

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose

Rapport fra Kunnskapscenteret nr 23–2015

Fullstendig metodevurdering



 kunnskapscenteret

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) er en behandlingsform som er foreslått for en liten gruppe pasienter med attackpreget multippel sklerose der tilgjengelig medikamentell behandling har begrenset effekt eller gir store bivirkninger. I denne metodevurderingen har vi oppsummert og vurdert forskning om effekt, sikkerhet, økonomiske evalueringer og etiske problemstillinger knyttet til autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose. Vi identifiserte ingen kontrollerte effektstudier, med unntak av en svært liten randomisert kontrollert studie uten særlig faglig relevans. De øvrige studiene var én registerstudie og 21 mindre pasientserier hvorav åtte hovedsakelig omfattet attackpreget multippel sklerose. Vi vurderte kvaliteten på dokumentasjonen om dødelighet i de første 100 dagene etter behandlingen som lav og svært lav for alle andre utfallsmål. Det er derfor knyttet stor usikkerhet til resultatene. Vi fant at:

- dødelighet i de første 100 dagene etter behandlingen er muligens 2 prosent eller lavere.
- alvorlige bivirkninger knyttet til svekket im-

- medikamentelle behandlingen, forutsatt at 15 pasienter blir behandlet
- de viktigste etiske utfordringene ved å tilby autolog stamcelletransplantasjon er et uforutsigbart sykdomsforløp og stor usikkerhet av nytte versus skade

Godt kontrollerte studier som systematisk undersøker effekt og sikkerhet av autolog stamcelletransplantasjon sammenliknet med annen relevant behandling er nødvendig for å avklare nytten av denne behandlingen. En pågående randomisert kontrollert studie med 120 inkluderte pasienter og fem års oppfølgingstid er forventet å være ferdigstilt i 2021.

Sammendrag

Bakgrunn

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) er en behandlingsform som er foreslått for en liten gruppe pasienter med attackpreget multippel sklerose (MS) der tilgjengelig medikamentell behandling har begrenset effekt eller gir store bivirkninger. Bestillerforum RHF har bedt Kunnskapssenteret om å utarbeide en fullstendig metodevurdering om bruk av autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon sammenliknet med medikamentell behandling for behandling av attackpreget MS. Metodevurderingen inneholder en systematisk oversikt over effekt og sikkerhet, en økonomisk evaluering og etiske vurderinger knyttet til behandlingen.

Metode

Vi utførte et systematisk søk etter kontrollerte og ikke-kontrollerte studier samt registerstudier den 17.02.2015. Inklusjonskriteriene var: personer over 18 år med MS. Intervensjon: autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Sammenlikning: annen medikamentell eller ingen behandling. Utfall: dødelighet, bivirkninger, sykdomsprogresjon målt med funksjonsvurderingsskjemaet «Expanded disability status scale» (EDSS) og som attack- og sykdomsfri overlevelse, antall eller nye lesjoner vurdert med magnetisk resonanstomografi (MR) og helserelatert livskvalitet. Studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier (RCT), kontrollerte prospektive og retrospektive studier, studier uten kontrollgrupper (pasientserier) med deltakerantall over ti.

Resultat

Litteratursøket identifiserte 2409 publikasjoner, hvorav 23 studier som omhandlet effekt og sikkerhet ble inkludert i den systematiske oversikten. Vi har vurdert og oppsummert resultater for én RCT, én stor registerstudie og for pasientserier med overvekt av pasienter med attackpreget MS eller der data for gruppen med attackpreget MS kunne hentes ut; totalt ti studier. For de øvrige 13 studiene, alle pasientserier, som hovedsakelig hadde inkludert pasienter med sekundær progressiv MS og primær progressiv MS, er resultatene ikke omtalt i tekst, men er presentert i tabeller i vedlegg til rapporten.

Hovedfunn: Vi identifiserte kun én svært liten RCT i vårt søk. RCTen hadde en ikke-relevant kontrollintervensjon, og kun to av ni pasienter i intervensjonsgruppen hadde attackpreget MS. De øvrige studiene var uten kontrollgruppe: én stor registerstudie (345 pasienter med MS) og åtte mindre pasientserier (456 pasienter med MS hvorav 286 hadde attackpreget MS). I registerstudien var resultatene ikke oppgitt for de ulike undergruppene med MS.

I registerstudien ble det rapportert en 100 dagers dødelighet på 2 prosent med konfidensintervall fra 0 til 4 prosent blant 345 pasienter med MS. Alvorlige bivirkninger knyttet til svekket immunforsvar og toksisitet i tidlig fase (innen 100 dager) forekom hos de fleste i alle studiene. I senere fase var alvorlige uønskede hendelser som infeksjoner, blodforgiftninger, andre autoimmune sykdommer og blødninger vanlig, men det er ikke mulig å gi eksakte tall for dette. Registerstudien og pasientseriene rapporterte en stabilisering eller bedring av nevrologisk status, vurdert som mindre enn 1 poengs økning på EDSS, hos 63 til 89 prosent av pasientene etter tre år. Forverring ble rapportert hos 11 til 37 prosent etter tre år og hos 56 prosent (hos 10 av 18) etter syv år. Over tre til fem år ble attackfri overlevelse rapportert å være mellom 57 og 86 prosent, progresjonsfri overlevelse mellom 45 og 91 prosent, hendelsesfrihet på MR mellom 85 og 100 prosent og sykdoms-fri overlevelse mellom 68 og 78 prosent. I hvilken grad de samme pasientene inngår i flere studier er usikkert, og antall pasienter som ble undersøkt sank betydelig for hvert oppfølgingsår. Vi vurderte kvaliteten på dokumentasjonen som lav for 100 dagers dødelighet og svært lav for alle andre utfallsmål.

Økonomisk evaluering

Vi har utført en kostnadsanalyse i et helsetjenesteperspektiv med tidsperspektiv på ett år fordi det ikke fantes effektstudier. Vi sammenlignet to alternativer av HSCT, myeloablative (MAC) og non-myeloablative kondisjonering (NMC), med medikamentell behandling med fingolimod, natalizumab eller alemtuzumab for pasienter med MS. HSCT koster mellom 480 000 (NMC-regimet) og 605 000 (MAC-regimet) kroner i intervensjonsåret. Estimater omfatter kostnader før, under og etter selve behandlingen. Sammenliknet med det rimeligste (fingolimod) av de aktuelle medikamentene gir HSCT en merkostnad på cirka 260 000 kroner per pasient i intervensjonsåret, hvis NMC-regimet benyttes. Sammenliknet med det dyreste alternativet (alemtuzumab), gir HSCT en reduksjon i kostnader på cirka 60 000 kroner per pasient i intervensjonsåret. Med en antakelse om 15 HSCT-behandlede pasienter med MS per år, blir merkostnaden 3,9 millioner kroner i intervensjonsåret sammenlignet med den rimeligste medikamentelle behandlingen.

Etikk

Et svingende og ulikt sykdomsforløp hos pasientene, betydelig risiko knyttet til metoden, mangelen på effektive behandlingsalternativ og usikkerhet knyttet til vurdering av nytte versus risiko medfører at en beslutning om å tilby HSCT i behandling

av MS er etisk utfordrende. Et grunnleggende prinsipp i medisinsk etikk er prinsippet om å ikke skade pasienten. Et annet prinsipp er velgjørhetsprinsippet som sier at det er et moralsk ansvar (imperativ) å gjøre noe for en hjelpetrengende og sårbar gruppe. Pasientens medbestemmelsesrett skal også vektlegges. Det er vårt inntrykk at pasienter med MS, i større grad enn helsepersonell, oppfatter HSCT som en potensiell kurativ behandling. Å tilby HSCT som etablert behandling vil gi pasienter rettigheter til HSCT, men beslutningen er etisk utfordrende på grunn av usikkerheten knyttet til nytte versus risiko. Å tilby HSCT som del av en forskningsprotokoll kan ivareta både ikke-skade prinsippet og velgjørhetsprinsippet, men utfordrer pasientens rett til medbestemmelse.

Diskusjon

Den største begrensningen i denne metodevurderingen er mangelen på kontrollerte studier, noe som gir høy risiko for systematiske skjevheter. En godt kontrollert studie vil for eksempel kunne utjevne mulighetene for at pasientene inkluderes når symptomene er som verst, og at en bedring skyldes svingninger i sykdomsforløpet uten å være knyttet til intervensjonen. En godt kontrollert studie vil også kunne redusere systematiske skjevheter ved vurderinger med funksjonsskjemaet EDSS, billedfremstilling på MR eller ulike andre spørre- og funksjonsvurderingsskjema.

Innen kunnskapsbasert praksis sidestilles ordet effekt med relativ effekt, det vil si at effekt av en behandling vurderes relativt til et alternativ. Vår metodevurdering viser at det, med unntak av en liten RCT, ikke foreligger effektstudier med kontrollgruppe for HSCT. Det var derfor ikke mulig å beregne relative effektestimater. Vi gjorde likevel en vurdering av kvaliteten av dokumentasjonen på tvers av studiene etter internasjonalt anerkjente metoder (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – «GRADE»). Vurderingen ble at vår tillit til resultatene er svært lav.

Konklusjon

Dokumentasjonsgrunnlaget for autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon for MS er av svært lav kvalitet (med unntak av for 100 dagers dødelighet), og det er knyttet stor usikkerhet til resultatene. Vi fant ingen kontrollerte studier som undersøkte effekt og sikkerhet med unntak av en svært liten RCT. Studiene uten kontrollgruppe rapporterte at 100 dagers dødelighet etter HSCT muligens var 2 prosent eller lavere, at alvorlige bivirkninger og uønskede hendelser var vanlig og oppstod hos de fleste i tidlig fase, og at sykdomsprogresjonen kan forsinkes eller stoppes i tre år hos utvalgte pasienter. Resultater utover denne perioden var mangelfull. Helserelatert livskvalitet var bare undersøkt hos deler av utvalget i noen få studier. Det understrekes i publikasjonene at resultatene fra pasientseriene må bekreftes av kontrollerte studier. Det er ikke mulig å konkludere om kostnadseffektiviteten fordi det ikke

forelå effektdata. Det var derfor umulig å utføre en fullstendig helseøkonomisk analyse. De viktigste etiske utfordringene er knyttet til et uforutsigbart sykdomsforløp og stor usikkerhet av nytte versus skade.

Behov for videre forskning

Godt kontrollerte studier som systematisk rapporterer effekt og sikkerhet på kort og lang sikt etter HSCT sammenliknet med annen relevant behandling, er nødvendig for å dokumentere effekt av behandling. En pågående randomisert kontrollert studie med 120 inkluderte pasienter og fem års oppfølgingstid er forventet å være ferdigstilt i 2021.

Key messages (English)

Autologous hematopoietic stem cell transplantation is a treatment that has been suggested for a small group of patients with relapsing remitting multiple sclerosis where available medication has limited effect or causes serious side effects. In this Health Technology Assessment we have summarized and evaluated research of efficacy, safety, economic evaluations and ethical considerations related to autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. We did not identify any controlled study, with the exception of one very small randomized controlled trial with limited relevance. The other studies were one registry study and 21 smaller case series, of which eight mainly comprised relapsing-remitting multiple sclerosis. We assessed the quality of the evidence as low for mortality at 100 days, and very low for all other outcomes. There is considerable uncertainty linked to the results. We found that:

- mortality at 100 days after the treatment is possibly 2 percent or lower
- most patients experienced serious side effects related to immunosuppression and toxicity in the early stages (within 100 days), but it is not possible to give reliable estimates of their frequency
- serious adverse events such as infections, sepsis, other autoimmune diseases or haemorrhages in the later stages were common, but it is not possible to give reliable estimates of their frequency
- the registry study and the patient series, which mainly comprised patients with relapsing remitting multiple sclerosis, reported that more than half of the patients remained stable or achieved an improvement up to three years after the treatment, but we do not know what the results would have been without autologous stem cell transplantation
- autologous stem cell transplantation costs approximately between 480,000 and 605,000 Norwegian kroner per patient in the intervention year, which corresponds to an annual budget impact of 3.9 million kroner, assuming that 15 patients are treated with autologous stem cell transplantation

Title:

Autologous hematopoietic stemcell transplantation (HSCT) for Multiple Sclerosis

Type of publication:

Health technology assessment

Health technology assessment (HTA) is a multidisciplinary process that summarizes information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the development of safe, effective health policies that are patient focused and that seek to achieve best value.

