

Autolog stamcellstransplantation vid aggressiv Multipel Skleros (MS)

METODRÅDET I SYDÖSTRA SJUKVÅRDSREGIONEN, 2016-05-30

Frågor och avgränsningar

Vilken vetenskaplig evidens finns för användning av autolog stamcellstransplantation vid svår Multipel Skleros (MS).

Metodrådets sammanfattande bedömning

Multipel skleros (MS) är en sjukdom där lymfocyter tillhörande kroppens eget immunsystem angriper hjärnceller, speciellt den isolerande myelindelen av nervcellerna. MS drabbar främst yngre kvinnor. Enligt Socialstyrelsen upptäcks årligen ca 1000 nya fall i Sverige och ca 20 000 svenskar har sjukdomen.

Det finns flera effektiva behandlingar med läkemedel som minskar förekomsten av återkommande skov och bromsar utvecklingen av MS. Hos en liten grupp patienter utvecklas emellertid MS till svårare former av sjukdomen, och dessa kan vara aktuella för den avancerade behandling denna rapport handlar om, nämligen autolog stamcellstransplantation (AST) eller behandling med nya läkemedel. I Sydöstra sjukvårdsregionen kan det årligen handla om 30-60 patienter.

AST innebär att stamceller skördas från patientens eget blod och ges tillbaka efter att dennes benmärg slagits ut med cellgifter. Stamcellerna ger upphov till nya generationer av blodbildande celler i benmärgen och "omprogrammering" av densamma med stark påverkan på det immunologiska försvarssystemet. AST är sedan många år en etablerad behandlingsmetod vid flera blodsjukdomar och har i liten skala börjat användas vid olika avancerade autoimmuna sjukdomar som vid avancerad MS

Okontrollerade studier av måttlig vetenskaplig kvalitet visar att omkring två tredjedelar av patienterna som genomgått AST har stabiliserats och flera har förbättrats. I små studier framgår att livskvaliteten förbättrats på gruppnivå. I Sverige har ingen behandlingsrelaterad mortalitet observerats som en följd av stamcellsbehandling men ökad frekvens av tyreoidesjukdom och herpes zoster. Det för närvarande begränsade underlaget gör att säkra uppgifter om biverkningar och långtidsrisker fortfarande saknas. Införande av AST vid MS ökar antagligen sjukvårdens kostnader då behandlingskosten per patient är ca 500 000 kronor. Den totala kostnaden avgörs av den faktiska indikationen och patientgruppens storlek vilket inte med säkerhet kan beräknas idag.

En alternativ behandling till AST är läkemedlet Lemtrada men jämförande studier med AST saknas. Behandlingskostnaden beräknas likvärdig med AST. Det finns dock stor osäkerhet om effekten då långtidsdata framförallt med avseende på biverkningar saknas. Denna behandling kan medföra ansevärd risker för biverkningar och behöver därför ges av rutinerad personal och kräver täta uppföljningar. Stamcellstransplantation vid avancerad MS har övervägande etiska fördelar. Vår genomgång av den vetenskapliga litteraturen visar ett begränsat vetenskapligt underlag för behandling av avancerad MS med AST eftersom inga tillräckligt välkontrollerade randomiserade studier har genomförts. Det är en öppen fråga om nya läkemedel eller AST i framtiden kommer att bli första val vid avancerad MS.

Beskrivning av metoden och dess tillämpningar

Multipel skleros (MS) är en s.k. autoimmun sjukdom där kroppens eget immunförsvar går till angrepp på celler och organ i den egna kroppen - vid MS inriktas angreppet mot hjärnan. Det är dock inte fastställt vilka grundorsakerna är. Ogynnsam kombination av ärftliga faktorer och omgivningsfaktorer är sannolika orsaker till att en del av kroppens egna T-lymfocyter omprogrammeras för att gå till angrepp mot hjärnans oligodendrocyter och på myelinet - nervcellernas isolerande material. Detta leder till gradvisa försämringar av olika funktioner i hjärnan. MS drabbar oftast unga kvinnor och uppträder vanligen (75 %) i skov (Relapsing-Remitting, RRMS) med gradvis försämring över tid. Skovvis förlöpande MS kännetecknas av att man får tydliga perioder av försämring. Man kan antingen få skov med helt nya typer av symtom eller skov som försämrar de symtom man tidigare haft. Vid skovvis förlöpande MS går symtomen tillbaka helt eller nästan helt mellan skoven. Tiden mellan skoven kan variera från en månad till många år och man kan inte förutspå hur ofta de kommer. Dagens MS-mediciner är vanligen framgångsrika mot skovvis förlöpande MS. Patienter med MS som svarar tillräckligt på konventionell läkemedelsbehandling är inte aktuella för avancerad behandling. Progressiv MS är den allvarligaste formen (primär progressiv, sekundär progressiv och progressiv-skovvis) av MS och kräver avancerad behandling.

