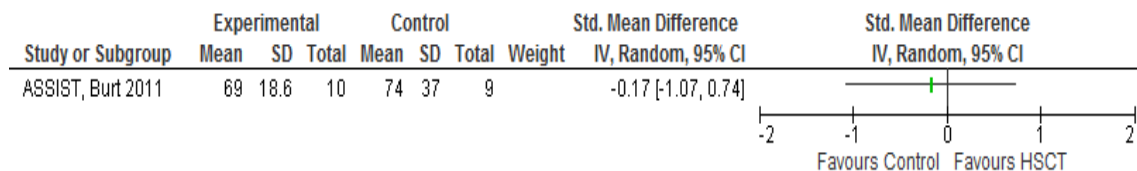
Det var ingen påviselig forskjell i DLCO mellom AHSC-gruppen og kontrollgruppen, verken i ASTIS- eller ASSIST-studien etter henholdsvis to (SMD: -0,04 [95 % KI -0,38 til 0,30]) og ett år (SMD: -0,17 [95% KI -1,07 til 0,74], figur 14).

Heller ikke i SCOT-studien fant de en forskjell mellom gruppene målt etter 54 måneder (RR = 0,87 [95 % KI 0,25 til 2,98], figur 14). For de fleste pasientene i AHSC- og kontrollgruppen oppsto ingen endring (19/36 vs 10/39) eller forverring (10/36 vs 19/39).

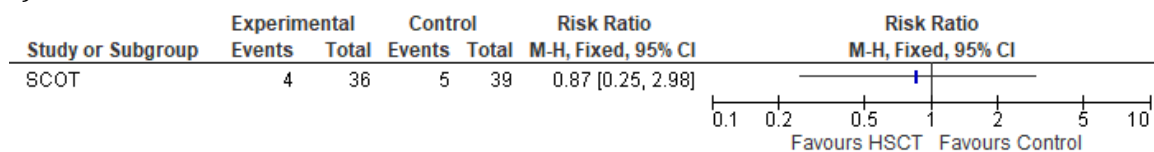
a)



b)



c)



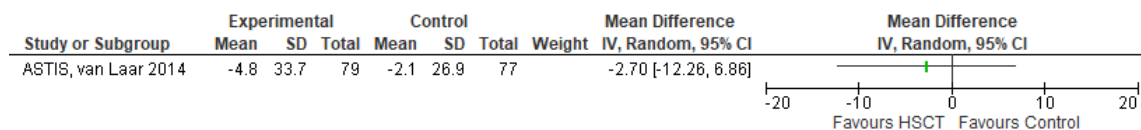
Figur 14: DLCO i a) ASTIS-studien etter to år og b) ASSIST-studien etter ett år beregnet ved standardisert gjennomsnittsdifferanse (SMD) samt c) antall pasienter med bedring av DLCO etter 54 måneder i SCOT studien.

Tilliten til dokumentasjonen vurderer vi som middels (GRADE tabell 6) (alle de tre studiene viser det samme).

Residualvolum

Residualvolumet i prosent av predikert verdi var bare oppgitt i ASTIS-studien. De fant ingen forskjell mellom AHSC-gruppen og kontrollgruppen i endring i residualvolum i prosent av predikert verdi etter to år (MD: -2,70 [95 % KI -12,26 til 6,86], figur 15).

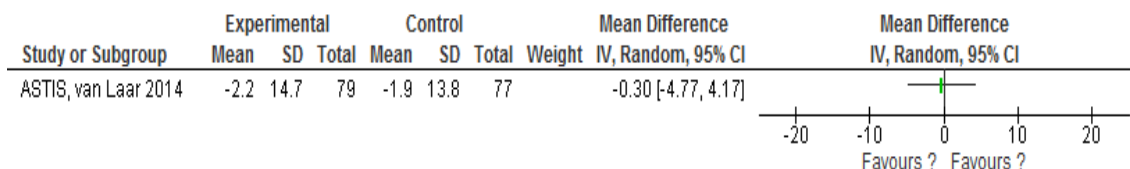
Vi har svært lav tillit til effekttestimatet (GRADE tabell 6).



Figur 15: Residualvolumet i ASTIS-studien etter to år.

Hjerteaffeksjon

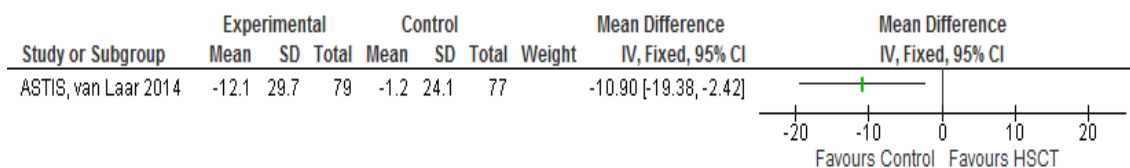
ASTIS-studien hadde oppgitt hjertefunksjonen som estimat av venstreventrikel ekkokardiografi. Det var ingen påviselig forskjell mellom AHSC- og kontrollgruppen etter to år (MD = -0,30 [95 % KI -4,77 til 4,17], figur 16),



Figur 16: Venstreventrikkel ekkokardiografi etter to år i ASTIS-studien (van Laar).

Nyreaffeksjon

ASTIS-studien hadde oppgitt nyrefunksjon som kreatininverdi i blod. Etter to år var kreatinin-clearance signifikant dårligere i AHSCT- enn i kontrollgruppen (MD = -10,90 [95 % KI -19,38 til -2,42], figur 17).



Figur 17: Kreatinin-clearance etter to år i ASTIS-studien.

I registerstudien EBMT i publikasjonen fra 2004 (31) rapporterte de ingen endring i nyrefunksjon i løpet av oppfølgingstiden etter AHSCT (n=26). Målingene ble ikke oppgitt.

Vi har svært lav tillit til effektestimaterne for hjerte- og nyreaffeksjon i ASTIS-studien hovedsakelig fordi det bare var en studie (GRADE).

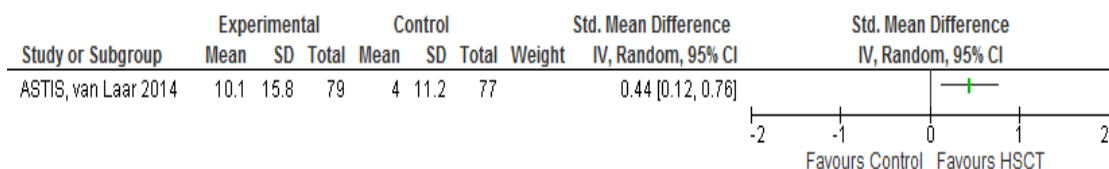
Helserelatert livskvalitet etter ett, to og fem år

Tre studier, ASTIS-, SCOT- og ASSIST-studien, hadde målt helserelatert livskvalitet.

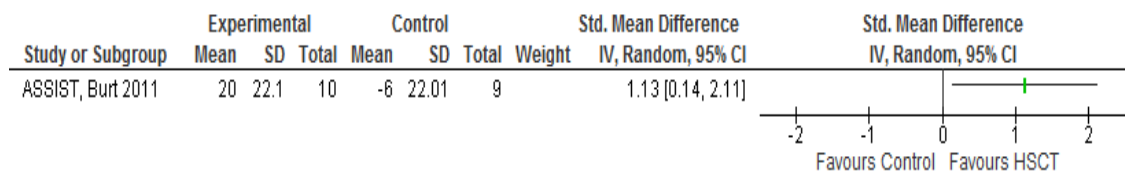
SF 36 - fysisk helse:

I alle studiene ble det funnet signifikant høyere (bedring) skår på SF-36 samleskår for fysisk helse i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen (figur 18: a) SMD ASTIS = 0,44 [95 % KI 0,12 til 0,76] og b) SMD ASSIST = 1,13 [95 % KI 0,14 til 2,11] og c) RR SCOT = 3,61 [95 % KI 1,64 til 7,97]).

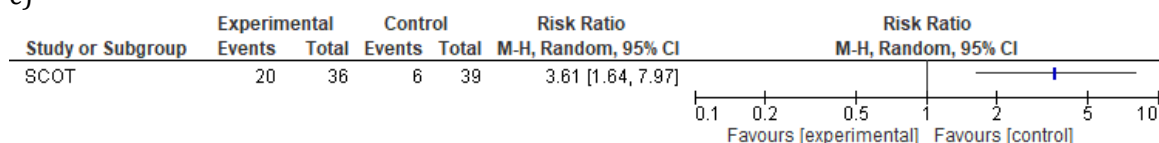
a)



b)



c)

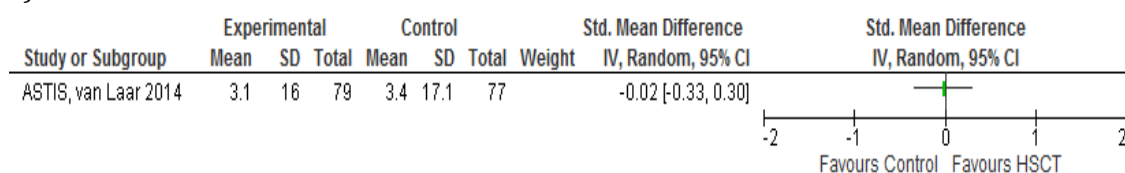


Figur 18: SF-36 skår på fysisk helse i a) ASTIS-studien etter to år og b) ASSIST-studien etter ett år målt ved standardisert gjennomsnittsdifferanse og c) antall pasienter som rapporterer en bedring på SF-36 i SCOT-studien etter 54 måneder.

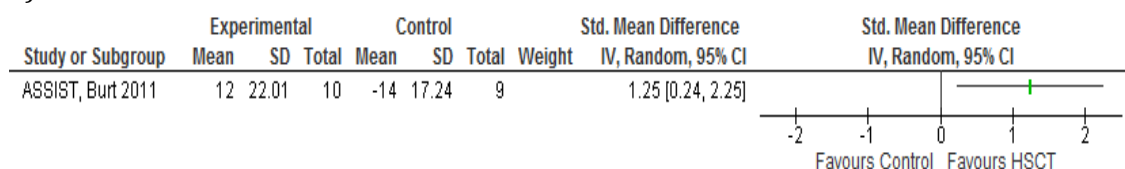
SF 36 - mental helse:

I ASTIS-studien var det ingen forskjell mellom gruppene i SF-36 samleskår for mental helse (SMD = -0,02 [95 % KI -0,33 til 0,30]), mens i ASSIST- og SCOT-studien var også denne skåren bedre i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen (SMD = 1,25 [95 % KI 0,24 til 2,25] og RR = 3,97 [95 % KI 1,20 til 13,10], figur 19).

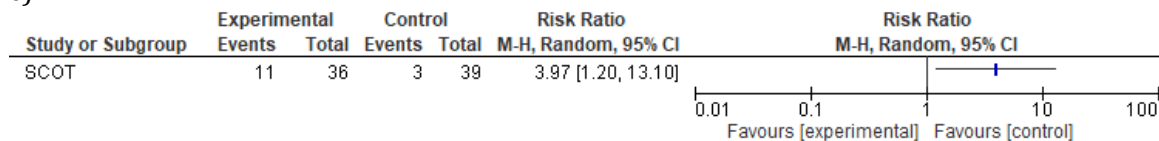
a)



b)



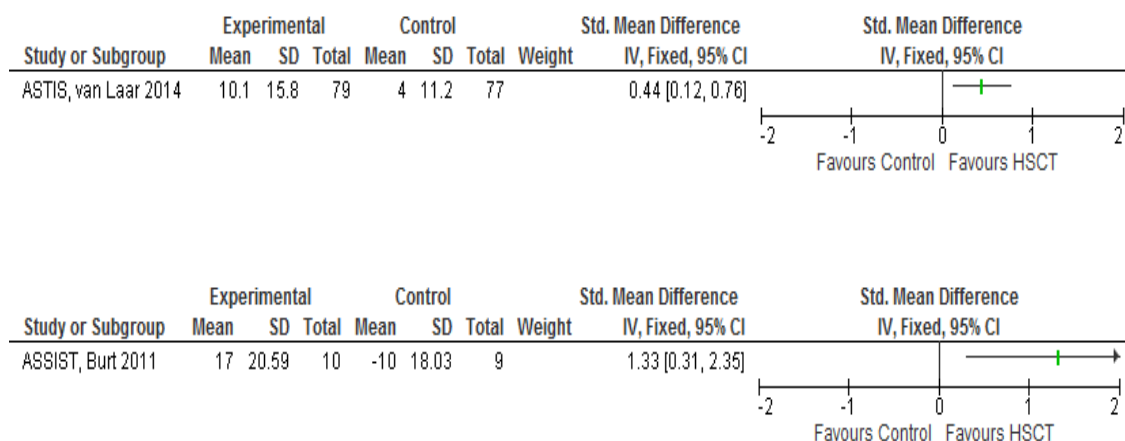
c)



Figur 19: SF-36 samleskår for mental helse relatert livskvalitet i ASTIS-studien etter to år og ASSIST-studien etter ett år målt ved standardisert gjennomsnittsdifferanse og c) antall pasienter som rapporterer en bedring på SF-36 i SCOT-studien etter 54 måneder.

SF 36 - totalskår for helse relatert livskvalitet:

I både ASTIS og ASSIST-studien er totalskår for fysisk pluss mental helse påviselig bedre i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen (SMD ASTIS = 0,44 [95 % KI 0,12 til 0,76] og SMD ASSIST = 1,33 [95 % KI 0,31 til 2,35], figur 20). SCOT-studien oppga ikke denne samleskåren.



Figur 20: SF-36 totalskår for helserelatert livskvalitet i ASTIS-studien etter to år og ASSIST-studien etter ett år.

Helserelatert livskvalitet ble også målt på HAQ-DI og EQ-5D i ASTIS- og SCOT-studien, og fant, som for SF-36, en statistisk signifikant større endring (bedring) i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen (tabell 5).

Tabell 5: Helserelatert livskvalitet målt ved HAQ-DI og EQ-5D i ASTIS-studien målt etter 2 år.

	AHSCT Gjennomsnitt (SD)	Kontroll Gjennomsnitt (SD)	Forskjell mellom gruppene (95 % KI)
2 år, ASTIS-studien			Gjennomsnittlig forskjell
HAQ-DI (AUC*)	-0,58 (1,14)	-0,19 (0,79)	0,39 (0,51 til 0,73), p=0,02
EQ-5D indeks	0,31 (0,50)	0,03 (0,44)	-0,29 (-0,45 til -0,12), p<0,001
5 år, SCOT-studien			Relativ risiko
HAQ-DI (n)	19 /36	6/39	3,43 (1,54 til 7,62)

* EAUC; Area Under the Time Response Curve»

Konklusjon helserelatert livskvalitet:

AHSCT-gruppen opplevde større endring til det bedre i fysisk helse målt ved skåringer på SF-36 enn kontrollgruppen ett, to og fem år etter behandling. I ASTIS-studien fant de ingen forskjell mellom gruppene i mental helserelatert livskvalitet etter to år, mens ASSIST- og SCOT-studien fant en bedring i AHSCT-gruppen sammenliknet med kontrollgruppen etter henholdsvis ett og fem år.

Vi vurderte tilliten på dokumentasjonen for fysisk helserelatert livskvalitet som middels (resultatene peker samme vei) og for mental helserelatert livskvalitet (resultatene spriker) som lav (GRADE, tabell 6).

Global Rank Composite Score (GRCS)

Kun SCOT-studien oppga samleskåren, GRCS, for dødelighet, hendelsesfri overlevelse, FVC, HAQ og mRSS. Etter 54 måneder fant de en større bedring i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen (AHSCT: median 17 [range: -58 til 52] versus standard behandling: -6 [range: -58 til 52], p=0,013).

Vi vurderte tilliten på dokumentasjonen som svært lav fordi det var få deltakere, kun én studie og ingen blinding (GRADE).

Vekt

Ingen studier hadde vekt som utfallsmål.

GRADE-vurderinger i «Summary of findings» tabell

Vi trakk ikke for manglende blinding når det gjaldt dødsfall, og heller ikke for lavt antall pasienter når alle studiene viste samme resultat. For utfallsmålet virusinfeksjoner ble konfidensintervallet svært bredt fordi infeksjonene nesten ikke forekom i gruppen som fikk standard behandling.

Tabell 6: «Summary of findings tabell» for resultatene i de randomiserte kontrollerte studiene

Utfall	Forventet absolutt effekt* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Risiko med standard behandling	Risiko med AHST			
Dødelighet og organsvikt					
Transplantasjonsrelatert dødelighet		10 % dødelighet		79 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV a, b, c
		7 % dødelighet		175 (1 registerstudie)	
		Fixed effect proportions: 6 % (3 % til 11 %)		125 (3 RCT)	
Totaldødelighet oppfølging 5 år	353 per 1 000	216 per 1 000 (141 til 329)	RR 0.61 (0.40 til 0.93)	231 (2 RCTer)	⊕⊕⊕○ MIDDELS a, b
Død og organsvikt oppfølging 5 år	440 per 1 000	277 per 1 000 (193 til 400)	RR 0.63 (0.44 til 0.91)	231 (2 RCTer)	⊕⊕⊕○ MIDDELS a, b
Uønskede hendelser					
Grad 3 oppfølging 2 år	316 per 1 000	499 per 1 000 (363 til 685)	RR 1.58 (1,15 til 2,17)	156 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV c, d
Grad 4 oppfølging 2 og 5 år	351 per 1 000	491 per 1 000 (365 til 656)	RR 1.40 (1.04 til 1.87)	227 (2 RCTer)	⊕⊕⊕○ MIDDELS d
Virusinfeksjoner oppfølging 6 år	26 per 1 000	321 per 1 000 (103 til 1 000)	RR 11.74 (3,76 til 36,70)	227 (2 RCTer)	⊕⊕⊕○ MIDDELS d, j
Hud					
Hudaffeksjon mRSS oppfølging 2 år	-	SMD 0.99 SD lavere (0.66 lavere til 1.33 lavere)	-	156 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MIDDELS d, f
Hudaffeksjon mRSS oppfølging 5 år	487 per 1 000	862 per 1 000 (609 til 1 000)	RR 1,77 (1,25 til 2,50)	75 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV c, d
Lunge					
FVC forsert vitalkapasitet oppfølging 2 år	-	SMD 0.51 SD høyere (0.19 høyere til 0.81 høyere)	-	156 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV c, d,
FVC forsert vitalkapasitet oppfølging 5 år	205 per 1 000	334 per 1 000 (154 til 720)	RR 1,63 (0,75 til 3,51)	75 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV c, d,
TLC total lungekapasitet oppfølging 2 år	-	SMD 0.4 SD høyere (0.09 høyere til 0.72 høyere)	-	156 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV d, g
DLCO oppfølging 2 år	-	SMD 0.04 SD lavere (0.35 lavere til 0.28 høyere)	-	156 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MIDDELS d, g
DLCO oppfølging 5 år	128 per 1 000	112 per 1 000 (32 til 382)	RR 0,87 (0,25 til 2,98)	75 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV c, d
Residual volum oppfølging 2 år		Gjennomsnittlig residual volum i intervensjonsgruppen var 2,7 enheter lavere (12,26 lavere til 6,86 høyere)	-	156 (1 RCT)	⊕○○○ SVÆRT LAV c, d, e

Utfall	Forventet absolutt effekt* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til dokumentasjonen (GRADE)
	Risiko med standard behandling	Risiko med AHSCT			

SF-36 helserelevanter livskvalitet

SF-36 fysisk oppfølging 2 år	-	SMD 0.44 SD høyere (0,12 høyere til 0,76 høyere)	-	156 (1 RCT)	⊕⊕○○ MIDDELS ^{d, g}
SF-36 fysisk oppfølging 5 år	154 per 1 000	555 per 1 000 (252 til 1000)	RR 3,61 (1,64 til 7,97)	75 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV ^{d, e}
SF-36 mental oppfølging 2 år	-	SMD 0.02 SD lavere (0.33 lavere til 0.3 høyere)	-	156 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV ^{c, d, i}
SF-36 mental oppfølging 5 år	77 per 1 000	333 per 1 000 (102 til 1000)	RR 4,33 (1,33 til 14,12)	75 (1 RCT)	⊕⊕○○ LAV ^{c, d, e}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- a. trekker ikke for manglende blinding når det gjelder død
- b. ulike kondisjoningsregimer
- c. få pasienter
- d. ingen blinding
- e. brede konfidensintervall
- f. kun en studie, men trekker ikke for dette eller for få pasienter på grunn av stor effekt og fordi alle de øvrige studiene ga samsvar i resultat
- g. kun en studie, men trekker ikke for få pasienter fordi det er samsvar i resultater i SCOT- og ASSIST-studien.
- h. kun en studie
- i. ulikt resultat sammenliknet med SCOT- og ASSIST-studien.
- j. trekker ikke for bredt konfidensintervall fordi effekten er stor

Helseøkonomisk evaluering

METODE

Generelt

En fullstendig helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer både kostnader og konsekvenser av helsetiltak. Helsedirektoratets veileder i økonomisk evaluering av helsetiltak anbefaler kostnadseffektivitetsanalyse (cost-utility analysis, CUA) som analyse og QALYs som mål for helsegevinst (35). Valg av type analyse er imidlertid avhengig av problemstillingen og ofte av tilgjengeligheten og påliteligheten av data. Oslo universitetssykehus publiserte en mini-metodevurdering om høydose cellegiftbehandling med autolog stamcellestøtte ved diffus systemisk sklerose i 2015 (36;37). Funnene fra metodevurderingen tyder på at behandling med AHST kan gi kostnadsbesparelser sammenlignet med konvensjonell behandling over lang tid, siden kostnader knyttet til behandling av disse pasientene er generelt veldig høye, selv med konvensjonell behandling. Beregning av et nøyaktig estimat er svært krevende på grunn av høy grad av heterogenitet av pasientgruppen med relativt omfattende sykdomsmanifestasjon (37). Vi fant ingen kostnadsstudie som ville gi et samlet anslag på kostnadene for norske forhold. En kostnadsstudie fra Spania utført av Lopez-Bastida med kollegaer oppgir et estimat på gjennomsnittlig årlig kostnad per pasient med systemisk sklerose på ca. 21 000 euro (38), noe som tilsvarer ca. 211 700 norske 2016 kroner (39). Dette estimatet gjelder alle pasienter med systemisk sklerose, uavhengig av type og omfang av organaffeksjon. Kostnader for behandling av pasienter med aggressiv form av diffus systemisk sklerose er trolig mye høyere.