Doesn't answer everything:

- Excludes studies that fall outside of the inclusion criteria
- No recommendations

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies: February, 2015.

Peer review:

Lorentz Brinch, Former Chief physician, MD, PhD, Haematology Unit Rikshospitalet, Oslo University Hospital Kjell-Morten Myhr, Professor/Consultant Neurologist, KG Jebsen Centre for MS-Research, University of Bergen, and Norwegian MS-Registry & Biobank, Departement of Neurology, Haukeland University Hospital Gudrun Maria Waaler Bjørnsvelv Health Economist, MSc. PhD Candidate

- unpredictable disease progression and considerable uncertainty about benefit versus harm are the most important ethical challenges related to offering autologous stem cell transplantation for the treatment of individuals with multiple sclerosis

Well designed controlled studies that systematically investigate the effect and safety of HSCT compared to other relevant treatment are needed in order to clarify the treatment benefits. An ongoing randomized controlled trial with 120 enrolled patients, and five-year follow-up, is expected to be completed in 2021.

Executive summary (English)

Background

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a treatment that has been suggested for a small group of patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) where available medication has limited effect or causes serious side effects. Bestillerforum RHF has requested the Norwegian Knowledge Centre to prepare an HTA for the use of HSCT compared with pharmacological therapy for the treatment of RRMS.

Objective

To perform a systematic review of efficacy and safety, an economic evaluation and discuss ethical considerations related to HSCT for MS.

Method

We performed a systematic search for controlled and non-controlled studies, and registry studies on the 02.17.2015. The inclusion criteria were: persons above eighteen years with MS. Intervention: autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Comparison: pharmacological treatment or no treatment. Outcomes: mortality, adverse events, disease progression as assessed by the «Expanded disability status scale» (EDSS), relapse- and disease-free survival, number of or new lesions observed on MRI, and health-related quality of life. Study design: Randomized controlled trials, controlled prospective and retrospective studies, and studies without control groups (case series) with participant number of more than 10.

Results

The literature search identified 2409 publications, of which 23 studies about efficacy and safety were included in the systematic review. We reviewed and summarized the results of controlled trials, registry studies, and case series with a predominance of patients with RRMS or where data for the RRMS group could be extracted; a total of nine studies. For the other 13 case series which mainly had included patients with secondary progressive MS (SPMS) and primary progressive PPMS (PPMS), the results are not described in the text, but presented in tables in the attachment to the report.

Key Findings: We identified only one very small RCT in our search. The RCT had a non-relevant control group, and only two out of nine patients in the intervention group had RRMS. The other studies, without control groups, were: one larger registry study (345 patients with MS) and seven smaller case series (433 patients with MS where as 274 had RRMS). In the registry study the results were not reported for the various subgroups of MS.

The registry study reported a 100-day mortality rate of 2 percent with confidence intervals from 0 to 4 percent among 345 patients with MS. Serious side effects associated with immunosuppression and toxicity occurred in the majority of patients in the early stages (within 100 days). In the later stages serious adverse events such as infections, sepsis, other autoimmune diseases or heamorrhages were common, but it is not possible to give exact numbers. The case series reported a stabilization or improvement in neurological status, assessed as less than 1 point increase on the EDSS, in 63 to 89 percent of the patients after three years. Deterioration was reported in 11 to 37 percent of the patients after three years, and in 56 percent (with 10 of 18) after seven years. Over three to five years relapse-free survival was reported to be between 57 and 86 percent, progression-free survival between 45 and 91 percent, MRI event-free survival between 85 and 100 percent, and disease-free survival between 68 and 78 percent. The extent to which the same patients are included in several studies is uncertain, and the number of patients studied decreased significantly for each year of follow up. We assessed the quality of the evidence as low for mortality at 100 days and very low for all other outcomes.

Economic evaluation

We performed a cost analysis from a healthcare perspective with a time frame of one year. We compared two options of HSCT, using myeloablative (MAC) and non-myeloablative (NMC) regimes, with pharmacological treatment with fingolimod, natalizumab or alemtuzumab for patients with MS. HSCT costs between 480,000 (NMC regime) and 605,000 (MAC regime) Norwegian kroner in the intervention year. The estimate includes costs before, during and after the treatment. In the intervention year, the cost of HSCT-treatment (NMC regime) per patient is approximately 260,000 kroner higher than the least expensive (fingolimod) and approximately 60,000 kroner lower than the most expensive (alemtuzumab) of the relevant pharmacological alternatives. With an assumption of 15 HSCT-treated patients with MS per year, the budget impact will be 3,9 million kroner in the intervention year when compared with the least expensive pharmacological treatment.

Ethics

A heterogeneous disease progression, significant risks associated with the method, the lack of effective treatment options, and uncertainty about the benefit versus risk,

implies that any decision to offer HSCT in the treatment of MS is ethically challenging. The most important of the principles of medical ethics, is the principle of not to harm the patient. Another principle is the principle of beneficence, which states that it is a moral responsibility (imperative) to do something for a needy and vulnerable group. Patient participation rights should be emphasized, however, this can be difficult as balancing the benefit versus risk is subjective and depends on the standpoint. It is our impression that patients with MS, to a greater extent than health personnel, perceive HSCT as a potentially curative treatment. Providing HSCT as an established treatment will give the patients rights to receive HSCT, but the decision is ethically challenging due to uncertainty of the benefits versus risks. Not to offer HSCT until there is sufficient knowledge, conforms to the non-harm principle, but challenges the principle of beneficence and the patient's right to be consulted. Providing HSCT as part of a research protocol may address both the non-harm principle and the principle of beneficence, but challenges the patient's right to patient participation.

Discussion

The main limitation in this HTA is the absence of controlled studies, which introduces a high risk of bias. A well-designed study would for example be able to equalize the chances for the patients to be included when they are at their worst, and that an improvement is due to alterations in the disease progression without being linked to the intervention. A well-designed study could also be able to reduce biases related to the EDSS evaluations, observations on MRI or of other questionnaires or disability scales.

Within evidence based practice the word effect is equivalent with relative effect, in other words: the effect of a treatment is evaluated relative to an alternative. Our HTA shows that, with the exception of one small RCT, studies with control groups for HSCT are lacking. It was therefore not possible to calculate relative effect estimate. Despite this, we did, by internationally accepted methods (GRADE), an evaluation of the quality of the available evidence across studies. The result of the evaluation was that our confidence in the results is very low.

Conclusion

The evidence for treatment with autologous hematopoietic stem cell transplantation for MS is of very low quality (except for mortality at 100 days), and there is considerable uncertainty related to the results. We found no controlled studies, except for a very small RCT, and it was not possible to draw firm conclusions on the basis of the published material. The studies without control groups reported that: mortality at 100 days after HSCT is possibly similar to or below 2 percent, that serious side effects and adverse events are common, and appeared in most of the patients in the early stages, that disease progression can be delayed or stopped in a selected group of patients in an observation period of three years. Results after this period were

lacking. Health-related quality of life was only studied in parts of the sample in a few studies. It is emphasized in the publications that the results from the patient series must be confirmed by controlled studies. It is not possible to conclude anything about the cost-effectiveness of the intervention because studies of effect are lacking. It was therefore impossible to perform a complete health economic analysis. The main ethical considerations are associated with a heterogeneous progression and significant uncertainty of benefit versus harm

Need for further research

Well-designed controlled studies that systematically report efficacy and safety in the short and long term after HSCT compared with other relevant therapy are needed in order to document the treatment effect. An ongoing randomized controlled trial with 120 enrolled patients, and five-year follow-up, is expected to be completed in 2021.

Innhold

HOVEDBUDESKAP	2
SAMMENDRAG	4
Bakgrunn	4
Metode	4
Resultat	4
Økonomisk evaluering	5
Etikk	5
Diskusjon	6
Konklusjon	6
Behov for videre forskning	7
KEY MESSAGES (ENGLISH)	8
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	10
Background	10
Objective	10
Method	10
Results	10
Economic evaluation	11
Ethics	11
Discussion	12
Conclusion	12
Need for further research	13
INNHold	14
FORORD	16
FORKORTELSER OG FORKLARINGER	17
PROBLEMSTILLING	21
INNLEDNING	22
Forekomst, sykdomsbeskrivelse, årsak og behandling	22
METODE: EFFEKT OG SIKKERHET	28
Litteratursøk	28
Inklusjonskriterier	28

Eksklusjonskriterier	29
Artikkelutvelging	30
RESULTAT: EFFEKT OG SIKKERHET	32
Litteratursøk og inklusjon av studier	32
Klinisk effekt og sikkerhet	36
Pågående forskning	47
Oppsummering av hovedfunn.	47
METODE: ØKONOMISK EVALUERING	48
Generelt	48
Alternative intervensjoner	49
Budsjettvirkninger	56
Tidligere litteratur om HSCT for pasienter med MS og helseøkonomi	57
Alternative intervensjoner	57
Budsjettvirkninger	60
ETIKK	62
Introduksjon	62
Metode for å belyse etiske problemstillinger	62
Resultater	63
Etiske utfordringer knyttet til ulike utfall av en beslutning (konklusjon)	68
DISKUSJON	70
Diskusjon av hovedfunn	70
Styrker og begrensninger	72
Økonomisk evaluering	73
KONKLUSJON	77
Behov for videre forskning	77
REFERANSER	79
Referanser	79
VEDLEGG	88
Vedlegg 1: Litteratursøk	88
Vedlegg 2: Inkluderte og ekskluderte publikasjoner	93
Vedlegg 3: Metodisk kvalitet	99
Vedlegg 4: Resultater; effekt og sikkerhet for attackpreget MS (RRMS)	105
Vedlegg 5: Resultater for effekt og sikkerhet i 13 pasientserier som hovedsakelig hadde inkludert pasienter med SPMS og PPMS	113
Vedlegg 6: Karakteristika i alle de 23 inkluderte studiene	123
Vedlegg 7: Sjekkliste for etiske spørsmål	169

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag av Bestillerforum RHF å oppsummere tilgjengelig forskning om effekter av autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved MS. Denne metodevurderingen inneholder en systematisk oversikt over effekt og sikkerhet samt budsjettmessige og etiske vurderinger knyttet til behandlingen.

Prosjektgruppen fra Kunnskapssenteret har bestått av:

- Liv Giske (LG), prosjektleder, seniorrådgiver
- Vigdis Lauvrak (VL), ansvar etikk, seniorforsker
- Anna Stoinska-Schneider (ASS), ansvar helseøkonomi, helseøkonom
- Katrine B. Frønsdal, (KBF), seniorforsker
- Maria Knoph Kvamme (MKK), helseøkonom
- Sari Ormstad (SO), forskningsbibliotekar
- Brynjar Fure (BF), seksjonsleder

I samarbeid med ekstern faggruppe:

- Elisabeth Gulowsen Celius, Seksjonsoverlege dr.med. Nevrologisk avdeling, OUS, Ullevål
- Rune Midgard, Overlege dr. med., Helse Møre og Romsdal, Molde sjukehus
- Tobias Gedde-Dahl, Seksjonsleder, seksjon for stamcelletransplantasjon, overlege dr. med. Avdeling for blodsykdommer, Klinikk for Kreft, Kirurgi og Transplantasjon, OUS-Rikshospitalet
- Olav Førde, informasjonfaglig leder, representant fra MS-forbundet

Kunnskapssenteret vil takke Aymen Bushra Ahmed, seksjonsoverlege, hematologisk seksjon, Medisinsk Avdeling, Haukeland universitetssykehus for å ha bidratt med kostnadsestimater til den helseøkonomiske evalueringen og Lorentz Brinch, Kjell-Morten Myhr og Gudrun Maria Waaler Bjørnselv for nyttige innspill som eksterne fagfeller på rapporten. Vi vil også takke Kari Håvelsrud for kvalitetssikring av data og nøyeleserne Marianne Klemp og Rigmor Berg. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Brynjar Fure
Seksjonsleder

