

VEDLEGG TIL HØRINGSUTTALELSE FRA RIKSHOSPITALET- RADIUMHOSPITALET

Utkast til forskrifter om donasjon, uttak, testing, prosessering, konservering, oppbevaring og distribusjon av humane celler og vev

Utkastet basert på EU direktiv 2004/23/EF av 31.03.2004.

Kommentar fra Det norske benmargsgiver-register

I denne kommentaren skal vurderes *allogen stamcelletransplantasjon*, en behandling hvor Rikshospitalet har *landsfunksjon* (side 7). En har forståelse av at direktivet, og derved forskriftene, omhandler prosesser internt i et land og mellom land (hvorav tredjeland er utenfor EU/EØS-området). Allogen transplantasjon er en tentativt helbredende behandling for dødelige sykdommer hvor annen behandling ikke har vist nytte. For å gjennomføre en transplantasjon berøres selve giveren og donasjonsapparatet, prosesserings- og oppbevaringsvirksomheten, transportsystemet, pasienten selv, samt transplantasjonsprogrammet. Som "vevssenter" (side § 2-1) i Norge og i utlandet inngår følgende:

- Utvelgelse av donor:
Samtlige av landets blodbanker, Det norske benmargsgiverregisteret (BMGR) ved Immunologisk institutt (IMMI), Rikshospitalet-Radiumhospitalet (R-R), samt tilsvarende blodbanker og registre/donorsentre i utlandet.
- Testing av donor (inkl. helseundersøkelse):
Seksjon for transplantasjonsimmunologi, IMMI, andre laboratorier (klinisk kjemisk, mikrobiologi etc) og kliniske avdelinger på R-R og Volvat Medisinske Senter (VMS) samt tilsvarende sentre og navlestrengsblodbanker i utlandet.
- Distribusjon og koding av stamcelleprodukter og andre celleprodukter:
Det norske benmargsgiverregisteret (BMGR) ved Immunologisk institutt (IMMI), Rikshospitalet-Radiumhospitalet (R-R), samt tilsvarende blodbanker og registre/donorsentre og navlestrengsblodbanker i utlandet.
- Uttak, prosessering, konservering og oppbevaring av stamcelleprodukter og andre celleprodukter:
Cellelaboratoriet (CL) ved Kreftklinikken på R-R og IMMI, VMS samt tilsvarende sentre og navlestrengsblodbanker i utlandet.
- Oppbevaring, koding av stamcelleprodukter og andre celleprodukter:
BMGR, samt tilsvarende sentre og navlestrengsblodbanker i utlandet.
- Testing av stamcelleprodukter og andre celleprodukter:
Transplantasjonsavdelingene ved Rikshospitalet [Seksjon for blodsykdommer (SFB) og Barneklubben (BK)], VMS, CL og andre sentra for høsting av cellene, samt tilsvarende sentre og navlestrengsblodbanker i utlandet.
- Transport av stamcelleprodukter og andre celleprodukter:
Kurérer fra R-R og tilsvarende transplantasjonssentre og navlestrengsblodbanker i utlandet, BMGR og tilsvarende registre og donorsentre i utlandet.

I følge § 2-1 skal alle sentra godkjennes av Sosial- og helsedirektoratet (SHDir) for ovennevnte aktiviteter, men en antar at forskriftene innebærer at tilsvarende myndighet i utlandet skal godkjenne virksomheten i eget land. Statens helsetilsyn, Statens legemiddelverk (SLV) og Datatilsynet skal føre tilsyn i forhold til sine ansvarsområder (§ 6-1). I forkant av en behandling skal det inngås skriftlig avtale med ekstern tredjepart (§ 5-5) og mellom "vevssenter" og klinikk (§ 4-4). Overføring av celler til og fra tredjeland kan bare foretas av "vevssentre" som er godkjent av SHDir for dette formålet (§ 3-3). Ved mangelfull emballasje og/eller merking skal stamcelleproduktet eller celleproduktet kasseres (§ 5-1), og i påvente av resultater av undersøkelser omtalt i tilleggsdirektivet skal produktet holdes i karantene (§ 5-1). I følge § 6-2 kan brudd på reglene føre til ulike former for sanksjoner og straff.