Det er anslått at mellom 2 og 7 pasienter vil være aktuelle for behandling med AHST per år i Norge (36;37).

På bakgrunn av relativt lavt pasientgrunnlag og mangel på et samlet estimat for kostnader ved dagens behandling av disse pasientene, har vi valgt å begrense vår analyse til beskrivelse av kostnader i helsetjenesteperspektivet.

Kostnader forbundet med AHSCT for pasienter med systemisk sklerose

I beskrivelsen av kostnader knyttet til behandling med AHSCT inkluderte vi prebehandlingsevaluering av pasienten, kostnader ved selve prosedyren, samt kostnader av oppfølging og infeksjonsprofylakse inntil ett år etter AHSCT. For kostnadene til behandling har vi tatt utgangspunkt i beregningene vi utførte for metodevurderingen av AHSCT for pasienter med multipel sklerose publisert høsten 2015 (40). Vi har revidert, oppdatert og tilpasset kostnads-estimaterne i henhold til beskrivelse av AHSCT-behandlingen for pasienter med systemisk sklerose. Selve prosedyren er nokså lik i begge pasientgrupper (bortsett fra en liten forskjell i dosering av ATG under kondisjonering). Hovedforskjellen ligger i pre-transplantasjonsevalueringen av pasientene (41). Ifølge foreslåtte kriterier (se kriteriene beskrevet i innledningskapittelet) har mange av pasientene med indikasjon for behandling med AHSCT, en alvorlig organaffeksjon de siste seks måneder. Dette betyr at de bør vurderes nøye for å minimalisere risiko for uønskede hendelser under og etter behandling. Derfor er vurdering av pasienter med systemisk sklerose til behandling med AHSCT mer omfattende enn for andre grupper pasienter vurdert til AHSCT.

Enhetskostnader brukt i beregning av kostnader er presentert i tabell 8.

Tabell 8: Enhetskostnader til beregning av kostnader forbundet med AHSCT for pasienter med systemisk sklerose

	Takst/ DRG/ Annen	Norske kroner	Kilde
Poliklinisk konsultasjon vedr systemisk sklerose	908D	1 325	Regelverk ISF 2017 (42)
Ekkokardiografi	905O	1 838	Regelverk ISF 2017 (42)
Spirometri	804R	2 437	Regelverk ISF 2017 (42)
Gynekologisk undersøkelse	913O	1 496	Regelverk ISF 2017 (42)
Poliklinisk pretransplantasjonsundersøkelse	981X	4 744	Regelverk ISF 2017 (42)
Høyre hjertekateterisering	104O	120 000	Regelverk ISF 2017 (42)
Mobilisering av stamceller (5 sprøyter)		2 699	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus (40)
Mobilisering av stamceller med syklofosamid		17 000	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus (40)
Ett liggedøgn		8 721	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus (40)
Stamcellehøsting, nedfrysing, håndtering		50 000	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus (40)
Kondisjonering med NMC (Syklofosamid+kanin ATG)		63 739	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus (40)
Valaciclovir, 500 mg, 42 stk.		423	SLV 01/2017 (43)
Sopp-profylakse (Diflucan®) 90 dager		14 778	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus (40)
Valtrex 500 mg, 30 stk.		335	SLV 01/2017 (43)
Pneumocystitis (Bactrim®) i 90 dager		233	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus (40)
Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer	816R	3 463	Regelverk ISF 2017 (42)
Transfusjon av andre blodkomponenter	816P	3 976	Regelverk ISF 2017 (42)
Antibiotika intravenøst (penicillin + Gentamycin eller Meropenem)		5 000	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus (40)
Ukentlig CMV PCR (DNA) til dag 100		9 108	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus (40)
Ukentlig EBV PCR DNA til dag 100		9 504	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus (40)
Poliklinisk konsultasjon, hematologisk	917A	2 480	Regelverk ISF 2017 (42)
Benmarquundersøkelse	817S	2 052	Regelverk ISF 2017 (42)
Fastlegebesøk ved vaksinerings	2ad*2	608	Normaltariff for fastleger og legevakt 2016-2017 (den norske legeforening)
Kombinasjonsvaksine (Infanrix-polio-Hib®), 1 dose	AUP	351	SLV 01/2017 (43)
Influenza (Vaxigrip®), 1 dose	AUP	112	SLV 01/2017 (43)
Prevenar 13, 1 dose	AUP	713	SLV 01/2017 (43)
Pneumovax, 1 dose	AUP	351	SLV 01/2017 (43)
Thymoglobuline (kanin), hetteglass 25 mg	AUP	1 963	SLV 01/2017 (43)

Pretransplantasjonsevaluering

Prebehandlingsevaluering av pasienten inkluderer en rekke undersøkelser av funksjonene til vitale organene. Disse består blant annet av:

- høyre hjertekateterisering,

- ekkokardiografi,
- spirometri,
- gynekologisk undersøkelse (kvinnelige pasienter),
- pretransplantasjons poliklinisk undersøkelse samt benmargs undersøkelse (40;41).

Behandling med AHST

Generelt består behandlingen med autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon av følgende faser:

- mobilisering av stamceller fra benmarg ut i perifert blod med cellegift understøttet av forbehandling med hematopoietisk vekstfaktor,
- høsting og nedfrysing av hematopoietiske stamceller fra perifert blod
- kondisjonering med intensiv cytostatika
- tilbakeføring av stamcellene til pasienten

Kondisjoneringen kan ha ulik intensitet. Nonmyeloablativ kondisjonering er den som er aktuell for behandling i Norge, og denne typen kondisjonering brukte vi som grunnlag i kostnadsberegningene. Prinsippene for behandlingen ble nærmere beskrevet i innledningskapittelet. Bruk av medikamenter med dosering er presentert i tabell 9.

Høstekur

Tabell 9. Høstekur: G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) + ATG. Etter Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjukehus.

Dag-høsting	G-CSF (Filgrastim) – Cyklofosfamid / dosering
Dag 1	Cyklofosfamid 2g/m ² med Mesna og forsert diurese
Dag 5-10	Filgrastim 5 mikrogram/kg kroppsvekt avrundet til nærmeste ferdigfylte sprøyte (300 ug eller 480 ug) x 1 sc.
Dag 11 og evt dag 12 (høstedager)	Samme dose filgrastim per sprøyte, men gitt x 2 daglig inntil sluttført stamcellehøsting.

Nonmyeloablativ kondisjonering (NMC)

Bruk av medisiner i kondisjonerings fasen er beskrevet i tabell 10.

Tabell 10. Nonmyeloablativ kondisjonering (NMC). Etter Hematologisk seksjon for stemcelletransplantasjon ved Avdeling for blodsykdommer, OUS HF.

Dag-kondisjonering	Kanin ANTITHYMOCYTTGLOBULIN (ATG) + CYKLOFOSFAMID /dosering
Dag -5	Cyklofosfamid 50 mg/kg
Dag -4	Cyklofosfamid 50 mg/kg
Dag -3	ATG 2,5 mg/kg, Cyklofosfamid 50 mg/kg
Dag -2	ATG 2,5 mg/kg, Cyklofosfamid 50 mg/kg
Dag -1	ATG 2,5 mg/kg
Dag 0	Stamcellereinfusjon

Lengden på sykehusopphold varierer mellom én og to uker på beskyttende isolat pluss mellom én og to uker på vanlig rom for NMC-regimet. Det er antatt at gjennomsnittlig sykehusopphold er 12 dager på beskyttende isolat og 12 dager på vanlig rom, totalt 24 dager (40).

Det er videre antatt at pasienten får følgende profylaktiske midler mot opportunistiske infeksjoner under og etter behandlingen (40).

- Virusprofylakse: Valaciclovir 500 mg x 2 fra start av kondisjoneringen til dag 180 etter stamcelleinfusjonen; Valtrex 500 mg x 2 fra dag -1 i 365 dager
- Sopp-profylakse: Fluconazole 400 mg x 1 gis fra dag -3 og inntil neutrofile $>0,5 \times 10^9/l$
- Profylakse mot gram negative bakterier: ciprofloksacin i nøytrofenifase
- Profylakse mot pneumocystitis: sulfametoksazol og trimetoprim i 90 dager
- Intravenøs behandling med antibiotika for nøytrofen feber i ca. 10 dager (penicillin + gentamicin eller meropenem) – dette gjelder ca. halvparten av pasientene (41).

I tillegg antar vi at pasientene gjennomsnittlig får to blodtransfusjoner og én transfusjon med trombocytter.

Oppfølging og profylakse inntil ett år etter AHCT

Vi har inkludert følgende kostnader for oppfølging inntil ett år etter AHCT (40).

- Ukentlig oppfølging av spesialist i hematologi (kan være utført av lokale hematologer i samarbeid med det regionale senter som har utført AHCT) til dag 100 (12 konsultasjoner). Kontrollen etter 3 måneder bør gjøres av avdelingen som har utført AHCT, hvor en benmargsundersøkelse også tas (ved 100-dagers kontroll). Senteret rapporterer til “The European Group for Blood and Marrow Transplantation” (EBMT) registeret. Arbeidet forbundet med rapportering til EBMT er ikke inkludert i kostnadsberegningene.
- Oppfølging av spesialist i systemiske bindevevssykdommer ved 3, 6 og 12 måneder
- Ukentlige CMV PCR (DNA) prøver til dag 100 (12 prøver)
- Ukentlige EBV PCR (DNA) prøver (dersom positiv pretransplantasjon IgG) til dag 100. (12 prøver)
- Revaksinasjon (hos fastlege) fra dag 100 (hele barnevaksinasjonsprogrammet + influensa)

Kostnader forbundet med dagens behandling av pasienter med systemisk sklerose

Pasienter med systemisk sklerose som ville være aktuelle for behandling med AHCT har et svært heterogent sykdomsforløp, og beregning av nøyaktig anslag på samlede gjennomsnittlige årlige kostnader ved konvensjonell behandling er så krevende at det ligger utenfor rammen av dette prosjektet. Vi har valgt å presentere disse kostnadene i en deskriptiv form, med noen av enhetskostnadene til beregning av ulike delkostnader, men uten å gi et samlet estimat. Beskrivelsen av dagens medikamentelle behandling presentert nedenfor er basert på informasjon mottatt fra Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer ved Oslo universitetetssykehus (44).

Pasienter med lungesykdom

De fleste pasientene har en form for lungeaffeksjon. Det gis intravenøs (IV) syklofosfamid (Sendoxan) 15mg/kg (max 1250 mg) via sentral venekateter til pasientene. Ved hver syklofosfamid dosering gis Uromitaxan 20 % av IV syklofosfamid doseringen forut etter 4 og 8 timer tilsammen 3 ganger samt 1/2 L NaCl 0,9 % og kvalmestillende Odansatron 8mg IV og dette kan gjentas med 0-2 4 mg tabletter.

Det gis Mykofenolat CellCept 2-3 g per døgn som kan brukes som første behandling men også som vedlikeholdsbehandling etter syklofosfamid i ubestemt tid.

Lungetransplantasjon vurderes.

Pasienter med pulmonal hypertensjon

For pasienter med pulmonal hypertensjon gis det følgende medikamenter:

- a) Opsumit 10 mg x 1 daglig
- b) Revatio 20 mg x 3 daglig
- c) 2 Adcirca 40 mg x1 daglig
- d) Uptravi oppgradering med max dosering 1600µg x2 daglig

For noen pasienter er det nok med ett medikament, vanligvis i gruppe a) eller b). Ofte må pasientene bruke 2 medikamenter sammen; vanligvis a) og b), eller 3 medikamenter sammen med Uptravi.

Ved pulmonal hypertensjon og/eller alvorlig lungefibrose kan pasienten utvikle lungesvikt og trenger da O₂ døgnekontinuerlig eller ved belastning.

Behandling av sår på fingre

Ved behandling av sår på fingre gis intravenøs Iliomedin regelmessig med 8-12 ukers intervall og sykehusinnleggelse over 3-5 dager. Medikamentet doseres etter vekt og gis i til sammen 30 timer, enten døgnekontinuerlig eller 6-10 timer i døgnet. I tillegg gis Tracleer (peroral). Noen pasienter trenger omfattende sykehusbaserte sårstell og eventuelt amputasjoner. Noen pasienter får i regi av hudavdelingen behandling med Botox i fingrer for å bedre sirkulasjonen. Ofte trenger de langvarige antibiotikakurer på grunn av residiverende infeksjoner. Varighet av kurene er ofte over 6-8 uker i perioder og med relativt høye doser av Ciproxin, Dalacin og Diclocil.

Pasienter med symptomer fra tarm

De fleste pasientene har svelgeproblemer med sure oppstøt og aspirasjoner og bruker høye doser av PPI (proton-pump inhibitors) som Nexium, Somac og liknende.

Endel av pasientene har påvist Barrets øsofagus og må regelmessig kontrolleres. Noen pasienter har GAVE (gastrisk antral vaskulær ectasia), også kjent som vannmelon mage, som fremstår som lyse røde striper i den avsluttende delen av magen. De kan ha telangiectasi-forandringer i tarm med blødninger fra magesekk og tolvfingertarm. Pasientene kan blø rikelig og være nødt til å gjennomgå gastroskopi, eventuelt koloskopi, gjentatte ganger og kan trenge både blodoverføringer og jerninfusjoner.

Malabsorpsjon på grunn av omfattende tarmproblemer gir underernæring. Pasientene kan trenge sondeemat og i visse tilfeller intravenøs næring over lengre tid. Femten prosent av pasientene har fekal inkontinens som er sosialt stigmatiserende og medfører bleiebruk. Flere pasienter har rektal pacemaker for å oppnå kontinens. Flere pasienter får det som kalles bakteriell overvekst i tarmen som medfører oppblåsthet og vekttap og der brukes medikamenter som Ciproxan og også Xifaxan over uker eller måneder.

Pasienter med nyreaffeksjon

En liten andel av pasienter med diffus systemisk sklerose kan utvikle skleroderma nyrekrise som oftest med blodtrykksstigning «malign hypertensjon» med økt dødelighet med nyresvikt som oftest er permanent. Pasienten blir dialyseavhengig i lengre tid. Dialysen tar 4-5 timer hver gang 3-4 ganger i uken.

Nedenfor presenterer vi tabell 11 med enhetskostnader for noen elementer av dagens behandling for pasienter med diffus systemisk sklerose.

Tabell 11: Enhetskostnader forbundet med dagens behandling for pasienter med systemisk sklerose

	Takst/ DRG/ An- nen	Norske kro- ner	Kilde
Poliklinisk konsultasjon vedr systemisk sklerose	908D	1 325	Regelverk ISF 2017 (42)
Poliklinisk behandling av revmatologiske lidelser med infusjon av særskilte legemidler	808 H	11 415	Regelverk ISF 2017 (42)
Ett liggedøgn		8 721	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjukehus (40)
Sendoxan, 1000 mg pulver til injeksjonsvæske		208	SLV 01/2017 (43)
Uromitexan, 100 mg / ml		1 362	SLV 01/2017 (43)
Zofran (ondansetron), 8mg, 100 stk		3 344	SLV 01/2017
CellCept (Mykofenolat), 250 mg, 100 stk.		425	SLV 01/2017
Opsumit, 10 mg, 30 stk.		30 718	SLV 01/2017
Revatio, pulver til mikstur 10 mg / ml		3 185	SLV 01/2017
Revatio, tabletter, 20 mg, 90 stk.		6 136	SLV 01/2017
Adcirca, tabletter 20 mg, 56 stk.		6 294	SLV 01/2017
Uptravi, tabletter, 1 600 µg, 60 stk.		48 995	SLV 01/2017
Ilomedin, konsentrat til infusjonsvæske 20 µg/ml, 1* 1ml		2 372	SLV 01/2017
Ilomedin, konsentrat til infusjonsvæske 20 µg/ml, 5*2,5 ml		3 788	SLV 01/2017
Tracleer, tabletter, 62,5 mg, 56 stk.		22 703	SLV 01/2017
Tracleer, tabletter, 125 mg, 56 stk.		22 703	SLV 01/2017
Ciproxin, 500 mg, 20 stk.		185	SLV 01/2017
Dalacin, 300 mg, 104 stk.		422	SLV 01/2017
Diclocil, 500 mg, 100 stk.		702	SLV 01/2017
Xifaxan, tabletter 550 mg, 56 stk.		3 104	SLV 01/2017
Nexium, tabletter 40 mg, 100 stk.		514	Felleskatalogen (Legemiddelindustrien)
Poliklinisk konsultasjon vedr. nyresvikt	911A	2 009	Regelverk ISF 2017 (42)
Dialyse direkte kostnader (personnel, legemidler, komplikasjonsbehandling, forbruksmaterialer, tester, osv.), årlig		735 779	Rapport fra Område for helsetjenester om Effekt og kostnadseffektivitet av ulike dialysemetoder hos pasienter med alvorlig nyresvikt i Norge (45)
Dialyse reisekostnader, årlig		227 310	Rapport fra Område for helsetjenester om Effekt og kostnadseffektivitet av ulike dialysemetoder hos pasienter med alvorlig nyresvikt i Norge (45)
Nyresvikt	316	67 977	Regelverk ISF 2017 (42)
Kroniske sår i huden	271	57 674	Regelverk ISF 2017 (42)
Respirasjonssvikt	87	59 127	Regelverk ISF 2017 (42)
Sykdommer i åndedretsorganer med ventilasjonsstøtte	475A	197 006	Regelverk ISF 2017 (42)
Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer i lunge	904 O	2 394	Regelverk ISF 2017 (42)
Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer	816R	3 463	Regelverk ISF 2017 (42)
Transfusjon av andre blodkomponenter	816P	3 976	Regelverk ISF 2017 (42)
Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsesykdommer	906O	1 796	Regelverk ISF 2017 (42)
Poliklinisk behandling av mage-tarm lidelser med infusjon av særskilte legemidler	806H	13 595	Regelverk ISF 2017 (42)
Koloskopi	710O	2 565	Regelverk ISF 2017 (42)
Kombinert gastrointestinal endoskopi	720O	4 575	Regelverk ISF 2017 (42)
Mindre operasjoner på tynntarm & tykktarm, dagkirurgisk behandling	153O	24 027	Regelverk ISF 2017 (42)

Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger for helsetjenesten ved å innføre AHSC for pasienter med diffus systemisk sklerose ønskes belyst. Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det.

Vi antar at AHSC er et aktuelt behandlingsalternativ for 2 til 7 pasienter med diffus systemisk sklerose per år i Norge (44). Pasientene er få og svært heterogene. I tillegg mangler vi et samlet estimat for gjennomsnittlige kostnader for dagens behandling av pasientene. Vi kan derfor ikke utføre en sammenlignede beregning av budsjettvirkninger. Vi begrenser analysen til å beregne brutto budsjettvirkninger for helsetjenesten ved å behandle 2 til 7 pasienter med AHSC.

RESULTATER

Kostnader forbundet med AHSC for pasienter med systemisk sklerose

Pretransplantasjonsevaluering

Tabellene 12 - 16 nedenfor presenterer kostnader forbundet med pretransplantasjonsevaluering, behandling og oppfølging etter AHSC.

