

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten**

---

# Miniallogen stamcelletransplantasjon

---

**Notat**

Tittel	Miniallogen stamcelletransplantasjon
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør Berit Mørland, assisterende direktør
Forfattere	Norderhaug, Inger Natvig
Notat	2005
ISBN-nummer	82-8121-057-5
Antall sider	16
Oppdragsgiver	Helse- og omsorgsdepartementet

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten**

Oslo, 21.08.2005

## Bakgrunn for notatet

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk 30.06.05 en henvendelse fra Helse- og omsorgsdepartementet om å belyse ministamcelletransplantasjon, ut fra den oppgaven senteret har knyttet til oppsummering og vurdering av den internasjonale forskningsbaserte kunnskapsproduksjonen innen medisin.

Kunnskapssenteret baserer sine vurderinger på foreliggende systematiske oversikter eller retningslinjer som er utformet etter internasjonale kriterier for kunnskapsbasert medisin (Cochrane, INAHTA, Agree). Dette gjør det mulig å utnytte internasjonale resurser for å gi raske svar til oppdragsgiver.

For denne problemstillingen ble det ikke identifisert internasjonale rapporter/retningslinjer som tilfredsstilte disse kriteriene. For å kunne belyse kunnskapsgrunnlaget har vi lagt til grunn retningslinjer som er relevante, dog med metodiske svakheter. Det har ikke vært innenfor rammen av dette oppdraget å oppsummere kliniske effekter ved denne behandlingen, men å synliggjøre hvilket nivå (typer studier) kunnskapsgrunnlaget for behandlingen utgjør.

Kunnskapssenteret ble også bedt om å belyse hvorvidt allogen ministamcelletransplantasjon kunne anses som etablert behandling for myelomatose i Sverige, Danmark, Tyskland og eventuelt andre europeiske land, og om mulig hvordan behandlingen er finansiert. Gitt den korte tidsfristen og ferietid i Norge og Europa har det ikke vært mulig å få en fullstendig og omfattende kartlegging av disse forholdene.

## Konklusjoner

På bakgrunn av den dokumentasjonen vi har identifisert synes det ikke å foreligge robuste kliniske studier som kan gi grunnlag for konklusjoner om kliniske effekter ved allogen minitransplantasjon.

Minitransplantasjon tilbys i offentlig helsetjeneste i Sverige, Danmark, Tyskland, Frankrike, Nederland og Australia. Behandlingen kan gis både i og utenfor kliniske studier i henhold retningslinjer og klinisk vurdering av pasienten.

**Myelomatose:** retningslinjer fra Norden, Storbritannia og Canada anbefaler at behandlingen gis innenfor rammen av kliniske studier.

**Leukemi (akutt og kronisk):** retningslinjer fra Danmark konkluderer at dokumentasjonen er mangelfull, men anbefaler likevel at pasienter med enkelte former for leukemi vurderes for minitransplantasjon, først og fremst pasienter som ikke oppfyller kriterier for vanlig høydosebehandling og allogen stamcelletransplantasjon.

**Hodgkins lymfom:** retningslinjer fra Danmark men anbefaler likevel at pasientene vurderes for minitransplantasjon.

## Miniallogen stamcelletransplantasjon

Høydose kjemoterapi etterfulgt av stamcelletransplantasjon er etablert behandling ved flere maligne blodsykdommer. Formålet med behandlingen er å utradere kreftcellene med kjemoterapi og/eller strålebehandling for så å tilføre nye blodceller fra en frisk donor. Blodcellene som tilføres kan være egne (autologe) eller fra en donor (allogene).

En forutsetning for vellykket transplantasjon er at donorcellene aksepteres av mottaker. Det har derfor vært et viktig prinsipp å eliminere mottakers immunsystem for å hindre avstøting. For å oppnå dette forbehandles pasientene med høydose kjemoterapi (myeloablativ behandling).

I de senere år har man imidlertid sett at donorcellene også kan ha en gunstig effekt ved bekjempelse av kreftcellene. Dette behandlingsprinsippet baserer seg på at selve høydosebehandlingen kan være av mindre betydning for bekjempelse av kreftcellene enn den immunologiske reaksjonen som oppstår mellom donorcellene og mottakercellene. Prinsippet er at donorcellene oppfatter mottakers blodceller som fremmede og vil forsøke å utrydde mottakers gjenværende blodceller inklusive kreftceller. Prinsippet omtales som giver - mot - tumor - effekt (graft versus cancer) og behandlingen benevnes minitransplantasjoner, ikke-myeloablativ transplantasjon, reduced intensity conditioning. I dette dokumentet benyttes minitransplantasjon som beskrivelse av denne form for allogen stamcelletransplantasjon. Dette er en terminologi som benytte, selv om enkelte av grunnlagsdokumentene viser til at denne terminologien er misvisende.