Socialstyrelsens databas visar aktuell förekomst av MS-diagnosen i primärvården med 150/100 000 invånare i Östergötlands län, 113 i Jönköpings län och 116 i Kalmar län. Det motsvarar sammantaget för Sydöstra hälso- och sjukvårdsregionen knappt 1 300 patienter.

Expanded Disability Status Scale (EDSS) (1, 2) är ett mätinstrument som används för bedömning av neurologiskt funktionsbortfall vid MS. Skalan används för att bedöma funktionen hos 8 delar av människans nervsystem på skalan 0-10 där 0 gäller en neurologiskt frisk person och 10 inte är förenligt med liv. Personer med EDSS upp till 4,5 är rörliga och klarar vardagslivets funktioner, men vid 5 och högre tilltar funktionsbortfallet.

Det finns i dag flera former av läkemedelsbehandlingar för MS. Flera av dessa är beprövade och används därför i första hand, medan andra är under utprovning i studier. Flertalet MS-patienter erbjuds behandling med läkemedel när diagnosen väl är ställd och behandling påbörjad under ledning av bl a magnetresonansundersökningar av hjärnan. Dagens läkemedelsbehandling har vanligen en god effekt vid skovvis förlöpande MS. En viktig åtgärd vid MS är regelbundna magnetkameraundersökningar som kan upptäcka icke symptomgivande inflammationshärdar som behöver behandlas för att minimera framtida symptom och skador. Progressiv MS är ett samlingsbegrepp för svårare typer av sjukdomen (primär progressiv, sekundär progressiv och progressiv-skovvis) och påkallar de mest avancerade behandlingsformerna som är aktuella i denna rapport. Målet vid behandling är numera inte bara att få bort klinisk aktivitet i form av skov utan även att förhindra nya skador eller kontrastuppladdande förändringar som tecken till pågående inflammation påvisade vid magnetresonansundersökningar.

Autolog stamcellstransplantation (AST) innebär att stamceller skördas från patientens eget blod och ges tillbaka till patienten efter att dennes benmärg slagits ut med cellgifter. Detta ger upphov till nya generationer av celler i benmärgen och "omprogrammering" av densamma. AST är sedan många år en etablerad behandlingsmetod vid flera blodsjukdomar, men används även vid vissa fall av avancerade autoimmuna sjukdomar

som MS. AST har använts i Sverige när effekten av andra behandlingsmetoder inte gett tillräckligt goda resultat. AST är ännu inte en fullt etablerad behandlingsmetod vid MS, men har för vissa patienter visat sig ha en god effekt vid progressiv MS.

Den vetenskapliga litteraturen är oklar avseende de optimala indikationerna för immunmodulerande behandling vid MS eftersom symtom och fynd vid skovvis och progressiv MS kan överlappa varandra. AST användes redan år 1995 som behandlingsmetod vid progressiv MS hos 15 patienter (3). Under en uppföljningsperiod på i genomsnitt 6 månader var behandlingsresultaten mycket goda hos tolv av patienterna, medan tre fick återfall. I hela världen har uppskattningsvis 1000-2000 patienter hittills behandlats med metoden (4, 5). I Sverige behandlades den första MS-patienten med AST våren 2004 och fram till idag har ett 100-tal patienter behandlats (5, 6).

En alternativ behandling till AST är läkemedlet Lemtrada (monoklonal antikropp mot CD52). Det ges som daglig infusion i fem på varandra följande dagar och därefter ges en ny omgång efter ett år. Lemtrada leder till att B- och T-lymfocyter försvinner ur cirkulationen. Lemtrada är sedan 2013 godkänt av EMA för behandling av MS och 2014 gav den så kallade NLT-gruppen (nya läkemedelsterapier) inom Sveriges kommuner och landsting en rekommendation till landstingen baserad på en hälsoekonomisk utvärdering från TLV (tandvårds- och läkemedelförmånsverket). Av den framgår att i dagsläget finns inga nationella riktlinjer för behandling av skovvis förlöpande MS (som är indikationen för Lemtrada). Lemtrada bedömdes som ett utpräglat högspecialiserat preparat av NLT-gruppen och kostnadseffektivt i förhållande till jämförelsealternativet Tysabri. Det finns dock stor osäkerhet om effekten då långtidsdata framförallt med avseende på biverkningar saknas. Denna behandling medför ansevärd risker för biverkningar och behandlingen behöver därför ges av rutinerad personal. Ett problem med Lemtrada är att behandlingen kan leda till att annan autoimmun sjukdom utvecklas (vanligast autoimmun tyreoidasjukdom, men även andra allvarigare tillstånd kan uppkomma (trombocytopeni, njursjukdom) och patienterna måste gå på regelbunden blodprovskontroll månatligen i 5 år. Patienter i Sydöstra sjukvårdsregionen behandlas vid andra centra i landet som deltar i randomiserade studier med Lemtrada.