Tabell 12: Kostnader forbundet med pretransplantasjons evaluering av pasienten

Kostnader forbundet med pretransplantasjonsevaluering	
Høyre kateterisering	120 000
Ecco cor	1 838
Spirometri	2 437
Pretransplantasjons poliklinisk undersøkelse	4 744
Gynekologisk undersøkelse (kvinner)	1 182*
Pre-AHSC revmatologisk undersøkelse	1 325
Kostnader totalt	131 526

*justert for kjønn

Behandling med AHSC

Tabell 13. Kostnader forbundet med behandling med AHSC

Kostnader forbundet med høstekur og graft-håndtering	
Mobilisering (5 sprøyter)	2 499
Sprøyter	200
Mobilisering med cyklofosamid	17 000
Ett liggedøgn (mobilisering)	8 721
Høsting av stamceller	17 442
Stamcellehøsting, nedfrysing, håndtering	50 000
Totalt høstekur og graft-håndtering	95 862
Kostnader ved AHSC	

Kondisjonering med NMC (cyklofosamid+kanin ATG)	63 739
Sykehusopphold med isolering 12 døgn	104 652
Sykehusopphold uten isolering 12 døgn	104 652
Virusprofylakse (Valaciclovir) 180 dager	3 636
Valtrex 500 mg 365 dager	8 152
Sopp-profylakse (flukonazol) 90 dager	14 778
Ciprofloksacin	368
Pneumocystitis (sulfametoksazol og trimetoprim) i 90 dager	233
Transfusjon med 2 SAG blod	3 463
Transfusjon med trombocytter	3 976
Antibiotika intravenøst (penicillin + gentamicin eller meropenem)	5 000
Totalt Nonmyeoblativ kondisjonering (NMC)	312 281

Oppfølging og profylakse kostnader inntil ett år etter AH SCT

Tabell 14. Kostnader etter AH SCT

Kostnader etter AH SCT, inntil 1 år	
Ukentlig oppfølging av hematolog til dag 100 (11 ganger)	27 276
Ukentlig CMV PCR (DNA) til dag 100	9 108
Ukentlig EBV PCR DNA til dag 100	9 504
3 mnd. kontroll/hematologisk	2 480
3, 6, 12 mnd. kontroll / revmatologisk	3 975
Benmargundersøkelse v. 3 mnd kontroll	2 052
Revaksinasjon	4 263
<i>Inkludert i revaksinasjon:</i>	
<i>Fastlegebesøk ved vaksinerings</i>	<i>608</i>
<i>Kombinasjonsvaksine (Infanrix-polio-Hib®)*3ggr</i>	<i>1 053</i>
<i>Influenza (Vaxigrip®)</i>	<i>112</i>
<i>Pneumokokker: Prevanar 13®*3ggr</i>	<i>2 139</i>
<i>Pneumokokker: Pneumovax®</i>	<i>351</i>

Kostnader for AH SCT – samlet

Tabell 15. Samlede kostnader forbundet med behandling med AH SCT i ettårs perspektiv

Kostnadsbeskrivelse	Norske kroner
Pretransplantasjons utredning/undersøkelser	131 526
Kostnader ved AH SCT	408 143
Kostnader inntil 1 år etter AH SCT	58 658
Kostnader AH SCT totalt	598 326

Budsjettvirkninger

Tabell 16 . Brutto budsjettvirkninger for helsetjenesten med antatt behandlede pasienter: 2-7

Antall pasienter	2	5	7
Brutto innvirkning	1 196 652	2 991 630	4 188 282

Etikk

Bakgrunn

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) er best kjent fra kreftbehandling, og man har erfart at denne behandlingen kan være nyttig for flere andre pasientgrupper. Vi har tidligere foretatt en metodevurdering, som også inkluderer en etisk vurdering, for AHSCT ved den mest alvorlige undergruppe av multippel sklerose (40).

Blant de viktigste grunnleggende prinsippene i medisinsk etikk er prinsippet om ikke å skade pasienten og velgjørenhets-prinsippet som sier at det er et moralsk ansvar (imperativ) å gjøre noe for en hjelpetrengende og sårbar gruppe. Vurderinger om behandlingen gir mer nytte enn skade, er viktige aspekter. Vi har valgt å diskutere de etiske utfordringene ved behandlingen ut i fra pasientens, behandleres, helsetjenestens og samfunnets side på bakgrunn av et sett relevante spørsmål utarbeidet av Bjørn Hoffman i vår metodehåndbok (20;46).

Litteratursøk

For å drøfte spørsmål knyttet til etikk har vi i mai 2016 søkt etter relevant litteratur i følgende kilder:

- Google
- Norsk Revmatikerforbunds hjemmeside
- Nasjonalt råd for prioritering
- På ramme alvor: Alvorlighet og prioritering: Rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Helse- og omsorgsdepartementet. (2015)
- Utvalgte databaser:
 - Ethicsweb (database finansiert av European Commission 2008-2011)
 - EthxWeb: Literature in Bioethics (database drevet av Kennedy Institute of Ethics ved Georgetown University 1974-2009)
 - BELIT - Bioethics Literature Database (databasen er et samarbeidsprosjekt mellom flere partnere i Tyskland, Frankrike og USA)
 - PubMed - subject: BioEthics

Én medarbeider (LLH) har besvart utvalgte spørsmål fra «Sjekkliste for etiske vurderinger», vedlegg 7 (47), og drøftet problemstillingene ut fra litteratur identifisert i det

systematiske søket for sikkerhet og effekt knyttet til metoden og fra tilleggssøkene for etikk. Søk i etikkdatabasene med ulike synonymer for autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon identifiserte 23 unike referanser. Søkestrategiene med antall treff i respektive database gjenfinnes sammen med tilsvarende for hovedsøket i vedlegg 2. De generelle moralske spørsmålene var: Nummer 3: Utfordrer innføring eller bruk av helsetiltaket pasientenes autonomi, deres integritet, verdighet eller deres (menneske)rettigheter? Spørsmål nummer 7: Virker helsetiltaket støtende i forhold til religiøse, sosiale eller kulturelle overbevisninger? (vedlegg 7). Vurderingen av disse spørsmålene er grunnlaget for diskusjonen nedenfor.

Etiske vurderinger

Pasientperspektiv

Pasienter som får diagnostisert diffus systemisk sklerose, har en alvorlig sykdom som kan utvikle seg raskt, medføre redusert livskvalitet og kan bety tidlig død. Nesten alle daglige aktiviteter blir påvirket, og de trenger optimal behandling og mye informasjon om sykdomsutvikling og behandling (48). Tradisjonell behandling er symptomlindrende, men den har også bivirkninger på grunn av medikamenter. AHSCT er en utfordrende og risikofylt behandling for pasienten, og det er dokumentert en behandlingsrelatert mortalitet ved diffus systemisk sklerose. Det kan være vanskelig å avklare i hvilken grad bivirkninger, komplikasjoner og likeså dødsfall skyldes sykdommen eller behandlingen.

Vi har i resultatkapittelet estimert at transplantasjonsrelatert dødelighet er mellom syv og ti prosent, og bivirkninger og uønskede hendelser forekommer hyppigere ved AHSCT-behandling enn ved standard behandling. Behandlingen gir imidlertid en positiv effekt på hudaffeksjon og lungefunksjon, og sykdomsutviklingen kan bremses opp hos en viss andel av pasientene. Hvilke personer som har mest nytte eller skade av behandlingen, er foreløpig ikke godt avklart. Pasienten vil følgelig ha behov for god og balansert informasjon, også skriftlig, for å kunne velge behandling. Forskningsresultater om effekt av de forskjellige behandlingsvalgene, bivirkninger og videre forløp er viktig å inkludere. Det vanlige forløpet er å ligge på sykehus i ca. 2 -3 uker. Siden dette er en krevende behandling der pasientene kan være redusert i lengre tid etterpå, er det viktig at de spesifikke problemene som kan oppstå, er godt forklart og at eventuell symptomlindring er planlagt (49). Slik kan de bedre ta viktige valg om videre behandling. Pasienten kan føle seg utsatt for krysspress fra familie, behandler og annet sosialt press for å få behandlingen utført eller til å avstå behandling mot egen overbevisning om hva som er best behandling.

Behandlerperspektiv

Kunnskap om effekt av behandlingen som skal tilbys, bør i størst mulig grad være forskningsbasert. Mye informasjon kommer fra utprøvende behandling som rapporteres til det sentrale registeret EUSTAR. Utprøvende behandling har man ikke krav på i Norge, og det er lite sannsynlig at det kommer flere nye studier på AHSCT enn de som refereres i denne rapporten.

Leger har i sin yrkesetikk en sterk plikt til å hjelpe og gjøre godt for pasienten (47). Samtidig er behandler pålagt å ikke skade pasienten. Det påhviler derfor legen selv å ha best mulig kunnskap om tradisjonell og ny type behandling for denne diagnosen og vise respekt for pasientens egne synspunkt slik at pasienten kan foreta et informert samtykke. Dette krever moralsk sensibilitet og årvåkenhet da behandlingsiver kan overstyre etiske vurderinger uten å balansere avgjørelsen mot andre relevante faktorer (47).

AHSCT er meget belastende for pasienten. Pasienten må forberedes på at behandlingen ikke kan ha ønsket effekt, og at det er en behandlingsrelatert risiko som må veies opp mot standard behandling. Problemet er at man ikke har god nok kunnskap om hvem som har nytte av behandlingen, særlig sett i relasjon til sykdomsprogresjon og transplantasjonsrelatert dødelighet. Det er fortsatt behov for bedret forståelse og dokumentasjon av seleksjonskriterier for hvem som vil ha størst gevinst av behandlingen.

Helsetjenesteperspektiv

Det er anslått at behovet for denne behandlingen gjelder to til syv personer per år i Norge. I dag er dette en utprøvende behandling ved Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus. Behandlingen er veletablert for noen kreftformer, og med det forventete lave antall pasienter medfører behandling av denne pasientgruppen sannsynligvis ikke store krav til kapasitetsøkning med hensyn til kliniske ressurser. Imidlertid er behandlingen i seg selv ressurskrevende, og den krever høyt kvalifisert personell. Det er få pasienter pr år som etter nøye utvelgelse på basis av gode seleksjonskriterier eventuelt skal tilbyes behandlingen. Det er ett senter som er aktuelt i Norge; - og Rikshospitalet innehar god og høy kompetanse vedrørende denne sykdommen og behandlingen.

En amerikanske studie for stamcellebehandling ved blodkreft viser at bosted og avstand til behandlingssted påvirker overlevelsen (50). Kvalitativ god oppfølging etter utskriving er derfor viktig. Det er behov for videre forskning for å forstå betydningen av god pasientseleksjon, videreutvikle behandlingen og for oppfølgingen av denne pasientgruppen (51).

Samfunnsperspektiv

I Norge er AHSCT ved diffus systemisk sklerose en eksperimentell behandling som ikke er ledd i en kontrollert undersøkelse (52). I Norge er det også et krav om at det skal være en rettferdig fordeling av helsetjenester, og likeverd og behov er sentrale etiske prinsipper. Alvorlighetskriteriet er viktig i prioriteringssammenhengen og har vært grundig utredet (53).

På grunnlag av blant annet en mini-metodevurdering ble AHSCT godkjent tatt i bruk ved Oslo universitetssykehus. Fem pasienter er behandlet per dags dato. AHSCT er en relativt etablert behandling for noen kreftformer hvilket betyr at utviklingskostnader er redusert utover det at behandlingen skal utføres på en ny pasientgruppe med sine kliniske behov og problemstillinger. Denne nye behandlingsmetoden for systemisk sklerose kan potensielt redusere behandlingskostnader ved at pasienten har oppnådd

en forbedret helsetilstand med færre symptomer som igjen gir færre konsultasjoner og mindre omfattende medikamentbruk.

Langtidsoppfølging vil bli et viktig tema ved utvidet indikasjon for AHSCT også for dem som behandles i utlandet. Det at behandlingen tilbys i utlandet, kan øke interessen for behandlingen og kan medføre økt press fra pasienter for at norsk helsetjeneste skal prioritere denne behandlingen for denne lille pasientgruppen. Det kan være aktuelt å lagre stamceller for gjentatt behandling. Rutiner omkring logistikk, etikk og økonomi har vært vurdert og en policy for denne aktiviteten har vært utformet av et italiensk konsensuspanel (54).

Oppsummering

AHSCT for systemisk sklerose medfører etiske problemstillinger som behandler og pasient bør diskutere og være innforstått med, før behandling starter. AHSCT er en omfattende behandling som kan være skadelig og medføre tidlig død, men det ligger en mulighet i behandlingen at den kan bedre pasientens livskvalitet, funksjon og være livsforlengende gitt god pasientutvelgelse. Disse etiske avveiningene må kommuniseres nøye med pasienten for å ivareta pasientens autonomi, integritet og rettigheter.

Diskusjon

Diskusjon av hovedfunn

Hovedfunnene fra den systematiske oppsummeringen

Vi identifiserte og inkluderte til sammen fem studier med totalt 441 inkluderte pasienter, tre randomiserte kontrollerte studier: ASTIS multisenterstudie (23) med 156 pasienter, SCOT-studien med 75 pasienter (25;33), og ASSIST-studien (26) fra ett senter med 19 pasienter, én liten kontrollert studie fra ett senter med 16 inkluderte pasienter, Miniati 2009 (28), og én stor multisenter registerstudie, EBMT-studien (29-32), uten kontrollgruppe med 175 pasienter.

Basert på ASTIS-studien og registerstudien EBMT konkluderer vi med at transplantasjonsrelatert dødelighet var mellom syv og ti prosent. I SCOT-studien var transplantasjonsrelatert dødelighet 3 %. Ytterligere ett transplantasjonsrelatert dødsfall oppsto etter 72 måneder som gir en transplantasjonsrelatert dødelighet på 6 %. I ASSIST-studien oppsto ingen transplantasjonsrelaterte dødsfall.

Det har blitt fremhevet at en grundig undersøkelse av hjertet før behandling, spesielt med hensyn på pulmonal hypertensjon, er nødvendig for bedre å kunne selektere pasienter som er egnet for behandlingen (55;56) og for å redusere transplantasjonsrelatert død. I ASTIS-studien fulgte de retningslinjene fra 2004 som gjaldt på tidspunktet da de inkluderte pasientene til studien (57), men forfatterne skriver imidlertid at nyere kunnskap kan gi holdepunkter for at ytterligere undersøkelser av hjertet kan være nødvendig for å redusere transplantasjonsrelatert død (55;58;59). I SCOT-studien var antall transplantasjonsrelaterte dødsfall lavere enn i ASTIS-studien, men de hadde også inkludert færre pasienter. Som forfatterne av ASTIS-studien poengterer oppsto det første dødsfallet først etter å ha inkludert 28 pasienter (55). Når studiene er små vil tilfeldigheter kunne spille en større rolle. På den annen side mener forfatterne av SCOT-studien at pasientene i ASTIS-studiene hadde alvorligere organaffeksjon og flere hadde røkt enn i deres studie (22). I begge studier fant de indikasjoner på et alvorligere forløp hos pasienter som hadde røkt eller røykte (22;23). En tredje mulighet er at det ble benyttet ulike kondisjoneringsregimer i de to studiene. Det hevdes i SCOT-studien at høydosebehandling med cyklofosamid under kondisjoneringen, som ble benyttet i ASTIS-studien men ikke i SCOT-studien, kan gi større risiko for transplantasjonsrelatert død. Spesielt hvis pasientene har hjertesykdom (22).

Flere faktorer kan være med på å påvirke transplantasjonsrelatert død og totaldødelighet. Det kan tenkes at store sentre med erfarne behandlere og stor gjennomstrømning

av pasienter kan ha bedre resultater enn små sentre der AHSCT behandlingen utføres sjeldent. Ulike pasientpopulasjoner kan være av betydning, spesielt dersom ulike refusjonsordninger er involvert slik at det kan være forskjeller i sosioøkonomisk bakgrunn, og muligheter for å kunne komme tidlig nok til behandling. I Norge utføres AHSCT ved systemisk sklerose ved ett senter, og anbefalte undersøkelser av hjertet utføres før behandling. Blant annet gjøres en grundig kardial utredning med blant annet ekkokardiografi, høyrekateterisering med volumbelastning og MR av hjertet og EKG. Utvelgelsen av pasienter til behandling i Norge følger inklusjonskriteriene i de tre randomiserte kontrollerte studiene samt de europeiske retningslinjene (14). I Norge er foreløpig fem pasienter behandlet med AHSCT, og to av pasientene døde av transplantasjonsrelaterte årsaker <https://www.vg.no/nyheter/innenriks/oslo-universitetssykehus/behandling-av-systemisk-sklerose-i-norge-to-av-fem-overlevde-ikke/a/23773853/> (60).

Transplantasjonsrelatert dødelighet ser ut til å være større ved systemisk sklerose enn ved for eksempel multippel sklerose. Én grunn kan være at pasienter med diffus systemisk sklerose som er aktuelle for AHSCT behandling har alvorligere sykdomsmanifestasjoner fra blant annet hjerte og lunger. Det er indikasjoner på at AHSCT ikke er like effektiv ved autoimmune sykdommer som Crohns sykdom og ved revmatoid artritt (29;61;62). AHSCT behandling ser derfor ut til å ha ulik effekt ved ulike autoimmune sykdommer, og grunnsykdommen er en viktig faktor knyttet til utfall av behandlingen (29;30).

I følge ASTIS- studien var dødeligheten størst i AHSCT-gruppen i løpet av de seks første månedene etter oppstart av behandling på grunn av transplantasjonsrelaterte dødsfall. Etter to år flatet denne ulikheten ut illustrert ved Kaplan-Meier plot i artikkelen, og risikoen for å dø i AHSCT-gruppen var da en tredjedel av risikoen i kontrollgruppen. Dødsfall av andre årsaker enn de transplantasjonsrelaterte ser dermed ut til å være lavere etter AHSCT enn etter standard behandling i løpet av en oppfølgingstid på fem til seks år, og også når transplantasjonsrelaterte dødsfall inkluderes i totaldødelighet.

I løpet av en oppfølgingsperiode på to til seks år indikerte resultater fra ASTIS-, ASSIST- og SCOT-studien at bivirkninger og uønskede hendelser oppsto hyppigere hos pasienter som fikk AHSCT enn hos pasienter som fikk standard behandling med cyklofosfamidinjeksjoner. Det er forventet en rekke forbigående bivirkninger i forbindelse med selve prosedyren ved stamcellebehandling som ikke forekommer i samme grad ved standard behandling. En del uønskede hendelser både av Grad 3 og 4 kan muligens tilskrives disse. På lang sikt med median oppfølgingstid på cirka 6 år oppstod flere virusinfeksjoner i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen (tabell 7), noe som muligens indikerer at immunsystemet kan være svekket over lengre tid etter AHSCT.

I alle inkluderte studier ble hudaffeksjon, målt ved mRSS skår, betydelig bedre i AHSCT-gruppen sammenliknet med kontrollgruppen. I ASTIS-studien indikerte standardisert gjennomsnittsdifferanse en stor effekt til fordel for AHSCT. Hudaffeksjon er kjerne-symptomet ved systemisk sklerose (12), og en bedring av dette utfallsmålet har stor klinisk betydning. Selv om det kan foreligge en assosiasjon mellom hudaffeksjon og alvorlighetsgrad av sykdommen, kan alvorlig og progredierende organaffeksjon også forekomme samtidig som hudaffeksjonen bedres (26).

Lungefunksjonsmålingen FVC var bedre i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen, og effekten ble estimert som middels i ASTIS-studien. Total lungekapasitet ble også noe bedre med en liten til middels effekt til fordel for AHSCT-gruppen. De øvrige lungefunksjonsmålingene som DLCO og residual volum samt venstreventrikkelekkokardiografi var ikke forskjellig mellom gruppene. Blant de hyppigste årsakene til dødsfall ved systemisk sklerose er lungefibrose. Lungefibrose gir restriktiv lungeaffeksjon som måles ved redusert FVC og FEV1 på spirometri. En bedring av FVC samt total lungekapasitet indikerer at lungenes evne til å utvide og trekke seg sammen, med andre ord elastisiteten, bedres.

Helserelatert livskvalitet målt ved SF-36 i ASTIS-, SCOT- og ASSIST-studien viste bedring på samleskårer for fysiske helse. I ASTIS-studien var det ingen forskjell mellom gruppene i samleskårer for mental helse, mens i SCOT- og ASSIST-studien var denne også bedre i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen. Som tidligere nevnt var ASSIST-studien svært liten sammenliknet med ASTIS-studien, og alle pasientene kom fra ett senter. Dette kan ha betydning for overførbarhet og klinisk relevans, fordi pasientpopulasjonen i en multisenterstudie kan være mer heterogen og forholdene ved behandlingstilstandene ulike. Resultatene indikerer at det først og fremst er opplevd fysisk helse som påvirkes av AHSCT, mens effekten på mental helse er uklart.

Tilliten til forskningsresultatene

Tilliten til forskningsresultatene (GRADE) om effekt fra den systematiske oppsummeringen

Dokumentasjonsgrunnlaget i denne metodevurderingen er hovedsakelig fra to større randomiserte kontrollerte studier (en publisert og en upublisert) og én stor registerstudie. Det inngår også en mindre RCT og en liten kontrollert, men ikke randomisert, studie. Vi vurderte tilliten til resultatene (GRADE) i de randomiserte kontrollerte studiene som lav og middels. Resultatene for klinisk effekt peker stort sett i samme retning i alle studiene. Antallet pasienter som inngår i sammenlikningene er litt for lavt til å vurderes som tilstrekkelig ved GRADE vurderingene, og personalet som foretar målingene er ikke blindet. For denne typen studier vil imidlertid «middels tillit» ifølge GRADE i de fleste tilfeller kunne betraktes som best mulige dokumentasjon.

Styrker og svakheter

Mulige begrensninger ved systematiske oversikter

Vi søkte systematisk i de viktigste relevante databasene, fikk innspill fra eksperter på området og kontaktet forfattere av registerstudien, slik at vi antar at vi har funnet alle kontrollerte studier og de siste publikasjonene fra det europeiske registeret.

Andre systematiske oversikter

Det har nylig blitt publisert tre systematiske oversikter om autolog stamcellebehandling ved systemisk sklerose, to fra 2017 (63;64) og én fra 2018 (65). De to oversiktene

fra 2017 hadde ikke inkludert registerstudien EBMT eller SCOT-studien. Oversikten fra 2018 av Shouval og medarbeidere (65) hadde heller ikke inkludert registerstudien EBMT, men de samme randomiserte studiene som oss samt en retrospektiv studie. Vi mener registerstudien inneholder viktig informasjon og bør inkluderes, og den styrker blant annet resultatene for transplantasjonsrelatert død. Shouval og medarbeidere (2018) sammenstilte resultatene stort sett i de samme metaanalysene som i denne systematiske oversikten, men fikk noen små avvik uten betydning for resultatet fordi de også inkluderte den retrospektive studien i analysene.