Det er et spørsmål om minitransplantasjon kan være hensiktsmessig behandling for pasienter med maligne blodsykdommer, og særlig pasienter som ikke vurderes egnet for høydosebehandling før allogen stamcelletransplantasjon (myeloablativ behandling).

I forbindelse med å kartlegge andre lands behandlingspraksis ved myelomatose har Helse- og omsorgsdepartementet sendt en forespørsel til Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, på bakgrunn av senterets oppgave knyttet til oppsummering og vurdering av den internasjonale forskningsbaserte kunnskapsproduksjonen innen medisin.

## Metode

Det har innen rammen for denne utredningen ikke vært mulig å gjennomføre et omfattende litteratursøk. Det er søkt etter vitenskapelige vurderinger av minitransplantasjoner i Cochrane databasen<sup>1</sup>, HTA-databasen<sup>2</sup> og Euroscan<sup>3</sup> databasen. I tillegg er det søkt etter retningslinjer.

Systematiske oversikter og retningslinjer som har vurdert minitransplantasjon er inkludert. Det har ikke vært innenfor rammen av dette oppdraget å oppsummere kliniske effekter ved denne behandlingen, men å synliggjøre hva slags type dokumentasjon som utgjør kunnskapsgrunnlaget.

Kunnskapssenteret legger til grunn for sine kunnskapsoppsummeringer den metodetilnærming for vurdering av kliniske studier som gjelder for Cochrane samarbeidet og INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*). Senteret har også en bred internasjonal kontakt ved vurdering av nye metoder for helsetjenesten gjennom Euroscan samarbeidet.

### Systematiske oversikter

Søk i HTA, Euroscan og Cochrane databasene med søketermen "stem cell" identifiserte fire HTA-rapporter som har vurdert stamcelletransplantasjon. Det ble ikke funnet Cochrane reviews om behandlingsmetoden.

- Tec assessment report 4/2002: High-dose chemotherapy plus allogeneic stem cells to treat chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma ([http://www.bcbs.com/tec/vol17/17\\_04.html](http://www.bcbs.com/tec/vol17/17_04.html))
- CEDIT CD 34+ cell selection in peripheral stem cell autografts and allografts ([http://cedit.aphp.fr/english/index\\_present.html](http://cedit.aphp.fr/english/index_present.html))
- Hematopoietic stem cells, Health Council Netherlands (<http://www.gr.nl/adviezen.php?ID=747>)
- Terapeutisk bruk av hematopoietiske stamceller fra navlestrengsblod SMM-rapport 4/2003 (<http://www.kunnskapssenteret.no/filer/Rapport4-03.pdf>)

### Retningslinjer

NGC (*National Guidelines Clearinghouse* (<http://www.guideline.gov/>)) gav følgende relevante treff:

- Stem cell transplant for acute lymphocytic/lymphoblastic leukemia (adult). Philadelphia (PA): Intracorp; 2005.  
[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc\\_id=7040&string=stem+AND+cell+AND+transplantation#s24](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=7040&string=stem+AND+cell+AND+transplantation#s24)

<sup>1</sup> <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME>

<sup>2</sup> <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME>

<sup>3</sup> <http://www.euroscan.bham.ac.uk/>

- Stem cell transplant for acute myelogenous leukemia.  
[http://www.guideline.gov/summary/pdf.aspx?doc\\_id=7041&stat=1&string=stem+AND+cell](http://www.guideline.gov/summary/pdf.aspx?doc_id=7041&stat=1&string=stem+AND+cell)
- Acute myelogenous leukemia.  
[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=7039&nbr=4228&string=stem+AND+cell](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7039&nbr=4228&string=stem+AND+cell)
- Acute lymphocytic/lymphoblastic leukemia.  
[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=7038&nbr=4227&string=stem+AND+cell](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7038&nbr=4227&string=stem+AND+cell)
- Lymphoma - non-Hodgkin's  
[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=7046&nbr=4235&string=stem+AND+cell](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7046&nbr=4235&string=stem+AND+cell)

CMA INFOBASE (*Clinical Practice Guidelines, Canada*)

