
Til deg som skal/er henvist med tanke på deltagelse i RAM-MS studien

PASIENTINFORMASJON. RAM-MS STUDIEN.

Informasjonsskrivet er laget til pasienter med multipel sklerose (MS) som skal henvises eller er henvist med tanke på deltagelse i RAM-MS studien. Du får informasjon om bakgrunnen for studien, hva som forskningsmessig ønskes oppnådd, og om praktisk gjennomføring av studien.

Du skal først vurderes på et regionalt studiesenter for å få kartlagt om du kan være med i studien basert på faste inklusjons- og eksklusjonskriterier (screening). Hvis kriteriene er tilfredsstillende, utvelges du tilfeldig i et dataprogram (randomisering) til behandling med enten autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT, behandlingsarm A) eller et av de beste godkjente medikamentelle behandlingstilbudene; alemtuzumab/Lemtrada, cladribin/Mavenclad eller ocrelizumab/Ocrevus (behandlingsarm B).

Dersom du randomiseres til behandlingsarm A (HSCT) gjennomføres en særskilt pretransplantasjonsvurdering på det nasjonale studiesenteret i Bergen (Haukeland Universitetssjukehus/HUS). Behandling og oppfølging skjer på HUS og/eller på sykehus i ditt nærmiljø.

Det er viktig at du får informasjon om utredning, behandling og oppfølging og om kjente bivirkninger før du tar stilling til om du vil delta i studien. Informasjonen i dette skrivet er ment som utgangspunkt for videre kommunikasjon med helsepersonell. Du må passe på å få svar på spørsmål du måtte ha før du samtykker til å gå inn i studien. Skriftlig samtykke til deltagelse må gis før randomisering til behandlingsarm A eller B.

Dersom sykdommen videreutvikler seg i studieperioden etter at studiebehandlingen er startet, kan du få behandling enten med andre behandlingstyper i studien eller annen MS-behandling.

Du kan når som helst trekke deg fra studien uten at dette får personlige konsekvenser for deg eller den videre oppfølgingen av din sykdom.

Hvorfor rettes MS-behandling mot immunsystemet?

Celler i immunforsvaret kan bli «feilprogrammerte» til å angripe eget vev og forårsake skade (inflammasjon og senere arrdannelse) i ett eller flere av kroppens organer. MS er en slik «autoimmun» tilstand. Ved MS er noen av kroppens hvite blodceller (lymfocytter) involverte i angrep mot celler i nervesystemet. Symptomene avhenger av hvor aggressiv sykdommen er og hvilke deler av nervesystemet som er mest affisert av sykdommen.

Alemtuzumab, cladribin og autolog HSCT har effekt på immunsystemet. Alemtuzumab og cladribin er særlig rettet mot lymfocytter, fører til redusert inflammatorisk aktivitet, og er per i dag ansett som de mest effektive av de immundempende MS-behandlingene som er godkjent i Norge. Ved autolog HSCT slås immunsystemet ut av cellegift før egne, forhåndshøstede stamceller tilbakeføres til kroppen og det etableres ny produksjon av immunceller og andre blodceller i benmargen. Målet er å normalisere immunsystemet.

Studier har vist god effekt av behandling med alemtuzumab og cladribin ved atakkpreget MS i form av redusert antall forverringsepisoder (attakker) og redusert risiko for varig funksjonssvikt. De senere årene er det også kommet studier som indikerer at høydosert cellegiftbehandling fulgt av stamcelletransplantasjon med egne stamceller fra benmargen (autolog HSCT) kan ha en god og langvarig effekt med redusert risiko for MS-attakker og videre invaliditetsutvikling ved atakkpreget MS.

Hvorfor gjennomføres RAM-MS studien?

Før autolog HSCT eventuelt kan bli en del av standard behandlingssløpet ved atakkpreget MS i Norge, må det gjennomføres en forskningsstudie der HSCT som «utprøvende» behandling sammenlignes med ett av de beste tilgjengelige (godkjente) behandlingalternativ, som per i dag er alemtuzumab, cladribin og ocrelizumab. Gode forskningsdata på behandlingseffekt og bivirkninger (risiko) vil legge til rette for en grundig metodevurdering, som får betydning for om HSCT blir godkjent som behandling for MS i Norge.