Liv Giske
Prosjektleder

Forkortelser og forklaringer

Begrep/ forkortelse	Beskrivelse
Ablasjon	Fjerne, ta bort
Alopecia areata	Flekkvis håravfall
Antitymocyttglobulin (ATG)	ATG er polyklonale antistoffer mot humane T-celler produsert i annet species (kanin). Virker ved å redusere antall humane T-celler.
Attakk	Signifikant funksjonsforverring uten feber med varighet over 24 timer
Autolog	Fra pasienten /personen selv. For eksempel: autolog stamcellehøsting innebærer at man høster stamceller fra pasienten selv
BEAM	Kondisjonering av medium intensitet. Er en kombinasjon av fire medikamenter: BCNU, etoposide, cytosinearbinoside og melphalan (1)
Bradycardi	Langsom puls
CUA	Cost-utility analysis; på norsk: kostnad-per-QALY analyse
CEA	Cost-effektivens analyse; på norsk: kostnadeffektivitetsanalyse
EDSS	Expanded disability status scale
Engraftment	Defineres som persisterende granulocytter $> 0,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $> 20 \times 10^9/l$ i tre påfølgende dager uten transfusjoner. Hvis pasienten ikke bruker steroider, fører engraftment til gjenopprettet fagocytffunksjon. Engraftment: «innpoding» - her: av stamceller
Engraftment failure	Mislykket «innpoding» av stamceller
Ervervet antifaktor VIII inhibitorer	Ervervet hemofili (blødersykdom) er en tilstand med autoantistoffer mot koagulasjonsfaktorer. Et slikt autoantistoff omtales også som en inhibitor (2).
Fenotype	Utseende /fremtoning
Glioblastoma multiforme	Ondartet hjernesvulst

Hematopoietisk	Bloddannende, brukes om stamceller som gir opphav til blodceller
HRQoL,	Helserelatert livskvalitet
HSCT	Forkortelse for autolog h ematopoietisk s tamcelle t ransplantasjon. Den engelske versjonen er «hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)». På norsk brukes også «høydosebehandling med autolog stamcellestøtte», HMAS. «Høydose» viser ikke til intensiteten på kondisjoneringen. Kondisjoneringen kan like fullt være av både høy, medium og lav intensitet.
Hvit substans i hjernen	Hjernens hvite substans består av nerveutløpere (aksoner) dekket med isolasjonsmateriale (myelin) samt ulike støtteceller (astrocytter, mikroglia og oligodendrocytter), mens den grå substansen består av cellekjerener.
Kaplan-Meier analyse	Statistisk analyse som blant annet kan brukes til å studere overlevelse ved ulike tilstander/ sykdommer
KI	Konfidensintervall; engelsk forkortelse: CI
Kondisjonering	Forbehandling som har til hensikt å tilintetgjøre autoreaktive T-celler <ul style="list-style-type: none"> a) Høy intensitet: total benmargutryddelse b) Medium intensitet: BEAM-ATG c) Lav intensitet: Cyclofosfamid Kondisjoneringen slår forbigående ut benmargen og immunsystemet. Benmargshemmingen gir alvorlig leukopeni /neutropeni og trombocytopeni, i noen uker, særlige ved høy og medium intensitets kondisjonering som kan føre til potensielt alvorlige infeksjoner og behov for blodplatetransfusjon(er) og noen ganger langt sykehusopphold.
MTX	Her: Mitoxantrone, medikament brukt ved MS. Er en cellegift som demper betennelsesaktiviteten ved MS, men har godkjent indikasjon for behandling av MS i noen land, men ikke i Norge (fra Statens legemiddelverk). MTX- brukt som forkortelse i denne metodevurderingen
MR /MRI	Magnetisk resonanstomografi (MR) / iblant forkortet MRI fra engelsk magnetic resonance imaging: T1, T2 og Gadolinium forsterkede lesjoner (gadolinium oppladet lesjon / høysignallesjoner /kontrastladede lesjoner, Gd+ lesjoner): henspiller på ulike prosesser og målemetoder for fremstilling av lesjonene på MR bilder.

	<p>Sekvenser T1 er envektet; T2 er tovektet. Gadolinium er et kontrastmiddel.</p> <p>T1 tas før og etter kontrast. Ved T1 uten kontrast fremstår MS-lesjonene som mørke, og jo svartere de er jo mer omfattende skade i selve lesjonen. T1 lesjoner som lader kontrast (lyser opp som lyse/hvite lesjoner) er tegn på aktiv pågående betennelse – nye lesjoner</p>
<p>MS</p> <ul style="list-style-type: none"> • RRMS • SPMS • PPMS 	<p>Multipel sklerose, med undertyper:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relapserende-remitterende MS. Vanligst brukt på norsk: Attakkpreget MS • Sekundær progressiv MS • Primær progressiv MS
Myelo	Benmarg
MAC	Myeloablative kondisjonering: benmargsutryddende kondisjonering
NMC	Non-myeloablative kondisjonering: ikke-benmarksutryddende kondisjonering
Oppportunistiske infeksjoner	<p>Infeksjon med mikroorganisme eller virus som vanligvis ikke gir sykdom, men kan gi alvorlig sykdom hos personer med nedsatt immunforsvar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytomegalovirus (CMV) - i gruppen herpesvirus - symptomer som likner på mononukleose. Hos immunsupprimerte kan gi benmargspåvirkning, hepatitt og en sjelden gang pneumoni. • Epstein-Barr virus (EBV)- Tilhører herpesgruppen. Forårsaker halsesyke; mononukleose eller såkalt «Kysseysyke». Hos immunsupprimerte kan en sjelden gang gi lymfoproliferativ sykdom • Herpes virus (HV)-Virus som forårsaker munnsår (Herpes virus 1) og genital herpes (Herpes virus 1 og 2). • 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). • Fungal Pneumocystis jiroveci – lungebetennelse forårsaket av en sopp
Reliabilitet	<p>Pålitelighet; interrater reliabilitet er samsvar mellom forskjellige «rater» (de/det som måler), og intrarater reliabilitet er samsvar mellom flere målinger fortatt av samme person eller for eksempel samme apparat.</p>

Rate ratio	Rate ratio er insidens rate 1 delt på insidens rate 2, med andre ord: antall nye tilfeller i studie 1 (antall tilfeller delt på antall i gruppen) delt på antall nye tilfeller i studie 2.
RHF	Regionale helseforetak
SR	Systematic review, på norsk: systematisk oversikt
Surrogatmål	Indirekte mål -
RCT	Randomized controlled trial, på norsk: randomisert kontrollert forsøk (studie).
Trombocytopeni	For lavt antall av blodplater, øker risikoen for blødninger

Problemstilling

Vi ønsker å gi svar på følgende problemstillinger:

- 1) Hva er effekten av autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon sammenliknet med annen behandling hos personer med attackpreget multippel sklerose (RRMS) på:
 - a. Dødelighet på kort og lengre sikt
 - b. Sikkerhet - som bivirkninger og uønskede hendelser
 - c. Sykdomsprogresjon og sykdomsaktivitet
 - d. Helsereelatert livskvalitet

- 2) Hvilke kostnader og budsjettmessige konsekvenser har autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon sammenliknet med annen behandling?

- 3) Hvilke etiske utfordringer er knyttet til behandlingen med autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon hos personer med MS?

Innledning

Forekomst, sykdomsbeskrivelse, årsak og behandling

Forekomst, sykdomsbeskrivelse og årsak

Multippel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk nevrologisk sykdom som medfører gjentatte angrep med symptomer og nevrologiske utfall fra ulike deler av sentralnervesystemet (3). Forekomsten varierer med geografi og etnisitet, og er høyest i den kaukasiske befolkningen i tempererte regioner. I Skandinavia er antall nye tilfeller per år (insidens) 5-6 per 100 000, og nyere norske studier viser et antall med sykdommen (prevalens) på 203 per 100 000 (4). Sykdomsdebut er hyppigst hos unge voksne i alderen 20-40 år (ca. 70 %), og kvinner rammes omtrent dobbelt så hyppig som menn.

Debutsymptomene ved MS kan være muskelsvakhet eller lammelser, balanse- og koordinasjonsvansker, nummenhet, synsvansker eller tåkesyn. Sykdommen starter vanligvis med angrep som går helt eller delvis tilbake i løpet av uker eller måneder, et sykdomsforløp som kalles «relapsing-remitting» MS (RRMS) eller angrepppreget MS på norsk. Et angrep defineres vanligvis som en signifikant funksjonsforverring uten feber med varighet utover 24 timer (5). Etterhvert, ofte etter 15 - 20 år, vil mange få en gradvis forverring med økende funksjonstap uten klart definerte angrep, omtalt som sekundær progressiv MS (SPMS). En liten gruppe har en langsom gradvis forverring uten angrep fra symptomdebut, omtalt som primær progressiv MS (PPMS) (6). I følge kilder gitt i «Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, angrepp- og sykdomsmodifiserende behandling av multippel sklerose» vil pasienter med MS ha åtte til 10 års reduserte levetid (7). Median overlevelse er cirka 40 år etter debut av sykdommen. MS er en sykdom med et uforutsigbart og varierende forløp, og det er noen pasienter som kan ha svært aggressive forløp med hyppige og alvorlige angreppmessige forverringer uten at de gjenvinner funksjonen mellom angrepene.

Årsaken til MS er ukjent, men MS vurderes i dag som en inflammatorisk sannsynlig autoimmun sykdom. De fleste forskere mener at MS skyldes en kombinasjon av genetisk disposisjon og eksponering for en eller flere miljøfaktorer (for eksempel infek-

sjoner eller andre ytre påvirkninger) som utløser sykdommen (8). Sykdommen kjennetegnes ved inflammasjon som bryter ned myelinet rundt nervecellenes aksoner (utløpere) i sentralnervesystemet slik at de elektriske nerveimpulsene svekkes og går saktere. Myelinet kan delvis bygges opp igjen etter attackene, men vil som regel etter hvert destrueres og etterlate seg arr (plakk). Disse plakkene vises på magnetresonanstomografi (MR) som høysignallesjoner, eller som tap av nevroner som ved billedframstilling med MR framtrer som substanstap (3). Inflammatorisk aktivitet ved MS er sterkest under forløpet med attackpregete anfall, det vil si ved RRMS. Når sykdommen går over i den progressive fasen, reduseres inflammatorisk aktivitet (3), og bærer preg av aksonal degenerasjon. Teoretisk er det derfor grunn til å tro at HSCT vil ha størst effekt før sykdommen går over i progressiv fase. Utviklingen i ulike stadier og inndeling i subtyper av MS er flytende. Overgangen fra RRMS til SPMS er gradvis, og forskjellen mellom PPMS og SPMS er ikke absolutt. Det finnes ikke blodtester eller andre biologiske markører som entydig skiller mellom ulike faser av sykdom (6). MS diagnostiseres på grunnlag av sykehistorie og funn ved klinisk nevrologisk undersøkelse supplert med MR av hjerne og eventuelt ryggmarg, analyse av ryggmargsvæske og enkelte nevrofysiologiske undersøkelser. Disse nevrofysiologiske undersøkelsene er som oftest visuelt fremkalt respons (VER) som kan avdekke sykdomsprosesser i synsbanene.

Dagens behandling

Nasjonale behandlingsretningslinjer for MS (7) og nåværende LIS-MS avtale (LIS MS 2015) gir føringer for behandling av RRMS. LIS avtalen oppdateres i februar 2016. Eksisterende retningslinje fra 2011 gir ikke anbefaling med hensyn til autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Anbefalinger for HSCT er planlagt å inngå i den reviderte versjonen av retningslinjene. En fullstendig metodevurdering fra Kunnskapscenteret om legemiddelbruk ved MS er under utarbeiding, og vil foreligge i løpet av høsten 2015 (se bestilling ID2014 032, Nasjonalt system).

Dagens sykdomsmodifiserende terapitilbud omfatter medikamenter som i varierende grad hemmer de inflammatoriske prosessene. Effekten av medikamentene kan måles som attackreduksjon, langsommere utvikling av uførhet og redusert inflammasjon og skade målt med MR. Ingen av de medikamentelle alternativene er kurative. Medikamentene har først og fremst effekt ved attackpreget sykdom, og virker i beskjeden eller ingen grad ved de progressive sykdomsformene (SPMS og PPMS) (9). Primært brukes medikamentene interferon-beta, glatirameracetat, teriflunomid og dimetylfumarat som førstevalg ved behandlingsstart. Dersom det på tross av behandling med førstevalgspreparatene fortsatt er sykdomsaktivitet, vurdert klinisk eller ved MR, vil det være aktuelt med opptrapping av behandling til medikamentelle andrevalgalternativer som fingolimod, natalizumab eller alemtuzumab (10).