- [Optimal therapy for patients diagnosed with multiple myeloma and the role of high-dose chemotherapy and stem cell support](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7039&nbr=4228&string=stem+AND+cell), Oct 2003, [Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7038&nbr=4227&string=stem+AND+cell)  
(<http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/search/english/results.asp>)

Ytterligere er følgende identifisert gjennom frisøk i Tidsskrift for Den norske lægeförening og frisøk på Google

- Nasjonalt handlingsprogram for kronisk myelogen leukemi  
<http://www.tidsskriftet.no/lts-pdf/pdf2003/157-9.pdf>
- UK myeloma forum and the Nordic myeloma study group: guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005  
[http://www.bcshguidelines.com/pdf/UKNordic\\_070705.pdf](http://www.bcshguidelines.com/pdf/UKNordic_070705.pdf)
- British committee for standards in haematology: guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults: 2005  
[http://www.bcshguidelines.com/pdf/AML\\_230505.pdf](http://www.bcshguidelines.com/pdf/AML_230505.pdf)
- Oversikt over rekommandationer for knogelmarvstransplantation (oppdatert versjon tilsendt fra overlege Lars Vindeløv, Rigshospitalet Danmark) <http://www.dadlnet.dk/ufl/2003/0350/VP-html/VP41723.htm>

Søk etter retningslinjer i GIN (*The Guidelines International Network*), SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), GAC (*Guideline Advisory Committee*) <http://gacguidelines.ca/>) med søkteremene stem cell or allogeneic gav ingen treff. Behandlingen er ikke omtalt i Clinical evidence, og det foreligger ikke retningslinjer fra NICE (*National Institute for Clinical Excellence*)

### Søk i Medline

Det ble søkt etter relevante studier i Medline (avsluttet 21. august 2005) med søktermen "nonmyeloablative and allogeneic". Søket gav 420 treff, hvorav 38 var indeksert som "clinical trial", ingen relevante studier var indeksert som RCT.

## **Kartlegging av behandlingens status internasjonalt**

Vi har sendt en forespørsel om behandlingens status gjennom noen av våre samarbeidspartnere i det internasjonale nettverket for metodevurdering: *International agencies for technology assessment in health care* (INAHTA) og spesielt den gruppen innenfor INAHTA som samarbeider om nye metoder (Euroscan). Gjennom disse nettverk er følgende land kontaktet: Australia, Canada, Danmark, England, Finland, Frankrike, Israel, Nederland, Sveits, Spania, Sverige og Østerrike. Vi har også innhentet informasjon fra Institute for quality and efficiency in health care (IQWIC) i Tyskland

I tillegg har vi henvendt oss direkte til Karolinska sjukhuset Sverige, Rigshospitalet i Danmark, Universitätsklinikum Heidelberg.

## **Dokumentasjonen**

Grunnlaget for å vurdere dokumentasjonen for allogen minitransplantasjon er systematiske oversikter og retningslinjer. I tillegg er det søkt etter randomisert kontrollerte studier i Medline (via Pubmed). Det er identifisert en rekke randomiserte kliniske studier som pågår, og som det også henvises til i retningslinjer og gjennom de personer vi har hatt kontakt med.

### **Vurdering av metodevurderinger og systematiske oversikter**

Ingen av de identifiserte metodevurderinger og systematiske oversikter omfatter en vurdering av kliniske effekter ved minitransplantasjoner. SMM rapport 4/2003 *Terapeutisk bruk av hematopoietiske stamceller fra navlestrengsblod* viser til at stamceller fra navlestrengsblod er benyttet ved allogene transplantasjoner for maligne blodsykdommer, men at det ikke var identifisert studier basert på prinsippet for minitransplantasjoner. De øvrige rapporter har ikke relevant informasjon om minitransplantasjoner.

### **Vurdering av retningslinjer**

Det foreligger et betydelig antall retningslinjer om stamcelletransplantasjon ved maligne blodsykdommer. Ingen av de identifiserte retningslinjer tilfredsstiller krav til metode og rapportering som gir mulighet for innsikt i kriterier for søk, inklusjon og vurdering av studier. De refererte retningslinjer og studier som er identifisert i disse, gir et inntrykk av nivå på dokumentasjonen som foreligger, men gir ikke grunnlag for å vurdere om disse studiene samlet sett er representative.

### **Myelom**

Tre retningslinjer om stamcelletransplantasjon ved behandling av myelom ble identifisert.