Mulige skjevheter i oppsummeringsprosessen

Vi har oppgitt gjennomsnittsdifferanser for en rekke av utfallsmålene, fordi det var dette som var oppgitt i flere studier. Det kan være en svakhet, siden vi kun vet endringen for hele gruppen og ikke hvor mange enkeltpasienter som hadde en klinisk relevant bedring eller forverring av symptomene. For ett av de viktigste effektmålene, nemlig skåringene for hudaffeksjon, var imidlertid effekten stor, og vi kan derfor anta at en stor gruppe hadde en klinisk relevant bedring. Dessuten var antall pasienter i bedring oppgitt for de fleste utfallsmålene i SCOT-studien, og resultatene fra disse analysene støtter resultatene fra ASTIS-studien.

Diskusjon av helseøkonomi

På bakgrunn av et lavt pasientgrunnlag og mangel på et samlet kostnadsestimat for dagens behandling av pasientene med indikasjon for AHSCT etter foreslåtte kriterier, har vi valgt å begrense den økonomisk analysen til beskrivelse av kostnader. I anslaget for kostnader forbundet med AHSCT har vi inkludert kostnadene til prebehandlingsevaluering av pasienten, kostnadene ved selve prosedyren samt kostnader av oppfølging og infeksjonsprofylakse inntil ett år etter AHSCT. Kostnader forbundet med AHSCT i behandlingsåret er cirka 600 000 kroner per pasient

Beregning av gjennomsnittlige kostnader knyttet til dagens behandling av pasienter med diffus systemisk sklerose er utfordrende. Denne pasientgruppen er svært heterogen med variert bruk av helsetjenester. Pasienter med indikasjon for behandling med AHSCT er alvorlig syke, ofte med affeksjon i en eller flere organer og krever utredning og behandling i spesialisthelsetjenesten på tvers av flere medisinske spesialiseringer. Forfattere av mini-metodevurderingen utført ved OUS og publisert i oktober 2015, anslår at legemiddelkostnadene alene for en enkelt pasient ved konvensjonell behandling beløper seg til ca. 2 000 kroner per dag (730 000 per år), i tillegg til andre direkte kostnader knyttet til gjentatte sykehusinnleggelses, sårstell, surstoffapparater, pacemakerinnleggelses, operasjoner, næringsmidler, kontroller, pasientreiser dekket av regionale helseforetak (36).

Vi fant ingen kostnadsstudie som ville gi et samlet anslag på kostnadene for norske forhold. En kostnadsstudie fra Spania utført av Lopez-Bastida med kollegaer oppgir et estimat på gjennomsnittlig årlig kostnad per pasient med systemisk sklerose på ca. 21 000 euro (38) noe som tilsvarer ca. 211 700 norske 2016 kroner (39). Dette estimatet

gjelder alle pasienter med systemisk sklerose, uavhengig av type og omfang av organaffeksjon. Kostnader for behandling av pasienter med aggressiv form av diffus systemisk sklerose er trolig mye høyere.

Hvor generaliserbare er resultatene

Hvor dekkende og nyttige er forskningsresultatene om effekt fra den systematiske oppsummeringen?

Vi vurderer funnene som relevante for den norske populasjonen. Det inngår personer fra ulike europeiske land i ASTIS-studien fra Nederland og i registerstudien. Resultatene er det beste som finnes for tiden, selv om det bare er videre langtidsoppfølging, for eksempel fra det europeiske registeret, som kan avdekke ytterligere prognose og risikofaktorer etter AHSCT.

Resultatenes betydning for praksis

I registerstudien EBMT skriver forfatterne at standard behandling for systemisk sklerose ikke har endret seg særlig de siste år sammenliknet med behandlingen for multipel sklerose og revmatoid artritt der det har kommet en rekke nye og mer virkningsfulle medikamenter på markedet. Det vises til at pasienter med systemisk sklerose derfor henvises til AHSCT tidligere enn de øvrige autoimmune sykdommene. Det er dermed stor variasjon for de ulike autoimmune sykdommene for når man mener at standard behandling ikke lenger er virksom (29). I Norge er gruppen med systemisk sklerose som er relevant for stamcellebehandling svært liten, og det dreier seg om fra to til syv personer per år. Behandlingen regnes som «siste» utvei hos en gruppe med rask sykdomsutvikling som har hatt diagnosen kort tid og som fyller inklusjonskriteriene satt av EBMT og EULAR.

Kunnskapshull og behov for videre forskning

Diffus systemisk sklerose en sjelden sykdom, og pasienter som er relevante for stamcellebehandling er kun et lite utvalg av den gruppen. Det er derfor ikke sannsynlig å inkludere store pasientgrupper i nye randomiserte kontrollerte studier. Behovet for langtidsoppfølging i fremtiden vil muligens kunne tilfredsstilles ved det europeiske multisenterregisteret når det gjelder dødelighet, bivirkninger og uønskede hendelser. Ved langtidsoppfølging av pasienter med sjeldne sykdommer er prospektive registreringer av kliniske data i multisenterregistre viktig.

Ved nye fremtidige studier eller publikasjoner kan også være relevant å se på utvelgeskriteriene og hvilke pasienter som har best effekt av AHSCT og lavest risiko for transplantasjonsrelatert død.

Konklusjon

Vår konklusjon er at transplantasjonsrelatert dødelighet ved AHSCT er høy, men risiko for organsvikt og død, uansett årsak, er likevel mindre fra to års oppfølging og utover sammenliknet med standard behandling. AHSCT gir en påviselig redusert hudaffeksjon og bedret lungefunksjon målt ved forsert vitalkapasitet sammenliknet med standard behandling med cyklofosfamidinjeksjoner i to til fem år etter behandlingsstart, men bivirkninger og uønskede hendelser forekommer hyppigere enn ved standard behandling. Vår tillit til denne dokumentasjonen er lav og middels, hovedsakelig på grunn av begrenset antall pasienter i studiene, og at blinding ikke er mulig i denne type studier.

Referanser

1. Hoffmann-Vold AM, Midtvedt O, Molberg O, Garen T, Gran JT. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(9):1600-5.
2. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(4):223-35.
3. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(2):139-53.
4. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15002.
5. Medsger TA. Systemic sclerosis (scleroderma): Clinical aspects. I: Koopman WJ, red. *Arthritis and allied conditions A textbook of rheumatology*. Vol 2. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1997. s. 1433-65.
6. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360(19):1989-2003.
7. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):940-4.
8. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma - new aspects in pathogenesis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26(1):13-24.
9. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1809-15.
10. Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2013;65(9):2412-23.
11. Milanetti F, Bucha J, Testori A, Burt RK. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis. *Curr Stem Cell Res Ther* 2011;6(1):16-28.
12. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2737-47.
13. Masi AT. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23(5):581-90.
14. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):1327-39.

15. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Klearup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4(9):708-19.
16. Tyndall A, Black C, Finke J, Winkler J, Mertlesmann R, Peter HH, et al. Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoietic stem cell transplantation. *Lancet* 1997;349(9047):254.
17. Tyndall A, Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in auto-immune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1997;19(7):643-5.
18. Tyndall A, Gratwohl A. Haemopoietic stem and progenitor cells in the treatment of severe autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1996;55(3):149-51.
19. Farge D, Gluckman E, Tyndall A. Treatment of severe autoimmune diseases by immunoablative chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *European Journal of Internal Medicine* 1999;10(2):88-96.
20. Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3.2 revidert utgave utg. Oslo, Norway: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336(7650):924-6.
22. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med* 2018;378(1):35-47.
23. Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *Jama* 2014;311(24):2490-8.
24. Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Schuerwegh AJ, et al. The astis trial: Autologous stem cell transplantation versus IV pulse cyclophosphamide in poor prognosis systemic sclerosis, first results. *Annals of the Rheumatic Disease* 2013;71.
25. Sullivan KM, Keyes-Elstein L, McSweeney P, Pinckney A, Welch B, Mayes MD, et al. Myeloablative Autologous Transplantation of CD34+ - Selected Hematopoietic Stem Cells (HSCT) Vs Monthly Intravenous Cyclophosphamide (CYC) for Severe Scleroderma with Internal Organ Involvement: Outcomes of a Randomized North American Clinical Trial. *ACR/ARHP Annual Meeting* 2016.
26. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet (London, England)* 2011;378(9790):498-506.
27. Oyama Y, Barr WG, Statkute L, Corbridge T, Gonda EA, Jovanovic B, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplantation* 2007;40(6):549-55.
28. Miniati I, Guiducci S, Conforti ML, Rogai V, Fiori G, Cinelli M, et al. Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68(1):94-8.
29. Farge D, Labopin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL, Van Laar J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010;95(2):284-92.

30. Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, van Laar JM, Farge D, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(9):869-79.
31. Farge D, Passweg J, van Laar JM, Marjanovic Z, Besenthal C, Finke J, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63(8):974-81.
32. Binks M, Passweg JR, Furst D, McSweeney P, Sullivan K, Besenthal C, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001;60(6):577-84.
33. Sullivan K. Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation (SCOT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00114530?sect=X7c0156#outcome1> [lest sept 19 2017].
34. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 utg. 2006.
35. Helsedirektoratet. Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder [Economic evaluation of healthcare interventions - a guide]. I: Health] HTNDo, red. Oslo, Norway 2012.
36. Gunnarsson R. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte ved diffus systemisk sklerose - en mini-metodevurdering. Oslo, Norway: Helse-Sør Øst HF / Oslo universitetssykehus; 2015.
37. Oslo universitetssykehus. Mini-metodevurdering. Høydose cellegiftbehandling med autolog stamcellestøtte ved diffus systemisk sklerose. I: Gunnarsson R, red. Oslo, Norway: OUS; 2015.
38. Lopez-Bastida J, Linertova R, Oliva-Moreno J, Posada-de-la-Paz M, Serrano-Aguilar P. Social economic costs and health-related quality of life in patients with systemic sclerosis in Spain. *Arthritis care & research* 2014;66(3):473-80.
39. Statistisk sentralbyrå. Konsumprisindeksen, desember 2016: BBS [oppdatert 17.01.2017; lest 04.01.2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/kpi?fokus=true>
40. Giske L, Lauvrak V, Stoinska-Schneider A, Frønsdal K, Kvamme MK, Ormstad S, et al. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose. Oslo: 2015. Rapport fra Kunnskapscenteret nr 23 – 2015 ISBN 978-82-8121-992-2 ISSN 1890-1298
41. Gedde-Dahl T. Personlig kommunikasjon med Tobias Gedde-Dahl, overlege og seksjonsleder ved Seksjon for stamcelletransplantasjon, Avdeling for blodsykdommer, Rikshospitalet, Oslo univerisitetetssykehus 2016.
42. Helsedirektoratet. Regelverk Innsatsstyrt finansiering 2017. I: Health] HTNDo, red. Oslo, Norway 2017.
43. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk, Apotekens utslagspris AUP. : SLV [oppdatert 01/2007; lest 01/2017]. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/>
44. Gunnarsson R. Personlig kommunikasjon med Ragnar Gunnarsson fra Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer ved Oslo univerisitetetssykehus 2016.
45. Pike E, Hamidi V, Ringerike T, Wisløff T, Desser A, Harboe I, et al. Effekt of kostnadseffektivitet av ulike dialysemetoder hos pasienter med alvorlig nyresvikt i Norge. Rapport fra Kunnskapscenteret 19-2013. Oslo: Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten; 2013. ISBN 978-82-8121-830-7 ISSN 1890-1298. Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapscenteret.no/publikasjoner/health-technology-assessment-of-the-different-dialysis-modalities-in-norway>

46. Hofmann B. Etikk i vurdering av helsetiltak. Utvikling av en metode for å synliggjøre etiske utfordringer ved vurdering av helsetiltaket. Oslo, Norway: Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten; 2008. nr 26-2008.
47. Hofmann B. Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *International journal of technology assessment in health care* 2005;21(3):312-8.
48. Godard D. The needs of patients with systemic sclerosis--what are the difficulties encountered? *Autoimmun Rev* 2011;10(5):291-4.
49. Little M, Jordens CF, McGrath C, Montgomery K, Lipworth W, Kerridge I. Informed consent and medical ordeal: a qualitative study. *Intern Med J* 2008;38(8):624-8.
50. Rao K, Darrington DL, Schumacher JJ, Devetten M, Vose JM, Loberiza FR, Jr. Disparity in survival outcome after hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies according to area of primary residence. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(12):1508-14.
51. Khanna D, Furst DE, Allanore Y, Bae S, Bodukam V, Clements PJ, et al. Twenty-two points to consider for clinical trials in systemic sclerosis, based on EULAR standards. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(1):144-51.
52. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten. Fra "eksperimentell" via "utprøvende" til "etablert behandling"... 2009.
53. Helse- og omsorgsdepartementet. På ramme alvor. Alvorlighet og prioritering. Oslo, Norway: 2015.
54. Perseghin P, Marchetti M, Pierelli L, Olivieri A, Intronà M, Lombardini L, et al. A policy for the disposal of autologous hematopoietic progenitor cells: report from an Italian consensus panel. *Transfusion* 2014;54(9):2353-60.
55. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ. Cardiac assessment before stem cell transplantation for systemic sclerosis. *JAMA* 2014;312(17):1803.
56. Farge D, Burt RK, Oliveira MC, Mousseaux E, Rovira M, Marjanovic Z, et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant* 2017.
57. Saccardi R, Tyndall A, Coghlan G, Denton C, Edan G, Emdin M, et al. Consensus statement concerning cardiotoxicity occurring during haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of autoimmune diseases, with special reference to systemic sclerosis and multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplantation* 2004;34(10):877-81.
58. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(20):2493-537.
59. Task Force for D, Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of C, European Respiratory S, International Society of H, Lung T, Galie N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34(6):1219-63.
60. Haugan B. Behandling av systemisk sklerose i Norge: To av fem overlevde ikke. *VG* 2016.
61. Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, Labopin M, Lindsay JO, Ricart E, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(23):2524-34.
62. Burt RK, Ruiz MA, Kaiser RL, Jr. Stem Cell Transplantation for Refractory Crohn Disease. *JAMA* 2016;315(23):2620.

63. Host L, Nikpour M, Calderone A, Cannell P, Roddy J. Autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2017.
64. Eyraud A, Scoupe L, Barnetche T, Forcade E, Lazaro E, Duffau P, et al. Efficacy and safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Br J Dermatol* 2018;178(3):650-8.
65. Shouval R, Furie N, Raanani P, Nagler A, Gafter-Gvili A. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Systemic Sclerosis; A Systematic review and Meta-Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018;In Press.

Vedlegg

Vedlegg 1: Ordliste og begrepsforklaringer

Begrep/ forkortelse	Beskrivelse
Ablasjon	Fjerne, ta bort
Antitymocyttglobulin (ATG)	ATG er antistoffer mot humane T-celler produsert i annet species (kanin eller hest). Er særlig effektive til å redusere antall humane T-celler.
Autolog	Fra pasienten selv. For eksempel: autolog stamcellehøsting innebærer at man høster stamceller fra pasienten selv
Fenotype	Utseende /fremtoning
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index (skår range: 0 – 3)
Hematopoietisk	Bloddannende, brukes om stamceller som gir opphav til blodceller
HMAS	«Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte», alternativt begrep til AHSCT
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon a) AHSCT: autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
ITT analyse	Intention to treat: inkluderte personer analyseres i den gruppen de er randomisert til. Ulike metoder benyttes for å utføre analyser av manglede data og frafall – for eksempel som ved «last observation carried forward». I motsetning til ITT analyser kan det gjøres analyser av «completers» eller «per protocol» - de som faktisk fullførte. ITT analyser gir som regel dårligere resultater enn per protocol analyser. Begge type analyser kan være nødvendig
Kaplan-Meier analyse	Statistisk analyse som blant annet kan brukes til å studere overlevelse ved ulike tilstander/ sykdommer

KI	Konfidensintervall; engelsk forkortelse: CI
Kondisjonering	<p>Forbehandling som har til hensikt å tilintetgjøre auto-reaktive T-celler</p> <p>a) Høy intensitet: total benmargutryddelse b) Medium intensitet: BEAM-ATG c) Lav intensitet: Cyclofosfamid</p> <p>Kondisjoneringen slår forbigående ut benmargen og immunsystemet. Benmargshemmingen gir alvorlig leukopeni /neutropeni og trombocytopeni, i noen uker, særlige ved høy og medium intensitets kondisjonering som kan føre til potensielt alvorlige infeksjoner og behov for blodplatetransfusjon(er) og noen ganger langt sykehusopphold.</p>
Kreatinin-clearance	Store medisinsk leksikon: «mål for hvor mye plasma som renses for kreatinin i løpet av en viss tid. Angis i ml/min, og er et mål på nyrefunksjonen og den glomerulære filtrasjon . Kreatinin kommer fra egen muskelmasse og filtreres i <i>glomeruli</i> i nyrene.»
Lungefunksjonsmålinger	
DLCO	Diffusjonskapasitet for karbon monoksid
FVC	Forsert vital kapasitet
TLV	Total lungekapasitet
Lymfoproliferativ sykdom	Et lymfom / kreftform som utvikles ved immunosuppressjon (http://oncolex.no/Leukemi/Bakgrunn/Differensialdiagnoser)
MAC	Myeloablativ kondisjonering: benmargsutryddende kondisjonering
Myelo	Benmarg
mRSS	modified Rodnan Skin Score: måler hudaffeksjon
NMC	Non-myeloablativ kondisjonering: ikke-benmarksutryddende kondisjonering
Oppportunistiske infeksjoner	<p>Infeksjon med mikroorganisme eller virus som vanligvis ikke gir sykdom, men kan gi alvorlig sykdom hos personer med nedsatt immunforsvar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytomegalovirus (CMV) - i gruppen herpesvirus - symptomer som likner på mononukleose. Hos immunsupprimerte kan gi benmargspåvirkning, hepatitt og en sjelden gang pneumoni. • Epstein-Barr virus (EBV)- Tilhører herpesgruppen. Forårsaker halsesyke; mononukleose eller såkalt «kysseyske». Hos immunsupprimerte: kan en

	<p>sjelden gang gi lymfoproliferativ sykdom (en kreftform)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herpes virus (HV)-Virus som forårsaker munnsår (Herpes virus 1) og genital herpes (Herpes virus 1 og 2). • Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) - Er en demyeliniserende sykdom i hjernen forårsaket av JC virus (JCV). • Varicella zoster virus (VZV)- Forårsaker varicella (vannkopper) og herpes zoster (helvetesild). • Fungal Pneumocystis jiroveci – lungebetennelse forårsaket av en sopp
RHF	Regionale helseforetak
SF-36	Helserelatert livskvalitet – spørreskjema (skår range: 0 - 100) Short Form 36 Health Survey (SF-36)
SR	Systematic review, på norsk: systematisk oversikt
Strålebehandling / total body irradiation	Høyenergetisk røntgenstråling: gis ved kondisjonering av høy intensitet ved AHSCT for systemisk sklerose. På engelsk: total body irradiation (TBI).
RCT	Randomized controlled trial, på norsk: randomisert kontrollert forsøk (studie).
Transplantasjonsrelatert dødelighet	I ASTIS- og SCOT-studien ble dødsårsak og organaffeksjon vurdert av uavhengige komiteer. Komiteene var ikke blindet for behandlingen. I EBMT-registerstudien ble transplantasjonsrelatert død definert som dødsfall i løpet av de første 100 dagene etter behandling.
Trombocytopeni	For lavt antall av blodplater, øker risikoen for blødninger

Vedlegg 2: Søkestrategi

Søk effekt og sikkerhet

Søkedato 2 februar 2016

Pågående prosjekter:

EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database

Søk 1: C17 Skin and Connective Tissue Diseases (MeSH)

28 treff

Søk 2:

scleroderm* "systemic sclerosis" "progressive sclerosis" "diffuse sclerosis" (kombinert med OR)

26 treff

Søk 3:

hematopoietic haematopoietic stem "bone marrow" autologous HSCT ASCT AHSCT SCT
(kombinert med OR)
22 treff

PROSPERO

All fields: scleroderm* ; systemic scleros* (kombinert med OR)
13 treff

ICTRP Search Portal

Recruitment status: ALL

Condition: scleroderm* OR systemic sclerosis OR progressive sclerosis OR diffuse sclerosis

AND

Intervention: hematopoietic OR haematopoietic OR stem cell* OR bone marrow OR autologous OR HSCT OR ASCT OR AHSCT OR SCT

14 trials

Publisert forskning:

Database	Antall treff	Antall treff etter dobbeltkontroll
CINAHL	2 (non-MEDLINE)	2
Cochrane Library	21	21
CRD	1	1
Epistemonikos	10	7
OVID (MEDLINE + Embase)	444	430
PubMed ahead of print	30	30
Web of Science	23	8
Totalt	531	499

CINAHL

S1	MH "Scleroderma, Systemic+" OR TI (((systemic or diffuse or progressive or generali*ed or sudden onset or limited) next (sclerosis or scleroses or scleroderm*)) or CREST syndrome or CRST syndrome or "SSc") OR AB (((systemic or diffuse or progressive or generali*ed or sudden onset or limited) next (sclerosis or scleroses or scleroderm*)) or CREST syndrome or CRST syndrome or "SSc")	1893
S2	(MH "Hematopoietic Stem Cell Transplantation") OR (MH "Bone Marrow Transplantation") OR (MH "Bone Marrow Transplantation, Autologous") OR (MH "Hematopoietic Stem Cells") OR TI (((stem cell* OR h#ematopoi-etic cell* OR bone marrow) N3 stem cell N3 (transplant* or therap*)) OR HSCT or ASCT or AHSCT or SCT or HCT or BMT) OR AB (((stem cell* OR h#ematopoi-etic cell* OR bone marrow) N3 stem cell N3 (transplant* or therap*)) OR HSCT or ASCT or AHSCT or SCT or HCT or BMT)	5392
S3	S1 AND S2 Exclude MEDLINE records	2