Bakgrunnen for rangering av medikamentelle alternativ i første- og andrevalg er både behandlingseffekt og risikoprofil. Andrevalgspreparatene kan gi bedre effekt, men også potensielt alvorlige, men sjeldne bivirkninger. Andre preparater som mitoxantrone (MTX) og rituximab har vært benyttet til behandling av MS (9) selv om preparatene ikke har MS som godkjent behandlingsindikasjon. Mitoxantrone brukes i praksis ikke lenger på grunn av risiko for langtidsbivirkninger som terapiindusert leukemi og hjertesvikt, og rituximab har ikke studier som dokumenterer effekten (11-13).

Responsen på dagens behandling er ulik, og noen pasienter responderer dårlig på den iverksatte behandling eller får for store bivirkninger.

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

HSCT er en etablert behandling ved enkelte kreftsykdommer. Metoden har blitt prøvd ut ved autoimmune sykdommer, inkludert MS, siden 1995 (14). I Sverige har behandlingen vært brukt på en liten undergruppe av pasienter med MS i 10-20 år (15). I Norge har noen få utvalgte pasienter med RRMS fått denne behandlingen ved Haukeland universitetssykehus, men flere norske pasienter har for egen regning blitt behandlet i utlandet. I følge MS-forbundet dreier dette seg per oktober 2015 om over 50 pasienter (16).

Det er holdepunkter for at myelinskadene ved MS skyldes en autoimmun reaksjon. Hensikten med HSCT er å utrydde autoreaktive celler, det vil si selvødeleggende hvite blodlegemer (lymfocytter; T-celler og B-celler) og dermed nullstille immunforsvaret. En forutsetning for å få til dette er at man på forhånd, via blodet, har hentet ut (høstet) og deretter frosset ned blodstamceller (hematopoetiske stamceller) fra pasientens egen benmarg. Stamcellene tilbakeføres til blodbanen etter en høydosebehandling (kondisjonering) med cellegift, og finner veien tilbake til 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 kan autoreaktive lymfocytter følge med, og kunne bidra til tilbakefall av MS.

For å tilintetgjøre en del av disse potensielt autoreaktive T-cellene gis en forbehandling med cellegift før høsting av stamcellene. Forbehandlingen induserer også en benmargsregenerasjon som gjør det lettere å høste hematopoetiske stamceller. Denne mobiliseringen understøttes ved å gi en forbehandling med hematopoetisk vekstfaktor. Stamcellene kan så høstes fra blodet etter 5-7 dager. De høstede cellene blir fenotypet (identifisert etter «fremtoning»), kvalitetskontrollert og frosset ned.

Kondisjoneringen kan være av ulik intensitet. Tidligere ble det 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. De senere

årene har man gitt en mildere ikke-benmargsutryddende forbehandling, såkalt non-myeloablative kondisjonering (NMC), kombinert med ATG. Denne tolereres bedre og har mindre alvorlige komplikasjoner på kort sikt. Ut fra teoretiske betraktninger er det mulig at NMC ikke like effektivt «nullstiller» immunapparatet og kanskje kan gi flere tilbakefall av grunnsykdommen enn ved MAC (15, 17).

En nullstilling av immunforsvaret vil gi en midlertidig immunsvikt med infeksjonsrisiko. 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 jieroveci og bakterier) i tre til seks måneder. Som regel vil pasientene ha behov for transfusjoner og intravenøs antibiotikabehandling av bakterielle infeksjoner. Pasientene må følges tett av hematolog inntil en god immunologiske funksjon er gjenopprettet.

Den ønskede effekten av HSCT er en reduksjon i antall og varighet av angrep, sykdomsprogresjon, og symptomer, men det er også forventet alvorlige bivirkninger som av og til gir dødelig utgang (17). Det antas at effekten av behandlingen vil variere avhengig av sykdomsforløp og alder. I en oversiktsartikkel skriver forfatterne at det er rapportert best effekt hos personer under 40 år der HSCT er gitt innen fem år fra diagnose ble stilt (17). De skriver også at MAC kan gi større effekt, men mer bivirkninger sammenlignet med NMC. Antagelsene i oversiktsartikkelen er basert på enkeltstudier uten kontrollgrupper.

Aktuelle pasientgrupper og behandling med HSCT i Norge

Per i dag antar man at relevante grupper for HSCT er pasienter med RRMS med hyppige angrep og høy inflammatorisk aktivitet der medikamentell behandling har liten eller ingen effekt (18). Forslag til norske kriterier er utarbeidet av Nasjonal kompetansetjeneste for MS i samarbeid med nevrologer fra alle helseregionene (se nedenfor) (19). Kriteriene er basert på, men ikke identiske med, anbefalinger gitt av retningslinjer utarbeidet av den europeiske benmargstransplantasjonsgruppen (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) (20).

Forslag til kriterier for behandling med HSCT ved MS utarbeidet av Nasjonal kompetansetjeneste for MS (19):

«Sikker angrepppreget MS (RRMS) med dokumentert alvorlige funksjonsutfall ved flere MS- angrep, samt:

- A. Angrep under behandling med forebyggende medikamenter etter gjeldende retningslinjer: ≥ 2 MS-angrep siste år.
- B. Tydelig bedring ved angreppbehandling av minst ett tidligere angrep de siste 6 måneder.

- C. Pasienten kan gå 20 meter med hjelpemiddel
- D. Sykdomsvarighet under 6 år fra diagnosetidspunkt, og alder under 45. Dette vil være relative kriterier, som må vektes opp mot dokumentert grad av sykdomsaktivitet med betennelse under forebyggende behandling siste år.
- E. Betennelsesaktivitet ved MR-undersøkelse: Kontrastladende område og/eller nye MS-forandringer ved 2 påfølgende MR-undersøkelser siste år.»

Det er antatt at stamcellebehandling har liten effekt på funksjonsnedsettelse og forandringer i sentralnervesystemet som har vart lengre enn ett år. Det er også antatt at personer som er i den progressive fasen av forløpet med lite inflammatorisk aktivitet, vil ha lite nytte av behandlingen (1, 21, 22).

Mål på effekt av stamcellebehandling

Hovedmålet med HSCT er å bremse og om mulig stoppe sykdomsutvikling, og at pasienten opplever bedring sammenliknet med optimal medikamentell behandling. Sykdomsaktivitet ved MS måles ofte som antall attack per tidsenhet. Et hyppig benyttet mål på invaliditetsgrad ved MS er Expanded Disability Status Scale (EDSS). EDSS skåres på bakgrunn av en klinisk nevrologisk undersøkelse og omfatter funksjonsgrupper som gjenspeiler sykdomsprosesser i ulike deler av sentralnervesystemet. De enkelte funksjonsgruppene inngår i en trinnvis ordinal skala med trinn på 0,5 poeng fra 0 = normal nevrologisk status til 10 = død av MS (23). En endring på ett poeng regnes vanligvis som klinisk relevant (24-26). Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) er også benyttet som mål på endring i nevrologisk funksjon og omfatter testene «9-hole peg test» (9-HPT), «timed 25-foot walk» (T-25FW) og «paced auditory serial addition test» (PASAT). Dette er tre tester som til sammen gir informasjon om funksjon i armene, gangfunksjon og kognitiv funksjon.

Andre studier benytter såkalte surrogatmål som mål på klinisk effekt, og MR er den hyppigst benyttede metoden. Det er imidlertid ikke alltid godt samsvar mellom det man finner ved MR-undersøkelser og opplevd helse.

MS påvirker helse relatert livskvalitet, og gir også ofte symptomer som utmattelse (fatigue), angst og depresjon. Dette kan kartlegges ved bruk av ulike sykdomsspesifikke eller generiske spørreskjemaer.

Eventuelle positive effekter må veies opp mot kjente og potensielle risikoer assosiert med behandlingen. De mest fryktede og kjente komplikasjonene omfatter behandlingsrelatert død og alvorlige opportunistiske infeksjoner. Det foreligger også potensielt en økt risiko for kreft på lengre sikt.

Økonomisk evaluering

Det sentrale verdigrunnlaget for prioritering på overordnet nivå i helsesektoren ble fastsatt i NOU 1997:17. De tre prioriteringshensynene er: tilstandens alvorlighetsgrad, nytten av behandlingen og om kostnadene står i et rimelig forhold til nytten (kostnadseffektivitet) (27). Dette dokumentet gir begrunnelsen for den økonomiske evalueringen.

Økonomisk evaluering kan defineres som: «en sammenlignende analyse av alternative handlingsmåter både gjeldende kostnader og konsekvenser» (28).

Det finnes ulike typer evalueringer innenfor helsesektoren. Hvis vi vil sammenligne en intervensjon med en alternativ intervensjon kan vi gjøre en effektevaluering ved å sammenligne to eller flere behandlingsalternativer vedrørende økning i helse, livslengde eller helserelatert livskvalitet. Vi kan også gjøre en kostnadsanalyse av de to alternativene og kombinere effekter og kostnader av alternative intervensjoner i en fullstendig økonomisk evaluering (28). Mulige evalueringstyper begrenser seg av tilgjengelige data. Tilgjengelighet av effektdata fra kontrollerte studier er grunnleggende for å kunne utføre en meningsfull fullstendig helseøkonomisk analyse. Når det ikke finnes kontrollerte studier med relevant populasjon og behandlingsalternativer, kan vi ikke estimere relativ effekt, og dermed ikke bygge en modell for å verdsette og sammenligne kostnader og helsemessige konsekvenser. Den økonomiske analysen vil da begrense seg til å beskrive kostnader og presentere budsjettmessige konsekvenser.

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 (29). Prosedyrer som HSCT introduseres ofte i helsetjenesten på et tidspunkt der dokumentasjonen om effekt og sikkerhet er begrenset, i motsetning til legemidler der dokumentasjonskravene er langt høyere. Ulike ståsted og verdigrunnlag vil påvirke tolkningen av usikker forskningsbasert dokumentasjonen. Sammen med den eksterne faggruppen ble det på bakgrunn av dette besluttet at det er behov for å belyse og drøfte etiske aspekter som kan være av betydning for en beslutning eller anbefaling om å tilby HSCT i norsk helsetjeneste.

Metode: Effekt og sikkerhet

Litteratursøk

Vi utførte systematiske søk i følgende databaser:

- EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database
- PROSPERO
- Epistemonikos
- Cochrane Library: CDSR, DARE, HTA database, CENTRAL, NHS EED
- CRD: DARE, HTA database, NHS EED
- Ovid MEDLINE
- Ovid Embase
- Ovid PsycINFO
- EBSCOhost CINAHL
- PubMed (søk etter nyere studier som ikke er inkludert i Ovid MEDLINE)
- ISI Web of Science
- ICTRP Search Portal

I tillegg gjorde vi et håndsøk i tidsskriftene Clinical Transplant og Cell Therapy Transplant fra og med 2009.

Forskningsbibliotekar Sari Ormstad planla og utførte samtlige søk med innspill fra ekstern faggruppe. Søkene var basert på emneord og tekstord for MS, kombinert med emneord og tekstord for HSCT. De fullstendige søkestrategiene er gitt i et eget vedlegg til denne rapporten (se vedlegg 1). Søk etter studier ble avsluttet 17.02.2015.

