

Prosjektplan for «Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved systemisk sklerose»

Plan utarbeidet:

18.08.2016

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 infeksjonssykdommer (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 «Kyssesyken»
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 autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved diffus systemisk sklerose. Sammenlikningsgruppen 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 vekt tap. 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 fenomen, 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 Collage of Rheumatologies 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 *cyclofosfamid* 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 immunosuppresiv 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 konsensusmøte 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 jiroveci 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)
- Hjerte 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.
- Helsereelatert 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 verdigrunnet 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 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

Metoder og arbeidsform

Vi vil utarbeide en metodevurdering som vil inneholde:

1. En systematisk oversikt om effekt og sikkerhet ved HSCT for behandling av diffus systemisk sklerose sammenliknet med annen behandling
2. En helseøkonomisk evaluering av å gi et tilbud om HSCT i behandling av diffus systemisk sklerose
3. 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	<p><u>Klinisk effekt og sikkerhet:</u> <i>Primære utfallsmål:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dødelighet og overlevelse • 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 Rodnan skin score • Lungefunksjon målt ved FVC og TLV • Hjerteaffeksjon målt ved blant annet ekkokardiografi, hjertekateterisering eller andre relevante metoder. • Nyreaffeksjon, målt for eksempel ved kreatinin eller kreatinin klearance • 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 scopingsoøket 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 meta-analyser. 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-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 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 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 effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels	Vi har middels tillit til effektestimater: 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 effektestimater: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
Svært lav	Vi har svært liten tillit til at effektestimater 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 Kunnskapscenter 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, nøyeseiere, hvorav den ene vil være helseøkonom, og to eksterne fagpersoner på feltet. Etter gjennomgang av fagfellene vil rapporten sendes til godkjenning i KO.

Sluttdato (dato for publisering)

1. kvartal 2017

Publikasjon/formidling

En fullstendig metodevurdering

Relaterte prosjekter/publikasjoner

Tittel: Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multipel sklerose. Fullstendig metodevurdering ferdigstilt høsten 2015. Prosjektleder Liv Giske

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 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):643-645.
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.