Retningslinjene fra *UK myeloma forum* og *Nordic myeloma study group* er oppdatert april 2005 (8). Disse konkluderer med at minitransplantasjon er

assosiert med lavere toksisitet og mortalitet i forbindelse med transplantasjonen, men at langtidseffektene ikke er evaluert. Det refereres til fire studier (tabell 1: Badros 2001, Giralt 2002, Kröger 2002, Maloney 2003) som begge er små pasientserier. På dette grunnlaget anbefales det at minitransplantasjon kan vurderes for pasienter i tidlig fase opp mot 70 år, men at behandlingen skal gis innenfor kliniske studier.

Retningslinjene fra *Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative* er fra 2003 (6). Disse konkluderer med at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for å anbefale allogen stamcelletransplantasjon som behandling ved multippelt myelom. Det er ikke henvist til studier om allogen minitransplantasjon.

Retningslinjene fra Rigshospitalet i Danmark er oppdatert 2005. Her beskrives minitransplantasjon som et lovende behandlingsprinsipp, men konklusjonen er at denne behandlingen fortsatt bør betraktes som eksperimentell og foregå innen kliniske studier (10). Studiene som er rapportert er små og har kort oppfølgingstid (tabell 1: Badros 2001, Einsele 2003, Kröger 2002, Peggs 2004). Minitransplantasjon kan overveies for yngre pasienter (<65 år) med kjemoterapifølsom sykdom utenfor kliniske studier.

Studie og design	Design	Antall	Resultat
Einsele 2993	Pasientserie	N=22 MM	Transplantasjonsrelatert død: 5/22 GVHD grad II: 7/21 Kronisk GVHD: 7/21 2 års overlevelse: 26% 2 års sykdomsfri overlevelse: 22%
Peggs 2004	Pasientserie	N=19 MM	Overlevelse: 10/19 (209 dager) GVHD: 9/19
Badros 2001	Pasientserie	N=16 MM	Transplantasjonsrelatert død (dag 100): 0% Overlevelse: 5/16 Akutt GVHD: 63% Kronisk GVHD: 44%
Giralt 2002	Pasientserie	N= 22 MM	1 års overlevelse 6/22 2 års overlevelse: 30 ±11% 2 års progresjonsfri overlevelse: 19 ± 9%
Kröger 2002	Pasientserie	N=21 MM	Akutt GVHD grad II-IV: 8/21 Kronisk GVHD: 6/21 2 års overlevelse: 74% (54-94%) 2 års sykdomsfri overlevelse: 53% (29-87%)
Niederwieser 2003	Pasientserie	N=8 MM	Akutt GVHD grad II-IV: 5/8 Overlevelse (>500 dager): 2/8
Maloney 2003	Pasientserie	N=54 MM	Overlevelse (median 552 dager): 78% Akutt GVHD grad II-IV: 38% Kronisk GVHD: 46%

**Tabell 1** over studier som har vurdert ikke-myeloablative stamcelletransplantasjon for pasienter med multippelt myelom: MM, GVHD: graft versus host disease



## Leukemier

Retningslinjene fra *British committee for standards in haematology* (Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults) er oppdatert i april 2005 (9). Disse skriver at det ikke er et grunnlag for å konkludere om den kliniske nytten ved minitransplantasjon ved akutt leukemi. Pasientene bør derfor refereres til pågående studier. Det vises til at studiene som ligger til grunn for anbefalingene er små pasientserier, med heterogene populasjoner og kort oppfølgingstid (tabell 2: Wong 2003, Taussig 2003, Sayer 2003).

*National Guideline clearinghouse* har to retningslinjer som er oppdatert i april 2005 (3,4). Retningslinjene omfatter stamcelletransplantasjon ved akutt lymfatisk (4) og myelogen leukemi (3). Konklusjonen i retningslinjene er at minitransplantasjon er eksperimentell behandling. Det anbefales på dette grunnlaget at denne behandlingen ikke bør gis til barn eller voksne med akutt myelogen eller lymfatisk leukemi. Det foreligger ingen referanser til grunnlaget for anbefalingene.

Retningslinjene fra Rigshospitalet i Danmark vurderer minitransplantasjon som etablert behandling selv om det mangler data om behandlingsindikasjon (10). Dette er begrunnet med at minitransplantasjon er eneste kurative behandlingsmulighet for en rekke pasienter. Minitransplantasjon kan vurderes først og fremst for pasienter som ikke oppfyller kriterier for høydosebehandling og allogen stamcelletransplantasjon, dog ikke pasienter med akutt lymfatisk leukemi. Det henvises til en rekke studier som med et unntak av en liten komparativ studie er små pasientserier eller registerstudier (tabell 2).