Målgruppen

MS är en vanlig sjukdom i centrala nervsystemet bland yngre och drabbar årligen ca 1 av 500 svenskar. Tjugo tusen svenskar lever i dag med MS som är mer än dubbelt så vanlig hos kvinnor än hos män (5). Enligt lokal expertis kan årligen ca 30 patienter i Sydöstra sjukvårdsregionen vara aktuella för AST eller Lemtrada-behandling vid MS.

Effekter och patientnytta

Behandling med AST har studerats i flera okontrollerade studier med lovande resultat. Omkring två tredjedelar av patienterna har stabiliserats och flera av dem har förbättrats. Det begränsade underlaget gör att säkra uppgifter om biverkningar och långtidsrisker fortfarande är bristfälliga. Sammantaget är vetenskapliga evidensen begränsad (6-8) eftersom tillräckligt väl genomförda prospektiva, randomiserade, kontrollerade multicenterstudier med tillräckligt många patienter inte genomförts än (9). Sådana studier har länge planerats (10, 11), men medel att genomföra dem saknas bl a för att läkemedelsbolagen inte tjänar pengar på en behandlingsmetod som främst använder billiga

äldre läkemedel. Det finns också en uppfattning om att prospektiva, randomiserade och kontrollerade studier inte går att försvara ur etisk synvinkel om mindre fall-kontrollstudier visar att AST är betydligt bättre än tillgängliga jämförelsemetoder (12).

Studier med bäst kvalitet, som visat effekt av AST vid progressiv MS är observationsstudier där patienterna är sina egna kontroller och har observerats under längre tidsperioder före och efter AST (6, 13-16).

Resultaten av den nyligen publicerade svenska studien (6) av AST vid MS har störst relevans för situationen i Sydöstra sjukvårdsregionen. Ingen av de 48 ingående patienterna avled. Fem år efter AST var 87 % subjektivt återfallsfria och hos 85 % visade magnetresonansundersökningar inga tecken på återfall. Man fann även att 77 % av patienterna inte fått försämring i sina EDSS-värden.

Bland de viktigaste fördelarna med AST vid MS är att sjukdomen i flera fall kan anses "botad" d.v.s. inflammationen i hjärnan stoppas och patientens tillstånd stabiliseras. Inga ytterligare behandlingar krävs under remissionen. Det är dock inte fullt säkerställt hur stor andel av patienterna som får så goda behandlingsresultat som den svenska studien visade, när i sjukdomsförloppet AST lämpligast tillämpas eller hur resultaten utvecklas på lång sikt. Patienter i sena stadier av MS löper stor risk att försämrans trots AST (17). De svenska patienter som behandlats med AST har vanligen haft progressiv MS, och i deras fall har symptomen och antalet skov minskat mycket påtagligt - enligt teoretisk modell får patienterna så lite som ett skov vart 33:e år (5, 6).

Livskvalitet

Livskvalitet har studerats i två mindre studier. I den ena visade samtliga 19 patienter en initial förbättring i sjukdomsförloppet men tre av dem försämrades därefter, en av dessa tre till ett sämre läge än före AST (34). Samtliga mått på livskvalitet enligt MSQIL-54 förbättrades i snitt i samband med AST vid 12 månader, för att sedan falla tillbaka något efter 24 månader. I den andra studien angav 27 av 34 patienter en stabilisering eller förbättring av sina symptom uppmätta på EDSS-skalan. Samtliga åtta livskvalitetsmått förbättrades signifikant uppmätt ett år efter AST (35). Antalet patienter är begränsat och det kan vara svårt att skilja mellan effekten av AST-behandlingen i sig och effekterna av en annan behandling.

Risker och biverkningar

Tidiga studier som i första hand inriktade sig på svårt sjuka patienter med progressiv sjukdom hade en mortalitet på mellan 5 och 10 % (18). Hos blodcancersjuka är dödligheten vid AST i dagsläget lägre än 0,5 %. Vanligaste orsaken är infektionsrelaterade biverkningar.

I Sverige har ingen behandlingsrelaterad mortalitet observerats vid AST vid MS, men ökad förekomst av tyreoidesjukdom (2,6–15 %) och herpes zoster (4,0–8,4 %) (5). En amerikansk studie av Burt et al. av 123 patienter visade inte heller någon dödlighet i samband med AST (13).

