

# Forslag til nasjonal metodevurdering

---

Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):

## Kontaktinformasjon:

**Navn på forslagsstiller** (organisasjon/institusjon/foretak/producent):

Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

**Navn på kontaktperson:**

Aymen Bushra Ahmed- seksjonsoverlege, hematologisk seksjon, Med. Avd.

**Telefonnummer:**

55975000

**E-postadresse:**

abah@helse-bergen.no

**Sted og dato:**

Bergen, 19.08.14

**1. Tittel på bestillingen:**

Autolog Stamcelletransplantasjon (HMAS) behandling for pasienter med multipel sklerose (MS)

## 2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Multipel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet. Prissippet med behandlingen generelt er immunmodulasjon. Formålet med HMAS er rekonstitusjon av adaptiv immunsystemet hos pasienten ved å utrydde immunaktive celler med forbehandlingen (kondisjoneringen) og tilbakeføring av pasientens egne stamceller som skal være høstet før kondisjoneringen. De nye immunceller som dannes av stamcellene vil da være fungere normalt og sykdommen vil kunne komme under kontroll.

Kondisjoneringen består av en immunmodulerende medisin (Anti-thymocyt globulin- ATG) og cellegift (Cyklofosamid) eller BEAM (Karmustin, Etoposid, Cytarabin og Melfalan). Etter kondisjonering transfunderes stamcellene tilbake. Noen dager etter dette blir pasientene isolert grunnet lave blodverdier. Isolasjonen varer i ca. 7-10 dager. I isolasjonsperioden kan det oppstå infeksjoner med behov for antibiotika behandling og det kan bli aktuelt med transfusjon av blodprodukter som blod og blodplater. Etter oppheving av isolasjonen blir pasienten sendt hjem

## 3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Immunmodulering ved multipel sklerose inndeles i første-og andrelinjebehandling. Immunmodulerende behandling startes ved angrep innenfor siste år. Tilgjengelige medikamenter er interferon beta og glatirameracetat, som administreres som subkutane eller intramuskulære injeksjoner (fortrinnsvis av pasienten selv), teriflunomid og dimetylfumarat tabletter. Ved tegn til fortsatt inflammatorisk sykdomsaktivitet vil en vanligvis skifte til andrelinjebehandling, i form av peroral fingolimod eller intravenøs infusjon med natalizumab eller alemtuzumab. Andrelinjebehandlingene kan ha alvorlige, men sjeldne bivirkninger, i form av progressiv multifokal leukoencefalopati (natalizumab), hjerterytmeforstyrrelse, viral encefalitt, hemofagocytisk syndrom (fingolimod), immunologisk trombocytopeni (ITP), nefropatier, andre cytopenier (alemtuzumab). Ingen av de immunmodulerende behandlingene er kurative, men de gir en reduksjon i MS-angrepsfrekvens på ca. 30-50 % for førstelinjemedikamentene, og 50-70 % for andrelinjemedikamentene. Immunmodulerende medikamenter har vært i bruk som angrepsforebyggende ved MS siden ca. 1990. Flere av disse medikamentene har en dokumentert effekt i å redusere invaliditetsutvikling for mennesker med relapsing remitting (angrepspreget) MS, og gir ved sammenligning med historiske data antagelig en forsinkelse i utviklingen av kronisk progressiv MS. MS er en sykdom med et svært uensartet sykdomsforløp. En undergruppe vil ha et svært aggressivt forløp med flere angrep per år, betydelig invaliditet under og etter angrep. Behandlingsresponsen på dagens immunmodulerende medikamenter vil også være heterogen, hvor en undergruppe vil ha dårlig behandlingsrespons.