Retningslinjene fra Norge (7) omfatter ikke minitransplantasjon.

Studie og design	Design	Antall	Resultat
Or 2003	Pasientserie	N=24 CML	Transplantasjonsrelatert død: 0% 5 års sykdomsfri overlevelse: 85% ± 8% Akutt GVHD: 54% Kronisk GVHD: 46%
Sloand 2003	Pasientserie	N=12 CML	1 års Transplantasjonsrelatert død:
Khouri 2004	Pasientserie	N=17 CLL	2 års overlevelse: 80% 2 års progresjonsfri overlevelse: 60%
Dreger 2003	EBMT register	N=77 CLL	2 års overlevelse: 72% 2 års progresjonsfri overlevelse: 56%
Schetelig 2003	Pasientserie	N=30 CLL	2 års overlevelse: 72% 2 års progresjonsfri overlevelse: 67%
Wong et al 2003	Pasientserie	N=29, AML n=13 CML n=9, Myelodysplastisk syndrom n=7	1 års overlevelse: 44% 1 års sykdomsfri overlevelse: 37% Transplantasjonsrelatert død (dag 100): 45% GVHD II/III: 41%
Feinsten 2003	Pasientserie	N=18	1 års overlevelse: 54% (95% KI 31-78%) Progresjonsfri overlevelse: 42% (95% KI 19-66%)
Sayer 2003	Pasientserie	N=113 AML	1 års overlevelse: 54% 2 års overlevelse (estimert): 32% Akutt GVHD >grad II: 42% Kronisk GVHD: 33%

Studie og design	Design	Antall	Resultat
Taussig 2003	Pasientserie	N=10 AML N= 6 MDS	Transplantasjonsrelatert død (dag 100): 0% Akutt GVHD grad 3, 4: 0% Kronisk GVHD: 10/16 2 års overlevelse: 69% (95% KI 40-86%) 2 års sykdomsfri overlevelse: 56% (95% KI 30-68%)
Parker 2002	Komparativ studie	MDS NMA: N=23 Standard allo: N=29	2 års overlevelse: NMA: 48% versus 44% i kontrollgruppen Sykdomsfri overlevelse: NMA: 39% versus 44% i kontrollgruppen
Kroger 2003	Pasientserie	N=37 MDS	Transplantasjonsrelatert død: 27% 3-års overlevelse: 39% (95% KI 22-56%) Akutt GVHD grad II-IV: 37% Kronisk GVHD: 48%
Ho 2004	Pasientserie	N= 62 MDS	1 års overlevelse: 72% 1 års sykdomsfri overlevelse: 60%

**Tabell 2:** studier som har vurdert ikke-myeloablative stamcelletransplantasjon for pasienter med leukemi eller myelodysplastisk syndrom. AML: akutt myelogen leukemi, CML: kronisk myelogen leukemi, CLL: kronisk lymfatisk leukemi, MDS: myelodysplastisk syndrom, GVHD: graft versus host disease, KI: konfidensintervall

## Hodgkins lymfom

Retningslinjene fra Danmark viser til at minitransplantasjon kan vurderes for pasienter med Hodgkins lymfom (10). Det vises til flere publikasjoner som har rapportert data for disse pasientgruppene (tabell 3).

Studie og design	Design	Antall	Resultat
Anderlini 2000	Pasientserie	N=6 HD	Transplantasjonsrelatert død: 0% Kronisk GVHD: 2 av 4 pasienter 9 mnd overlevelse: 50%
Branson 2002	Pasientserie	N=38 HD	Transplantasjonsrelatert død: 7,9% 14 mnd overlevelse: 53% Progresjonsfri overlevelse: 50%
Carella 2003	Pasientserie	N=10 HD N= 5 non HL	Overlevelse (240->700 dager): 10 /15 Sykdomsfri overlevelse (270 dager): 5/15
Cooney 2003	Pasientserie	N=10 HD	1 års overlevelse: 90% Sykdomsfri overlevelse: 70% Transplantasjonsrelatert død (dag 100): 0% Akutt GVHD: 2/10 Kronisk GVHD: 5/10 (4 mild, 1 progresiv)
Martino 2002	Pasientserie	N=46	1 års overlevelse: 63% 1 års sykdomsfri overlevelse: 57% Akutt GVHD grad III-IV: 24% Kronisk GVHD (extensive): 33%
Peggs 2004	Pasientserie	N=9 HD	Overlevelse: 2/9 GVHD: 4/9
Robinson 2002	Register EBMT	N=52 HD N=52 LGNHL N= 62 HGNHL	1 års overlevelse: 62% 2 års overlevelse: 50% Akutt GVHD grad II-IV: 24%