Studieopplegg

- 1, Screening (vurdering av inklusjons- og eksklusjonskriterier) på regionalt studiesenter: Blod- og urinprøver, organundersøkelser, legekonsultasjon. Formell studieinkludering hvis screeningkriteriene er innfridd.
- 2, Randomisering til arm A (HSCT) eller B (alemtuzumab/cladribin/ocrelizumab)
- 3, Behandling og oppfølging som beskrevet for behandlingsarm A og B
- 4, Forskningsdel; sammenligning av resultater i de to behandlingsarmene

BEHANDLINGSARM A (autolog HSCT)

Behandlingsarm A omfatter følgende faser:

- 1, Pretransplantasjonsutredning; vurdering av din tåleevne for HSCT
- 2, Høsteprosedyrer; stamcellemobilisering (høstekur) og stamcellehøsting
- 3, HSCT; kondisjoneringsskur, stamcellereinfusjon og isolatperiode
- 4, Oppfølgingsfase med særlig tett legeoppfølging til dag +100

1, Forundersøkelser (pretransplantasjonsutredning)

Pretransplantasjonsutredning gjennomføres for å vurdere kroppens sannsynlige tåleevne for autolog HSCT. Viktige kroppsfunksjoner kartlegges ved standardiserte organundersøkelser (røntgen av lunger, lungefunksjonsundersøkelse/spirometri, ultralyd av hjertet/ecco cor), og du skal til tannlege/kjeveortoped for å få vurdert om tannbehandling må gjennomføres for å redusere risikoen for infeksjoner utgående fra tannsettet når du får lavt immunforsvar. Utredningen tar to dager. Du får innkallelse til Medisinsk poliklinikk i posten. Legen vil også høre med deg om du har spørsmål om behandlingen, og forsikre seg om at du kjenner til behandlingsrelaterte bivirkninger/risiko før dere sammen avklarer om du vil og bør gjennomføre høsteprosedyrer og HSCT. Legen har det endelige medisinske beslutningsansvaret med bakgrunn i all foreliggende informasjon.

Menn kan avgi og få oppbevart sædceller ved nedfrysning på nærmeste fertilitetsklinikk, og kvinner < 35 år kan henvises videre i spesialisthelsetjenesten med tanke på uttak og nedfrysning av egg eller eggstokk.

Du vil få møte høstepersonell fra Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin (AIT). De vil gå gjennom høsteprosedyren med deg, og vurdere dine armveners egnethet for senere anleggelse av høstenål.

Alle får tilbud om parykk/hodeplagg. Om ønskelig kan du settes opp til samtale med frisør samtidig som du er til pretransplantasjonsvurdering.

Alle må underskrive en samtykkeerklæring før start av medisinske prosedyrer (høstekur/høsting og kondisjonering/reinfusjon; jfr. fase 3 og 4).