Inklusjonskriterier

Populasjon	Personer over eller lik 18 år med multippel sklerose
Tiltak	Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)
Sammenlikning	<ul style="list-style-type: none">• Behandling med legemidler som fingolimod, natalizumab eller alemtuzumab• Annen behandling enn HSCT
Utfall	<u>Klinisk effekt og sikkerhet:</u>

Primære utfallsmål:

- Dødelighet - overlevelse
- Bivirkninger og uønskede hendelser: Vi vil spesielt undersøke: 1) opportunistiske infeksjoner (blant annet cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Herpes virus (HV), Varicella zoster virus (VZV), Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)) og 2) kreftsykdom
- Sykdomsprogresjon og invaliditetsgrad målt ved EDSS
- Sykdomsaktivitet målt som antall angrep per tidsenhet

Sekundære utfallsmål:

- Antall nye og forstørrede lesjoner, nye kontrastladende lesjoner og substanstap (atrofi) målt med MR
- Helserelatert livskvalitet, angst og depresjon
- Kognitiv funksjon
- Utmattelse (fatigue) og smerter

Økonomisk evaluering:

- Kostnader og ressursbruk forbundet med legemiddelbehandling og HSCT, herunder helsetjenestekostnader (sykehusopphold, bruk av helsetjenesten, osv)

Språk

Språk vi har kompetanse på: Engelsk, fransk, tysk, norsk, svensk, finsk og dansk

Studie- design

I prioritert rekkefølge:

1. Randomiserte kontrollerte studier
2. Ikke-randomiserte kontrollerte prospektive og retrospektive studier
3. Registerstudier
4. Før-og-etter studier uten kontrollgrupper (pasientserier) med deltakerantall > 10

Eksklusjonskriterier

Utfall: Studier som utelukkende rapporterer utfall som ikke er omfattet av våre inklusjonskriterier

Publikasjonstyper: Abstrakter og doktoravhandlinger

Presentasjon av resultater – endring i prosjektplanen

I følge prosjektplanen skulle alle studier med et relevant studiedesign uavhengig av MS undertype inkluderes, oppsummeres og vurderes. Etter gjennomgang av litteraturen og i samråd med oppdragsgiver (Bestillerforum RHF) har vi gjort en endring i

forhold til prosjektplanen. Bestillingen gjaldt en liten gruppe pasienter med attackepreget MS (RRMS) der tilgjengelig medikamentell behandling har begrenset effekt eller gir store bivirkninger (18). Studiene vi fant var stort sett pasientserier uten kontrollgrupper. I resultatkapittelet har vi derfor bare oppsummert og vurdert resultatene fra RCTen, registerstuien og fra pasientseriene med overvekt av pasienter med RRMS eller der data for RRMS gruppen kunne hentes. Resultater fra pasientserier med overvekt av SP- og PPMS der data for RRMS ikke kunne trekkes ut, har vi bare gjengitt i tabellform som vedlegg til rapporten.

Vi skrev i prosjektplanen at hvis vi ikke finner dokumentert klinisk effekt av HSCT sammenlignet med medikamentell behandling, vil det være utfordringer med å utføre en kostnad-per-QALY analyse («cost-utility analysis», CUA) eller en kostnads-effektivitetsanalyse («cost-effectiveness analysis», CEA). Etter gjennomgang av litteraturen fant vi ikke tilstrekkelig dokumentasjon vedrørende effekt. Derfor bestemte vi oss for kun å beskrive kostnader knyttet til de ulike alternativene. Vi valgte også å presentere resultatene i et helsetjenesteperspektiv fordi dette er mest hensiktsmessig når analysen ikke omfatter effekter og må begrenses til ett år.

Artikkelutvelging

Fire medarbeidere (LG, VL, KBF og ASS) valgte parvis ut publikasjoner i en trinnvis prosess uavhengig av hverandre (29). Tittel og sammendrag til alle identifiserte referanser ble vurdert opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Relevante og mulig relevante publikasjoner ble lest i fulltekst og vurdert mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. For effekt og sikkerhet fylte vi ut et inklusjonsskjema for hver publikasjon. To medarbeidere vurderte metodisk kvalitet og risiko for skjevhet i inkluderte studier ved hjelp av sjekklister vedlagt Kunnskapssenterets håndbok (29). Uenighet om inklusjon, eksklusjon eller risiko for systematiske feil i studiene, ble løst ved diskusjon eller av en tredje medarbeider ved behov.

Dataauthenting, sammenstilling og kvalitetsvurdering av resultater:

Analyse av kliniske utfall:

Én medarbeider trakk ut relevante data fra publikasjonene til et datauttreksskjema og til tabeller. Alle dataene ble sjekket av en annen medarbeider. For primærstudiene registrerte vi studiens formål, årstall for publikasjon, førsteforfatter, land, studiedesign, varighet av studien, setting, antall deltakere, alder, kjønn, diagnose-type/undergruppe og varighet av MS, kondisjoneringstype, sammenlignende tiltak, utfall og resultater.

For kontrollerte studier var effektdata gitt i studien, og resultatene er presentert i tekst og tabeller. For resultater fra studier uten kontrollgruppe var det ikke grunnlag

for å beregne effektestimater fordi effektestimater beregnes som den relative forskjellen mellom en intervensjonsgruppe og en kontrollgruppe. Resultatene fra disse studiene er derfor sammenstilt narrativt og i tabeller etter utfallsmål.

Kvalitetsvurdering av resultatene

For å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene brukte vi Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (30). Vurderingen ble gjort 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 publiseringsskjevheter. 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 kan bli brukt for både randomiserte og ikke-randomiserte design (det er bare observasjons-studiene som kan graderes opp). GRADE kategoriene er vist under i tabell 1:

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: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
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.

Resultat: Effekt og sikkerhet

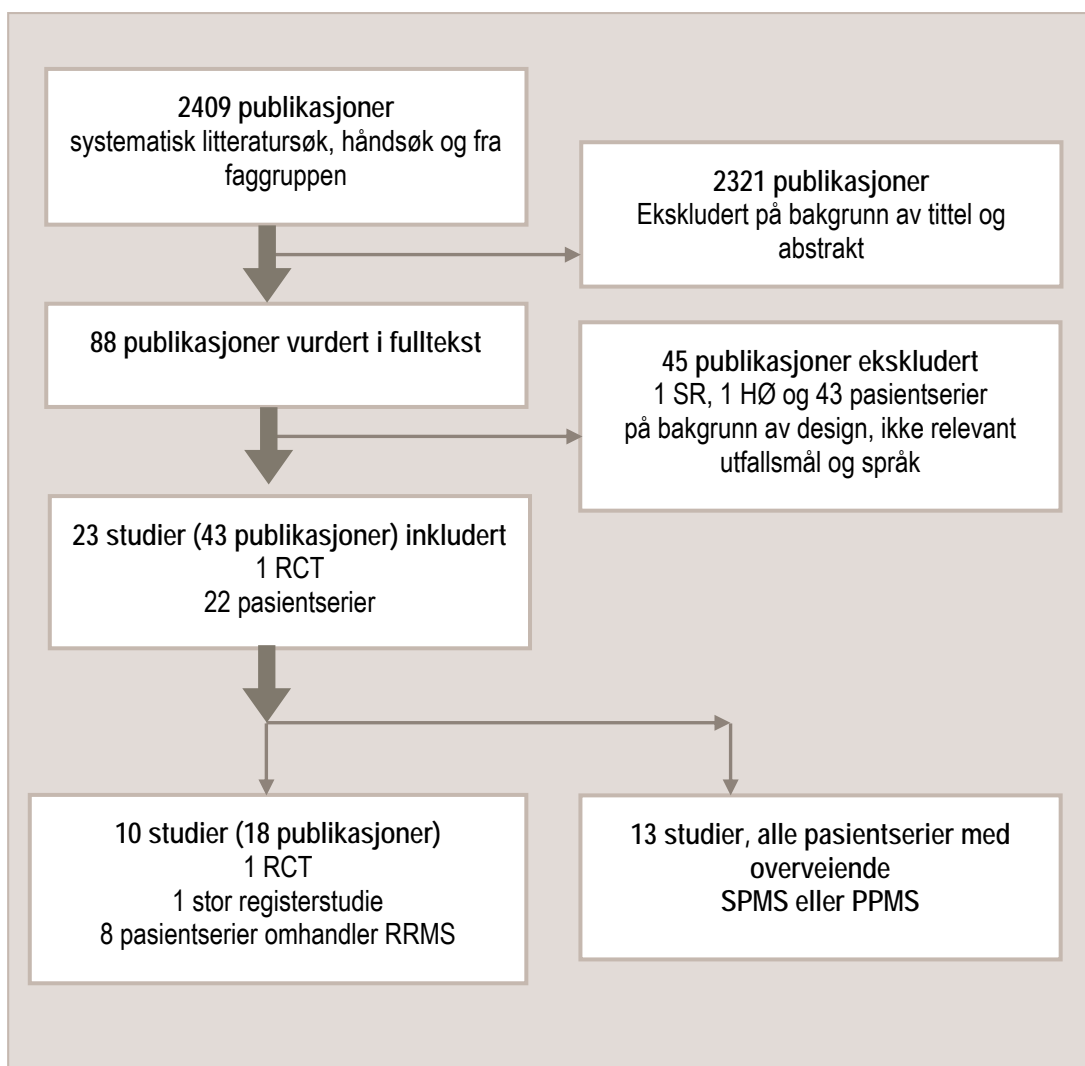
Litteratursøk og inklusjon av studier

Inkluderte studier

Vi identifiserte 2401 publikasjoner i det systematiske litteratursøket. Blant disse fant vi én systematisk oversikt publisert i 2011 med søk fra 2009 (31). Alle publikasjoner fra denne oversikten ble identifisert ved fulltekstgjennomgangen. Håndøkene identifiserte ytterligere syv mulig relevante publikasjoner. I tillegg ble én nylig publisert relevant artikkel identifisert av faggruppen (32). Til sammen ble da 2409 mulig relevante publikasjoner identifisert. På bakgrunn av tittel og abstrakt ekskluderte vi 2321 publikasjoner og 88 publikasjoner gikk til fulltekstgjennomgang. Etter fulltekstgjennomgangen ble 45 ekskludert. De vanligste grunnene til eksklusjon var ikke-relevant design, ikke-relevant utfallsmål eller ikke-relevant språk. Totalt ble 43 publikasjoner for 23 studier inkludert. Liste over ekskluderte publikasjoner etter fulltekstgjennomgang finnes i vedlegg 2 tabell 2.

Av de 23 inkluderte studiene, var én studie randomisert og kontrollert (33), mens de øvrige 22 var pasientserier, inkludert en stor registerstudie, uten kontrollgruppe. En detaljert beskrivelse av de enkelte studiene finnes i vedlegg 6.

Tretten pasientserier hadde overveiende inkludert pasienter med SPMS eller PPMS, og omtales derfor ikke videre (se vedlegg 2, tabell 1 med liste over studiene og publikasjonene). Tabeller over data og resultater fra alle disse 13 studiene finnes likefullt i vedlegg 5. Totalt 10 studier (18 publikasjoner) inneholdt data som var relevante for denne metodevurderingen, og som omtales videre. Flytskjema over identifisering og inklusjon av studier vises i figur 1.



Figur 1: Flytskjema over identifisering av studie. SR er systematisk oversikt (systematic review) og HØ står her for helseøkonomisk rapport

Beskrivelse av studiene

Av de 10 inkluderte studiene som gjennomgås videre, er én RCT, Studie 1 (33). Studie 2 (34-36) er registerstudien, og omhandler pasienter med ulike typer MS samt pasientgrupper med andre autoimmune sykdommer. Sannsynligvis inngår tallmaterialet fra flere av de øvrige pasientseriene i dette registeret. De åtte pasientseriene er: Studie 3 (37, 38), Studie 4 (39-43), Studie 5 (44), Studie 6 (32, 45), Studie 7 (15), Studie 8 (46), Studie 9 (47) og Studie 10 (48).

Der det foreligger flere publikasjoner om en studie, gjengir vi resultatene fra nyeste relevante publikasjon. Vi presenterer først resultatene fra RCTen, deretter fra registerstudien og til slutt fra pasientseriene. Alle våre predefinerte utfallsmål er ikke målt i alle studiene.

Tre studier er fra Italia (RCTen (Studie 1), Studie 4 og Studie 8), to studier fra USA (Studie 3 og 5), én fra Russland (Studie 6), én fra Sverige (Studie 7), én fra Tsjekia (Studie 9) og én fra Canada (Studie 10). Registerstudien, Studie 2, hadde i den siste publikasjonen inkludert pasienter fra 172 institusjoner i Russland, Kina, USA og ulike land i Europa (the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases).

I RCTen, Studie 1, som sammenliknet HSCT med medikamentell behandling med mitoxantrone, hadde kun to av ni pasienter i HSCT-gruppen og fem av 12 pasienter i gruppen som fikk mitoxantrone, diagnosen RRMS. I registerstudien, Studie 2, inngikk 900 pasienter med ulike former for autoimmune sykdommer hvorav 345 pasienter hadde diagnosen MS. Kun én studie, Studie 5 fra USA, hadde bare inkludert pasienter med RRMS. I Studie 3, 7, 8 og 10 hadde over halvparten av pasientene RRMS. Studie 4, 6 og 9 hadde ikke overvekt av pasienter med RRMS, men for enkelte utfallsmål var dataene presentert for de ulike undergruppene med MS.