Dette gjør at et lite antall pasienter vil tross dagens tilbud med første- og eventuelt andrelinje medikamentell immunmodulerende behandling likevel vil oppleve stor sykdomsaktivitet med gjentatte angrep og rask utvikling av invaliditet tross for tilgjengelig medikamentell immunmodulerende behandling. Denne gruppen har i Norge til nå manglet tilgjengelige behandlingsalternativer med dokumentert effekt. For disse pasientene foreslås autolog hematopoietisk stamcellebehandling (HMAS) som behandlingsalternativ.

| <b>4. Hva gjelder forslaget?</b>                                    | <b>Ja</b>                           | <b>Nei</b>                          |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En helt ny metode?  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| En sammenligning mellom flere metoder?                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk?   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis?                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |

Dette er en i Norge relativt ny behandlingsmetode på indikasjonen multippel sklerose, mens det i enkelte andre land, som Sverige, har vært et tilbud til en liten undergruppe av MS-pasientene i 10-20 år. I Norge (Haukeland Universitetssykehus, Bergen), har 3 pasienter med MS fått denne behandlingen.

**5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?**

- Legemiddel
- Medisinsk utstyr/teknologi
- Prosedyre
- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

**6. Metodens bruksområde:**

- Forebygging
- Utredning og diagnostikk
- Behandling
- Rehabilitering
  
- Spesialisthelsetjenesten
- Primærhelsetjenesten

"Klikk her og beskriv"

**7. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?**

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

Ikke relevant.

**8. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres?** (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Metoden gjelder to fagområder

- 1- Fagområde «blodsykdommer» som er ansvarlig for vurdering av pasientenes egenhet for behandlingen, gjennomføring av behandlingen og oppfølging av eventuelle komplikasjoner.
- 2- Fagområde «nevrologi» som står ansvarlig for diagnostisering av MS, avgjørelse av indikasjon for HMAS etter gitte kriterier, henvisning til hematologisk seksjon og oppfølging av pasienter etter gjennomført behandling.

**9. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen?** (flere kryss mulig)

- |                              |                                     |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet/bivirkninger       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk        | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Etiske                       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Juridiske                    | <input checked="" type="checkbox"/> |

**10. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 8):**

Hovedproblemstilling:

Er det medisinsk indikasjon for å behandle en definert undergruppe av MS-pasienter med HMAS?

Underspørsmål:

Er dette forsvarlig ressursbruk ut ifra en helse økonomisk analyse?

Er det tilgjengelig ressurser og kompetanse i Norge til å starte slik behandling?

Er det medisinsk ønskelig å sentralisere slik behandling til ett behandlingssted?

**11. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:**

Multipel sklerose er en av de viktigste årsakene til utvikling av varig invaliditet hos unge i Norge, hvor det nå er 10 000 MS-rammede mennesker som i gjennomsnitt ca. i 30 års alder. Hos en liten undergruppe av disse pasientene vil det være en rask sykdomsutvikling og invaliditetsutvikling tross eksisterende medikamentell behandling. Hos denne undergruppen er det i andre land vist en god effekt av behandling med HMAS de siste 20 år, blant annet i Sverige. Det er viktig å få dette tilbudet raskt etablert i Norge.

**12. Kommenter metoden som foreslås vurdert mht. følgende punkter:**

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasienter med MS debuterer med gjentatte, subakutte angrep med symptomer og nevrologiske utfall fra ulike deler av sentralnervesystemet, slik som svakhet, styringsvansker, nummenhet eller tåkesyn, som går helt eller delvis i remisjon i løpet av uker til måneder (relapsing- remitting; RRMS). Etter 10-30 års sykdom vil de fleste av disse få en gradvis forverring, med funksjonstap over år (sekundær progressiv MS; SPMS). En liten undergruppe har en gradvis langsom forverring ifra sykdomsdebut, uten angrep (primær progressiv MS; PPMS).

MS rammer unge voksne, og sykdomsdebut er vanligvis mellom 20-40 år. Det medfører lange leveår med nedsatt funksjonsevne, nedsatt arbeidsevne med og psykisk påkjenning; og med store økonomiske konsekvenser for pasienter, deres familier og samfunnet. De kroniske utfallene/symptomene er ofte unormal tretthet, smerter, synsnedsettelse, nedsatt hukommelse, depresjon, gangvansker, blæreforstyrrelse, og andre symptomer/utfall fra sentralnervesystemet.