Kostnadseffektivitet

Kostnaden för AST-behandling uppskattas till 500 000 kronor per patient. Samtidigt minskar kostnaden för andra läkemedel (Tysabri och Gilenya) med cirka 200 000 kronor per år. Vi har funnit en hälsoekonomisk studie med en beräkning av kostnadseffektivitet vid stamcellsbehandling jämfört med läkemedel. Med hjälp av en Markov-modell beräknas kostnaden för stamcellsbehandling vara mindre än £ 3000 per kvalitetsjusterat levnadsår (19). Analysen baseras på en mängd antaganden och får betraktas som mycket osäker.

Ekonomiska konsekvenser för hälso- och sjukvården av att införa metoden

Cirka 200 MS patienter behandlas i dag för avancerad MS i centrala Östergötland. Av dessa behandlas cirka hälften med andra generationens bromsläkemedel. Ungefär en femtedel av dessa d.v.s. 20 patienter har sjukdomsgenombrott trots behandling vilket kan kräva mer avancerad behandling. Av dessa beräknas att 5-10 patienter per år kan kräva AST eller alternativt Lemtrada. För Sydöstra hälso- och sjukvårdsregionen skulle det innebära en ökad årlig behandlingskostnad på 15-30 miljoner kronor. När behandlingen är lyckosam minskar kostnaden för annan behandling inklusive läkemedelsbehandling under flera år.

Etiska aspekter

Påverkan på hälsa

1. *Behovs- och solidaritetsprincipen.* Optimal behandling i alla stadier av sjukdomen är avgörande för livskvaliteten vid MS. Transplantation av stamceller är riktad till patienter med svår till mycket svår sjukdom. AST kan för vissa patienter ge långvariga perioder av remission som de inte kan få på annat sätt.
2. *Kunskapsluckor.* Kunskapen om metodens risker och effekter på lång sikt är begränsad. Avsaknad av evidens ställer därför extra stora krav på patientens delaktighet vid beslut om behandling.
3. *Tillståndets svårighetsgrad.* MS har ofta en betydande svårighetsgrad. Transplantation av stamceller är avgränsad till behandling av patienter med svår till mycket svår sjukdom.
4. *Påverkan på tredje parts hälsa.* Behandlingen har liten påverkan på tredje parts hälsa.

Förenlighet med etiska värden

5. *Jämlikhet och rättvisa.* Metoden är förenlig med Hälso- och sjukvårdslagens intentioner och med människovärdesprincipen i den etiska plattformen.
6. *Autonomi.* Införande av metoden har ingen menlig påverkan på patienternas autonomi.
7. *Integritet.* Införande av metoden har ingen menlig påverkan på patienternas integritet.
8. *Kostnadseffektivitet.* Säkra uppgifter om kostnadseffektivitet saknas.

Strukturella faktorer med etiska implikationer

9. *Resurser och organisation.* Införande av metoden vid MS ökar antagligen sjukvårdens kostnader. Den totala kostnaden avgörs i hög grad av den faktiska indikationen och patientgruppens storlek.
10. *Värderingar inom berörda professioner.* Införande av metoden är värdeneutral i detta avseende.
11. *Särintressen.* Det har inte framkommit några tydliga särintressen.

Långsiktiga etiska konsekvenser

12. Införande av metoden innebär inga långsiktiga etiska risker

Införande av stamcellstransplantation vid avancerad MS har övervägande etiska fördelar.

Pågående relevanta utvärderingar

Studien " Stem Cell Therapy for Patients With Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy- A Randomized Study" <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00273364> , pågår sedan 2006 i U.S.A., Uppsala och i Brasilien. Detta är en fas III studie där AST jämförs med med bästa tillgängliga behandling efter terapivikt av minst ett godkänt läkemedel. Resultat var planerade till 2017, men det har varit svårt att hitta patienter som medger att de randomiseras till AST alternativt jämförelsebehandling.

Sökstrategier

PICO 2015-11-18 och 2016-04-03

Patient/population/problem

- Patienter med aggressiv multipel skleros

Intervention

- Autolog stamcellstransplantation

Jämförelse/kontroll

- Behandling med monoklonala antikroppar
- Konservativ behandling

Utfall

- Överlevnad
- Sjuklighet
- Biverkningar

("stem cells"[MeSH Terms] OR ("stem"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "stem cells"[All Fields] OR ("stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "stem cell"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("Progressive"[Journal] OR "progressive"[All Fields]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])

146 träffar

multiple sclerosis stem cell therapy randomized

("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields]) AND ("stem cells"[MeSH Terms] OR ("stem"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "stem cells"[All Fields] OR ("stem"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "stem cell"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND randomised[All Fields]

13 träffar

Totalt lästes 174 artiklar efter strykningar och kompletteringar i ursprungssökningen. 32 artiklar detaljstuderades.