Til sammen var det inkludert 21 pasienter med MS i RCTen og 345 pasienter med MS i registerstudien, Studie 2. De åtte pasientseriene utenom registerstudien hadde inkludert 456 pasienter til sammen. Av disse hadde 286 RRMS.

I tabell 2 er studiene listet opp med land de er utført i, antall pasienter i hver publikasjon, kondisjoneringsregime, behandlingsperiode og maksimal oppfølgingstid. Kondisjoneringsregimene er klassifisert på følgende måte (36):

Høy intensitet:	Alle busulfan- eller fullstending benmargsutrydende regimer
Medium intensitet:	BEAM ATG – og alle andre unntagen:
Lav intensitet:	Cyclofosamid alene, melphalan alene eller fludara-binbaserte regimer

Inklusjonskriterier, alder, varighet av diagnose, baselineskår i EDSS samt relevante utfall for denne metodevurderingen er presentert i tabell 1a-c i vedlegg 4.

Tabell 2: Beskriveles av RCTen (Studie 1), registerstudien (Studie 2 - European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases [EMBT]), og de syv mindre pasientseriene (Studie 3-7)

Studie og land med publikasjoner	Antall (n) ved inklusjon	Antall (n) i oppfølgingsstudier	Beskrivelse av studie Kondisjonering	HSCTbe-handlet fra - til	Oppfølgingstid Median (range)
RCTen					
Studie 1 Italia ASTIMS					
Intervensjon HSCT	N=9, RR 2, SP 7		Kondisjonering: BEAM ATG - medium		4 år
Kontroll Mitoxantrone	N=12, RR 5 SP 7		Medikamentell Mitoxantrone (MTX)		4 år
Registerstudien					
Studie 2 EBMT 2006 (34, 35)	2002 N=85 RR 3 SP 60 PP 22	2006 N=183 RR 22 SP 99 PP 32 RP 19 UKj 11	Publikasjonen 2006: Høy, medium og lav intensitet 45 sentre i Europa, Russland, Kina, USA.	1995 - 2003	Fra 1995 –2003
Studie 2 EBMT 2010 (36)		2010 N=900 MS=345	Publikasjonen 2010: Høy, medium og lav intensitet 172 sentre i Europa, Russland, Kina og USA	1996-2007	5 år
Pasientseriene					
Studie 3 USA (37, 38)	2009 N=21 RR 21	2015 N=145 RR 118 SP 27	Lav intensitet	2003-2014	Mean 2,5 år 2 år (6 mnd-5år)
Studie 4 Italia, GITMO (39-43)	2001: N=10 SP 10	2005: N=21 RR 4 SP 17 2012: N=74 RR 33 SP 41	5-6 sentre- multisenterstudie BEAM /ATG medium intensitet	1996-2008	5 år N=18 >7 år 48,3 (0,8-126) mnd
Studie 5 USA, HALT (44)	2015 N=26 RR 26	Interim analyse	BEAM – medium intensitet	2006-2009	3 år 186 (IQR 176-250) uker
Studie 6 Russland (32, 45)	2012 N=95 RR 42 SP 35 PP 15 PR 3	2015 N=99 RR 43 SP 35 PP 21 dvs PP 18 PR 3	Fra 2006-2011 Fra okt 2005-juli 2011 i 2015 Medium og lav intensitet	2005-2011	Alle: 48,9 mnd N=64: 62 (36-95) mnd
Studie 7 Sverige (15)	2014 N=48, N=41: RRMS 34 PrMS 7		BEAM /ATG (n=41) Cyclofosfamide /ATG (n=7), RRMS 4, SPMS 2 og PPMS 1	2004-2013	Mean 47 (12-108) mnd

		7 med < 1 års oppfølging, men data på sikkerhet. N=41 til øvrige analyser		
Studie 8 Italia (46)	2007 N=22 RR 10 SP 6 + RR 6 N=15 med re-sultater;	15 BEAM/ATG og 6 lav intensitet Inkluderer 22, følger opp 21 og presenterer resultater for n=15, 9 RR, 6 SP BEAM. 6 RR med lettere kondisjonering hevdes presentert i Saccardi 2006/ 2005	Ikke rapportert	56 (6-104) mnd
Studie 9 Tsjekkia (47)	2010 N=26 RR 11 SP15	BEAM ATG Medium intensitet	1998-2008	66 (11-132) mnd
Studie 10 Canada (49)	2014 N=25 RR=12 SP=11 PP=2	Cyclofosfamid og ATG Pasientene med PPMS ekskludert	Ikke rapportert	36 mnd
RR: attakkpreget MS (relapsing remitting) – RRMS SP: sekundær progressiv MS – SPMS PP: primær progressiv MS – PPMS PR: progressiv attakkpreget (progressiv relapsing) MS – PRMS RP: relapsing progressive (mulig attakkpreget progressiv) Ukj: ukjent				

Kvalitet på inkluderte studier

Metodisk kvalitet på de 10 inkluderte studiene er presentert i vedlegg 3. Risiko for skjevhet i RCTen (33) vurderte vi som høy, ettersom randomiseringsprosedyren og bruk av blinding ved vurdering av utfallsmål ikke var beskrevet. Den store europeiske registerstudien, Studie 2, var retrospektiv, og risiko for skjevhet var høy. De fleste pasientseriene var prospektive med unntak av den svenske studien, Studie 7, som var retrospektiv og Studie 8 der det var uklart om den var prospektiv eller retrospektiv. Risiko for skjevhet i pasientseriene vurderte vi som høy.

Klinisk effekt og sikkerhet

Primære utfallsmål

Dødelighet

I to av studiene er det utført overlevelsesanalyser som tar høyde for variierende behandlingsslengde blant deltakerne (Kaplan-Meier analyse). I registerstudien, Studie 2, ble det rapportert en totaloverlevelse på 93 % (95 % KI: 89 til 97) etter tre år og 92 % (95 % KI: 88 til 96) etter fem år. I Studie 3, der alle pasientene hadde RRMS, rapporterte de en totaloverlevelse på 99,3 % etter fire år (tabell 3).

Tabell 3: Totaloverlevelse rapportert i to studier, Studie 2 og Studie 3

Studie	Overall survival	Oppfølging (år)
Studie 2	93% (95% KI 89 til 97)	3 år
EBMT 2010 n=345	92% (95% KI 88 til 96)	5 år
Studie 3	99,3%	4 år
USA n=145, RR 118		
RR: attakkpreget MS (relapsing remitting) – RRMS		

I alle studiene er antall dødsfall rapportert, men ikke undertype av MS blant de døde.

Det var ingen dødsfall i RCTen i løpet av oppfølgingsperioden på fire år (tabell 4).

I registerstudien, Studie 2, ble 100 dagers dødelighet rapportert å være 2 % (95 % KI: 0 til 4 %) (36). Totalt ble det i løpet av perioden 1996 til 2007 rapportert inn 35 dødsfall til registeret, hvorav 13 (3,8 %) var oppgitt å være transplantasjonsrelaterte (tabell 4). To av de øvrige studiene rapporterte dødsfall i løpet av den første 100 dagers perioden; Studie 4 der to av dødsfallene (2,7 %) kunne relateres til behandlingsprosedyren (tabell 4). Studie 8 rapporterte ett dødsfall, men det var sannsynligvis ikke relatert til behandlingsprosedyren.

Som for RCTen forekom det ingen dødsfall i Studie 6 og Studie 7 i løpet av oppfølgingstiden på henholdsvis median 48,9 måneder og gjennomsnittlig 47 måneder (range 12 til 108). I Studie 10 rapporterer forfatterne at alle pasientene nådde oppfølgingstidspunkt på 18 måneder. De øvrige studiene rapporterte fra ett til tre dødsfall eller fra 0,7 % til 8 % i løpet av oppfølgingsperioden (tabell 4).

Vi vurderte kvaliteten på dokumentasjonen som lav for 100 dagers dødelighet og svært lav for totaloverlevelse og dødelighet i løpet av oppfølgingsperioden (GRADE, tabell 6).

Tabell 4: Antall dødsfall i RCTen (Studie 1), i registerstudien (Studie 2) og i pasientseriene, Studie (3-9), etter HSCT hos personer med MS.

Studie	Døde n (%)	Beskrivelse – tidspunkt og dødsårsak dersom dette er oppgitt TRM: oppgitt som transplantasjonsrelatert	Oppfølging -Tid -Median (range) mnd
RCT			
Studie 1 Italia ASTIMS		HSCT n=9, RR 2, SP 7	Kontrollgruppen mitoxantrone n=12, RR 5, SP 7
Døde n (%)	0	0	Etter oppfølging 4 år
Registerstudien			

Studie 2 EBMT 2006 n=183, RR 22	9/169 TRM: (5,3%)	n=9 døde i forbindelse med transplantasjons- prosedyren (TRM).	16 (3-59) mnd
	6 (4,7%)	n=6 (fra 15 til 42 mnd) døde av progresjon MS. Progresjon fortsatte til tross for trans- plantasjon	
	15	Totalt antall døde Alle dødsfall før 2000, ingen dødsfall hos 62 pasienter behandlet etter 2000	
Studie 2 EMBT 2010 n=345, RR?	2% (95% KI 0-4)	100 dagers transplantasjonsrelatert dødelig- het	
	13 (3,8%)	13 av 35 dødsfall ble rapportert å være trans- plantasjonsrelatert	11 år
	35 totalt	Rapportert til registeret i perioden 1996 til 2007,	
Pasientseriene			
Studie 3 USA n=145, RR 118	0 1	Innen 100 dager Etter 30 måneder - relatert til hypertensiv kar- diovaskulær sykdom	Gj.snitt 2,5 år 2 år (6 mnd-5år)
Studie 4 Italia GITMO n=74, RR 33	3 (4%)	Innen 100 dager: n=2 (2,7%): n=1 (24 dager) engraftment failure, opportunistisk infeksjon og n=1 (30 dager) mulig Wernicke encephalopati n=1 (56 dager), besvimelse og hodetraume, intracerebral blødning, ikke relatert til trans- plantasjon,	5 år, 7 år: n=18 48,3 (0,8-126) mnd
Studie 5 USA HALT n=25, RR 25	0 2 (8%)	Innen 100 dager n=1 (2,5 år) progresjon av MS- økt EDSS skår n=1 (3,5 år) attack og aseptisk meningitt etter 5 mnd – Epstein Barr virus? Forverring av astma.	3 år 186 (IQR 176-250) uker
Studie 6 Russland n=99, RR 43	0		Alle: 48,9 mnd N=64: 62 (36-95) mnd
Studie 7 Sverige n=48, RR 34	0		Gj.snitt 47 (12-108) mnd, n=41 N=7 oppfølging under 1 år
Studie 8 Italia n=15, RR 10	1	Innen 100 dager: Hjerneblødning etter 70 dager. En ekstern ko- mitee mente det ikke var knyttet til transplan- tasjonsprosedyren	56 (6-104) mnd
Studie 9 Tsjekia n=26, RR=11	0 2	Innen 100 dager, ingen TRM n=1 etter 30 mnd pga bukhinnebetennelse n=1 etter 60 mnd pga hjernesvulst	66 (11-132) mnd
Studie 10 Canada N=23, RR=12	0	Ikke rapportert eksplisitt, To pasienter fullførte ikke oppfølgings-evalueringer etter 18 måne- der fordi de ikke fulgte protokollen.	N=2 minst 18 måneder 36 måneder for n=21
RR: attackpreget MS (relapsing remitting) – RRMS			

Bivirkninger

Med unntak av Studie 10 hadde alle studiene registrert bivirkninger (se tabell 5).

Det er forventet en rekke forbigående bivirkninger under og i forbindelse med selve behandlingen. I studiene er denne perioden definert til å være fra 28 til 100 dager etter transplantasjonen. Studiene rapporterte at de fleste pasientene fikk bivirkninger knyttet til immunosuppresjon og toksisitet i tidlig fase, som for eksempel sepsis, neutropen feber, håravfall, leverpåvirkning og alvorlige infeksjoner (tabell 5a-c). Vi kan ikke gi eksakte tall fordi bivirkningene ikke var registrert på samme måte og over ulike tidsrom.

Det var ikke mulig å trekke ut sikre data for opportunistiske infeksjoner og kreftsykdom, men vi oppsummerer rapporterte bivirkninger og uønskede hendelser som oppsto både tidlig og sent i forløpet i tabell 5.