## Forventet effekt

I Sverige er 48 MS-pasienter HMAS-behandlet i perioden 2004-2013. Førtien av disse ble fulgt opp i mere enn 1 år, disse ble gjennomsnittlig fulgt i 47 måneder. 34 av disse pasientene hadde Relapsing Remitting MS (RRMS). MS-pasientene hadde gjennomsnittlig 4 angrep per år forut for HMAS-behandling (RRMS-pasientene hadde 4.8 angrep per år). RRMS-pasientene var mediant behandlet med 2 sykdomsmodulerende behandlinger forut for HMAS. For RRMS pasientene gikk invaliditetsgrad (EDSS) ned fra median 5.5 forut for behandling til 3.0 etter 2 år. Over 5 års oppfølging hadde 87 % av pasientene ingen MS-angrep, 85 % hadde ingen nye MR-lesjoner, 77 % hadde ikke progrediert på EDSS, 68 % hadde ingen tegn til ny sykdomsaktivitet (ingen angrep, ingen MR-lesjoner, ingen EDSS-progresjon) (Burman et al., 2014).

I registermaterialet hos European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) var det 345 behandlede MS-pasienter, 55 % av disse hadde ingen sykdomsprogresjon etter 3 år, hos de som var behandlet etter 2000 var det 59 % uten sykdomsprogresjon (Farge et al., Hematologica, 2010).

I en mindre studie ble det gjort HMAS-behandling av 21 RRMS-pasienter. Etter 2-4 år hadde ingen av pasientene øket invaliditetsgrad, 17 av pasientene hadde lavere invaliditet, 16 pasienter hadde ikke hatt angrep (Burt et al., Lancet Neurol 2009).

## Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Dødeligheten ved «medium intensitet» protokoll HMAS med BEAM kondisjonering ved MS var 0.9 % i perioden 2001-2006. I Sverige brukes nå «lett intensitet» protokoll med syklofosamid, hvor anslått mortalitet er <0.5 % (Burman et al., presentert ved NNIMS 2013). MS-pasienter er rapportert å få de samme bivirkninger, i omtrent samme frekvens som pasienter som HMAS-behandles for lymfom. Tidlige bivirkninger er oftest følge av immunsuppresjonen og inkluderer ulike infeksjoner (urinveisinfeksjoner, pneumoni, gastroenteritt, sepsis, generalisert HSV-infeksjon), CMV reaktivering. Andre rapporterte bivirkninger er allergiske reaksjoner, immunologisk trombocytopeni, og over lengre tid: annen sekundær autoimmun sykdom. MS-pasienter har hatt hyppigere urinveisinfeksjoner enn andre HSCT-behandlede pasienter og kan ha en forbigående forverring av MS-symptomer og utfall under febril neutropeni og infeksjoner (Atkins og Freedman 2013).

Av de tre MS pasienter som så lang ble behandlet på Hematologisk seksjon, Haukeland Universitetssykehus i 2012 og 2013 hadde kun en pasient en alvorlig komplikasjon i form av CMV infeksjon i tykktarmen som responderte raskt på standard CM behandling.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Om lag 5 pasienter i året i starten, men det er forventet at antall pasienter vil øke etter hvert.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

HMAS behandling for MS er en dyr prosedyre. Norske pasienter betaler opp til 500,000 NOK i utlandet for å få gjennomført behandlingen. Det er dyre medisiner som brukes før stamcellene blir gitt. Pasientene trenger isolat i ca. 7-14 dager tilbakeføring av stamcellene. I løpet av isolasjonsperioden trenger de blodprodukter og dyre antibiotika for infeksjoner. Det kan forekomme behov for observasjon eller behandling ved en intensiv enhet. Behandlingen krever tilgjengelighet av erfarne spesialister i blodsykdommer, spesial sykepleiere, intensivleger og isolater.

