



**AKADEMISKA
SJUKHUSET**

Uppsala oktober 2012

MIST – Multiple Sclerosis International Stem Cell Transplant Trial

Autolog hematopoietisk stamcellsbehandling mot skovvis förlöpande MS; randomiserad jämförelse mot natalizumab, Tysabri®.

Kortversion av kriterier och argument för studien. (Detaljerad beskrivning följer nedan.)

Inklusionskriterier

- Ålder 18-55.
- MS-diagnos enligt McDonald-kriterierna.
- EDSS 2,0 till 6,0.
- Inflammatorisk sjukdomsaktivitet trots behandling med betainterferon eller glatirameracetat. Behandlingen måste ha pågått minst 6 månader. Sjukdomsaktivitet definieras som:
 - a. minst två steroidbehandlingskrävande skov (**jfr kommentar under b.**) under 12 mån. (OBS – om behandling pågått i 6 månader och 2 skov inträffat, är kriteriet uppfyllt; om 2 skov inträffat ännu tidigare, ex-vis efter 3 månaders behandling, krävs oförändrad behandling i ytterligare 3 månader före inklusion); *eller*
 - b. ett skov som är så pass kraftigt att det motiverar kortisonbehandling + minst en Gadoliniumladdande förändring vid en MR-undersökning som är utförd minst tre månader före eller efter det aktuella skovet. (**Som steroidbehandlat räknas ett skov med en svårighetsgrad som skulle rättfärdiga steroidbehandling, även om sådan av någon anledning inte givits.**) Tidsperioder som under punkt a.

Skäl att förorda HSCT som behandling för MS:

- Behandlingseffekt – sannolikt effektivaste behandling som finns mot RRMS.
- Engångsbehandling –inga återkommande behandlingstillfällen – stor mänsklig vinst.
- Kostnadseffektivitet – behandlingkostnaden för HSCT är c:a 400 000 kr, inklusive, avsevärt lägre än totalkostnaden för 5 års behandling med Tysabri (c:a 1 200 000 kr. Tysabribehandling kan dessutom pågå betydligt längre än så. Denna konstnadsminskning äger rum **redan under pågående studie, eftersom en av två remitterade patienter i princip randomiseras till HSCT.**

Remittera patienter för deltagande i studien! Dess genomförande på kortast möjliga tid ligger i alla inblandades intresse – människor med MS, neurologer, sjukvårdsekonomer.

Jan Fagius
Överläkare
Neurologkliniken

Joachim Burman
Specialistläkare
Neurologkliniken

Akademiska sjukhuset
Tel 018- 611 50 32
jan.fagius@akademiska.se

Akademiska sjukhuset
Tel 070-243 77 55
joachim.burman@neuro.uu.se



**AKADEMISKA
SJUKHUSET**

Uppsala 5 september 2011

Bästa kollega / klinikchef / verksamhetschef / MS-engagerade läkare!

MIST – Multiple Sclerosis International Stem Cell Transplant Trial

Autolog hematopoietisk stamcellsbehandling av patienter med skovvis förlöpande MS med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med beta-interferon/gltirameracetat; randomiserad jämförelse mot natalizumab, Tysabri®.

Inbjudan att remittera patienter för deltagande i studien.

Under 1990-talet introducerades autolog hematopoietisk stamcellsbehandling, HSCT, som ”räddningsterapi” vid svår MS. Under de första åren behandlade man framförallt sekundärprogressiva patienter i avancerat stadium av sjukdomen. I bästa fall blev de stabila, men många fortsatte att försämrans. Mortaliteten var också hög. Under det senaste decenniet har det emellertid blivit allt mer klart att HSCT kan vara en mycket effektiv behandling vid skovvis förlöpande MS, RRMS (Fagius et al 2009, Burt, et al 2009, Krasulová et al 2010).

Det som framförallt har begränsat användningen av HSCT är de risker som är associerade med behandlingen. I en sammanställning (Mancardi & Saccardi 2008) noterades att mortaliteten vid HSCT för MS fram till och med år 2000 var 5-6%, men därefter 1-2%. Det finns dock möjligheter att minska mortaliteten ytterligare: med modifiering av cytostatikabehandlingen kan man begränsa effekten på immunsystemet till *immunoablation*, då riskerna reduceras påtagligt, även om patienterna fortfarande är mycket känsliga för infektioner under leukopenifasen (Burt et al 2009). Därmed beräknas risken för livshotande komplikationer sjunka till en nivå jämförbar med den för Tysabri.