		22 MCL	Kronisk GVHD: 16%
--	--	--------	-------------------

**Tabell 3:** studier som har vurdert minitranplantasjon for pasienter med Hodgkins og non-Hodgkins lymfom :HD: Hodgkins disease, NON HL: non Hodgkins lymfoma, LGNHL: low grade non Hodgkins lymfoma, GVHD: graft versus host disease, KI: konfidensintervall

### Nyere publikasjoner og pågående kliniske studier

Det ble søkt etter informasjon om pågående RCT med søketermen "nonmyeloablative" i flere databaser over pågående kliniske studier<sup>4</sup>. Det ble identifisert en rekke pågående og planlagte kliniske studier som omfatter pasienter med hematologisk kreft. Disse studiene vil kunne bidra til mer kunnskap om behandlingens kliniske effekter.

### Konklusjon

Resultater fra foreliggende studier gir ikke tilstrekkelig grunnlag for å konkludere om de kliniske effekter av minitranplantasjon. Spesielt vil det være vesentlig å avklare hvordan behandlingen påvirker overlevelse på kort og lang sikt. Behandlingens potensial for antitumor effekt gir også en risiko for uheldige effekter som akutt og kronisk "graft versus host disease".

De studier som er rapportert i vitenskapelige publikasjoner er i hovedsak små pasientserier. Slike studier er lite egnet for å konkludere om effekter av behandling av flere grunner. Det er stor variasjon i prognose mellom pasienter både innen og mellom studier. Det er derfor et problem at ulikheter i sykdommens stadium og alvorlighet vil kunne bidra mer til forskjeller i utfall enn selve behandlingen. Det kan også være et problem at behandlingen ikke er standardisert, slik den vil være i kliniske studier.

Prospektive studier der indikasjonene er forhåndsbestemt og protokollen for behandling er standardisert, vil være et nødvendig grunnlag for å vurdere de kliniske effekter ved minitranplantasjoner. Det pågår en rekke randomiserte kontrollerte kliniske studier, men vi har ikke identifisert publikasjoner fra slike studier.

- På bakgrunn av den dokumentasjonen vi har identifisert synes det derfor ikke å foreligge robuste kliniske studier som kan gi grunnlag for konklusjoner om de kliniske effekter ved allogen minitranplantasjon.

<sup>4</sup>Current controlled trials: <http://www.controlled-trials.com/>

National institute of health: <http://clinicaltrials.gov/ct/gui/c/r>

## Status for behandlingen i Europa og Australia

Kunnskapssenteret har innhentet informasjon om status for behandlingen gjennom våre internasjonale nettverk og ved direkte henvendelse til sykehus. Det er særlig lagt vekt på om behandlingen finansieres gjennom den offentlige helsetjenesten, eller om behandlingen kun tilbys pasienter som deltar i kliniske studier.

### Sverige

Minitransplantasjon tilbys pasienter som vurderes som ikke egnet for full ablasjonsbehandling (dvs høyrisikopasienter). Pasienter med myelomatose kan behandles med minitransplantasjon innenfor kliniske studier. Behandlingen finansieres gjennom DRG-systemet, med samme takst som myeloablative allogene stamcelletransplantasjon. Denne taksten dekker ikke alle omkostninger knyttet til søk etter donor og medikamentell behandling, og kostnader knyttet til minitransplantasjoner er under vurdering (telefonsamtale med Britt Marie Svahn, Center for allogene stem cell transplants (CAST), Huddinge, Karolinska sjukhuset).

### Danmark

Minitransplantasjon vurderes for alle som henvises og som tilfredsstillende listen over indikasjonsområder for behandlingen. Indikasjonene vurderes av et utvalg ved hematologisk klinikk ved Rigshospitalet i København. *Dansk Hæmatologisk Selskabs Transplantationsudvalg* har utarbeidet anbefalinger for benmargstransplantasjoner som også omfatter minitransplantasjoner. Minitransplantasjon anbefales for pasienter med myelomatose innenfor rammen av kliniske studier. Behandlingen betales av det offentlige, og er tilgjengelig også for pasienter som ikke omfattes av protokoller for pågående kliniske studier (informasjon fra overlege Lars Vindeløv, hematologisk avdeling, Rigshospitalet København).