Cochrane Library: CDSR, DARE, HTA database, CENTRAL, NHS EED

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	319
#2	(((systemic or diffuse or progressive or generali*ed or sudden-onset or limited) next (sclerosis or scleroses or scleroderm*)) or CREST-syn-drome* or CRST-syndrome* or "SSc")	734
#3	#1 or #2	785
#4	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] this term only	1102
#5	((stem-cell* or bone-marrow or h*ematopoietic* or autologous) near (transplant* or therap*))	8694
#6	(HSCT or SCT or HCT or BMT or ASCT or AHSCT)	3280
#7	#4 or #5 or #6	9996
#8	#3 and #7	21

CRD: DARE, HTA database, NHS EED

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR Scleroderma, Systemic EXPLODE ALL TREES	25
2	(((systemic or diffuse or progressive or generali*ed or sudden onset or limited) next (sclerosis or scleroses or scleroderm*)) or CREST syn-drome* or CRST syndrome* or "SSc")	36
3	MeSH DESCRIPTOR hematopoietic stem cell transplantation	201
4	(((stem cell* or h*ematopoietic cell* or bone marrow or autologous) near (transplant* or therap*)) OR (HSCT or SCT or HCT or BMT or ASCT or AHSCT))	727
5	#1 OR #2	41
6	#3 OR #4	727
7	#5 OR #6	1

Epistemonikos

(((scleroderm* OR "systemic sclerosis" OR "progressive sclerosis" OR "diffuse sclero-sis" OR "generalized sclerosis" OR "generalised sclerosis" OR "limited sclerosis" OR "sudden onset sclerosis" OR "crest syndrome" OR "crst syndrome" OR "SSc") AND ("stem cell" OR "stem cells" OR "hematopoietic" OR "haematopoietic" OR "bone mar-row" OR autologous OR HSCT OR SCT OR HCT OR BMT OR ASCT OR AHSCT)))

OVID databaser

Embase 1974 to 2016 February 01,

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

#	Searches	Results
1	exp scleroderma, systemic/ or exp systemic sclerosis/	40414
2	((systemic or diffuse or progressive or general*ed or sudden onset or limited) adj (sclerosis or scleroses or scleroderm*)) or CREST syndrome or CRST syndrome or "SSc").tw.	40549
3	(systemic sclerosis or progresssive sclerosis or diffuse sclerosis or general*ed sclerosis or limited sclerosis or sudden onset sclerosis).kw,kf.	4441
4	or/1-3	54065
5	hematopoietic stem cell transplantation/ or autologous hematopoietic stem cell transplantation/ or autologous stem cell transplantation/ or autologous bone marrow transplantation/	77453
6	((h*ematopoietic or bone marrow or autologous) adj4 stem cell* adj4 (transplant* or therap*)).tw.	65625
7	(ASCT or AHSCT or HSCT or SCT or HCT or BMT).tw,kw,kf.	95139
8	(autologous stem cell or autologous bone marrow or autologous hematopoietic stem cell* or autologous haematopoietic stem cell*).kw,kf.	1978
9	or/5-8	166173
10	4 and 9	917
11	exp animals/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/	42296907
12	human/ or normal human/ or human cell/	32352720
13	11 and 12	32305959
14	11 not 13	9990948
15	10 not 14 [- dyrestudier]	897
16	(editorial or conference or note or letter).pt.	6213433
17	15 not 16 [- editorials etc]	635

18	remove duplicates from 17	444
----	---------------------------	-----

PubMed (søk etter nyere studier som ikke er inkludert i Ovid MEDLINE)

("scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR scleroderm* or systemic-scleros* or progressive-scleros* OR diffuse-scleros* OR generali*ed-scleros* OR limited-scleros* OR sudden-onset-scleros* OR CREST-syndrome or CRST-syndrome or "SSc") AND (stem-cell* OR bone-marrow OR hematopoietic OR haematopoietic OR autologous OR HSCT OR ASCT OR AHST OR SCT OR HCT OR BMT) AND pubstatusaheadofprint

Web of Science Core Collection

#1	TS=(scleroderm* or systemic-scleros* or progressive-scleros* OR diffuse-scleros* OR generali*ed-scleros* OR limited-scleros* OR sudden-onset-scleros* OR CREST-syndrome or CRST-syndrome or "SSc")	58909
#2	TS=((h*ematopoietic or bone-marrow or autologous) NEAR4 stem-cell* NEAR4 (transplant* or therap*)) OR ASCT OR AHST)	3165
#3	#1 and #2	35

Søk etter litteratur om etikk

Søkedato: 20. mai 2016

Database	Søkestrategi	Treff
Ethicsweb	«autologous hematopoietic stem cell transplantation» OR "autologous stem cell transplantation" OR autoHSCT OR "auto HSCT"	15
EthxWeb: Literature in Bioethics	«autologous hematopoietic stem cell transplantation» OR "autologous stem cell transplantation" OR autoHSCT OR "auto HSCT" OR AHST	2
BELIT	«autologous hematopoietic stem cell transplantation» OR "autologous stem cell transplantation" OR autoHSCT OR "auto HSCT" OR AHST	2
PubMed Subject: BioEthics.	«autologous hematopoietic stem cell transplantation» OR "autologous stem cell transplantation" OR autoHSCT OR "auto HSCT" OR AHST	21

Vedlegg 3: Ekskluderte studier

Ekskluderte studier

	Fulltekst	Inn /ut eksklusjonsgrunn
--	-----------	--------------------------

1	ACTRN12611000826943. Long term follow up of patients with severe Systemic Sclerosis (SSc) and Rheumatoid Arthritis (RA) who have undergone Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). 2011.	Finner ikke
2	Bohgaki T, Atsumi T, Bohgaki M, Furusaki A, Kondo M, Sato-Matsumura KC, et al. Immunological re-constitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: relationship between clinical benefits and intensity of immunosuppression. J Rheumatol 2009;36(6):1240-1248.	Ikke relevant forskningsspørsmål
3	Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Autoimmunity Reviews 2008;7(3):198-203.	N=1 AD etter HSCT
4	Bruera S, Siddhanamatha Harish R, Molony Donald A, Mayes Maureen D, Lopez-Olivo Maria A. Stem cell transplantation for systemic sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 (9):CD011819.	Pågående
5	Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, Moraes DA, Simoes B, Gheorghide M, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. Lancet 2013;381(9872):1116-1124.	Pasientserie, retrospektiv
6	Cipriani P, Ruscitti P, Giacomelli R. Stem cell therapies for systemic sclerosis. Br J Haematol 2015;168(3):328-337.	Review, fått inn alle omtalte studier i vårt søk
7	Daikeler T, Labopin M, Di Gioia M, Abinun M, Alexander T, Miniati I, et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: A retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. Blood 2011;118(6):1693-1698.	AD etter HSCT Ikke oppgitt data for SS
8	Daikeler T, Kump E, Stern M, Hugel T, Hij A, Hauserman P, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation reverses skin fibrosis but does not change skin vessel density in patients with systemic sclerosis. Pathol Biol (Paris) 2015;63(4-5):164-168.	Pasientserie. Selekterte pas, kun rodnan Del av ASTIS men uten kontroll
9	Deligny C, Clave E, Sibon D, Daikeler T, Keshmandt H, Carmagnat M, et al. New onset of myasthenia gravis after treatment of systemic sclerosis by autologous hematopoietic stem cell transplantation: sustained autoimmunity or inadequate reset of tolerance? Hum Immunol 2010;71(4):363-365.	N=1
10	Farge D, Gluckman E, Tyndall A. Treatment of severe autoimmune diseases by immunoablative chemotherapy and autologous bone marrow	Review – ingen effektstudie

	transplantation. Eur J Intern Med 1999;10(2):88-96	
11	Farge D, Marolleau JP, Zohar S, Marjanovic Z, Cabane J, Mounier N, et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study. Br J Haematol 2002;119(3):726-739.	Pasientserie
12	Farge D, Henegar C, Carmagnat M, Daneshpouy M, Marjanovic Z, Rabian C, et al. Analysis of immune reconstitution after autologous bone marrow transplantation in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2005;52(5):1555-1563	Ingen effektstudie
13	Farge D, Nash R, Laar JM. Autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis. Autoimmunity 2008;41(8):616-624.	Review ikke effektstudie
14	Foeldvari I. Update on Juvenile Systemic Sclerosis. Curr Rheumatol Rep 2015;17(3)	Review - barn
15	Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari F, Derakhshandeh R, Jalali A, Jahani M. Twenty years of experience on stem cell transplantation in iran. Iranian Red Crescent Medical Journal 2013;15(2):93-100	Ikke oppgitt resultater for SS
16	Giorgetti F, Minnucci ML, Santori P, Ercoli L, Rossi M, Del Papa M, et al. [Autologous peripheral stem cell transplantation in a patient with diffuse systemic sclerosis: our experience]. Reumatismo 2004;56(1):51-56	N=1
17	Henes JC, Schmalzing M, Vogel W, Riemekasten G, Fend F, Kanz L, et al. Optimization of autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis -- a single-center longterm experience in 26 patients with severe organ manifestations. J Rheumatol 2012;39(2):269-275	Pasientserie
18	Henes JC, Horger M, Amberger C, Schmalzing M, Fierlbeck G, Kanz L, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium for progressive systemic sclerosis - A prospective open-label study with CT histography for monitoring of pulmonary fibrosis. Clin Rheumatol 2013;32(5):673-678	Ikke HSCT
19	Henes JC, Koetter I, Horger M, Schmalzing M, Mueller K, Eick C, et al. Autologous stem cell transplantation with thiotepa-based conditioning in patients with systemic sclerosis and cardiac manifestations. Rheumatology 2014;53(5):919-922	N=6
20	Hosing C, Nash R, McSweeney P, Mineishi S, Seibold J, Griffith LM, et al. Acute kidney injury in patients with systemic sclerosis participating in hematopoietic cell transplantation trials in the United States. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17(5):674-681	Review – omtalte pas inkludert i våre studier
21	Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Schuerwegh AJ, et al. The astis trial: Autologous	ASTIS abstract

	stem cell transplantation versus IV pulse cyclophosphamide in poor prognosis systemic sclerosis, first results. Annals of the Rheumatic Disease 2013;71	første resultater – men som abstract
22	Launay D, Marjanovic Z, de Bazelaire C, Florea L, Zohar S, Keshmand H, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant in systemic sclerosis: quantitative high resolution computed tomography of the chest scoring. J Rheumatol 2009;36(7):1460-1463	N=9 Inkludert i Farge 2002 fransk studie
23	Leng XM, Zhao Y, Zhou DB, Situ H, Li TS, Shen T, et al. A pilot trial for severe, refractory systemic autoimmune disease with stem cell transplantation. Chin Med Sci J 2005;20(3):159-165	N=1 Døde dag 5
24	Locatelli F, Perotti C, Torretta L, Maccario R, Montagna D, Ravelli A, et al. Mobilization and selection of peripheral blood hematopoietic progenitors in children with systemic sclerosis. Haematologica 1999;84(9):839-843	Ikke effektstudie, + barn
25	Loh Y, Oyama Y, Statkute L, Quigley K, Yaung K, Gonda E, et al. Development of a secondary autoimmune disorder after hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: role of conditioning regimen used. Blood 2007;109(6):2643-2548	N=1 Samme som Bohgaki 2008 AD etter HSCT
26	Martini A, Maccario R, Ravelli A, Montagna D, De Benedetti F, Bonetti F, et al. Marked and sustained improvement two years after autologous stem cell transplantation in a girl with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1999;42(4):807-811	N=1 barn
27	McSweeney PA, Nash RA, Sullivan KM, Storek J, Crofford LJ, Dansey R, et al. High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis: initial outcomes. Blood 2002;100(5):1602-1610	Samme som Nash 2007 pasientserie
28	Miniati I, Saccardi R, Pagliai F, Guiducci S, Bosi A, Guidi S, et al. [The treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis with autologous hemopoietic stem cells transplantation (HSCT): our experience on 2 cases]. Reumatismo 2005;57(4):277-282	Språk, italiensk N=2
29	Naraghi K, van Laar JM. Update on stem cell transplantation for systemic sclerosis: recent trial results. Curr Rheumatol Rep 2013;15(5):326	Review, alle studier er med
30	Nash RA, Dansey R, Storek J, Georges GE, Bowen JD, Holmberg LA, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder after high-dose immunosuppressive therapy and autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases. Biol Blood Marrow Transplant 2003;9(9):583-591	30 SS + 26 MS Kun dødsfall n=1 Samme som McSweeney og Nash 2007
31	Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, Abidi M, Chen CS, Godwin JD, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis:	Samme som McSweeney og Nash 2003 Pasientserie

	long-term follow-up of the US multicenter pilot study. Blood 2007;110(4):1388-1396	
32	Oyama Y, Barr WG, Statkute L, Corbridge T, Gonda EA, Jovanovic B, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. Bone Marrow Transplant 2007;40(6):549-555	N=10
33	Pasquini MC, Voltarelli J, Atkins HL, Hamerschlak N, Zhong X, Ahn KW, et al. Transplantation for autoimmune diseases in north and South America: a report of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(10):1471-1478	Rapporterer ikke res for SS men for hele AD populasjonene
34	Rosen O, Massenkeil G, Hiepe F, Pest S, Hauptmann S, Radtke H, et al. Cardiac death after autologous stem cell transplantation (ASCT) for treatment of systemic sclerosis (SSc): no evidence for cyclophosphamide-induced cardiomyopathy. Bone Marrow Transplant 2001;27(6):657-658	N=1
35	Schmalzing M, Amann K, Tony HP. ANCA-positive vasculitis as a secondary autoimmune disease after autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis: a case report. Clin Exp Rheumatol 2014;32(6 Suppl 86):S-222-224	N=1
36	Shiratsuchi M, Motomura S, Abe Y, Shiokawa S, Nishimura J. Long-term follow-up after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2008;27(9):1207-1209	Allogen case=1
37	Snarski E, Snowden JA, Oliveira MC, Simoes B, Badoglio M, Carlson K, et al. Onset and outcome of pregnancy after autologous haematopoietic SCT (AHSCT) for autoimmune diseases: a retrospective study of the EBMT autoimmune diseases working party (ADWP). Bone Marrow Transplant 2015;50(2):216-220	Ikke riktig utfallsmål EBMT
38	Sullivan KM, Muraro P, Tyndall A. Hematopoietic cell transplantation for autoimmune disease: updates from Europe and the United States. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16(1 Suppl):S48-56.	Ooppsummering ikke effektstudie
39	Szodoray P, Kiss E. Progressive Systemic Sclerosis- from the molecular background to innovative therapies. Front Biosci 2010;2:521-525	N=4 Kun død oppgitt, n=1
40	Toledano C, Henegar C, Ilie D, Launay D, Tiev K, Marie I, et al. [Cardiopulmonary function before and after cyclophosphamide treatment in severe systemic sclerosis: comparison of monthly intravenous bolus and autologous haematopoietic stem cell transplantation]. Rev Med Interne 2005;26(6):444-452	Språk – fransk pasientseri
41	Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Mitoma H, Niino H, Arinobu Y, et al. Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/pro-	Pasientserie Ikke kliniske personrelaterede utfallsmål

	genitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells. Rheumatology 2011;50(5):944-952.	
42	Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, et al. A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. Ann Rheum Dis 2006;65(4):508-514	Samme som over men n<10 i denne
43	Tyndall A. Successes and failures of stem cell transplantation in autoimmune diseases. Hematology 2011;2011:280-284	Review
44	Tyndall A, Furst DE. Adult stem cell treatment of scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2007;19(6):604-610	Ikke effektstudie
45	Tyndall A, Gratwohl A. Immune ablation and stem-cell therapy in autoimmune disease. Clinical experience. Arthritis Res 2000;2(4):276-280	Review Guidelines for pas seleksjon til HSCT
46	Tyndall A, Matucci-Cerinic M. Haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of systemic sclerosis and other autoimmune disorders. Expert Opin Biol Ther 2003;3(7):1041-1049	Review
47	Tyndall A, Saccardi R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions. Clin Exp Immunol 2005;141(1):1-9	Review
48	Tyndall AJ, Joly F, Carbonne B, Deligny CN, Farge DC. Pregnancy and childbirth after treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis requiring parenteral nutrition. Ethical issues. Clin Exp Rheumatol 2008;26(6):1122-1124	N=
49	Varoczy L, Kovacs I, Barath S, Gyimesi E, Illes A, Zehner M, et al. Changes in the number of CD8⁺ T lymphocytes in the peripheral blood of patients with various autoimmune diseases after autologous hematopoietic stem cell transplantations and their relations to the survival times. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2013;61(5):421-426	N=3
50	Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, Zohar S, Schattenberg AV, Fibbe WE, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis.[Erratum appears in Ann Rheum Dis. 2008 Feb;67(2):280]. Ann Rheum Dis 2008;67(1):98-104	Erratum
51	Vonk MC, Marjanovic Z, Van Den Hoogen FHJ, Zohar S, Schattenberg AVMB, Fibbe WE, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe sys-	Pasientserie

	temic sclerosis (Annals of the Rheumatic Diseases (2008) 67, (98-104)). Ann Rheum Dis 2008;67(2):280	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Pågående studier

[Tekst]

	Fulltekst	Inn /ut eksklusjonsgrunn
	Bruera S, Siddhanamatha Harish R, Molony Donald A, Mayes Maureen D, Lopez-Olivo Maria A. Stem cell transplantation for systemic sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 (9):CD011819.	Pågående
	NCT00010335. Pilot Study of Total Body Irradiation in Combination With Cyclophosphamide, Anti-thymocyte Globulin, and Autologous CD34-Selected Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Children With Refractory Autoimmune Disorders. 2001.	pågående
	NCT00040651. Safety and Value of Self Bone Marrow Transplants Following Chemotherapy in Scleroderma Patients. 2002	Pågående ?
	NCT00114530. Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation (SCOT). 2005. Record no: 543 Abstract: Not recruiting	Pågående SCOT
	NCT00278525. Cyclophosphamide and rATG With Hematopoietic Stem Cell Support in Systemic Scleroderma. 2006	ASSIST - avsluttet
	NCT01413100. Scleroderma Treatment With Autologous Transplant (STAT) Study. 2011. Record no: 535 Abstract: Recruiting	Pågående STAT 2011
	NCT01445821. Autologous Stem Cell Systemic Sclerosis Immune Suppression Trial. 2011. Record no: 533 Abstract: Recruiting	Pågående?
	NCT01895244 Tysk	Ekskludert språk
	NTR338. Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma ('ASTIS') Trial. 2005. Record no: 542 Abstract: Recruiting	Avsluttet ASTIS – protokoll?