Det finns flera skäl att förorda HSCT som behandling för MS:

- **Behandlingseffekt**
HSCT är sannolikt den effektivaste behandling som finns att tillgå mot RRMS. Hypotesen bakom studien är att HSCT är minst lika bra som eller bättre än Tysabri, och minst lika säker – en avsevärd medicinsk vinst.
- **Engångsbehandling**
Behandlingen utgör en engångsinsats; när den är utförd är patienten fri från återkommande behandlingstillfällen – en stor mänsklig vinst.
- **Kostnadseffektivitet**

Behandlingskostnaden för HSCT är c:a 400 000 kr, inklusive vårdkostnad (dvs redan utförd investering), vilket jämfört med totalkostnaden för 5 års behandling med Tysabri (c:a 1 200 000 kr) innebär en markant kostnadsreduktion. Tysabribehandling kan dessutom pågå betydligt längre än så.

Neurologkliniken vid Akademiska sjukhuset inleder nu, i samarbete med Northwestern University i Chicago (och kliniker i Calgary och Sao Paulo), den i rubriken beskrivna studien och inbjuder samtliga neurologkliniker i landet att remittera patienter för deltagande.

Vår erfarenhet är att många MS-patienter har ett stort intresse av HSCT och det borde därför vara möjligt att inkludera ett stort antal patienter från vårt land i studien.

Detta är en akademisk studie och inget företag är inblandat. Akademiska sjukhuset är huvudman för den svenska delen av studien och finansierar en forskningssjuksköterska på halvtid under hela studieperioden. De olika behandlingarna finansieras inom ramen för vanlig rutinsjukvård. Akademiska sjukhuset kommer att debitera remitterer för regionvård, men eftersom kostnaden för HSCT är så pass mycket lägre än för Tysabri finns det möjligheter att sänka utgifterna i läkemedelsbudgeten väsentligt – även en remitterande klinik gör denna besparing redan medan studien pågår.

Initial utvärdering och uppföljning

- Patienter som remitteras till oss kommer att läggas in på vår neurologavdelning under 2 (3) vårddyggn och genomgå en noggrann utvärdering för att säkerställa att man är en lämplig kandidat för studien. Patienten kommer att träffa vårt team och få noggrann information om de olika behandlingsalternativen.
Under vårdtillfället kommer patienterna att undersökas med MRT av hjärnan och halsryggmärgen; hjärtfunktionsundersökning med isotopangiografi (MUGA); lungröntgen; EKG; spirometri; samt laboratorieanalyser.
Vårt team gör också en klinisk utvärdering med neurologisk funktionsnivå enligt EDSS; Scripps NRS; MSFC; ambulation index; och MSQOL-54.
- Patienter som möter inklusionskriterierna kommer att erbjudas deltagande i studien. Patienterna följs kliniskt på hemorten på sedvanligt sätt, men kommer att träffa teamet efter 6 månader, 12 månader och därefter årligen i fem år.
- Uppföljningen kommer att ske som ett heldagsbesök (eller ett vårddyggn om långväga patient) i Uppsala då patienterna kommer att genomgå MR-undersökning och klinisk utvärdering enligt ovan. Utvärderingen sker blindat.

Inklusionskriterier

- Ålder 18-55.
- MS-diagnos enligt McDonald-kriterierna.
- EDSS 2,0 till 6,0.

- Inflammatorisk sjukdomsaktivitet trots behandling med betainterferon eller glatirameracetat. Behandlingen måste ha pågått minst 6 månader. Sjukdomsaktivitet definieras som:

Sjukdomsaktiviteten definieras som

- c. minst två steroidbehandlingskrävande skov (**jfr kommentar under b.**) under en 12-månadersperiod (OBS – om behandling pågått i 6 månader och 2 skov inträffat, är kriteriet uppfyllt; om 2 skov inträffat ännu tidigare, ex-vis efter 3 månaders behandling, krävs oförändrad behandling i ytterligare 3 månader för att inklusion ska vara möjlig)
eller
- d. ett skov som är så pass kraftigt att det motiverar kortisonbehandling + minst en Gadoliniumladdande förändring vid en MR-undersökning som är utförd minst tre månader före eller efter det aktuella skovet. (**Som steroidbehandlat räknas ett skov med en svårighetsgrad som skulle rättfärdiga steroidbehandling, även om sådan av någon anledning inte givits.**) Tidsperioder som under punkt a.