2, Høsteprosedyrer; stamcellemobilisering og - høsting

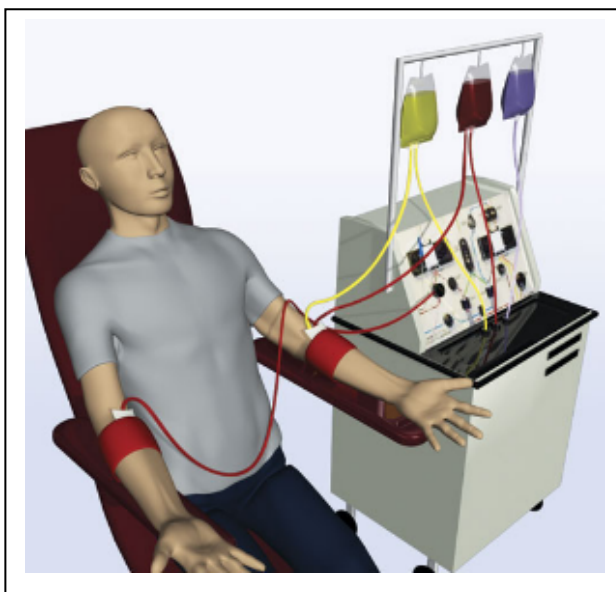
Mobiliseringskur (høstekur) består av moderate doser av cellegiften cyklofosamid og vekstfaktorsprøyter, som sammen medfører at stamceller frigis ut i blodbanen fra benmargen. Cyklofosamid 2g/m² gis i veneflon på armen på dag 1 av kuren (vanligvis en fredag) sammen med rikelig væsketilførsel og Mesna som skal beskytte nyrer og urinblære. Utreise til hjemmet neste dag. Fra og med påfølgende tirsdag (dag 5) settes hver kveld en sprøyte med vekstfaktor (G-CSF) i underhuden på magen frem til innleggelse på vår sengepost Med5N om søndagen (dag 10). Sprøytene oppbevares i kjøleskap, og kan settes av deg eller andre som har fått opplæring i sprøytesetting. Vekstfaktortilførsel gir hyppig skjelettsmerter,

som vanligvis dempes ved bruk av paracetamol. Andre smertestillende bør først benyttes etter avtale med studiesenteret.

Ved retur til sengeposten søndag formiddag (dag 10) tas blodprøver og innkomstjournal. Du overnatter på sengeposten eller på sykehotellet. Mandag morgen (dag 11) kl. 6 tas «høstebloodprøver», som viser hvor mye stamceller som er kommet ut i blodbanen. Vanligvis kan stamcellehøsting gjennomføres denne dagen, enten via høstenål i armvene eller gjennom venekateter på halsen. Fra mandag morgen får du vekstfaktorsprøyter 2 ganger daglig inntil ferdigstilt stamcellehøsting.

Figur: Stamcellehøsting med bruk av høstenål og afaresemaskin. Det tar 4-5 timer å høste stamceller fra blodet. Resten av blodet tilbakeføres til deg. Høsting medfører ikke smerter. Personale fra AIT tilser deg under prosedyren.

Du får senere et mer detaljert informasjonsskriv om høsting med et samtykkeskjema som du må signere før høstestart.



Vanligvis følger fase 3 innen 4-8 uker. Mange erfarer allerede håravfall pga cellegiftbehandlingen, og noen velger å fjerne håret før neste innleggelse.

3, HSCT; kondisjonering, stamcellereinfusjon og isolatperiode

Innleggelse en fredag med blodprøvetaking, innkomstjournal, innleggelse av sentralt venekateter på halsen og oppstart av antibiotikatabletter. Søndag starter «**lavintens**» **kondisjoneringskur** «Cy200+ATG»; cyklofosamid 50 mg/kg/dag i 4 dager og lymfocyt-antistoff (ATG/Thymoglobulin) i 5 dager, samt paracetamol, antihistamin og høye doser steroider for å motvirke reaksjon på ATG. Du gis moderne kvalmestillende medisiner, og rikelig væsketilførsel og Mesna for å beskytte nyrer og urinblære. Du må være på sengeposten mesteparten av tiden disse dagene, og har vanligvis seng på en flermannsstue.

Reinfusjon («dag null»): Opptinte stamceller gis tilbake i blodbanen via ditt sentrale venekateter dagen etter ferdigstilt kondisjoneringskur (fredag en uke etter du ble innlagt). Det blir en spesiell lukt i rommet, og du kan forvente endret smak i munnen pga et tilsetningsstoff i stamcelleposene. Det kan derfor være greit å ta med noen pastiller som du kan suge på.

Noen får lett hoste under reinfusjonen. Dagene som følger etter reinfusjon nummereres «positivt», dvs. dag +1, dag+2 osv.

De nærmeste dagene etter reinfusjon er de fleste i relativt fin form, og noen velger å bo på sykehotellet i helgen sammen med pårørende. Man må ha lav terskel for retur til Med5N dersom feber eller andre nytilkomne symptomer. Daglige blodprøver tas for å sjekke om immunforsvaret ditt er blitt så lavt at du trenger isolatrom på Med5N.