De høye kostnader med HMAS er likevel mindre enn ved den etablerte behandlingen per dagsdato. Førstelinje immunmodulerende behandling av RRMS har en medikamentkostnad på ca. 60-170 000 kroner per år, mens andrelinjebehandling (Tysabri eller Gilenya) koster 150-200 000 per år. Kostnaden ved immunmodulerende behandling vil være årlig så lenge pasienten er i RRMS sykdomsfase (ca. 15 år).. Etter HMAS-behandling vil klinisk stabile pasienter (59 % i EBMT-registeret) ikke ha behov for videre immunmodulerende behandling. Beregningen av den totale besparelsen for helsevesenet/samfunnet ved at denne undergruppen av MS-pasienter får færre angrep og langsommere utvikling av invaliditet vil måtte ta hensyn til en rekke andre momenter i tillegg til behandlingskostnadene.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Referansegruppen ved Nasjonal kompetansetjeneste er i ferd med å utarbeide retningslinjer for behandlingsindikasjon for HMAS, hvor foreløpig utkast er basert på, men ikke lik The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) sitt forslag i europeiske retningslinjer, samt gjeldende svenske retningslinjer. Indikasjonen er utformet for å selektere undergruppen med forventet best gevinst for individ og samfunn.

Indikasjonskriterier:

Sikker RRMS med dokumentert alvorlige funksjonsutfall ved flere angrep, samt:

- A. Angrep under behandling med immunmodulerende medikamenter etter gjeldende retningslinjer:  $\geq 2$  angrep siste år.
- B. Tydelig bedring ved angrepsbehandling av minst ett tidligere angrep de siste 6 måneder.
- C. EDSS under eller lik 6.5 (hvis ikke pågående angrep ved henvisningen).
- D. Sykdomsvarighet under 6 år fra diagnostidspunkt, og alder under 45. Dette vil være et relativt kriterium, som må vektas opp mot dokumentert grad av inflammatorisk sykdomsaktivitet under immunmodulerende behandling siste år.
- E. Inflammatorisk sykdomsaktivitet ved MR-undersøkelse: Kontrastladende lesjon og/eller nye T2-lesjoner ved 2 påfølgende MR-undersøkelser siste år.

Den endelige versjonen av disse indikasjonskriteriene kan bli endret

Det er etablert Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk og behandling av MS (<http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale-faglige-retningslinjer-for-diagnostikk-attakk-og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multippel-sklerose>/Publikasjoner/nfr-diagnostikk-attakk-og-sykdomsmodifiserende-behandling-av-multippel-sklerose.pdf). Disse retningslinjene er nå under revisjon. Retningslinjer fra Referansegruppen ved Nasjonal kompetansetjeneste for HMAS vil måtte inkorporeres i disse retningslinjene for sykdomsmodifiserende behandling.



**13. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger).** (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

1. Mancardi GL et al. Autologous stem cell transplantation as rescue therapy in malignant forms of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005 Jun;11(3):367-71.
2. Burt RK, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol.* 2009 Mar;8(3):244-53.
3. Burman J et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Feb 19
4. Fagius J, Lundgren J, Oberg G. Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Mult Scler.* 2009 Feb;15(2):229-37.
5. Tappenden P et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiplesclerosis: an exploratory cost-effectiveness analysis. *Bone Marrow Transplant.*2010 Jun;45(6):1014-21.
5. Farge D 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 Feb;95(2):284-92
6. Krasulová E et al. High-dose immunoablation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience. *Mult Scler.* 2010 Jun;16(6):685-93.
7. Fassas A et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology.* 2011 Mar 22;76(12):1066-70.
8. Snowden JA, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:770-90.
9. Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. *Neurotherapeutics.* 2013 Jan;10(1):68-76.
10. Pfender N, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option for aggressive multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:270-80.

**14. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):**

Ikke relevant.

**15. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking:** (Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring).

Ikke relevant.

**16. Fritekstrubrikk** (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)