Vedlegg 4: Kjennetegn ved inkluderte studier

Study	Burt 2011, ASSIST
-------	-------------------

2011: Autologous non-myeloblastic haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomized phase 2 trial		
Study description	<i>First Author</i>	Burt RK
	<i>Year of publication</i>	2011
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	Patients of Northwestern Memorial Hospital (Chicago, IL, USA)
	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To assess safety and efficacy of autologous non-myeloablative HSCT in a phase 2 trial compared with the standard of care, cyclophosphamide
	<i>Study design</i>	Randomized controlled trial, open label, phase 2 trial
	<i>Inclusion period</i>	Jan 18 2006 – Nov 10 2009
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Mean 2.6 yrs
Intervention	<i>Specify procedures (shortt)</i>	Intervention: Haemopoietic stem-cell transplantation (HSCT), Conditioning: intravenous cyclophosphamide and rabbit anti-thymocyte globulin Control: intravenous cyclophosphamide (CYCLOPH) once per month for 6 months Patients in control group with disease progression (>25% increase in mRSS or decrease of >10% in forced lung capacity) despite treatment with cyclophosphamide could switch to HSCT 12 months after enrolment.
	<i>N total</i>	19
	<i>N control</i>	CYCLOPH: 9
	<i>N intervention</i>	HSTC: 10
	<i>N lost to follow-up</i>	0
Population characteristics	<i>Age Mean (range)</i>	CYCLOPH: 44 (26-54) HSTC: 45 (32-58)
	<i>Sex, male sex no.(%)</i>	CYCLOPH: 8 (89) HSTC: 9 (90)
	<i>Abnormal electrocardiogram</i>	CYCLOPH: 2 HSTC: 8
	<i>Previous renal crisis</i>	CYCLOPH: 0 HSTC: 0
	<i>mRSS score</i>	CYCLOPH: 19 (4-45) HSTC: 28 (6-48)
	<i>Forced vital capacity % pred</i>	CYCLOPH: 67% (43-84) HSTC: 62 % (53-70)
	<i>DLCO, % pred</i>	CYCLOPH: 75% (29-111) HSTC: 58% (29-82)
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Age < 60 years

		Diffuse systemic sclerosis (defined as cutaneous involvement proximal to the elbow or knee with an mRSS > 14), and internal organ involvement: at least one of the following features: DLCO < 80% or decline in forced vital capacity by 10% or more in the previous 12 months; or pulmonary fibrosis or abnormal electrocardiogram (ECG); or gastrointestinal involvement. Patients with restricted skin involvement (mRSS <14) were eligible only if they had coexistent pulmonary involvement
	<i>Criteria for exclusion</i>	Having received > 6 previous intravenous injections of cyclophosphamide, a total lung capacity < 45% of predicted volume, a left VEF < 40%, symptomatic cardiac disease, duration of systemic sclerosis > 4 years and among others: renal insufficiency (creatinine > 177 µmol/L) pregnancy, tricuspid annular plane systolic excursion < 1.8 cm, pulmonary artery systolic pressure > 40 mm Hg, or mean pulmonary artery pressure > 25 mm Hg.
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	Fisher's exact test for categorical variables. two-tailed unpaired <i>t</i> test. , paired <i>t</i> test. Registered: ClinicalTrials.gov; number: NCT00278525
	<i>Power calculation description</i>	Yes Included interim analyses with stopping rules for significant differences in disease progression at around 25%, 50%, and 75% of patients enrolled.
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	1) Improvement at 12 months: Decrease in mRSS (>25% for those with initial mRSS > 14) 2) Increase in forced vital capacity > 10%.
	<i>Secondary endpoints of study</i>	Not mentioned specifically
	<i>Drop-out analysis</i>	Not reported
Comments	Alle de ti pasienter i HSCT gruppen nådde studieendepunktet (25 % reduksjon på mRSS eller mer enn 10 % økning i FVC) ved 12 måneders oppfølging, og studien ble derfor stoppet. Oppfølging 24 måneder	

Study	Sullivan, K.M. SCOT (Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation) 2016: Myeloablative Autologous Stem Cell Transplant vs Cyclophosphamide for Severe Scleroderma with Internal Organ Involvement: Outcomes of a Randomized North American Clinical Trial	
Study description	<i>First Author</i>	Sullivan, K.M.
	<i>Year of publication</i>	2016
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	
	<i>Country</i>	
	<i>Aim (as described in the article)</i>	"Our hypothesis is that myeloablative HSCT will lead to improved outcome at 54 months compared to 12 monthly pulses of IV cyclophosphamide (CYC)
	<i>Study design</i>	Randomized controlled study
	<i>Inclusion period</i>	

	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	
Intervention	<i>Specify procedures (shortt)</i>	Myeloablative Autologous Stem Cell Transplant vs Cyclophosphamide
	<i>N total</i>	
	<i>N control</i>	CYCLOPH: 39
	<i>N intervention</i>	HSTC: 36
	<i>N lost to follow-up</i>	
Population characteristics	<i>Age Mean (SD)</i>	CYCLOPH: 47 (10) HSTC: 45 (11)
	<i>Sex, women no.(%)</i>	CYCLOPH: 29 (74%) HSTC: 19 (53)
	<i>mRSS score</i>	CYCLOPH: 31 (11) HSTC: 29 (11)
	<i>FVC, % pred</i>	CYCLOPH: 74 (17) HSTC: 75 (15)
	<i>DLCO, % pred (mean,SD)</i>	CYCLOPH: 53 (8) HSTC: 54 (8)
	<i>Lung involvement (n)</i>	CYCLOPH: 37 (97%) HSTC: 36 (100%)
	<i>SF-36 physical</i>	CYCLOPH: 29 (9) HSTC: 30 (9)
	<i>SF-36 mental</i>	CYCLOPH: 45 (11) HSTC: 45 (10)
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Age 18-70 Diffuse SSC with poor prognosis Extensive skin involvement Disease Duration < 5 years Early internal organ involvement with either a)Pulmonary disease (DLCO or FVC < 70%) b)Prior scleroderma renal crisis
	<i>Criteria for exclusion</i>	
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	yes
	<i>Power calculation description</i>	
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	The GRCS Primary Endpoint at 54 months in the intention to treat population 1. Mortality 2. Event-free survival (EFS, survival without organ failure*) 3. Lung function (FVC>10% from baseline) 4. SHAQ** (>0.4 point change from baseline) 5. mRSS (>25%change from baseline) *EFS: death or respiratory failure (
	<i>Secondary endpoints of study</i>	1. GRCS at month 48 2. EFS at months 48 and 54 3. Mortality (all causes) at months 48 and 54

	<i>Drop-out analysis</i>	Not reported
Comments	Published as an abstract	

Study	van Laar 2014, ASTIS 2014: Autologous hematopoietic stem-cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide I diffuse cutaneous systemic sclerosis. A randomized clinical trial	
Study description	<i>First Author</i>	Van Laar JM
	<i>Year of publication</i>	2014
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	The study centres had access to a European Group for blood and Marrow Transplantation-registered transplant facility
	<i>Country</i>	Multicenter trial conducted in 10 countries at 29 centres controlled trial, open label, phase 3 trial
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare efficacy and safety of hematopoietic stem-cell transplantation (HCST) vs 12 successive monthly intravenous pulses of cyclophosphamide
	<i>Study design</i>	Randomized (1:1), open-label, parallel-group, clinical trial.
	<i>Inclusion period</i>	March 2001 to October 2009
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Mean 5.8 yrs
Intervention		
	<i>Specify procedures (shortt)</i>	Intervention: Cyclophosphamide used to mobilize peripheral blood hematopoietic stem cells + filgrastim). The cells harvested by leukapheresis, and enriched for CD34+ cells. Conditioning : intravenous cyclophosphamide and rabbit antithymocyte globulin followed by reinfusion of peripheral blood autologous CD34+ stem cells ($\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$). Control: 12 monthly pulses of intravenous cyclophosphamide (CYCLOPH) (750 mg/m ²).
	<i>N total</i>	156
	<i>N control</i>	CYCLOPH: 77
	<i>N intervention</i>	HSTC: 79
	<i>N lost to follow-up</i>	0
Population characteristics	<i>Age Mean (SD)</i>	CYCLOPH: 43.3 (11.5) HSTC: 44.2 (11.1)
	<i>Sex, women no.(%)</i>	CYCLOPH: 49 (63.6) HSTC: 43 (54.4)
	<i>mRSS score</i>	CYCLOPH:25.8 (7.9) HSTC: 24.8 (8.1)
	<i>Creatinine clearnace, mean ml/min (SD)</i>	CYCLOPH: 76.5 (26.0) HSTC: 76.8 (26.1)
	<i>Abnormal electrocardiogram</i>	CYCLOPH: 14 (18.9) [n=74] HSTC: 10 (13.2) [n=76]

	<i>Forced vital capacity % pred</i>	CYCLOPH: 81.1 (17.6) HSTC: 81.7 (19.3)
	<i>DLCO, % pred</i>	CYCLOPH: 57.7 (14.0) [n=76] HSTC: 59.3 (14.3) [n=79]
	<i>Body weight, mean (SD), kg</i>	CYCLOPH: 65.6 (12.9) HSTC: 71.5 (15.2)
	<i>HAQ-DI, mean (SD)</i>	CYCLOPH: 1.44 (0.84) [n=73] HSTC: 1.25 (0.74) [n=68]
	<i>SF-36, mean (SD)</i>	Physical: CYCLOPH: 32.2 (9.6) [n=66] HSTC: 32.2 (10.4) [n=59] Mental: CYCLOPH: 42.6 (12.0) [n=66] HSTC: 41.2 (10.7) [n=59]
	<i>EQ-5D, mean (SD)</i>	Index-based utility score: CYCLOPH: 0.47 (0.32) [n=73] HSTC: 0.46 (0.32) [n=65] VAS score: CYCLOPH: 50.7 (21.1) [n=73] HSTC: 53.4 (22.1) [n=65]
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Age between 18 and 65 years, diffuse cutaneous sclerosis according to American Rheumatism Association criteria, maximum disease duration 4 years, minimum modified Rodnan skin score (mRSS) of 15 (range, 0-51), and involvement of heart, lungs, or kidneys. Prior treatment with cyclophosphamide was allowed up to a cumulative dose of 5g intravenously or up to 2mg/kg body weight orally for 3 months. 2004 protocol amendment inclusion of patients with disease duration ≤ 2 years and no major organ dysfunction
	<i>Criteria for exclusion</i>	Major organ involvement including severe pulmonary arterial hypertension (PAH) (mean pulmonary artery pressure > 50 mm Hg) or serious comorbidities
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	Yes. Nearest observation in time were used for patients who survived the first two years or the poorest possible values when data were missing because of death. Kaplan-Meier survival curves based on time to first event with log-rank test and a Cox regression model of crude analyses. Because the survival curves crossed, the treatment x time interaction was modelled. Per protocol sensitivity analyses of secondary outcomes The independent data and safety monitoring committee determined whether an event was treatment-related or attributable to disease progression.
	<i>Power calculation description</i>	yes
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	1) Event-free survival from randomization to death due to any cause or the development of persistent major organ failure (heart, lung, kidney) as defined.
	<i>Secondary endpoints of study</i>	1) Treatment-related mortality 2) Toxicity 3) Changes in mRSS (minimally important difference, 3.2-5.3) 4) Organ function (heart, lung, kidney)

		5) HAQ-DI (minimally important difference, 0.10-0.14) 6) Body weight, SF-36 score 7) EQ-5D score within 24 months following randomization 8) The need for immunosuppressive therapy between 12 and 24 months.
	<i>Drop-out analysis</i>	Not reported
Comments	Known as the ASTIS trial	

Study	Miniati 2009 2009: Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis	
Study description	<i>First Author</i>	Miniati I
	<i>Year of publication</i>	2009
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	Department of biomedicine, Section of rheumatology, DE-NOthe Centeer, AOUC, Florence
	<i>Country</i>	Italy
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To investigate the effect of HSCT on microvascular modifications assessed by NVC in patients with dcSSc refractory to conventional treatments
	<i>Study design</i>	Observational, controlled study
	<i>Inclusion period</i>	Not reported
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	CYCLOPH: Not reported HSTC: Not reported
Intervention	<i>Specify procedures (short)</i>	Intervention: Intravenous cyclophosphamide followed by recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rHu G-CSF). HSCs collected by leukapheresis: CD34 ⁺ cells were selected Conditioning regimen: intravenous cyclophosphamide for the first patient and only CYCLOPH for the other three patients. Intravenous rabbit anti-thymocyte globulin (ATG) toall. Stopped only in one patient because of capillary leak syndrome. Cryopreserved CD34 ⁺ cells were thawed and infused for transplantation. Control: Monthly pulses of 1.0 g/m ² intravenous cyclophosphamide (CYCLOPH) once per month for 6 months. After 6 months, CYCLOPH was administered orally to all patients for 6 months.
	<i>N total</i>	16
	<i>N control</i>	CYCLOPH: 6
	<i>N intervention</i>	HSTC: 10
	<i>N lost to follow-up</i>	0
	Population characteristics	<i>Age Mean (Range)</i>

	<i>Sex, male sex no.(%)</i>	CYCLOPH: 8 (89) HSTC: 9 (90)
	<i>NVC</i>	CYCLOPH: Late pattern; indicating rapid progression of microvascular involvement HSTC: Late pattern
	<i>mRSS score</i>	
	<i>Creatinine clearnece</i>	CYCLOPH: Normal, no proteinuria HSTC: Normal, no proteinuria
	<i>Left ventricular ejection fraction</i>	CYCLOPH: Normal HSTC: Normal
	<i>Forced vital capacity % pred</i>	CYCLOPH: 67% (43-84) HSTC: 62 % (53-70)
	<i>DLCO, % pred</i>	CYCLOPH: 75% (29-111) HSTC: Reduced in all patients: mean 48% of predicted
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Patients with systemic sclerosis
	<i>Criteria for exclusion</i>	Not mentioned
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	NA Student t tests for for unpaired data
	<i>Power calculation description</i>	Not reported
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	<i>Definitions:</i> NVC: Change in nail fold videocapillaroscopy (NVC) NVC is a diagnostic instrument and provides a useful follow-up parameter to evaluate severity, activity and the stage of SSc microvascular damage. NVC results: Early: few enlarged capillaries Active: frequent enlarged capillaries Late: irregular enlargement of capillaries, severe loss of capillaries Measurements taken before and at 3 months from the beginning and the every 6 months assessor/ operator blinded – the same for all – the evaluators / assessors – 3 prsons blinded mRRS score: change HSTC: Change: p=0.02 at 12 months, p=0.00 after 24 months CYCLOPH: Change: p=0.367 CYCLOPH vs HSCT: p=0.007 at 1 year, p=0.001 at 2 years
	<i>Secondary endpoints of study</i>	Not specified
	<i>Drop-out analysis</i>	Not reported
Comments	Is a controlled trial and not randomized	

Study	European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation - EBMT Farge 2010 a) 2010: Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases b) Gratwohl, 2005: Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases c) Farge 2004: Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry d) Binks, 2001: Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease	
Study description	<i>First Author</i>	Farge D Gratwohl A. Farge Binks
	<i>Year of publication</i>	2010 2005 2004 2001
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	Multi-center (172 centers in 27 countries) reporting on the first autologous hematopoietic stem cell transplants for autoimmune diseases in EBMT 2005: Multi-center (110 centers in 21 countries) reporting on the first autologous hematopoietic stem cell transplants for autoimmune diseases in EBMT
	<i>Country</i>	International, 27 countries
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To evaluate the long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplants for autoimmune diseases and aimed to identify potential prognostic factors
	<i>Study design</i>	Observational study of register data.
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	From June 1996 to 2007 2005: From 1995 to July 2003
	<i>Mean / median / minimum / maximum period of follow-up</i>	34 months (0.5-110) 2005: Median: 20 (1-81) months
Intervention	Autologous HSCT for Systemic Sclerosis (SSc)	
	<i>Specify procedures</i>	Standard technique for HSCT was used by either bone marrow, peripheral blood stem cells or both stem cell products. In 93% of cases were peripheral stem cell products Mobilization was mostly with cyclophosphamide and granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), or with G-CSF alone. <i>In vitro</i> purging according to local protocols before the transplant (44%), mainly using CD34-positive selection (92%). Conditioning regimen: total body irradiation (TBI) (7%) or various combinations of chemotherapy alone (93%), including combinations based on cyclophosphamide (52%), busulfan (4%), and BEAM (camustine, cytarabine, melphalan, end etoposide) (34%) and in addition antithymocyte globulin was used in 55% of the patients.
	• <i>High intensity</i>	- Any busulfan- or TBI-containing regimens
	• <i>Intermediate intensity</i>	- All other combinations

	• <i>Low intensity</i>	- Restricted to cyclophosphamide alone, melphalan alone and fludarabine-based regimens
	<i>N total</i>	175 2005: 71
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Age Median (range)</i>	Median: 41.0 (8-69) 2005: Median: 40.9 (9-69)
	<i>Sex; F</i>	123 / 71.8% 2005: 78 %
	<i>Time since diagnosis</i>	30 months (2.6-256)
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	The centers reported all consecutive transplants. The information was given questionnaire or by the electronically (www.ebmt.org) and updated annually. EBMT developed an accreditation program to harmonize the standard of care and validate data reporting (www.jacie.org). The study was conducted according to the STROBE principles.
	<i>Main statistical analysis</i>	Progression-free survival, overall survival, and 100-day transplant-related mortality was recorded and assessed according to definitions. Cumulative incidence curves were used for 100-day transplanted mortality. Probabilities of progression-free survival was assessed by Kaplan-Meier estimates including log-rank test. Cox proportional hazards regression analyses were performed for prediction analyses. Two-sided tests were used.
	<i>Power calculation description</i>	Not relevant
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Survival, transplant related mortality, 2005: Survival, transplant related mortality, disease response and disease progression Response was classified as sustained, transient or no response <i>Response definition:</i> an improvement in the modified Rodnan skin score over 25% from baseline
	<i>Secondary endpoints of study</i>	
	<i>Drop-out analysis</i>	Not reported
Comments		

Vedlegg 5: Risk of bias og metodisk kvalitet i registerstudien

Table: Internal validity, Risk of Bias

ASTIS, van Laar 2014 Autologous hematopoietic stem-cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide I diffuse cutaneous systemic sclerosis. A randomized clinical trial		
	Judgement	Description
Random sequence generation (selection bias)	Low	Computer generated block randomization

Allocation concealment (selection bias)	Low	Computer generated block randomization
Blinding of participants	unclear	not possible
Blinding of outcome assessment (detection bias) – all outcomes	unclear	probably no blinding but may not affect several outcomes
Incomplete outcome data (attrition bias) – all outcomes	Low	ITT
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	Low	
Overall	Low	

SCOT 2016

	Judgement	Description
Random sequence generation (selection bias)	Low	
Allocation concealment (selection bias)	Low	Published as abstract
Blinding of participants	unclear	not possible
Blinding of outcome assessment (detection bias) – all outcomes	unclear	probably no blinding but may not affect several outcomes
Incomplete outcome data (attrition bias) – all outcomes	low	ITT
Selective reporting (reporting bias)	low	All data published at clinicaltrials.gov
Other bias	low	
Overall	HLow	

ASSIST, Burt 2011

Autologous non-myeloblastic haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomized phase 2

	Judgement	Description
Random sequence generation (selection bias)	Low	Computer generated block randomization
Allocation concealment (selection bias)	Low	Computer generated block randomization
Blinding of participants	unclear	not possible
Blinding of outcome assessment (detection bias) – all outcomes	unclear	probably no blinding but may not affect several outcomes
Incomplete outcome data (attrition bias) – all outcomes	Low	ITT
Selective reporting (reporting bias)	Low	
Other bias	High	study terminated
Overall	Unclear	

Miniati 2009

Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis

	Judgement	Description
Random sequence generation (selection bias)	high	

Allocation concealment (selection bias)	high	
Blinding of participants	unclear	
Blinding of outcome assessment (detection bias) – all outcomes	Low	blinding of assessors of nailfold
Incomplete outcome data (attrition bias) – all outcomes	Low	
Selective reporting (reporting bias)	low	
Other bias	Low	
Overall	High	

Sjekkliste METODISK KVALITET registerstudie EBMT

EBMT registry study Farge 2010: Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases		Yes	Un-clean	No
1	Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasient-gruppe?			x
Kommen-tar	det skal den heller ikke være			
2	Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?			x
Kommen-tar	trekker ikke			
3	Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?		x	
Kommen-tar				
4	Er svarprosenten høy nok?	x		
Kommen-tar				
5	Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?		x	
Kommen-tar				
6	Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synlig-gjøre endepunkter?	x		
Kommen-tar				
7	Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?	x		
Kommen-tar	dødelighet og også klinisk vanlig benyttede mål			
8	Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorerers fordeling beskrevet?			
Kommen-tar				
9	Var registreringen av data prospektiv?			x
Kommen-tar	retrospektiv			

Vedlegg 6: Resultater

Død og organsvikt – ASTIS-studien

Dødsfall og organsvikt

Tabell 1: Antall dødsfall, årsak, og irreversible organsvikt i løpet av oppfølgingstiden i ASTIS, SCOT- og registerstudien EBMT.

	RCT ASTIS 2014 median 5,8 år		RCT SCOT 2016 54 måneder (4,7 år)		Registerstudie EBMT 2010 median 34 måneder (2,8 år)
	AHSCT N=79 N (%)	Kontroll N=77 N (%)	AHSCT n=36	Kontroll n=39	AHSCT N=175 N (%)
Totalt antall dødsfall	19 (24%)	30 (39%)	6 (17 %)	11 (28 %)	48 (27%)
• Transplantasjonsrelaterte	8 (42,1)	0	1	0	12
• Sykdomsprogresjon	9 (47,7)	12 + 7 etter organsvikt* (63,3)			23
• Kardiovaskulær hendelse	0	4 (13,3)			1
• Cerebrovaskulær hendelse	1 (5,3)	0			
• Blødning					2
• Kreft	1 (5,3)	5 (16,7)			2
• Infeksjon					4
• Interstitiell pneumoni					1
• Selvmord	0	1			
• Annet / ukjent	0	1			3
Totalt antall med irrever- sible organsvikt	3	8, 7 døde senere*			-
• Organsvikt - lunge	1 (33,3)	3 (37,5)			
• Organsvikt - hjerte	0	2 (25,0)			
• Organsvikt - nyre	2 (66,7)	3 (37,5)			
Totalt antall dødsfall og or- gansvikt	22 (28 %)	31 (40 %)	10 (28%)	20 (51%)	
* syv av åtte pasienter døde etter irreversible organsvikt					

Tabell 2-vedlegg: Akkumulert antall dødsfall og organsvikt for hvert behandlingsår ASTIS-studien. Relativ risiko (risc ratio=RR) og hazard ratio (HR) er beregnet med Kaplan-Meier estimat og Cox regresjon med tids....

RCT van Laar 2014	AHSCT N=79	Kontroll N=77	effekt mål	Tid
	n (%)	n (%)	RR (95 % KI) HR (95 % KI), p-verdi	

1 år				
Dødsfall Totaldødelighet	11 (13,9 %)	7 (9,1 %)	RR: 1,53 (0,4 til 5,4) HR: 0,48 (0,25 til 0,91), p = 0,02	1 år
Organsvikt	2	1		
Dødsfall og organsvikt Hendelsesfri overlevelse	13 (16,5 %)	8 (10,4 %)	RR: 1,59 (0,7 til 4,4) HR: 0,52 (0,28 til 0,96), p = 0,04	
2 år				
Dødsfall Totaldødelighet	12 (15,2 %)	13 (16,9 %)	RR: 0,92 (0,4 til 1,8) HR: 0,29 (0,13 til 0,65), p = 0,002	2 år
Organsvikt	2	1		
Dødsfall og organsvikt Hendelsesfri overlevelse	14 (17,7 %)	14 (18,2 %)	RR: 0,97 (0,5 til 2,0) HR: 0,35 (0,16 til 0,74), p = 0,006	
4 år				
Dødsfall Totaldødelighet	13 (16,5 %)	20 (26 %)	RR: 0,64 (0,3 til 1,1) HR: 0,29 (0,13 til 0,64), p = 0,002	4 år
Organsvikt	2			
Dødsfall og organsvikt Hendelsesfri overlevelse	15 (19 %)	20 (26 %)	RR: 0,73 (0,4 til 1,3) HR: 0,34 (0,16 til 0,74), p = 0,006	

Antall dødsfall i per-protocol populasjonen i SCOT-studien:

I per-protokoll populasjonen i SCOT-studien, det vil si de som faktisk fikk og gjennomgikk behandlingen, var antall dødsfall 3 (9%) i AHSCT-gruppen og 8 (24%) i kontrollgruppen, RR = 0,39 (95% KI fra 0,11 til 1,33) med en liten, men ikke statistisk signifikant fordel til AHSCT-gruppen (figur 1-vedlegg).