Akkrediteringer/godkjenninger som finnes for virksomheten

- Det amerikanske benmargsgiverregisteret National Marrow Donor Program (NMDP) har godkjent SFB og BK som et transplantasjonssenter, R-R og VMS som et høstesenter, og BMGR som et donorsenter. Denne godkjennelse har relevans *kun* i relasjon til samarbeidet med NMDP.
- Blodbankene i Norge vil ha forskjellige typer ISO sertifisering eller annen sertifisering, eller mangler sertifisering.
- Uliker avdelinger på R-R har ulike former for akkreditering/sertifisering, eller mangler dette.
- IMMI er akkreditert av European Federation of Immunogenetics (EFI) for vevstyping.
- BMGR har Datatilsynets konsesjon.
- CL har tilvirketillatelse fra SLV for gitte celleprodukter. CL søker om JACIE-akkreditering. [JACIE er akkrediteringssystem i samarbeid mellom EBMT og International Society for Cell Therapy (ISCT)].
- SFK og BK er registrert transplantasjonssenter i European Bone Marrow Transplantation Group (EBMT), men formell akkreditering av JACIE eller tilsvarende instans mangler.
- Sykehus og blodbanker i Norge er godkjent av norske helsemyndigheter.
- BMGR arbeider med søknad om akkreditering av World Marrow Donor Association (WMDA) som et stamcellegiverregister. Det er uklart når søknaden vil bli sendt inn.
- I utenlandske sentre er det, både i og utenfor EU/EØS-området, alle grader av akkreditering og sertifisering, eller dette mangler.

Internasjonal utveksling av stamcelleprodukter og andre celleprodukter knyttet til allogen stamcelletransplantasjon

Den internasjonale utvekslingen av stamcelleprodukter [benmargspirat, stamceller høstet fra blodet (PBSC) gjennom aferese etter forbehandling ("mobilisering") med G-CSF] og andre celleprodukter til støtte for allogen stamcelletransplantasjon (f. eks. donorlymfocytter) som rammes spesielt av forskriftene, ikke minst i forhold til artikkel 9 i EU direktivet (§ 3-3).

Om lag 50 pasienter i Norge gjennomgår allogen stamcelletransplantasjon hvert år. 15-20 av disse transplanteres med stamceller fra en utenlandsk ubeslektet donor hvorav 1/4 av givene kommer fra tredjeland. Medisinsk donorklarening, uthenting og follow-up av en utenlandsk ubeslektet donor utføres i utlandet. Vi stiller med kurér fra Norge.

Videre utfører også R-R transplantasjon med stamceller fra en familiegiver bosatt i utlandet. Ulik praksis gjelder for donorutredning (vevstyping) og uthenting (stamcellehøsting) m.m., men så langt det er mulig tilstreber vi at dette skjer i Norge.

Endelig leverer BMGR stamcelleprodukter og andre celleprodukter til 20-30 pasienter i utlandet hver år, hvorav drøyt 2/5 deler av disse donasjonene er til pasienter i tredjeland. Kurérene kommer fra utlandet.

Nasjonal virksomhet (givere bosatt i Norge – pasienter i Norge) omhandles ikke i disse kommentarene, men denne virksomheten faller, så langt en forstår, også inn under forskriftene. For dette er det 30-35 pasienter hvert år (og like mange givere) som berøres.

I forhold til den internasjonale utvekslingen av stamcelleprodukter og andre celleprodukter er det altså 15-20 norske pasienter og 20-30 utenlandske pasienter (og like mange givere) som berøres hver år av de norske forskriftene, til sammen 35-50 pasienter (og givere). På verdensbasis utføres årlig 2.500 transplantasjoner med internasjonal utveksling av stamcelleprodukter fra ubeslektede givere. Disse kommer i tillegg til de 15.000 -20.000 transplantasjoner som årlig utføres med familiegiver og nasjonale ubeslektede givere.