Isolatperioden starter i løpet av påfølgende uke: Du får nedsatt immunforsvar med behov for «beskyttende» isolat (enerom) og støtteterapi. Mange trenger intravenøs antibiotika i tillegg til eller istedetfor antibiotikatabletter, og tilførsel av blodplater og/eller røde blodlegemer i påvente av at benmargsfunksjonen normaliseres. Det gis i noen dager avtagende mengder steroider for å motvirke «senreaksjon» på ATG, og det er svært ulikt om man merker slik steroidterapi; noen blir slitne, andre oppspilte, eventuelt med påvirket søvn. Magesmerter og løs avføring/diarré sees mindre hyppig enn ved «høyintense» kondisjoneringsskurer. Alvorlige komplikasjoner med behov for opphold på intensivavdeling eller dødelig utgang er sjeldne, men kan ikke utelukkes; internasjonal forskning indikerer dødelighet på <1% i forbindelse med HSCT der det er brukt lavintense kondisjoneringsskurer.

De fleste pasienter er ute av isolat og klar for hjemreise innen dag +14, det vil si i løpet av innleggelsens 3.uke. Før utreise avtales første legekonsultasjon på et studietilknyttet sykehus nær hjemmet. Utreiserapport (epikrise) beskriver behandling og forløp under oppholdet og gir oppfølgingsråd, inkludert opplegg for revaksinasjon på fastlegekontoret.

4, Oppfølgingsfase med særskilt tette kontroller inntil dag +100

Legekonsultasjoner inntil dag +100 etter HSCT: Ukentlige blodprøver og legevurdering. Første kontroll etter hjemreise blir avtalt hos en spesialist i indremedisin eller hematologi på et sykehus nær hjemmet. Tidspunkt for overføring av kontroller til annen lege/fastlege med konsultativ tilgang til indremedisiner bestemmes fortløpende. Du bør som vanlig også følges opp av din faste nevrolog.

Studievisitter: Blod- og urinprøver tas i forbindelse med faste studie-legekonsultasjoner. Biologisk forskningsmateriale lagres i en godkjent biobank. MR tas før start av mobiliseringskur, etter 3 og 12 måneder, og deretter årlig. Du vil få utlevert spørreskjemaer til utfylling ved endel kontroller. Disse dokumenterer nevrologiske symptomer, livskvalitet og kartlegger oppfølging i helsetjenesten i studieperioden.

Vaksinasjonsprogram: Revaksineringsprogram gjennomføres hos fastlegen eller ved lokal helsestasjon med start 3 måneder etter HSCT. Vaksinasjonsskjema utgis til deg og sendes din fastlege ved utreise fra HUS.

Råd om livsførsel: De første ukene etter høydosebehandlingen skal du unngå smitte i den grad det er mulig; unngå store forsamlinger og personer du vet er syke, og ha **god håndhygiene**. Du fortsetter med noen infeksjonsforebyggende antibiotikatabletter, men **søk likevel raskt lege dersom du får feber over 38°C eller annen endret helsetilstand**.

Mange kjenner at de er mer slitne i noen uker eller måneder etter HSCT, og endel har redusert matlyst og/eller sexlyst etter hjemkomst. Vær tålmodig med deg selv og din eventuelle partner. Øk gradvis aktivitetsnivået. Små turer i frisk luft anbefales, så kan du øke lengden av turene etterhvert. Unngå høyintensitetstrening de første ukene. Etter 2-3 måneder er det noen som ønsker å begynne i arbeid igjen. Håret kommer vanligvis godt tilbake i løpet av 3-6 måneder.

Det er noe økt sannsynlighet for å få autoimmune tilstander i form av stoffskifteproblemer og/eller lavere antall blodplater (ITP) etter HSCT. Du vil få sjekket stoffskiftet og blodplattetallet ved legekontroller. Ta forøvrig raskt legekontakt ved aktuelle symptomer; se mer informasjon om aktuelle autoimmune tilstander senere i dette skrevet.