Figur 1-vedlegg: Totalt antall dødsfall i per-protocol populasjonen i SCOT-studien etter en oppfølgingstid på omlag 5 år

Uønskede hendelser

I ASTIS-studien forekom hematologiske (RR = 9,75 [95 % KI 1,28 til 74,33,]) og respiratoriske hendelser (RR = 2,44 [95 % KI 1 til 5,55]) hyppigere i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen (tabell 3).

Tabell 3: Uønskede hendelser av Grad 3 og 4 etter **to** år i ASTIS-studien, etter **seks** år i SCOT-studien («serious adverse events») og etter **ett** år i ASSIST-studien. Én pasient kan ha opplevd mer enn én hendelse.

	ASTIS van Laar 2014 2 år			SCOT safety populasjonen 72 måneder, 6 år		ASSIST Burt 2011 1 år	
	AHSCT (n=79)	Kontroll (n=77)	p-verdi	AHSCT (n=34)	Kontroll (n=37)	AHSCT (n=10)	Kontroll (n=9)
Uønskede hendelser							

Totalt antall pasienter affisert	51 / 79 (62,9 %)	30 / 77 (37,0 %)		25 / 34 (73,5 %)	19 / 37 (51,4 %)	7 / 10	1 / 9
Respiratoriske	15 (19,0)	6 (7,8)	0,06	11	11		
Hematologiske	10 (12,7)	1 (1,3)	0,009	11	7		
Feber	5 (6,3)	0	0,06				
Kardiovaskulære	13 (16,5)	8 (10,4)	0,35	4	8	4 (40)	0
Gastrointestinale	10 (12,7)	11 (14,3)	0,82	8	13	0	2 (22)
Nyre-relaterte	8 (10,1)	4 (5,2)	0,37	2	5		
Infeksjon	8 (10,1)	4 (5,2)	0,37	12	13	3 (30)	1 (11)
Neurologiske	5 (6,3)	1 (1,3)	0,21	2	1		
Muskelskjelett-relaterte	3 (3,8)	2 (2,6)	0,99	2	2		
Kreft	0	3 (3,9)	0,12	4	1		
Allergi / hypesensitivitet	3 (3,8)	0	0,24				
Urogenitale	0	2 (2,6)	0,24				
Sarkoidose	1 (1,3)	0	0,99				
Flushing	0	1 (1,3)	0,49				
Psykiatriske	0	1 (1,3)	0,49	1	2		
Generelle / u-spesifikke				3	1		
Lever / galle				0	1		
Immunsystem				2	0		
Skader				0	1		
Metabolske / ernæringsrelaterte				2	1		
Undersøkelser				1	5		

Virusinfeksjoner

Tabell 4: Antall virusinfeksjoner i ASTIS-studien etter median oppfølgingstid på 5,8 år og SCOT-studien etter 72 måneder. Én pasient kan ha flere virusinfeksjoner.

	ASTIS 2014 van Laar median 5,8 år		SCOT 2016 72 måneder (6 år) Safety population	
	AHSCT n=79	Kontroll n=77	AHSCT n=34	Kontroll n=37
Virus infeksjoner				
Totalt (antall pasienter)	22 (27,8 %)	1 (1,3 %)	17 (16)	2 (2)
Cytomegalo virus	9	0	5	0
Epstein Barr virus	6†	0	0	0
Herpes simpleks virus	11	1	0	1
Herpes zoster virus	3	0	12	1
Hepatitt B virus	1	0	-	-

† ett dødsfall

Vedlegg 7: Sjekkliste for etiske spørsmål

Moralsk relevante spørsmål for bruk i vurdering av helsetiltak **GENERELLE MORALSK SPØRSMÅL**

1 Hva er problemet som helsetiltaket skal løse? Hvem definerer problemet og løsningsalternativer? (Beskriv også alternativene.)

- 2 Hva er de moralsk relevante konsekvensene av å ta i bruk helsetiltaket? (Inkluder risiko, usikkerhet og områder for uvitenhet som kan knyttes til teknologien.)
- 3 Utfordrer innføring eller bruk av helsetiltaket pasientenes autonomi, deres integritet, verdighet eller deres (menneske)rettigheter?
- 4 Følger det moralske forpliktelser med å innføre og bruke helsetiltaket?
- 5 Utfordrer helsetiltaket sosiale verdier, ordninger eller institusjoner?
- 6 Forandrer utstrakt bruk av helsetiltaket vår oppfatning av bestemte personer eller grupper (for eksempel personer med bestemte diagnoser)?
- 7 Virker helsetiltaket støtende i forhold til religiøse, sosiale eller kulturelle overbevisninger?
- 8 Utfordrer helsetiltaket relevante lover?
- 9 Hvordan forholder det aktuelle helsetiltaket seg til generelle kritikker av moderne medisin (for eksempel medikalisering)?
- 10 Finnes det beslektede tiltak som har vist seg å være moralsk kontroversielle?
- 11 Utfordrer eller forandrer helsetiltaket på noen måte forholdet mellom helsepersonell og pasient?
- 12 Hvordan påvirker implementering og bruk av helsetiltaket fordelingen av helsetjenester?
- 13 Hvordan bidrar helsetiltaket til å styrke eller svekke profesjonell selvbestemmelse?
- 14 Kan helsetiltaket skade pasienten?

SPØRSMÅL KNYTTET TIL ULIKE INTERESSENER

- 15 Hvilke pasientgrupper har nytte av helsetiltaket?
- 16 Er tredjeparter involvert, og hva er i så fall deres interesser?
- 17 Hvilke interesser har de som bruker helsetiltaket?
- 18 Hvilke interesser har produsentene av helsetiltaket? (Industri, universitet)

SPØRSMÅL KNYTTET TIL HELSETILTAKET

- 19 Er moralske utfordringer knyttet til deler av helsetiltaket relevante for helsetiltaket som helhet?
- 20 Hva er karakteristisk for helsetiltaket som vurderes?
- 21 Har helsetiltakets symbolske verdi noen moralsk relevans?

SPØRSMÅL OM MORALSKE ASPEKTER VED METODOLOGISKE VALG

- 22 Er det moralsk relevante spørsmål knyttet til valg av endepunkter i den metodiske vurderingen?
- 23 Er det moralsk relevante spørsmål knyttet til inklusjonen av studier i metodevurderingen?
- 24 Er brukerne i studiene representative for dem som vil bruke helsetiltaket i klinisk praksis?
- 25 Er det moralsk relevante aspekter knyttet til hvordan kunnskapen generaliseres?
- 26 Finnes det forskningsetiske utfordringer knyttet til metodevurderingen?

SPØRSMÅL KNYTTET TIL Å GJENNOMFØRE EN METODEVURDERING (HTA)

- 27 Hva er grunnen til at dette helsetiltaket vurderes (eventuelt i forhold til andre tiltak)?
- 28 Er metodevurderingen egnet til å belyse alle relevante aspekter ved helsetiltaket?
- 29 Hvilke interesser har de som deltar i vurderingen?
- 30 På hvilket stadium i utviklingen av helsetiltaket blir metodevurderingen gjennomført?
- 31 Finnes det beslektede tiltak som ikke er vurdert?
- 32 Hva er metodevurderingens moralske konsekvenser?

Praktisk fremgangsmåte:

1. Beskriv og analyser helsetiltaket som skal vurderes med hensyn på spesifikke moralske utfordringer:

- Hva er teknologiens funksjon?
- Hva er hensikten med anvendelsen?

- Hva er intensjonene med teknologien på et overordnet plan?
- Hvordan, og av hvem, defineres problemet og denne teknologien som løsning av problemet?

Hva er alternativene?

- Kan mulige, ikke tilskattede anvendelser identifiseres?

Svarene kan få følger for valg av endepunkter og det øvrige arbeidet med vurdering av

helsetiltak. De er relevante i forhold til spørsmål 20–22 og 27.

2. Identifiser berørte parter og interesser:

- Pasienter
- Pårørende (som kan være involverte med hensyn på oppfølging og compliance)
- Helseprofesjoner (økonomi, status, prestisje)
- Primærhelsetjeneste
- Sekundærhelsetjeneste
- Sosialtjeneste
- Andre pasientgrupper
- Tredjepersoner (familiemedlemmer, donorer, fremtidige individer, fremtidige generasjoner, miljø)
- Kunnskapsoppsummerere
- Myndigheter
- Helsebyråkrater
- Industri

Vurder hvordan de berørte partene blir hørt og tatt hensyn til i metodevurderingen og vurder

omfanget av litteratursøket med tanke på disse. Vurder egne høringer eller uttalelser og

kvalitative undersøkelser med interesser, eksempelvis pasientinteresseorganisasjoner. Dette

er relevant i forhold til spørsmål 15–17.

3. Velg ut spørsmål

Gjennomgå spørsmålene i tabell 1 og:

- vurder hvilke spørsmål som er relevante for den aktuelle teknologien, og
- gi en begrunnelse for valget av spørsmål (begrunn hvorfor spesifikke spørsmål er valgt bort).

4. Gjennomfør litteratursøk

med tanke på å besvare spørsmålene som er valgt ut i punkt 3.

Belys og drøft spørsmålene som er valgt ut

på bakgrunn av

- litteratursøket og

- høringsuttalelser eller kvalitative undersøkelser fra punkt 2.

5. Oppsummer og sammenfatt prosessen

Vedlegg 8: Prosjektplan

Prosjektplan for «Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved systemisk sklerose»

Prosjektnummer: [Skriv prosjektnummer her]

Plan utarbeidet: 29.06.2016

Kort beskrivelse/sammendrag

Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag av Bestillerforum RHF i Nye metoder å utarbeide en fullstendig metodevurdering om effekt og sikkerhet av autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon sammenliknet med farmakologisk behandling ved diffus systemisk sklerose. Behandlingsformen er foreslått for en svært liten undergruppe pasienter med raskt progredierende alvorlig sykdom. Rapporten vil også inneholde en helseøkonomisk evaluering og diskusjon av etiske utfordringer knyttet til bruk av metoden.

English: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis.

The Knowledge Centre in the Norwegian Institute of Public Health has been commissioned by “Bestillerforum RHF i Nye metoder” to prepare an HTA on the efficacy and safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation compared with pharmacological therapy in the treatment of diffuse systemic sclerosis. The treatment modality has been proposed for a very small group of patients with a rapidly progressing disease. The report will also include a health economic evaluation and discussion of ethical considerations related to the use of the method.

Prosjektkategori og oppdragsgiver

Produkt (programområde): Fullstendig metodevurdering

Tematisk område: Spesialisthelsetjenesten

Oppdragsgiver/bestiller. Bestillerforum i Nye metoder
(med navn på kontaktperson for eksterne prosjekter):

Prosjektledelse og medarbeidere

Prosjektleder: Liv Giske, seniorforsker

Prosjektansvarlig (gruppeleder): Brynjar Fure, forskningsleder

Interne medarbeidere: Lise Lund Håheim, seniorforsker
Anna Stoinska-Schneider, helseøkonom
Elisabeth Hafstad, forskningsbibliotekar

Eksterne medarbeidere: Ragnar Gunnarsson, Overlege PhD. Spesialist i indremedisin og revmatologi. Revmatologisk seksjon, Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjons-sykdommer (RHI), Klinikk for kreft, inflammasjonsmedisin og transplantasjon (KIT).
Tobias Gedde-Dahl, Seksjonsleder, seksjon for stamcelletransplantasjon, overlege dr. med. Avdeling for blodsykdommer, Klinikk for Kreft, Kirurgi og Transplantasjon, OUS-Rikshospitalet

Plan for erstatning ved prosjektdeltakeres fravær: [Skriv inn her]

Forkortelser og beskrivelser

Begrep/ forkortelse	Beskrivelse
Ablasjon	Fjerne, ta bort
Antitymocyttglobulin (ATG)	ATG er antistoffer mot humane T-celler produsert i annet species (kanin). Er særlig effektive til å redusere antall humane T-celler.
Autolog	Fra pasienten selv. For eksempel: autolog stamcellehøsting innebærer at man høster stamceller fra pasienten selv

Cytomegalovirus (CMV)	I gruppen herpesvirus. Infeksjon med CMV er i de fleste tilfeller asymptomatisk, men kan, særlig hos personer med nedsatt immunforsvar, føre til sykdom med symptomer som likner på mononukleose
Epstein-Barr virus (EBV)	Tilhører herpesgruppen. Forårsaker halsesyke; mononukleose eller såkalt «Kysseysken»
Fenotyping	Utseende /fremtoning
Hematopoietisk	Bloddannende, brukes om stamceller som gir opphav til blodceller
HMAS	«Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte», alternativt begrep til HSCT
HSCT	Hematopoietisk stamcelletransplantasjon
Herpes virus (HV)	Virus som forårsaker munnsår (Herpes virus 1) og genital herpes (Herpes virus 1 og 2). Kan gi alvorlig sykdom hos personer med nedsatt immunforsvar.
HRQoL,	Helserelatert livskvalitet
Myelo	Benmarg
Opportunistisk infeksjon	Infeksjon med mikroorganisme eller virus som vanligvis ikke gir sykdom
Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	Er en demyeliniserende sykdom i hjernen forårsaket av JC virus (JCV).
Varicella zoster virus (VZV)	Forårsaker varicella (vannkopper) og herpes zoster (helvetesild). Kan gi alvorlig sykdom hos personer med nedsatt immunforsvar.

Mandat

Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag av Bestillerforum RHF å utarbeide en fullstendig metodevurdering om effekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet og etikk av autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon sammenliknet med legemiddelbehandling ved diffus systemisk sklerose. Rapporten vil også inneholde helseøkonomiske evalueringer og diskusjon av etiske utfordringer knyttet til metoden.

Mål

Hovedmålet med metodevurderingen er å a) systematisk oppsummere og kvalitetsvurdere tilgjengelig relevant forskningsdokumentasjon om effekt og sikkerhet, b) utføre en helseøkonomisk evaluering og c) diskutere etiske utfordringer knyttet til au-

tolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved diffus systemisk sklerose. Sammenliknings-gruppen vil være pasienter med diffus systemisk sklerose som får annen relevant behandling.

Bakgrunn

Forekomst, årsak og sykdomsbeskrivelse

Systemisk sklerose, også kalt sklerodermi, hører inn under gruppen revmatiske sykdommer, og er en sjelden autoimmun systemisk bindevevssykdom. Forekomsten (prevalens) av systemisk sklerose har blitt estimert til å være 9,9 per 100 000 (95 % konfidensintervall fra 8,8 til 11,2) i en populasjon på cirka 2,7 millioner i sør-øst Norge, og er 3,8 ganger vanligere hos kvinner enn hos menn (1). Utfra disse tallene er det estimert at cirka 5-600 personer i Norge har sykdommen. Tilsvarende tall har blitt rapportert fra Nord- England og Island (2). Antall nye tilfeller per år (insidens) ble estimert til å være mellom 0,6 og 1,1 per 100 000 (1).

Ved systemisk sklerose angripes bindevev i hud, blodårer og indre organer med progressiv fibrosedannelse i hud og progredierende skade på blodkar, og det dannes sykdomsspesifikke antistoffer i serum. Underliggende årsak til sykdommen er ukjent, men man antar at miljømessige faktorer har en stor betydning for sykdomsutvikling (3, 4). Sykdommen debuterer oftest i 45-50 års alder (3-5), og vanlige angrepne hudområder er på hender, armer og i ansiktet. Typiske symptomer og funn er: Raynauds fenomen (likfingre) med vasospasme, stramhet av huden med proksimal progresjon fra fingertupper og ofte med sår dannelse i hud samt affeksjon av fordøyelsessystemet. I tillegg kan sykdommen ramme lunger, hjerte og nyrer (3, 4). Ved svært aggressive forløp kan den være dødelig.

Mikrovaskulære skader opptrer tidlig i sykdomsforløpet og involverer spesielt de små blodårene - arteriolene. Fortykkelser i huden på grunn av kapillære endringer, starter distalt og synliggjør seg først på fingre. Senere oppstår fibrose med nedleggelse av kollagen i hud. Huden blir mindre bevegelig, utsettes for skader og det kan dannes sår. Nær sagt alle indre organer kan angripes. Det er stor heterogenitet i sykdomsforløpet, men hyppigst angrepne organer er spiserør og tarm, lunger, hjerte og nyrer. Farligst er fibroseutvikling når den rammer lunger og hjerte. Sykdommen kan også gi en betydelig økt risiko for økt trykk i lungekretsløpet (pulmonal hypertensjon), som gir minsket oksygenopptak som kan lede til høyresidig hjertesvikt. Ved affeksjon av spiserøret og nedre del av tarm kan pasienten få problem med å ta til seg næring. Dette kan også medføre aspirasjoner ned i lungene med økt infeksjonsfare. Andre deler av tarmen kan bli rammet som kan gi malabsorpsjon og vekttap. I tillegg kan dette medføre bakteriell overvekst i tarm. Cirka 15 % av pasientene kan få fekal inkontinens som er sosialt stigmatiserende (data fra NOSVAR, Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulittregister, OUS).

Systemisk sklerose deles i to kliniske fenotyper etter hudutbredelse. Den ene er «begrenset kutan systemisk sklerose, tidligere omtalt som CREST; calcinosis, Raynauds phenomenon, esophageal dysmotility eller telangiectasia. Den andre typen er diffus kutan systemisk sklerose. Diffus kutan systemisk sklerose har en mer utbredt hudaffeksjon og oftere alvorlig organpatologi (fra hjerte, lunger og/eller nyrer) enn begrenset systemisk sklerose. Denne sykdomsformen har derfor klart høyere dødelighet enn den begrensede kutane formen. Omtrent en tredjedel av pasientene med systemisk sklerose har diffus type (3, 6). En liten undergruppe av pasientene med diffus systemisk sklerose har svært rask progresjon av sykdommen. Vanligste årsak til dødsfall på grunn av sykdommen er lungefibrose (33 %) og pulmonal hypertensjon (28 %) (7-9). En systematisk oversikt og metaanalyse viste en tre-års overlevelse på 52 % hos pasienter med systemisk sklerose-assosiert pulmonal hypertensjon (10).

De siste oppdaterte klassifikasjonskriteriene for systemisk sklerose er «2013 classification criteria for systemic sclerosis» og «American College of Rheumatology Criteria (ACR) / European League against Rheumatism (EULAR)» (11). ACR /EULAR kriteriene baserer seg på en score der kliniske funn sammen med undersøkelser og auto-antistoffer, til sammen åtte forskjellige, vektlegges. Hudfortykkelse på fingrene proksimalt for metakarpo-falangealledet er tilstrekkelig for å bli klassifisert som systemisk sklerose. I mangel av dette vektlegger man syv tilleggskriterier, blant annet fortykkelse av huden og sår på fingrene, Raynauds fenomen, pulmonal hypertensjon og auto-antistoffer. Sensitivitet av kriteriene er vurdert til å være 0,91 og spesifisitet 0,92 som er betydelig bedre enn de 36 år gamle 1980 ACR klassifikasjonskriteriene.

Dagens behandling

Sykdomsmodifiserende behandling er grunnpilaren i behandlingen hos pasienter med rask utvikling av diffus systemisk sklerose og pasienter med begrenset systemisk sklerose med alvorlig organaffeksjon. Det største problemet er utilstrekkelig klinisk effekt av behandlingen. Ved systemisk sklerose er det ofte utilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling for å forhindre kumulativ alvorlig og irreversibel organskade.

Det eksisterer per dags dato ingen nasjonale faglige retningslinjer innen behandling av revmatologiske sykdommer. Tidligere ble det laget en nasjonal metodebok i revmatologi med nasjonale retningslinjer, men den ble ikke oppdatert. Norsk revmatologisk forening (NRF <http://legeforeningen.no/nrf>) er med i den europeiske revmatologi forening (EULAR; The European League Against Rheumatism <http://www.eular.org/>) som lager internasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av revmatiske sykdommer. Siste EULAR retningslinjene for behandling av systemisk sklerose er mer en 6 år gammel, nå sist utgitt i 2009 (12). Nye retningslinjer er under utarbeidelse og forventes å bli publisert snart.

Sykdomsmodifiserende behandlingen som oftest anvendes ved alvorlig systemisk sklerose er intravenøs *cyclofosamid* som er et cytostatikum. Alternativt anvendes *metotreksat (MTX)* enten i per oral eller subkutan form. MTX hemmer enzymet dihydrofolatreduktase og dermed DNA-syntesen, og kan være kontraindisert ved blant annet sterkt redusert nyrefunksjon. I tillegg kan medikamentet også gi lungefibrose som sjelden bivirkning, som skaper vansker når dette anvendes hos pasienter med progressiv lungefibrose. I løpet av de siste årene har det kommet mer dokumentasjon på per oral behandling med *mykofenolat mofetil (MMF)*. MMF er en selektiv og reversibel inhibitor av enzymet inosinmonofosfat-dehydrogenase og medfører særlig sterk cytostatisk effekt på T- og B-lymfocytter. Annen aktuell behandling er per oral *azathioprin*. Azathioprin (AZA) er en immunosuppressiv behandling, og anses som den minst effektive behandlingen, og den som er dårligst dokumentert av de tre. Steroidbehandling i høy dosering vil man unngå på grunn av begrenset effekt og betydelige bivirkninger, og det er økt risiko for utvikling av skleroderma nyrekrise (8)

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon

HSCT er en etablert behandling ved enkelte kreftsykdommer. Metoden har blitt prøvd ut ved ulike autoimmune sykdommer, inkludert systemisk sklerose, siden 1996 (13). I et første europeisk konsensumøte i 1995, ble det etablert retningslinjer og kriterier for hvilke sykdommer som kunne behandles med HSCT, og det ble opprettet et register (14-16).