### Tyskland

Minitransplantasjon refunderes gjennom den nasjonale sykeforsikringsordningen (AOK Die Gesundheitskasse) både i og utenfor kliniske studier. DRG-taksten oppgis å være ca 60 000 euro. Pasienter som ikke omfattes av sykeforsikringsordningen i Tyskland må selv finansiere behandlingen, også om pasientene deltar i de kliniske studiene som pågår ved sykehuset (Informasjon fra Dr Ute Hegenbart Dept of Allogeneic stem cell transplantation, Universitätsklinikum Heidelberg)

Informasjon fra Institute for quality and efficiency in health care (IQWiC) viser til at behandlingen er under utprøving. DRG taksten skiller ikke mellom minitransplantasjoner og transplantasjoner med høydose kjemoterapi. Det er en forutsetning for finansiering at det foreligger et kunnskapsgrunnlag for behandlingen. Fordi minitransplantasjon er utprøvende behandling vil "Medizinischer Dienst" vurdere grunnlaget for refusjon i enkelte tilfeller. Vi har ingen informasjon om hvordan mini-transplantasjon vurderes ved myelomatose. Allogene stamcelletransplantasjon med høydose behandling er indisert for multipelt myelom.

## **Nederland**

Minitransplantasjon refunderes gjennom den nasjonale sykeforsikringsordningen. Behandlingen er sentralisert til universitetssykehus. Vi har ingen informasjon om indikasjonsområder, og spesielt om dette omfatter myelomatose.

## **Frankrike**

Minitransplantasjon er tilgjengelig gjennom den offentlige helsetjenesten og er ikke begrenset til deltakelse i kliniske studier. Behandlingen er sentralisert til tre sykehus. Vi har ingen informasjon om indikasjonsområder, og spesielt om dette omfatter myelomatose (informasjon fra Dr Sue Hae Lee Robin, Haute Autorité de santé, HAS).

## **Australia**

Minitransplantasjon refunderes gjennom Medicare (offentlig helsetjeneste), og utgjør rundt 50% av transplantasjonene. Indikasjonene er akutt leukemi, lymfom, myelom og kronisk leukemi. Pasientene er eldre (60+), både fordi disse har dårligere toleranse for høydose strålebehandling og pga mangelfull kunnskap om behandlingens effekt på lengre sikt (Informasjon fra Tim Hughes, Deputy head of hematology research at the Hanson Institute).

Vi har ikke fått tilbakemelding fra Canada, England, Finland, Israel, Sveits, Spania og Østerrike.

## **Utprøvende behandling versus etablert behandling**

Det er et generelt mål for helsetjenesten at det er et godt kunnskapsgrunnlag for de behandlingsmetoder som tilbys (fortrinnsvis basert på robust klinisk forskning). Dette kunnskapsgrunnlaget skal ivareta pasientenes rett til effektiv og virksom behandling, og samtidig skåne pasienter for ineffektiv og skadelig behandling.

Vurdering av kunnskapsgrunnlaget er en særlig utfordring ved nye metoder og behandlingsprinsipper. Spesielt er det en utfordring å vurdere når metoden kan anses tilstrekkelig dokumentert mht kliniske effekter og komplikasjoner/bivirkninger før metoden anvendes i rutinebehandling.

Det er et viktig skille mellom utprøvende behandling der pasientene er underlagt overvåkning og forpliktelser mht rapportering til nasjonale etiske komiteer i medisin. Denne oppfølgingen og rapporteringen i kliniske studier skal ivareta pasientenes interesser og sikkerhet. Ved innføring av nye metoder i rutinebehandling er det ikke krav om oppfølging og evaluering av virksomheten, og man forutsetter da at behandlingen er tilstrekkelig evaluert i forutgående kliniske studier.

I NOU 1997: 20 *Norsk kreftplan* gis følgende betraktninger om standardbehandling eller etablert behandling: *Med standardbehandling eller etablert behandling mener vi den behandling som norske pasienter gis (bør gis, har krav på) og som har vist seg å være effektiv. Den må bygge på resultater fra vitenskapelige undersøkelser.*

([http://odin.dep.no/hod/norsk/dok/andre\\_dok/nou/030005-020013/hov003-bn.html](http://odin.dep.no/hod/norsk/dok/andre_dok/nou/030005-020013/hov003-bn.html))

Videre understrekes det i kapittel 8 at "all behandling uavhengig av intensjon må bygge på kunnskap". Det gis en anbefaling om hvilke type studier som inngår i slik dokumentasjon.