BEHANDLINGSARM B (alemtuzumab/Lemtrada®, claribin (Mavenclad®) eller ocrelizumab (Ocrevus®)

Alemtuzumab (Lemtrada)

Alemtuzumab gis i 2 runder på sykehus med 12 måneders mellomrom. Behandlingsrunde 1: Daglig alemtuzumab 12 mg intravenøst i 5 dager. Behandlingsrunde 2: Daglig alemtuzumab 12 mg intravenøst i 3 dager.

Du gis forbehandling med steroider, paracetamol og antihistamin for å redusere risikoen for allergisk reaksjon under og like etter alemtuzumab-infusjon, som gis intravenøst gjennom en veneflon i en armvene over noen få timer med påfølgende observasjon på sykehuset i 2 timer etter hver infusjon. Valaciclovir (Valtrex) 200 mg tabletter tas 2 ganger daglig i en måned etter hver behandlingsrunde.

Kjente bivirkninger (varierende hyppighet):

- kroppslige reaksjoner under eller like etter alemtuzumab-infusjon; blodtrykksfall, endret pulsfrekvens, feber, utslett eller tyngre pust
- økt hyppighet og alvorlighetsgrad av infeksjoner
- økt risiko for utvikling av autoimmune tilstander som immunologisk trombocytopeni (ITP, lavt blodplattetall), nyresykdom (glomerulonefritt) og stoffskifteproblemer (overaktiv eller underaktiv skjoldbruskkjertel), se mer informasjon om slike autoimmune tilstander/bivirkninger under.

Cladribin (Mavenclad)

Cladribin gis også i 2 behandlingsrunder med 12 måneders mellomrom, men tas som tabletter hjemme. Hver behandlingsrunde består av to

tablettperioder, der tabletter tas i 4-5 dager med en måneds intervall. Tablettene skal svelges hele med vann (ikke tygges).

Kjente bivirkninger (varierende hyppighet):

Økt hyppighet og alvorlighetsgrad av infeksjoner, inkludert reaktivering av «sovende» virus som tidligere kan ha gitt kroppslige symptomer, noe som blant annet gir økt forekomst av herpesutslett i munn og helvetesild.

Ocrelizumab (Ocrevus)

Ocrelizumab i dose 600 mg gis med 6. måneders intervall. Rutinemessig forbehandling med paracetamol, antihistamin og en lav dose steroider reduserer risikoen for allergiske reaksjoner. Ocrelizumab gis intravenøst gjennom en veneflon i en av armene over noen få timer, med påfølgende observasjon på sykehuset i en time etter hver infusjon.

Kjente bivirkninger:

- Allergiske straksreaksjoner (proteinutløst) som kommer like etter oppstart av infusjonen er svært sjeldne. Frostanfall, frysninger, blodtrykksfall og bronkospasmer som kommer etter en tid (15-60 min) kan forekomme pga frisetting av signalmolekyler (cytokiner).
- Økt risiko for infeksjoner grunnet nedsatt immunforsvar.
- Langvarig bruk kan medføre fallende immunoglobulinnivåer.
- Late onset neutropenia (nedsatt mengde nøytrofile granulocytter i blodprøver) forekommer hos om lag 3%. Dersom dette oppstår bør videre behandling med ocrelizumab utsettes, og behandling med granulocytt koloni-stimulerende faktor (G-CSF) kan bli aktuelt. Du bør søke lege ved infeksjonstegn, og utredes/innlegges i sykehus dersom det påvises særlig lavt granulocytt-tall i blodprøver.
- Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en svært sjelden bivirkning (rammer ca. 1/25 000 av de som får B-celleterapi).

Bivirkninger av medikamentene som brukes i arm B kan i sjeldne tilfeller utvikle seg til akutt livstruende sykdom; ha derfor **lav terskel for rask legekontakt ved feber over 38°C eller annen endring i din helsetilstand.**

Legekontroller og studievisitter: Blod- og eventuelt urinprøver tas i forbindelse med legekonsultasjoner enten hos din faste nevrolog eller på studievisitter frem til flere år etter avsluttet behandling i studien.