Exklusionskriterier

- Primärprogressiv MS.
- Sekundärprogressiv MS.
- Tidigare mitoxantronbehandling.
- Behandlad med natalizumab under de senaste 6 månaderna.
- Känd lung-, hjärt-, lever- eller njursjukdom av betydelse.
- Oförmåga att kunna genomföra MR-undersökningar, t ex p g a metalliska implantat.
- Graviditet. Oförmåga eller ovilja till effektiv antikonception från inklusionstidpunkten till 6 månader efter HSCT eller så länge behandling pågår i kontrollarmen.
- Psykiatrisk sjukdom eller kognitiv dysfunktion som gör att patienten inte kan anses lämna ett grundat ställningstagande till att delta i studien alternativt där man kan förutse dålig compliance.

Behandlingen i HSCT-armen utgörs av

- mobilisering av blodstamceller med cyklofosamid och filgrastim (Neupogen®) följt av stamcellsskörd tio dagar senare;
- konditionering med högdos cyklofosamid följt av återinfusion av stamceller dag 5. Under konditioneringen ges också Thymoglobulin och Solu-Medrol i högdos. Under neutropenifasen ges också antibiotika profylaktiskt.

Mobiliseringen innebär 2 dagars vård på hematologavd; skörden innebär ytterligare 2-3 dagars vård; konditionering och stamcellsreinfusion med leukopenifas innebär 2-3 veckors sjukhusvård.

Behandlingen i kontroll-armen utgörs av

Tysabri 300 mg iv var fjärde vecka enligt etablerad rutin. Den sker på neurologenheten vid respektive hemortssjukhus. Patienten måste följas upp lokalt var 6 månad, motsvarande lokal rutin.

Behandling av skov och åtgärder vid eventuell reaktivering/progress av sjukdomen.

- Skov kan behandlas med Solu-Medrol 1.0 g/dag i 3-5 dagar.
- Patienter som utvecklar en bestående försämring i EDSS med 1,0 steg eller mera uppnår det primära effektmåttet för studien.
 - a. i HSCT-armen kan beta-interferon eller Copaxone ges
 - b. i kontrollarmen kan beta-interferon eller Copaxone ges eller är **cross-over** till HSCT principiellt möjlig– men patienten måste vara utan Tysabri minst 6 månader före cross-over. Samtliga patienter kommer att följas under 5 år enligt studieprotokollet.

Eventuella komplikationer , ”adverse events”,

rapporteras till Uppsala för vidare rapportering till studiecentret i Chicago.

Antal deltagande patienter.

En statistisk beräkning visar att 55 patienter i vardera behandlingsarmen erfordras för att ge minst 90% ”power” för att påvisa en skillnad i utveckling av kvarstående funktionsnedsättning under en 5-årig uppföljning.

Remittera patienter för deltagande i studien!

Vi anser att det är en framgång att en studie av detta slag kommer till stånd och ser fram mot samarbete med landets neurologer för att inhämta och dokumentera för våra patienter oerhört viktig kunskap om HSCT-procedurens ställning för behandling av MS.

Den omfattande patientinformationen bifogas. Den kan kopieras och lämnas till patienter som bedöms kunna motsvara kriterierna för deltagande i studien. Vår erfarenhet sedan vi genomförde landets första HSCT vid aggressiv MS är att intresset för behandlingen är stort hos MS-patienter.

Med förhoppningar om ett kommande gott samarbete!

Kollegiala hälsningar

Jan Fagius
Överläkare
Neurologkliniken
Akademiska sjukhuset
Tel 018- 611 50 32

Joachim Burman
Specialistläkare
Neurologkliniken
Akademiska sjukhuset
Tel 070-243 77 55

jan.fagius@akademiska.se

joachim.burman@neuro.uu.se

Referenser:

- Fagius J, Lundgren J, Öberg G: Early highly aggressive MS successfully treated by hematopoietic stem cell transplantation. *Mult Scler* 2009; 15:229-37.
- Burt R, Loh Y, Cohen B, et al Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 244–53.
- Krasulová E, Trneny M, Kozák T, 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.
- Mancardi G & Saccardi R: Autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:262-36.