Uppgiftslämnare/ lokalt sakkunniga

Magnus Vrethem, professor, överläkare, Neurologiska kliniken US.

m.vrethem@regionostergotland.se

Jonas Lind, Med Dr., Specialistläkare i Neurologi, Länssjukhuset Ryhov sjukhus, Jönköping.

jonas.lind@rjl.se

Rapportförfattare

Elvar Theodorsson, elvar.theodorsson@liu.se , 073 6209471

Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen i maj 2016

Ordförande: Professor Elvar Theodorsson, Linköping

Sekreterare: Lena Lindgren, Linköping. E-mail lena.lindgren@liu.se

Landstinget i Jönköpings län

Ann-Sofi Kammerlind, med dr.

Raymond Lenrick, utvecklingsledare/överläkare

Landstinget i Kalmar län

Åke Aldman, f.d.chefläkare

Björn Löfqvist, Medicinteknisk chef, Länssjukhuset i Kalmar

Landstinget i Östergötlands län

Per Carlsson, professor

Per-Anders Heedman, överläkare/processledare

Rune Sjödahl, seniorprofessor.

Uppgifter för Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen

Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen har till uppgift att identifiera och granska nya metoder (exklusive läkemedel) som står inför ett eventuellt införande i vården. Även metoder inom omvårdnad, rehabilitering och prevention är aktuella. Metodrådet ska också granska existerande metoder som eventuellt bör avvecklas. Utvärdering av vetenskaplig evidens ska ske ur ett medicinskt-, hälsoekonomiskt-, etiskt-, samhälleligt- och patientperspektiv. Med vetenskaplig evidens menas det sammanvägda resultatet av systematiskt insamlade och kvalitetsgranskade forskningsresultat, som uppfyller bestämda krav på tillförlitlighet.

Metodrådets uppdrag:

1. Utvärdera vetenskaplig evidens för tillämpande av nya medicinska metoder inom Sydöstra sjukvårdsregionen på förslag av verksamma inom sjukvården samt av landstingets administrativa och politiska ledningar enligt de överenskomna rutiner som gäller i respektive landsting.
2. Stimulera till lokal uppbyggnad av kunskap om och tillämpning av vetenskaplig evidens i praktiskt sjukvårdsarbete i Sydöstra sjukvårdsregionen.
3. Samverka med SBU och andra motsvarande organisationer i Sverige till exempel genom att förmedla kunskaper om utvärderingar som dessa gjort och bidra till att resurserna för medicinsk utvärdering i landet används kostnadseffektivt.
4. Författa sina utvärderingar på ett enkelt och lättfattligt sätt och sprida dem så att vårdgivare och allmänhet kan tillägna sig kunskapen
5. Bedriva sin verksamhet med största möjliga kostnadseffektivitet.

Avgränsning:

- Metodrådet ska enbart uttala sig om frågeställningar som kan bearbetas med vetenskapliga metoder och inte ägna sig åt sjukvårdsstrategiska eller strukturella frågor.

Metodrådet har handboken "Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården" från SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering som ledstjärna i arbetet (www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf) och graderar vetenskaplig evidens enligt det internationella GRADE systemet i fyra kategorier:

- Starkt vetenskapligt underlag
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag
- Begränsat vetenskapligt underlag
- Otillräckligt vetenskapligt underlag

Referenser

1. Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology*. 2008;31(1):1-9.
2. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
3. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas K, Sakellari I, Kimiskidis V, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(8):631-8.
4. Tyndall A. Application of autologous stem cell transplantation in various adult and pediatric rheumatic diseases. *Pediatric research*. 2012;71(4 Pt 2):433-8.
5. Läkemedelsbehandling av multipel skleros (MS). In: Läkemedelsverket If, editor. Uppsala: Läkemedelsverket; 2015.
6. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(10):1116-21.
7. Pfender N, Saccardi R, Martin R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option for aggressive multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(3):270-80.
8. Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):68-76.
9. Broadley SA, Barnett MH, Boggild M, Brew BJ, Butzkueven H, Heard R, et al. Therapeutic approaches to disease modifying therapy for multiple sclerosis in adults: an Australian and New Zealand perspective: part 2 new and emerging therapies and their efficacy. *MS Neurology Group of the Australian and New Zealand Association of Neurologists. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2014;21(11):1847-56.
10. Saccardi R, Freedman MS, Sormani MP, Atkins H, Farge D, Griffith LM, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(6):825-34.
11. Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Kazis A, Havrdova E, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006;12(6):814-23.
12. Rogne S. Unethical for neurologists not to offer patients with multiple sclerosis chemotherapy with autologous stem cell support. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014;134(20):1931-2.
13. Burt RK, Balabanov R, Han X, Sharrack B, Morgan A, Quigley K, et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological

- disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Jama*. 2015;313(3):275-84.
14. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology*. 2015;84(10):981-8.
 15. Burt RK, Balabanov R, Voltarelli J, Barreira A, Burman J. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis--if confused or hesitant, remember: 'treat with standard immune suppressive drugs and if no inflammation, no response'. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(6):772-5.
 16. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kurbatova KA, et al. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives. *Ann Hematol*. 2015;94(7):1149-57.
 17. Burt RK, Cohen BA, Russell E, Spero K, Joshi A, Oyama Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood*. 2003;102(7):2373-8.
 18. Ardeshtiry Lajimi A, Hagh MF, Saki N, Mortaz E, Soleimani M, Rahim F. Feasibility of cell therapy in multiple sclerosis: a systematic review of 83 studies. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7(1):15-33.
 19. Tappenden P, Saccardi R, Confavreux C, Sharrack B, Muraro PA, Mancardi GL, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory cost-effectiveness analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(6):1014-21.
 20. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology*. 2015;84(10):981-8.
 21. Harris VK, Sadiq SA. Stem cell therapy in multiple sclerosis: a future perspective. *Neurodegenerative disease management*. 2015;5(3):167-70.
 22. Lublin FD, Bowen JD, Huddlestone J, Kremenutzky M, Carpenter A, Corboy JR, et al. Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2014;3(6):696-704.
 23. Llufríu S, Sepulveda M, Blanco Y, Marin P, Moreno B, Berenguer J, et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. *PloS one*. 2014;9(12):e113936.
 24. Li JF, Zhang DJ, Geng T, Chen L, Huang H, Yin HL, et al. The potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a novel cellular therapy for multiple sclerosis. *Cell transplantation*. 2014;23 Suppl 1:S113-22.

25. Broadley SA, Barnett MH, Boggild M, Brew BJ, Butzkueven H, Heard R, et al. Therapeutic approaches to disease modifying therapy for multiple sclerosis in adults: an Australian and New Zealand perspective: part 2 new and emerging therapies and their efficacy. MS Neurology Group of the Australian and New Zealand Association of Neurologists. *J Clin Neurosci*. 2014;21(11):1847-56.
26. Stellmann JP, Sturmer KH, Ufer F, Havemeister S, Pottgen J, Ayuk Ayuketang F, et al. [Stem cell transplantation for multiple sclerosis. Hamburg experiences and state of international research]. *Nervenarzt*. 2015;86(8):989-96.
27. Bowen JD, Kraft GH, Wundes A, Guan Q, Maravilla KR, Gooley TA, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation following high-dose immunosuppressive therapy for advanced multiple sclerosis: long-term results. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(7):946-51.
28. Kyrzcz-Krzemien S, Helbig G, Torba K, Koclega A, Krawczyk-Kulis M. Safety and efficacy of hematopoietic stem cells mobilization in patients with multiple sclerosis. *Hematology*. 2016;21(1):42-5.
29. Reston JT, Uhl S, Treadwell JR, Nash RA, Schoelles K. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011;17(2):204-13.
30. Saccardi R, Mancardi GL, Solari A, Bosi A, Bruzzi P, Di Bartolomeo P, et al. Autologous HSCT for severe progressive multiple sclerosis in a multicenter trial: impact on disease activity and quality of life. *Blood*. 2005;105(6):2601-7.
31. Guimaraes FA, Oliveira-Cardoso EA, Mastropietro AP, Voltarelli JC, Santos MA. Impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation on the quality of life of patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(4):522-7.