Det lagres biologisk forskningsmateriale fra deg i en godkjent biobank. MR tas før start av behandling, etter 3 og 12 måneder, og deretter årlig. Du vil få utlevert spørreskjemaer til utfylling ved endel kontroller. Disse dokumenterer nevrologiske symptomer og livskvalitetsparametre.

Symptomer på autoimmune tilstander/bivirkninger

Immunologisk trombocytopeni (ITP, lavt blodplatetall):

- Små røde flekker i huden, mange blåmerker eller lettere for å få blåmerker
- Sårblødning som er vanskeligere å stoppe enn før
- Kraftigere, lengre eller hyppigere menstruasjoner eller mellomblødninger
- Blødning fra tannkjøtt eller nese som det tar lengre tid enn vanlig å stoppe
- Opphosting av blod

Ta straks kontakt med lege/legevakt hvis slike symptomer oppstår.

Autoimmun nyresykdom (og evt. samtidig lungesykdom):

- Blod i urinen: urinen kan være rød eller tefarget.
- Hevelse i beina eller føttene
- Opphosting av blod; kan være tegn på samtidig reaksjon i lungevev

Ta straks kontakt med lege/legevakt hvis slike symptomer oppstår.

Autoimmun stoffskiftesykdom:

- Overaktiv skjoldbruskkjertel (høyt stoffskifte):
Sterk svetting, uforklarlig vekttap, hovne øyne, nervøsitet, raske hjerteslag.
 - Underaktiv skjoldbruskkjertel (lavt stoffskifte):
Uforklarlig vektøkning, frysing, forverret trøtthet, nyoppstått forstoppelse.
- Kontakt lege hvis du mistenker stoffskiftesyntomer.

Studiesykepleier må få beskjed dersom du får bekreftet en ny autoimmune tilstand eller annen endring i helsetilstanden som kan være knyttet til behandling med studiemedisinene.

Godkjennelser fra REK og SLV

RAM-MS er godkjent av etisk komite (REK) og av Statens legemiddeltilsyn (SLV).

Studiesamtykke og mulighet til å trekke seg fra studien

Dersom du er henvist med tanke på inklusjon i studien vil du få utlevert et annet, kort informasjonsskjema («informert samtykke»), som skal underskrives av deg og legen du møter før studieinnsjon. Det er frivillig å delta i studien, og du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til deltagelse i studien utenat dette får konsekvenser for deg eller den videre oppfølgingen av din sykdom. Du vil få annen behandling for din sykdom etter vanlige retningslinjer.

Annen informasjon

Du får noen samtykkeskjema som må underskrives, antallet er avhengig av hvilken behandlingsarm som du skal behandles etter:

- 1 «Informert samtykke» til inklusjon i studien; behandlingarm A+B
- 2, Samtykke før start av stamcellehøsting; behandlingarm A
- 3, Samtykke før start av kondisjonering/HSCT; behandlingarm A

Dersom du ønsker det kan en pårørende eller nær venn delta under pretransplantasjonsvurdering før HSCT, og du kan også ha besøk under sykehusinnleggelse under forutsetning av at besøkende utfører god håndvask og ikke har pågående smittsom sykdom. Merk at vi grunnet koronapandemi har restriksjoner for å unngå smitte, se sykehusets nettside: <https://helse-bergen.no/nyheiter/informasjon-om-timeavtale-og-besok-i-helse-bergen>.

De må selv bestille og betale reiser og opphold på sykehotell eller annet oppholdssted.

Reise- og oppholdsutgifter refunderes kun på særskilt medisinsk grunnlag. Ytterligere informasjon kan innhentes fra det aktuelle sykehus.

Studieansvar og kontaktinformasjon

Henviste pasienter og pasienter som er inkludert i studien kan ved spørsmål om utredning, behandling og oppfølging ta kontakt med RAM-MS studiesykepleier på telefonnummer 55974709 eller 55975362.

Nasjonalt studiesenter: RAM-MS studiesenter, Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus, 5021 Bergen.