Hensikten med HSCT er å utrydde autoreaktive celler, det vil si selvødeleggende hvite blodlegemer (lymfocytter; T-celler og B-celler) og dermed nullstille immunforsvaret. Første trinn i prosessen er at man, via blodet, på forhånd henter ut (høster) og deretter fryser ned blodstamceller (hematopoietiske stamceller) fra pasientens egen benmarg. Stamcellene tilbakeføres så til blodbanen etter en høydosebehandling (kondisjonering) med cellegift, og finner veien tilbake benmargen. De gir opphav til nye lymfocytter som forhåpentligvis ikke aktiveres til å bli selvødeleggende, men inngår i et normalt immunforsvar. Ved tilbakeføringen av stamcellene vil også en viss mengde lymfocytter, som man må regne med kan være autoreaktive, følge med og kunne bidra til tilbakefall av sykdommen.

Før selve kondisjoneringen må man altså mobilisere, høste og fryse ned et tilstrekkelig antall hematopoietiske stamceller som finnes i benmargen. Man gir da en cellegift, både for å tilintetgjøre en del potensielt autoreaktive T-celler, men også for å indusere en benmargsregenerasjon som gjør det lettere å mobilisere og høste hematopoietiske stamceller. Mobiliseringen understøttes ved å gi en forbehandling med hematopoietisk vekstfaktor. Stamcellene kan da høstes fra blodet etter 5-7 dager. De høstede cellene blir så fenotypet (identifisert etter «fremtoning»), kvalitetskontrollert og frosset ned.

Kondisjoneringen kan være av ulik intensitet. Tradisjonelt har det vært gitt benmargsutryddende cellegiftdoser kombinert med antistoff rettet mot T-lymfocytter, antitymocyttglobulin (ATG), såkalt myeloablativ kondisjonering (MAC). Dette er ledsaget av betydelig toksisitet, påvirkning av andre organer og forlenget immunsvikt. Den relevante behandlingen i Norge er en mildere ikke-benmargsutryddende forbehandling, såkalt nonmyeloablativ kondisjonering (NMC), kombinert med ATG. Denne tolereres bedre og har mindre alvorlige komplikasjoner på kort sikt, men man antar også at den ikke like effektivt «nullstiller» immunapparatet og kanskje kan gi større risiko for tilbakefall av grunnsykdommen enn ved MAC.

Behov for sykehusinnleggelse og eventuell isolering etter behandlingen vil avhenge av intensiteten på forbehandlingen, den enkelte pasient og eventuelle komplikasjoner. Alle pasientene påføres en langvarig immunsvikt, og det anvendes profylakse mot opportunistiske infeksjoner (virus, sopp, pneumocystis jieroveci og bakterier) i tre til seks måneder. Som regel vil pasientene ha behov for transfusjoner og intravenøs antibiotikabehandling av bakterielle infeksjoner. Andre bivirkninger og uønskede hendelser, som for eksempel nye autoimmune sykdommer, forekommer. Pasientene må følges tett av hematolog og av ansvarlig revmatolog inntil en god immunologiske funksjon er gjenopprettet. Videre følges pasienten av ansvarlig revmatolog.

Det er forventet en del bivirkninger i forbindelse med behandlingen, som ulike infeksjøs sykdommer og i sjeldne tilfeller andre autoimmune sykdommer.

Foreslåtte kriterier for behandling med HSCT

Flertallet av pasientene med systemisk sklerose er ikke aktuelle for behandling med HSCT. I følge forslagsstiller, kan relevant gruppe være pasienter med rask sykdomsutvikling, sykdomsvarighet under eller lik to år, og / eller progressiv alvorlig organaffeksjon de siste seks måneder med sykdomsvarighet under eller lik fire år. Pasienter som røyker anbefales ikke å ta HSCT på grunn av komplikasjonsfare. Til sammen vil to til syv pasienter kunne være aktuelle for stamcellebehandling per år i Norge.

Mål på effekt av behandling

Sikkerhet, målt ved dødelighet, organsvikt samt bivirkninger og uønskede hendelser er blant de viktigste mål på ved behandling. De vanligst brukte utfallsmål for effekt er endringer i sykdomsprogresjon:

- Hud: Rodnan skin score
- Lungefunksjon måles ved FVC og total lungekapasitet (TLC)
- Hjerne og nyrefunksjon: utvikling av vedvarende alvorlig irreversibel organaffeksjon for hjerte, lunger og nyrer måles ved ekkokardiografi for pulmonal hypertensjon surstoffmetning ved hvile, og/eller behov for dialyse eller nyretransplantasjon.

- Helserelatert livskvalitet, ofte målt ved HAQ-DI og EQ-5D eller SF-36.
- Kroppsvekt
- Behov for immunosuppressiv behandling mellom 12 og 24 måneder

Helseøkonomi

Det sentrale verdigrunnlaget for prioritering på overordnet nivå i helsesektoren ble fastsatt i NOU 1997:17. De tre prioriteringshensynene er: tilstandens alvorlighetsgrad, nytten av behandlingen og om kostnaden står i et rimelig forhold til nytten (kostnadseffektivitet) (NOU 1997:17). Med kostnadseffektivitet menes hvor stor kostnaden er per effekt enhet. Helsedirektoratets anbefalte metode er kostnad-per-kvalitetsjustert leveår (QALY)-analyse (Cost-utility analysis: CUA). Imidlertid er type analyse avhengig av problemstillingen og den tilgjengelige dokumentasjonen.

Etikk

En behandlingsmetode kan reise etiske problemstillinger når metoden medfører risiko for alvorlige bivirkninger, ikke er veldokumentert med hensyn på effekt og sikkerhet eller utelukkende virker på enkelte pasientgrupper. Nye metoder kan utfordre moralske normer og verdier, og innføring av dem kan også få implikasjoner for fordeling av ressurser i helsevesenet. Målet med å vurdere etiske aspekter i våre metodevurderinger er å synliggjøre, informere og drøfte etiske spørsmål ved å innføre en ny metode i helsetjenesten

Metoder og arbeidsform

Vi vil utarbeide en metodevurdering som vil inneholde:

4. En systematisk oversikt om effekt og sikkerhet ved HSCT for behandling av diffus systemisk sklerose sammenliknet med annen behandling
5. En helseøkonomisk evaluering av å gi et tilbud om HSCT i behandling av diffus systemisk sklerose
6. Belyse etiske utfordringer knyttet til bruk av metoden

Juridiske og organisatoriske aspekter vil, om aktuelt, bli drøftet i diskusjonskapitlet.

For å bistå oss med relevant kunnskap, er det satt sammen en ekstern faggruppe bestående av en spesialist i revmatologi og en hematolog med spesialkompetanse innen stamcelletransplantasjon. Faggruppen har bidratt til utforming av problemstillingen, valg av studiedesign og søkeord samt skriving av bakgrunnsinformasjon og innledning. Videre vil faggruppen bidra med utfyllende informasjon om relevante publikasjoner, tolkning av resultater og gi innspill på rapporten underveis til ferdig produkt. Vi vil kontakte statistiker som vil bistå med kunnskap og kvalitetssikre de statistiske beregningene.

Litteratursøk

Søkestrategi er allerede utarbeidet av forskningsbibliotekar i samråd med forskningsbibliotekaren som utarbeidet søket ved autolog stamcelletransplantasjon ved MS. Søket vil kvalitetssikres av den eksterne faggruppen. Ved søk etter forskning vil vi systematisk samle inn all relevant litteratur som omhandler problemstillingen. Vi begrenser søket til ulike emneord og tekstord for systemisk sklerose kombinert med emneord og tekstord for HMAS eller HSCT. Vi vil ikke benytte metodefilter.

Vi vil søke i følgende databaser:

- Epistemonikos
- Cochrane Library: CDSR, DARE, HTA database, CENTRAL
- CRD: DARE, HTA database
- Ovid MEDLINE
- Ovid Embase
- Ovid PsycINFO
- Ebsco CINAHL
- PubMed (søk etter nyere studier som ikke er inkludert i Ovid MEDLINE)
- ISI Web of Science (systematisk søk og siteringssøk)
- ICTRP Search Portal
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- PROSPERO
- POP database

Vi vil også søke etter relevant litteratur for å drøfte spørsmål knyttet til etikk:

Google: Norsk Revmatikerforbunds hjemmeside, Nasjonalt råd for prioritering. Utredning fra Helse- og omsorgsdepartementet: På ramme alvor. Vi vil søke følgende databaser: Ethicsweb, EthxWeb: Literature in Bioethics, BELIT og PubMed Subject: BioEthics.

Vi vil gjennomgå referanselister i inkluderte studier for å identifisere ytterligere relevante studier.

Inklusjonskriterier:

Populasjon	Personer 18 år eller eldre med systemisk sklerose
Tiltak	Høydosebehandling med autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)
Sammenlikning	<ul style="list-style-type: none">• Behandling med legemidler som cyclofosamid• Annen behandling enn HSCT
Utfall	<u>Klinisk effekt og sikkerhet:</u> <i>Primære utfallsmål:</i> <ul style="list-style-type: none">• Dødelighet og overlevelse• Organsvikt

	<ul style="list-style-type: none"> • Bivirkninger og uønskede hendelser, spesielt: 1) opportunistiske infeksjoner (cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Herpes virus (HV), Varicella zoster virus (VZV), Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)) og 2) kreftsykdom <p><i>Sekundære utfallsmål</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hudaffeksjon målt ved Rodnan skin score • Lungefunksjon målt ved FVC og TLV • Hjertereffeksjon målt ved blant annet ekkokardiografi, hjertekateterisering eller andre relevante metoder. • Nyreaffeksjon, målt for eksempel ved kreatinin eller kreatininklearance • Helserelatert livskvalitet • Kroppsvekt <p><u>Økonomisk evaluering:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cost-utility analysis (CUA) • Kostnad per effektenhet (Cost-effectiveness analysis: CEA), hvor effektenheten kan være levetid eller andre relevante utfallsmål • Studier som rapporterer kostnader og ressursbruk forbundet med legemiddelbehandling og HSCT, herunder helsetjenestekostnader (sykehusopphold, besøk hos primærhelsetjenesten, osv)
Språk	Språk vi har kompetanse på: Engelsk, fransk, tysk, norsk, svensk og dansk

Eksklusjonskriterier:

Studiedesign og publikasjonstyper	Effekt og sikkerhet: Pasientserier på under 10 personer, kasuistikker, abstrakter, doktoravhandlinger.
Tiltak	Andre typer stamcelletransplantasjoner
Utfall	Studier som utelukkende rapporterer utfall som ikke er omfattet av våre inklusjonskriterier

Studiedesign:

Verken den nylig publiserte mini-metodevurderingen (17) eller scopingsøket identifiserte nyere systematiske oversikter som dekket problemstillingen, og vi forventer derfor ikke at det finnes. For vurdering av effekt og sikkerhet vil vi inkludere: randomiserte kontrollerte studier og ikke-randomiserte kontrollerte prospektive og retrospektive studier. For sikkerhet, dødelighet, bivirkninger og uønskede hendelser vil vi

også inkludere registerstudier og pasientserier med før- og etter målinger uten kontrollgruppe der deltakerantallet er 10 eller mer. Skulle det likevel finnes systematiske oversikter, vil vi inkludere de med høy kvalitet.

Artikkelutvelging og kritisk vurdering av oversikter og studier:

To medarbeidere vil velge ut publikasjoner i en trinnvis prosess uavhengig av hverandre (18). Tittel og sammendrag til alle identifiserte referanser vil vurderes opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Relevante og mulig relevante publikasjoner bestilles inn i fulltekst for endelig vurdering mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. For effekt og sikkerhet fylles det ut et inklusjonsskjema for hver publikasjon. To medarbeidere vil vurdere metodisk kvalitet og risiko for skjevhet i de inkluderte studiene ved hjelp av sjekklister vedlagt Kunnskapssenterets håndbok (18). Uenighet om inklusjon, eksklusjon eller risiko for systematiske feil i studiene, vil bli løst ved diskusjon eller av en tredje medarbeider ved behov.

Dataauthenting, sammenstilling og kvalitetsvurdering av resultater:

Analyse av kliniske utfall:

Én medarbeider vil trekke ut relevante data fra studiene til et datauttrekksskjema eller til tabeller. Alle dataene vil sjekkes av en annen medarbeider. Vi vil registrere studiens formål, årstall for publikasjonen, førsteforfatter, land, studiedesign, varighet av studien, setting, antall deltakere, alder, kjønn, undergruppe og varighet av systemisk sklerose, kondisjoneringstype, sammenlignende tiltak, utfall og resultater.

For studier med kontrollgrupper vil effektdata analyseres ved hjelp av programvaren Review Manager 5.0 (RevMan 5). Dersom vi vurderer at dataene kan sammenstilles, vil vi gjøre metaanalyser. Vi vil bruke en "random effects"-modell, der man åpner for at det kan være systematiske forskjeller mellom primærstudiene. En eventuell heterogenitet (ulikhet) mellom studiene vil bli testet med I-square (I^2) og Chi-square (Chi^2). En høy verdi ($I^2 > 50-60\%$, $p\text{-verdi} \leq 0,1$) angir stor heterogenitet mellom studiene. Vi vil bruke risk ratio (RR) for dikotome utfallsmål, standardisert eller vektet gjennomsnittsdifferanse (SMD eller WMD) for kontinuerlige utfallsmål og beregne 95 % konfidensintervall (KI) for effektestimaterne. Dersom vi vurderer at dataene ikke kan slås sammen, vil resultatene presenteres i tekst og tabeller. Kriteriene for at de ikke kan sammenstilles vil være store ulikheter i: risiko for systematiske skjevheter, inklusjonskriterier for populasjonen, intervensjoner og i behandlingen gitt til sammenligningsgruppen. Alternativt kan vi gjøre subgruppeanalyser der det er mulig eller hensiktsmessig.

Klinisk relevante utfall fra studier uten kontrollgruppe, vil ikke danne grunnlag for våre beregninger av relative effektestimater, men resultatene vil oppgis i tabeller som kommenteres narrativt.

Kvalitetsvurdering av resultatene

For å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene vil vi bruke Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for å oppsummere og gradere kvaliteten på den samlede dokumentasjonen (19). Til dette vil vi bruke dataverktøyet Guideline Development Tool (GDT), <http://www.guidelinedevelopment.org/>. Metoden hjelper oss å vurdere hvilken tillit vi har til den oppsummerte dokumentasjonen (Tabell 1). Vurderingen gjøres for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer en vurdering av studiekvalitet/risiko for skjevhet («risk of bias»), samsvar (konsistens) av resultater mellom studier, sammenliknbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatestimater er, og om det er risiko for publiseringsskjevheter. GRADE kan også ta hensyn til om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten. GRADE vil bli brukt for både randomiserte og ikke-randomiserte design (det er bare ikke-randomiserte studier som kan graderes opp).

Tabell 1. GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater

Kvalitetsvurdering	Betydning
Høy	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.
Middels	Vi har middels tillit til effektestimatet: Den ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Lav	Vi har begrenset tillit til effektestimatet: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.
Svært lav	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Helseøkonomisk analyse

Vi skal utføre et litteratursøk etter tidligere helseøkonomiske evalueringer (omfattet av det systematiske søket på populasjon og intervensjon). Dersom vi identifiserer helseøkonomiske studier relevante for vårt tema, vil vi omtale dem. Vi vil også utarbeide en egen analyse. Vi forventer ulike kostnader forbundet med de ulike metodene for behandling av diffus systemisk sklerose. Vi vil beregne og beskrive norske kostnader knyttet til behandling med HSCT og til den alternative konvensjonelle behandlingen.

Basert på mini-metodevurdering publisert ved OUS i oktober 2015 (ref. <http://www.helsebiblioteket.no/minimetodevurdering/sok>), vil det være sannsynlig at behandling av pasienter med systemisk sklerose med HSCT kan bli kostnadsbesparende sammenlignet med konvensjonell behandling med legemidler, selv med ett kort tidsperspektiv. Hvis vi ikke finner dokumentert klinisk effekt av tiltaket (HSCT), vil det ikke være hensiktsmessig å utføre en fullstendig kostnadseffektivitetsanalyse (CUA). Vår analyse blir da en kostnadsanalyse. I tillegg vil vi beskrive

budsjettkonsekvensene for RHF forbundet med å innføre stamcelletransplantasjon gitt ulike antakelser om pasientvolum.

Etiske vurderinger

Én medarbeider (LLH) har hentet ut på forhånd utvalgte spørsmål fra «Sjekkliste for etiske vurderinger» (20), og drøftet problemstillingene ut fra litteratur identifisert i det systematiske søket og eventuell annen litteratur identifisert ved tilleggssøk.

Fremdrift

Det forventes å komme resultater fra en ny RCT (SCOT) i løpet av høsten 2016 samt europeiske, og forslag til norske, retningslinjer for autolog stamcellebehandling ved systemisk sklerose. Etter godkjenning fra Beslutningsforum og etter ønske fra eksterne fageksperter ble det besluttet at rapporten ikke skulle ferdigstilles før disse resultatene forelå. Imidlertid må vi nå anta at det vil bli forsinkelser i publiseringen av resultater fra SCOT-studien. Vi vil derfor ikke vente med å ferdigstille rapporten, men heller oppdatere den når de nye resultatene foreligger.

Fagfellevurdering

To interne fagfeller og den eksterne faggruppen vil evaluere prosjektplanen før den sendes til godkjenning på Kunnskapssenter i Folkehelseinstituttets avdelingsledermøte (KO). Når rapportutkastet med resultater foreligger, vil det sendes ut til den eksterne faggruppen for innspill og bidrag til tolkning av resultater. Den ferdigskrevne rapporten vil fagfellevurderes av to interne medarbeidere, nøyalesere, hvorav den ene vil være helseøkonom, og to eksterne fagpersoner på feltet. Etter gjennomgang av fagfellene vil rapporten sendes til godkjenning i KO.

Aktiviteter, milepæler og tidsplan

- Møte med ekstern faggruppe. Utarbeidelse og godkjenning av prosjektplanen.
- Intern fagfellevurdering av prosjektplanen og innsending av prosjektplanen til Kunnskapssenters avdelingsledermøte
- Utarbeidelse av søkeord og gjennomføring av søk. Bibliotekar, LG, LLH og den eksterne faggruppen samarbeider
- Litteraturutvelgelse og vurdering av kvalitet og risiko for bias, ved LG og LLH.
- Litteraturutvelgelse for helseøkonomiske analyser vil gjøres av ASS.
- Data-uttrekk vil gjøres av LG og kontrolleres av LLH for effekt og sikkerhet og ved ASS for helseøkonomi. LG vil sammenstille data og skrive rapport med innspill fra interne medarbeidere og ekstern faggruppe samt kontakte statistiker ved behov. Den eksterne faggruppen vil bidra med bakgrunnsinformasjon, tolkning av resultater og implikasjoner for praksis.
- En økonomisk analyse utføres av ASS
- En diskusjon om etiske utfordringer vil gjøres av LLH
- Rapporten sendes til intern og ekstern fagfellevurdering før den sendes inn for godkjenning.

Sluttdato

Sluttdato (dato for publisering): 04.02.2017

Publikasjon/formidling

En fullstendig metodevurdering

En vitenskapelig artikkel på norsk eller engelsk

Indeksering for hjemmesiden

Systemisk sklerose, autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon, høydosebehandling med autolog stamcellestøtte

Relaterte prosjekter/publikasjoner

Tittel: Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose.

Fullstendig metodevurdering ferdigstilt høsten 2015. Prosjektleder Liv Giske

Risikoanalyse

Erstatter ved prosjektleders fravær: Lise Lund Håheim

Referanser/litteratur

1. Hoffmann-Vold AM, Midtvedt O, Molberg O, Garen T, Gran JT. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(9):1600-1605.
2. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(4):223-235.
3. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(2):139-153.
4. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15002.
5. Medsger TA. Systemic sclerosis (scleroderma): Clinical aspects. I: Koopman WJ, red. *Arthritis and allied conditions A textbook of rheumatology*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1997. (Vol 2). s. 1433-1465.
6. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360(19):1989-2003.
7. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):940-944.
8. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma - new aspects in pathogenesis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26(1):13-24.
9. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR

- Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1809-1815.
10. Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2013;65(9):2412-2423.
 11. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2737-2747.
 12. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):620-628.
 13. Tyndall A, Black C, Finke J, Winkler J, Mertlesmann R, Peter HH, et al. Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoietic stem cell transplantation. *Lancet* 1997;349(9047):254.
 14. Tyndall A, Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1997;19(7):643-645.
 15. Tyndall A, Gratwohl A. Haemopoietic stem and progenitor cells in the treatment of severe autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1996;55(3):149-151.
 16. Farge D, Gluckman E, Tyndall A. Treatment of severe autoimmune diseases by immunoablative chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *European Journal of Internal Medicine* 1999;10(2):88-96.
 17. Gunnarsson R. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte ved diffus systemisk sklerose - en mini-metodevurdering. Oslo, Norway: Helse-Sør Øst HF / Oslo universitetssykehus; 2015.
 18. Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3.2 revidert utgave. Oslo, Norway: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.
 19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924-926.
 20. Hofmann B. Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21(3):312-318.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
August 2018
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no