I RCTen ble det registrert alvorlige uønskede hendelser hos nær halvparten av pasientene behandlet med HSCT sammenliknet med ingen i medikamentgruppen (4 av 9 versus 0 av 12, altså hos omlag 45 %) (tabell 5).

I registerstudien ble det rapportert sene uønskede hendelser hos 6 % av pasientene i publikasjonen fra 2006 (35) (tabell 5). I publikasjonen fra 2010 var uønskede hendelser ikke et utfallsmål.

Pasientseriene, Studie 3 til 9, rapporterte om bivirkninger og uønskede hendelser som infeksjoner, blodforgiftninger, andre autoimmune sykdommer, blødninger og kreft. Én av disse, Studie 5, rapporterte om to selvmordsforsøk blant 25 pasienter. Se tabell 5 for informasjon fra hver studie. Vi kan ikke gi eksakte tall, og vet ikke i hvilken grad de ulike hendelsene er direkte knyttet til behandlingen.

Konklusjon: Studiene rapporterte at de fleste fikk alvorlige bivirkninger knyttet til immunosuppresjon og toksisitet i tidlig fase, og alvorlige bivirkninger var vanlig i senere fase. Vi kan ikke gi eksakte tall, og vurderte kvaliteten på dokumentasjonen til å være svært lav (GRADE, tabell 6).

Tabell 5: Bivirkninger og uønskede hendelser rapportert i RCen (Studie 1), registerstudien (Studie 2) og de syv mindre pasientseriene (Studie 3-9).

Studie	Beskrivelse – tidspunkt og hendelse	
RCT		
Studie 1 Italia ASTIMS	HSCT n=9, RR 2, SP 7	Kontroll mitoxantrone n=12, RR 5, SP 7
	Alle hadde en eller annen form for forventet bivirkning	8 av 12 med milde forventede bivirkninger 0 alvorlige

	N=4 med alvorlige hendelser. Én fikk sen engraftment med forlenget hospitalisering, én fikk blodforgiftning (sepsis), én fikk livstruende systemisk candidiasis (gjærsoppinfeksjon), CMV reaktivering og engraftment failure og én fikk livstruende ATG reaksjon med åndenød, langsom puls (bradycardi) og oksygenmangel (hypoxemi).
Registerstudien	
Studie 2 EBMT 2006 n=183, RR 22	<u>Under mobilisering:</u> Mild toksisitet hos 25/125 (20%). Forbigående neurologisk hendelse hos 6 <u>Regimerelatert toksisitet innen 60 dager:</u> Tidlig ikke-neurologisk toksisitet: 80/144 (56%) Forbigående neurologisk toksisitet (innen 60 dager): 26/149 (17%) <u>Sen toksisitet og infeksjoner, gjennomsnitt 20 (range: 4-41) mnd:</u> n=9/160 (6%): – 3/9 var Varicelle zoster virus infeksjon – 5 (3,4%) fikk ikke-neurologiske nye autoimmune sykdommer, som autoimmun thyroiditis (n=3) og ervervet antifactor VIII inhibitorer (n=2)
Studie 2 EBMT 2010 N=900, MS=345	Ikke rapportert
Pasientseriene	
Studie 3 USA n=145, RR 118	Ingen tidlige eller sene infeksjose tilstander av fungal pneumocystis jiroveci, cytomegalovirus, Epstein Barr virus eller JC virus N=4 fikk reaktivering av herpes zoster N=3/22 (14% 95% KI 3 til 35%) behandlet med alemtuzumab og n=4/129 (3,1 %, 95 % KI 0,9 til 7,8 %) behandlet med ATG fikk immunmediert trombocytopeni N= 7 flere tilfeller med hyperthyroidisme etter HSCT (n=9 før og n=9+7=16 etter HSCT) N=1 preeksisterende adrenal carcinom N=2 utviklet kreft, n=1 fikk brystkreft etter 3 år og n=1 lymphoma etter 5 år
Studie 4 Italia GITMO n=74, RR 33	<u>Regime-relaterte toksisiteter definert som 28 dager etter transplantasjon:</u> 80% tidlig toksisk effekt: neutropen feber 70%, blodforgiftning (sepsis) 30%, urinveisinfeksjon 25%, diaré og mucositt 15%. Forbigående forverring av neurologiske symptomer hos 50% under neutropen periode. Fem tilfeller av reaktivering av cytomegalus feber <u>Sen toksisk effekt:</u> n= 5 % av pasientene, og var vanligvis tilbakevendende varicella zoster- eller urinveisinfeksjon
Studie 5 USA HALT n=25, RR 25	Grad 3: alvorlig adverse event (AE); uønsket hendelse Grad 4: livstruende og invalidiserende AE (50) Totalt 130 tilfeller av grad 3 og 97 tilfeller av grad 4 AE <u>Grad 3, n (%) og Grad 4, n (%); n=antall pasienter</u> Alle AE: 24 (96 %) og 25 (100 %) Cytopeni: 16 (64 %) og 24 (96 %) Infeksjoner: 14 (56 %) og 0 Gastrointestinale: 9 (36 %) og 0 Metabolske: 8 (32%) og 3 (12 %) Nervesystem relaterte: 6 (24 %) og 0 Kardiovaskulære: 5 (20%) og 3 (12 %) Immunsystem relaterte: 4 (16 %) og 0 Muskelskjelett relaterte: 4 (16 %) og 0 Generelle: 3 (12 %) og 0 Psykiatriske: 1 (4 %) og 2(8 %) hvorav de 2 med grad 4 var selvmordsforsøk Transplantasjonsrelaterte: 2(8%) og 0

	Genetiske: 1 (4%) og 0
	<u>Tidspunkt for hendelse, n (%):</u> Mobilisering: 10 (40%) og 4 (16%) Til dag 29: 20 (80%) og 24 (96%) Dag 30-99: 7 (28%) og 1 (4%) Dag 100-364: 6 (24%) og 2 (8%) 1 til 2 år: 4 (16%) og 1 (4%) Over 2 år: 9 (36%) og 1 (4%)
Studie 6 Russland n=99, RR 43	100% trombocytopeni 100% neutropeni 100% fatigue 80% anemi 80% alopecia areata (flekkvis håravfall) 31,6% neutropen feber 42,1% hepatisk toksisitet grade I og II 27,4% forbigående nevrologisk dysfunksjon 7,4% enteropati 8,4% hudallergi 2,1%, n=2 pneumoni – lungebetennelse 1,05%, n=1 oral candidas 1,05%, n=1 neseblødning 2,1%, n=2 uterin blødning 1,05%, n=1 oral herpes 1,05%, n=1 genital herpes 3,2%, n=3 dokumentert sepsis dag 7 og dag 10 etter transplantasjonen. Den første pasienten hadde alvorlig sepsis og septisk sjokk forårsaket av Enterococcus Faecium assosiert med pneumoni og enteropati den 7 dagen. Den andre hadde enteropati, sepsis og cytomegalovirus colitis med tilbakevendende rektal blødning. Den tredje hadde systemisk inflammatorisk respons syndrom med feber, tachycardi, og procalcitonin test > 2.
Studie 7 Sverige n=48, RR 34	<u>Vanlig kortvarige bivirkninger:</u> Alopecia areata, anaemi, trombocytopeni og leukopeni hos nesten alle. I tillegg: Ca 50% med feber med bakteremi, ca 30% neutropen feber med negative blodkulturer. N=1 med invasiv fungal infeksjon.
	<u>Senvirkninger:</u> Herpez zoster reaktivering og thyroid sykdom vanligst N=8 (17%) herpez zoster, 4 første år, 3 andre år, 1 tredje år. N= 4 thyroidea sykdom N=1 Crohns sykdom N=1 alopecia areata N=1 epilepsi
Studie 8 Italia n=16, RR 10	Alle utviklet feber under mobilisering, noen med forverring av MS symptomer N=2 sepsis N=1 CMV reaktivering +3 mnd
Studie 9 Tsjekkia N=26, RR 11	<u>Tidlige hendelser (innen 100 dager)</u> N=14 (56%) febril neutropeni N=10 (40%) sepsis N=7 (28%) urinveisinfeksjon N=5 (20%) andre infeksjoner N=16 (64%) diare N=11 (44%) alvorlig mucositt (grad II-III) N=1 artralgi med positiv RF
	<u>Sene hendelser</u> N=1 alvorlig sepsis N=1 tilbakevendende herpes infeksjon (HSV – herpes simplex virus, VZV- varicella zoster virus) N=1 kronisk hepatitt B N=1 ervervet antifaktor VIII inhibitor (blødersykdom) N=1 glioblastom multiforme (ondartet hjernesvulv)
RR: attakkpreget MS (relapsing remitting) – RRMS	

Sykdomsprogresjon og bedring vurdert med EDSS

Bedring og progresjonsfri periode etter HSCT hadde noe ulike definisjoner i de forskjellige studiene. De fleste definerte sykdomsprogresjon som over eller lik 1 poeng økning i EDSS-skår i løpet av perioden. For personer med en EDSS skår på 5 poeng eller mer ved baseline, var kravet ofte at endringen skulle være minst 0,5 EDSS poeng. Med andre ord: Øker EDSS med ett poeng eller mer omtales dette som sykdomsprogresjon. Øker eller reduseres den med mindre enn ett poeng omtales dette som progresjonsfri periode, og reduseres EDSS med ett poeng eller mer omtales dette som tilbakegang av sykdommen. Studie 9, 13 og 18 rapporterte en lavere grenseverdi (0,5 poeng) enn de øvrige studiene (vedlegg 4, tabell 2). Studie 10 rapporterte ikke dette utfallsmålet.

RCTén rapporterte ingen statistisk signifikant forskjell i sykdomsprogresjon etter fire år mellom pasientene som gjennomgikk HSCT sammenliknet med pasientene som fikk MTX (vedlegg 4, tabell 3a). Sykdomsprogresjon oppstod hos 57 % av pasientene i HSCT gruppen sammenliknet med 48 % i MTX gruppen ($p = 0,5$).

Registerstudien, Studie 2, rapporterte i publikasjonen fra 2006 at 63 % ble bedre eller holdt seg stabile etter median tre år, mens 37 % ble verre ($n=183$ inkluderte, vedlegg 4, tabell 3b). Nevrologisk status evaluert med EDSS ble ikke rapportert i den siste oppfølgingsstudien fra 2010 (36).

De øvrige studiene rapporterte at andelene som ble bedre eller holdt seg stabile var fra 65 til 89 % etter tre år (Studie 6, 5 og 3) og fra 66 til 85 % (Studie 4, 8 og 3) etter fem år. Antall deltakere som ble vurdert sank betydelig for hvert år i pasientseriene (vedlegg 4, tabell 3c). Tilbakefall og forverring ble rapportert hos mellom 11 til 21 % etter tre år (Studie 3 og Studie 5) og hos mellom 15 til 34 % etter fem år (Studie 3 og Studie 4). En liten gruppe på 18 personer ble fulgt i syv år, og 56 % av disse ($n=10$) opplevde forverring (Studie 4).

Kvaliteten på dokumentasjonen og tilliten til resultatene vurderte vi til å være svært lav for RCTen, registerstudien og for pasientseriene (GRADE, tabell 6).

Attakk-, progresjons- og sykdomsfri overlevelse

RCTen hadde målt attakkrate. Registerstudien, Studie 2, og Studie 3, 4, 5 og 7 hadde undersøkt attakkfri-, progresjonsfri- og /eller sykdomsfri- overlevelse.

Attakkfri overlevelse er andelen uten attakker over en definert periode, mens progresjonsfri overlevelse er andelen uten endring eller forverring på EDSS, og sykdomsaktivetsfri overlevelse er andelen pasienter uten attakker, EDSS progresjon og nye MR lesjoner. Alle er beregnet med Kaplan-Meier analyser.

I RCTen var årlig attakkrate signifikant redusert med 64 % hos pasientene som hadde gjennomgått HSCT sammenliknet med pasientene som fikk MTX. Årlig attakkrate var 0,19 i HSCTgruppen og 0,60 i MTXgruppen. Differansen rate ratio var 0,36 (95 % KI 0,15 til 0,88), $p=0,026$ (vedlegg 4, tabell 4a).