I merknadene til forskriftene karakteriseres dokumentasjonskrav som følger:

- Ved eksperimentell behandling er avstanden til tilstrekkelig dokumentasjon relativt stor, og man krever som regel dyreforsøk i første omgang for å avgjøre om man skal gå videre med kliniske forsøk. Undersøkelser ved eksperimentell behandling legger spesielt vekt på å avklare bivirkninger, maksimal tolerabel dose og behandlingseffekt. I forbindelse med medikamentutprøving gjelder dette vanligvis fase I- eller fase II-studier.
- Ved utprøvende behandling ytes samme behandling som ved eksperimentell behandling, men den utføres som ledd i en vitenskapelig kontrollert studie av en lovende behandlingsmetode. I forbindelse med utprøvende medikamentell behandling gjelder dette vanligvis en fase III studie
- Alle tjenester bør i første omgang gjøres til gjenstand for forskning på grunnlag av godkjente forskningsprotokoller, normalt som klinisk kontrollerte studier.

Mens det for legemiddelområdet er krav til dokumentasjon fra randomiserte kontrollerte studier, er det ikke entydig hva slags dokumentasjon som ligger til grunn for vurdering av behandlingsprosedyrer. *Norsk kreftplan* legger likevel føringer for at dokumentasjonen skal kunne vise effekt. De kliniske studier bør derfor være av en karakter som tillater slutninger om metodens effekt på et mer generelt grunnlag enn de personer som har vært omfattet av studien. Det stiller krav til protokoll for behandling og for analyse og presentasjon av resultater.

Denne utredningen av minitransplantasjon viser at det ikke foreligger et kunnskapsgrunnlag for å konkludere om behandlingens kliniske effekter. Ut fra dette vil minitransplantasjon neppe klassifiseres som etablert behandling, med de rettigheter det medfører.

## Referanser

1. Stem cell transplant for acute lymphocytic/lymphoblastic leukemia (adult). Philadelphia (PA): Intracorp; 2005. Various p.  
[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc\\_id=7040&string=stem+AND+cell+AND+transplantation#s24](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=7040&string=stem+AND+cell+AND+transplantation#s24)
2. Stem cell transplant for acute myelogenous leukemia.  
[http://www.guideline.gov/summary/pdf.aspx?doc\\_id=7041&stat=1&string=stem+AND+cell](http://www.guideline.gov/summary/pdf.aspx?doc_id=7041&stat=1&string=stem+AND+cell)
3. Acute myelogenous leukemia.  
[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=7039&nbr=4228&string=stem+AND+cell](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7039&nbr=4228&string=stem+AND+cell)
4. Acute lymphocytic/lymphoblastic leukemia.  
[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=7038&nbr=4227&string=stem+AND+cell](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7038&nbr=4227&string=stem+AND+cell)
5. Lymphoma - non-Hodgkin's  
[http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=7046&nbr=4235&string=stem+AND+cell](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7046&nbr=4235&string=stem+AND+cell)
6. Optimal therapy for patients diagnosed with multiple myeloma and the role of high-dose chemotherapy and stem cell support, Oct 2003, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (<http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/search/english/results.asp>)
7. Nasjonalt handlingsprogram for kronisk myelogen leukemi  
<http://www.tidsskriftet.no/lts-pdf/pdf2003/157-9.pdf>
8. UK myeloma forum and the Nordic myeloma study group: guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005  
[http://www.bcshguidelines.com/pdf/UKNordic\\_070705.pdf](http://www.bcshguidelines.com/pdf/UKNordic_070705.pdf)
9. British committee for standards in haematology: guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults: 2005  
[http://www.bcshguidelines.com/pdf/AML\\_230505.pdf](http://www.bcshguidelines.com/pdf/AML_230505.pdf)
10. Oversigt over rekommandationer for knogelmavstransplantation ( oppdatert versjon tilsendt fra overlege Lars Vindeløv, Rigshospitalet Danmark)  
<http://www.dadlnet.dk/ufl/2003/0350/VP-html/VP41723.htm>

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten**

Postboks 7004 St. Olavs plass

0130 Oslo

Tlf: 23 25 50 00

Faks: 23 25 50 10

[post@kunnskapssenteret.no](mailto:post@kunnskapssenteret.no)

[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

Organisasjonsnummer: 986 303 537