Appendix 1

| Referens | Frågeställning och studieupplägg | Population | Resultat | Svagheter och styrkor | Bidrar studien till att svara frågeställningen |
|---------------------------|---|---|---|--|--|
| Burman et al. (6) 2014 | Observationsstudie, prospektiv och partiellt kontrollerad men inte randomiserad | 48 MS patienter med aggressivt sjukdomsförlopp | 41 av patienterna genomgick uppföljning på minst ett år och uppföljningstiden var i medeltal 47 månader (4 år). Inga av de 48 ingående patienterna avled. Fem år efter AST var 87 % av dem subjektivt återfallsfria och hos 85 % visade magnetresonansundersökningar inga tecken på återfall. Man fann även att 77 % av patienterna inte fått försämring i sina EDSS-värden | Ingen av patienterna dog under studien. Jämförelsegrupp eller randomisering ingick inte i studien. | Måttligt |
| Burt et al. (13) 2015, | Observationsstudie vid ett centrum, prospektiv och partiellt kontrollerad, men inte randomiserad | 123 patienter med relaps-erande-remitt-erande multipel skleros samt 28 patienter med sekundärprogressiv skleros. Viktigaste variabel var funktionsnedsättning med mer än en hel EDSS enhet eller mer. | Median uppföljningstid var 2 år och medel 2,5 år. EDSS förbättrades med en hel enhet från 4 till 3 två år efter stamcellstransplantationen och ytterligare till 2,5 efter 4 år. 80 % av patienterna var fria från återfall 4 år efter stamcellstransplantationen. Volymerna på T2 lesionerna minskade från median 8,57 cm ³ till 5,74 cm ³ efter stamcellstransplantationen | Kontrollgrupp och randomisering saknas | Måttligt |
| Mancardi et al. 2015 (20) | Multicenter, randomiserat och kontrollerat behandlingsförsök med AST för patienter med sekundär progressiv eller relaps-erande- | 21 patienter randomiserades och 17 av dem fanns tillgängliga för utvärdering med magnetresonans i slutet av studien. Behandlade gruppen fick kombinations- | AST minskade förekomst av nya T2 lesioner med 79 % jämfört med metotrexatbehandling. Inga skillnader i funktionsnedsättning kunde påvisas mellan grupperna. | Låg kraft i studien. Livskvalitetsdata saknas. Studien fick avbrytas i förtid p.g.a. svårigheter att inkludera patienter. | Måttligt |

| | | | | | |
|--------------------------|--|--|--|---|----------|
| | remitterande MS. Antalet T2-lesioner (mer permanenta än T1) var viktigaste utfallsmåttet och observations-tiden var 4 år | behandling med kemoterapi och AST och jämförelsegruppen behandlades med metotrexat | | | |
| Lublin et al. 2014 (22) | Randomiserad, placebo-kontrollerad multicenterstudie (6 centra i USA och 2 i Kanada) av patienter med RRMS och sekundär-progressiv MS. | Tio patienter med RRMS och sex med sekundär-progressiv MS. Sex patienter fick högdos-behandling, sex lågdos-behandling och fyra fick kontroll-behandling. Utfallsmåtten var EDSS och gadolinium-förstärkta magnet-resonans-undersökningar. | En av patienterna i högdosgruppen fick ökning av T2 och gadolinium-förstärkta lesioner efter AST men de övriga minskade i sina EDSS-mått med minst 0,5. Resultatbeskrivningen är mer kvalitativ än kvantitativ. | Begränsat antal patienter och bristande balans i antal mellan grupperna och i randomiserings-förfarandet. | Lågt |
| Llufriu et al. 2014 (23) | Randomiserad placebo-kontrollerad crossoverstudie av AST vid MS | 9 patienter varav 5 stamcells-transplanterades och 4 ingick i kontrollgruppen. Observations-tiden var 6 månader. | Differenserna mellan behandlad och kontrollgrupp var knappt signifikanta till fördel för AST avseende lesioner förstärkta med gadoliniumkontrast och inte signifikanta avseende andra variabler inklusive EDSS | Allt för få patienter i studien och kort uppföljningstid. Bortfall på en patient | Lågt |
| Li et al. 2014 (24) | Randomiserad och kontrollerad studie vid ett centrum | 23 patienter, varav 13 behandlades med stamceller | Utfallsmåtten var främst EDSS, men även magnetresonans-undersökningar av hjärnan och mätningar av cytokiner i serum. Behandlade gruppen hade EDSS på 5,6 tolv månader | Även om effekten av stamcells-behandlingen är statistiskt säkerställd är effekterna relativt | Måttligt |

| | | | | | |
|-----------------------------|---|---|--|--|----------|
| | | från placenta/ moderkaka. | efter AST jämfört med 7,3 i kontrollgruppen. Antal skov var också statistiskt färre i behandlade gruppen än i kontrollgruppen. | modesta. Det saknas högkvalitativa data på magnetresonansundersökningar, matchningen av behandlad och kontrollgrupp är inte optimal och kontroll av andra störkfaktorer heller inte optimal. | |
| Burt et al. 2012 (15) | Fallkontrollstudie vid ett och samma sjukhus i USA med upp till fem års observations-tid (median 2 och medel 2,5) | 123 patienter med RRMS och 28 patienter med sekundärprogressiv MS. EDSS användes som primärt utfallsmått, men även livskvalitetsmått och magnetresonansundersökningar användes. | EDSS minskade från 4 till 3 efter AST. 80 % av patienterna hade 4 års återfallsfri period. Livskvalitetsmättet hos patienterna ökade i medeltal från 46 innan transplantationen till 64 efter två år. T2-lesionerna undersökta med magnetresonansundersökning minskade från median 8,57 cm ³ till 5,74 cm ³ . | Risker för inverkan av störkfaktorer men noggrann uppföljning av patienterna inklusive mått på livskvalitet | Måttligt |
| Shevchenko et al. 2015 (16) | Prospektiv observationsstudie utan kontroll eller randomisering. Heterogen patientgrupp. | 99 MS-patienter, medelålder 35 år. 39 män och 60 kvinnor. 43 var relapsing-remitting och 56 progressiva | Ingen av patienterna dog av behandlingen. 98 av 99 patienter blev bättre av behandlingen. Efter 8 år hade 16,7 % av patienterna fått någon typ av återfall. Efter median uppföljningstid på 62 månader (5,2 år) hade fortfarande 47 % av patienterna en förbättring med minst 0,5 skalsteg på EDSS skalan. Behandlingen medförde markant förbättring i livskvaliteten. | Kontrollgrupp saknas. Heterogen patientpopulation men relativt långa uppföljningstider | Måttligt |
| Stellman et al. 2015 (26) | Retrospektiv observationsstudie av 10 patienter med kronisk | Patienter behandlade vid Universitetskliniken | Fyra av patienterna (grupp 1) hade innan behandlingen låg inflammatorisk aktivitet och i snitt 0,5 årliga | Ingen kontrollgrupp eller randomisering. | Lågt |