Konsekvenser

Dersom forskriftene skal følges, vil vi vanskelig eller ikke kunne gi pasienter allogen stamcelletransplantasjon i Norge, spesielt ikke hvis giveren kommer fra utlandet – ikke minst tredjeland, og BMGR vil vanskelig eller ikke kunne være i stand til å levere stamcelleprodukter og andre celleprodukter til utenlandske pasienter. Det vil dessuten være store problemer med eller umulig å utføre en transplantasjon, dersom mindre hendelser (mangelfull merking, lettere skadet emballasje etc) inntreffer, og karantenepålegget vil i flere kunne tilfeller redusere kvaliteten på et produkt, spesielt hvis transporttiden allerede har vært lang. Endelig er det uklart hvordan SHDir skal kunne godkjenne og føre tilsyn med alle typer ”vevssentre” i Norge, samt hvordan disse skal kunne gjennomføre sine oppgaver, i forhold til eksportvirksomheten, slik at tilsvarende kontroll- og tilsynsmyndighet i samtlige berørte land får sine krav oppfylt.

Årsaken til disse slutningene er blant annet:

Det er ikke utarbeidet og trådt i kraft godkjenning av og tilsyn med alle involverte parter innenfor EU/EØS-området. Transplantasjonene med giver og/eller pasient i tredjeland ligger dessuten utenfor EU/EØS's kontroll. I tredjeland, hvor kontroll og krav vil være av varierende grad og gjennomføring, kan det ikke forventes at EU/EØS-kravene vil bestemme disse landenes retningslinjer. Det er videre ikke mulig å inngå skriftlig avtale før en behandling – dels fordi mange parter og mange land vil være involvert, dels fordi en oftest trenger å transplantere innen kort tid med stamceller fra giver fra det ene eller det andre registeret/donorsenteret, dels fordi en rekke instanser ikke vil bruke tid og ressurser på arbeid med enkeltavtaler for enkeltdonasjoner.

Da en allogen transplantasjon er behandling for en dødelig sykdom, og fordi behandlingen *må* gjennomføres *umiddelbart etter forbehandlingen* med benmargsutryddende behandling, er det uakseptabelt å ikke gjennomføre behandlingen på tross av mindre hendelser som ufullstendig merking, mindre skader på emballasjen osv., dersom det ikke gis adgang til at skjønn og

individuell vurdering kan legges til grunn. Endelig vil en måtte kunne benytte en donor fra et ikke-akkreditert register, dersom dette er den eneste giveren som finnes. WMDA har utarbeidet retningslinjer for dette i et eget dokument:

http://www.worldmarrow.org/fileadmin/WorkingGroups_Subcommittees/EWG/accreditation_implications_04.pdf .

Det er betydelig selvpålagt justis i den allogene stamcelletransplantasjonsvirksomheten, konfererer hjemmesiden til organisasjoner som WMDA (www.worlddonor.org), EBMT (www.ebmt.org), International Histocompatibility Working Group (www.ihwg.org), International Society for Cell Therapy (www.celltherapy.org) – for bare å nevne noen. Virksomheten er meget transparent, i det f. eks. de europeiske transplantasjonssentrene, inkl. R-R, rapporterer bl.a. til EBMT, NMDP m.m. Det norske transplantasjonsprogrammet følger retningslinjer utarbeidet av Lønning II-utvalget hva gjelder indikasjonstilling, og årsrapporter sendes til SHDir. Videre arbeider fagpersonene i nær kontakt med utenlandske fagmiljøer, dels gjennom betydelig internasjonale møtevirksomhet, dels gjennom ulike internasjonale organisasjoner som alle – over mange år – har arbeidet og fremkommet med retningslinjer og anbefalinger for transplantasjonsvirksomheten. Slikt kvalitetssikringsarbeid samt omfattende internasjonale forskningsprogrammer foregår kontinuerlig og bidrar til stadig forbedringer og økt forståelse.

Det er betydelig bekymring i det internasjonale fagmiljøet for konsekvensene av EU direktivet og de nasjonale implementeringene. Den bekymringen deler vi. Flere organisasjoner (WMDA, EBMT, JACIE, ISCT) har derfor gått sammen og bedt om et snarlig møte med det ansvarlige EU-kontoret for å diskutere en internasjonal harmonisering av regelverket samt hvordan det kan utarbeides en mekanisme for håndtering av artikkel 9 i EU direktivet, slik at import/eksport for tredjeland ikke umuliggjøres.

Oslo, 24.01.2006

Torstein Egeland

Leder, Det norske benmargsgiverregisteret

Overlege, Seksjons for transplantasjonsimmunologi, IMMI, R-R