| | | | | | |
|---------------------------------|--|---|---|---|------|
| | progressiv MS behandlade åren 2007-2014 | Hamburg-Eppendorf | återfallsymptom, men utan gadoliniumförstärkta lesioner Sex av patienterna (grupp 2) hade innan behandling i snitt 1 årliga återfallsymptom och två gadoliniumförstärkta lesioner. Uppföljningstiden var i snitt 2,4 år. Grupp 1 hade ingen påvisbar nytta av behandlingen medan 5 av 6 patienterna i grupp 2 hade nytta av behandlingen. | | |
| Bowen et al. 2012 (27) | Observationsstudie med uppföljning i median 4 år | 26 patienter med avancerad MS. | Efter 6 år var risken att ha försämrats i snitt med 1 EDSS enheter 52 % | Saknas kontrollgrupp och randomisering. | Lågt |
| Kyrcz-Krzemien et al. 2016 (28) | Fallkontrollstudie av patienter som behandlats med AST | 39 patienter med RRMS med EDSS mellan 2,5 och 7,5 | Inga allvarliga biverkningar eller dödsfall förekom. En tredjedel av patienterna fick bieffekter av AST i form av infektioner, feber etc. Trettio av patienterna kunde följas upp ett år efter stamcellstransplantationen och hade i median EDSS 6,0 innan transplantationen och 5,75 efter. | Långtidsresultaten har inte rapporterats. | Lågt |
| Reston et al. 2011 (29) | Metaanalys | Sammanställning av resultaten av 8/14 studier som uppfyllde inklusionskriterierna. Totalt 161 patienter | Behandlingsrelaterad mortalitet var 2,7 %. Bästa behandlingsresultat vid sekundärprogressiv MS och intermediär behandlingsintensitet. 80 % av patienterna var återfallsfria efter 39 månaders observationstid. | Inga randomiserade och kontrollerade studier | Lågt |
| Saccardi et al. 2005 (30) | Fallkontrollstudie av mått på livskvalitet | 19 patienter med MS i skovformat förlopp som fick AST och observerades avseende livskvalitetsmått i mediantid 36 månader efter AST. MS quality of life (MSQIL- | Samtliga 19 patienter visade en initial förbättring i sjukdomsförloppet men tre av dem försämrades därefter, en av dessa tre till ett sämre läge än innan AST. Samtliga mått på livskvalitet enligt MSQIL-54 förbättrades i snitt i samband med AST upp till ett år, för att sedan falla tillbaka något efter 24 månader | Antal patienter är begränsat och det är svårt att skilja mellan effekten av AST-behandlingen i sig och effekterna av en omfattande förmenat kurativ behandling i allmänhet. | Lågt |

| | | | | | |
|----------------------------|--|--|---|---|------|
| | | 54) frågeformuläret användes för att mäta livskvalitet 6, 12 och 24 månader efter AST. | | | |
| Guimaraes et al. 2010 (31) | Fallkontrollstudie av mått på livskvalitet | 34 patienter i SaoPaulo, Brasilien som fick AST vid svår MS. The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (MOS SF-36 Health Survey) skalan användes för att mäta livskvalitet | 27 av patienterna (79 %) fick stabilisering eller förbättring i sina symptom uppmätta på EDSS skalan. Samtliga åtta livskvalitetsmått förbättrades signifikant uppmätt ett år efter AST. | Antal patienter är begränsat och det är svårt att skilja mellan effekten av AST-behandlingen i sig och effekterna av en omfattande förmenat kurativ behandling i allmänhet. | Lågt |

Möjliga svar i sista kolumnen till höger är: Högt, Måttligt eller Lågt