Over tre til fem år ble attakkfri overlevelse rapportert å være mellom 86 og 57 % i Studie 5, 3 og 7 (vedlegg 4, tabell 4c). Registerstudien, Studie 2, rapporterte at progresjonsfri overlevelse var 55 % (95 % KI 49 til 61 %) etter tre år og 45 % (95 % KI 38 til 52 %) etter fem år (vedlegg 4, tabell 4b). I de mindre pasientseriene ble det over samme tidsperiode rapportert at progresjonsfri overlevelse var mellom 91 og 66 % (Studie 5, 9, 3, 7 og 4). Hendelsesfrihet på MR ble rapportert å være mellom 100 og 85 % i Studie 5 og Studie 7, og sykdoms-fri overlevelse til å være mellom 78 og 68 % i Studie 5, 3 og 7 (vedlegg 4, tabell 4c)

I Studie 4 rapporterte forskerne at fem års progresjonsfri overlevelse var signifikant høyere hos personer med Gd+ lesjoner (indikator for aktiv inflammasjon) ved baseline enn hos personer uten Gd+ lesjoner (87 % versus 46 %, $p = 0,013$). I Studie 7 rapporterte de også at behandlingseffekten var størst hos pasientene med pågående inflammatorisk aktivitet ved baseline. Syttini prosent av disse hadde ingen nye MRI lesjoner, ingen attakker og ingen progresjon på EDSS i løpet av oppfølgingstiden (79 % med- versus 48 % uten inflammatorisk aktivitet ved baseline, $p=0,028$).

Kvaliteten på dokumentasjonen vurderte vi til å være svært lav (GRADE, tabell 6).

Sekundære utfallsmål

MR /MRI; Antall nye og forstørrede lesjoner og nye kontrastladende lesjoner (Gd+)

Seks studier (RCTen og Studie 3, 4, 5, 7 og 8) hadde målt antall lesjoner på MR før og etter behandling. I RCTen og Studie 4 (assessor blindet) var MR primærutfallsmålet. I Studie 3, 5, 7 og 8 (assessor ikke blindet) var MR sekundærutfallsmål.

I RCTen ble antall T2 lesjoner redusert med 79 % etter HSCT sammenliknet med mitoxantrone i løpet av fire år (rate ratio 0,21 (95 % KI 0,10 til 0,48) $p=0,00016$). Antall nye T2 lesjoner var median 2,5 (range 0 til 8) i intervensjonsgruppen og median 8 (range 2 til 34) i kontrollgruppen (se vedlegg 4, tabell 5a). Antall Gd+ lesjoner

var også mindre i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen (0 % versus 56 %, $p=0,029$).

Registerstudien hadde ikke undersøkelser med MR som utfallsmål. Resultatene rapportert i pasientseriene er listet opp i vedlegg 4, tabell 5b. Gjennomgående rapporterer studiene at inflammatorisk aktivitet ble redusert etter HSCT målt som reduksjon i antall kontrastladede lesjoner og nye eller forstørrede T2-lesjoner på MR. Grad av reduksjon varierte mellom studiene.

Vi vurderte kvaliteten på dokumentasjonen som svært lav (GRADE, tabell 6).

Helserelatert livskvalitet, angst og depresjon

Ingen studier hadde undersøkt endring i angst og depresjon, men tre av ni studier (Studie 3, 5 og 6) hadde vurdert helserelatert livskvalitet før og etter behandling. Oppfølgingstiden var fra ett til fire år, men dette var bare for deler av populasjonen. Studie 4 hadde undersøkt helserelatert livskvalitet hos de ni første pasientene som ble inkludert i studien. Alle hadde SPMS og resultatene presenteres derfor ikke her.

Alle de tre studiene (Studie 3, 5 og 6) rapporterte statistisk signifikant høyere skåring i spørreskjemaene på helserelatert livskvalitet etter HSCT sammenliknet med baselineskåringen (se vedlegg 4, tabell 6). Studie 3 hadde målt hvert år inntil år fire ($n=25$ av 125, år fire), Studie 5 etter tre år ($n=24$ av 25) og Studie 6 etter ett år ($n=44$ av 99).

Kvaliteten på dokumentasjonen vurderte vi til å være svært lav (GRADE, tabell 6).

Kognitiv funksjon

Kun én studie hadde undersøkt kognitiv funksjon. Studien til Berard 2014 (48), Studie 10, fant ingen forskjell i kognitiv utholdenhet (kognitiv utmattelse / «fatigue»), det vil si evnen til å opprettholde prestasjonen under kognitive oppgaver, før og etter HSCT. Pasientene gjennomførte «Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)». PASAT er en test som måler utholdenhet, evne til informasjonsprosessering og arbeidsminne. Både før og etter transplantasjonen sank prestasjonen under oppgaveutførelsen, men fallet var ikke signifikant forskjellig mellom baselinemålingen og målinger tatt hver sjette måned inntil 36 måneder etter intervensjonen.

Kvaliteten på dokumentasjonen vurderte vi til å være svært lav (GRADE, tabell 6).

Utmattelse (fatigue) og smerter

Studiene hadde som regel utfallsmålet «utmattelse / fatigue» registrert som bivirkning til behandling, men ingen hadde målt eller oppgitt verdien ved baseline.

GRADE- vurderinger i «Summary of findings» tabell

Tabell 6: GRADE-vurderinger i «Summary of findings» tabell:

Summary of findings tabell for RCTen, Studie 1

HSCT for multipel sklerose

Setting:
Intervensjon: HSCT
Sammenlikning: Mitoxantrone
Pasient eller populasjon: Multipel sklerose

Utfallsmål	Intervensjonsgruppen HSCT N:	Kontrollgruppen Mitoxantrone	Antall studier	Kvalitet på dokumentasjonen (GRADE)
100 dagers dødelighet	0	0	1 RCT	⊕○○○ SVÆRT LAV 123
Totaldødelighet	0	0	1 RCT	⊕○○○ SVÆRT LAV 123
Bivirkninger og uønskede hendelser	Alle opplevde forventede bivirkninger. 4 av 12 opplevde alvorlige og livstruende hendelser	8 av 12 opplevde forventede bivirkninger. Ingen opplevde alvorlige hendelser	1 RCT	⊕○○○ SVÆRT LAV 1234
Sykdomsprogresjon målt med EDSS	57 % opplevde sykdomsprogresjon P=0,5 ingen forskjell mellom gruppene	48 % opplevde sykdomsprogresjon	1 RCT	⊕○○○ SVÆRT LAV 1234
Årlig attackrate	0,19 Differansen rate ratio: 0,36 (95 % KI: 0,15 til 0,88), p=0,026 til fordel for HSCT	0,60	1 RCT	⊕○○○ SVÆRT LAV 1234
MR	T2 lesjoner redusert med 79 %. Rate ratio: 0,21 (95 % KI: 0,10 til 0,48), p=0,000016 til fordel for HSCT Antall nye T2 lesjoner: median 2 (range 0 til 8) Antall Gd+ lesjoner 0 % versus 56 %, p= 0,029	Antall nye T2 lesjoner: median 8 (range 2 til 34)	1 RCT	⊕○○○ SVÆRT LAV 123

GRADE Working Group grades of evidence

Kvalitetsvurdering:

Høy: Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Middels: Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

Lav: Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.

Svært lav: Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

1. Randomiseringsprosedyren er ikke beskrevet
2. Få pasienter eller få hendelser
3. Ulike pasientgrupper
4. Manglede blinding av personalet som utfører målingene

Summary of findings tabell for registerstudien, Studie 2, og pasientseriene, Studie 3-10

HSCT for multipel sklerose

Setting:

Intervensjon: HSCT

Sammenlikning: ingen sammenlikning

Pasient eller populasjon: Multipel sklerose

Utfallsmål		Antall studier	Kvalitet på dokumentasjonen (GRADE)
100 dagers dødelighet	2 % (95 % KI: 0 til 4 %)	1 observasjonsstudie, registerstudien uten kontroll	⊕⊕○○○ LAV
Totaldødelighet	Flere dødsfall forkom i løpet av oppfølgingsperioden. Ikke mulig å anslå prosentvise antall	9 observasjonsstudier uten kontrollgruppe	⊕○○○○ SVÆRT LAV <u>123</u>
Bivirkninger i tidlig fase (inntil 100 dager)	De fleste pasientene fikk alvorlige bivirkninger knyttet til immunosuppresjon og toksisitet	9 observasjonsstudier	⊕○○○○ SVÆRT LAV <u>23</u>
Alvorlige uønskede hendelser i senere fase	Infeksjoner, blodforgiftninger, andre autoimmune sykdommer og blødninger var vanlig	9 observasjonsstudier	⊕○○○○ SVÆRT LAV <u>123</u>
Sykdomsprogresjon vurdert med EDSS	Stabilisering eller bedring av neurologisk status, vurdert som mindre enn 1 poengsøkning på EDSS, hos 63 til 89 % av pasientene i løpet av en oppfølgingstid på tre år	9 observasjonsstudier	⊕○○○○ SVÆRT LAV <u>12345</u>
Progresjons og sykdomsfri overlevelse over tre til fem år	Progresjonsfri overlevelse: fra 91 til 45 % Sykdomsfri overlevelse: fra 78 til 68 %	6 observasjonsstudier	⊕○○○○ SVÆRT LAV <u>12345</u>
MR	Studiene rapporterte at inflammatorisk aktivitet ble redusert etter HSCT målt som reduksjon i antall kontrastladede lesjoner og nye eller forstørrede lesjoner	6 observasjonsstudier	⊕○○○○ SVÆRT LAV <u>12346</u>
Helserelatert livskvalitet	Studiene rapporterte statistisk signifikant høyere skår (bedring) i spørreskjema på helserelatert livskvalitet etter HSCT	3 observasjonsstudier	⊕○○○○ SVÆRT LAV <u>136</u>
Kognitiv tretthet/utmattelse PASAT	Ingen forskjell etter HSCT sammenliknet med baseline	1 observasjonsstudie	⊕○○○○ SVÆRT LAV <u>234</u>

GRADE Working Group grades of evidence

Kvalitetsvurdering:

Høy: Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

Middels: Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

Lav: Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.

Svært lav: Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

1. Få pasienter ved oppfølging
2. Ulike pasientgrupper og/eller intervensjoner
3. Få hendelser eller få pasienter
4. Personalet ikke blindet
5. Ulike definisjoner av EDSS progresjon
6. Selekterte pasienter

Pågående forskning

Forskerne bak studiene vi har inkludert, etterlyser ofte randomiserte kontrollerte kliniske forsøk der HSCT sammenliknes med annen behandling. Så langt har vi bare registrert én påbegynt RCT i ClinicalTrials.gov; Hematopoietic Stem Cell Therapy for Patients With Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy: A Randomized Study. Studien startet i Nord-Amerika, og første dato for registrering var 05/01/2006. En europeisk arm, «MIST», er registrert den 21/12/2010. Studien skal ha fem års oppfølging, og sluttresultatene vil foreligge rundt 2021. Pasienter vil inkluderes fra Brazil, Canada, Sverige og USA. Primære endepunkt er sykdomsprogresjon definert som 1-poengs økning i EDSS skår. Sekundære endepunkt er antall attackk, «ambulerings index», «25 foot timed walk test», «9 hole PEG test», «PASAT- 3 sekunder» og «PASAT- 2 sekunder», T1 og T2 lesjoner vurdert med MR, SF-36 og MSQOL (MS relatert livskvalitet), «Scripps NSR» og overlevelse. Pasientene vil bli fulgt i fem år etter randomisering.

Oppsummering av hovedfunn.

Vi identifiserte kun én liten RCT i vårt litteratursøk der kun to av ni pasienter i intervensjonsgruppen hadde RRMS. De øvrige studiene var uten kontrollgrupper, inkludert én større registerstudie og åtte mindre pasientserier. I pasientseriene hadde over halvparten av pasientene RRMS, eller vi kunne trekke ut data for gruppen med RRMS. I registerstudien ble det rapportert en 100 dagers dødelighet på 2 % med konfidensintervall fra 0 til 4 % blant 345 pasienter med MS behandlet fra 1999 til 2007. Alvorlige bivirkninger og uønskede hendelser var vanlig i alle studiene, og kortvarige bivirkninger relatert til behandlingsprosedyren ble rapportert hos nesten alle. RCTen rapporterte ingen forskjell i sykdomsprogresjon vurdert med EDSS ($p=0,05$) mellom gruppen som fikk HSCT og gruppen som fikk mitoxantrone. De øvrige studiene uten kontrollgruppe rapporterte en stabilisering eller bedring av nevrologisk status, vurdert som mindre enn 1 poengs økning på EDSS, hos 63 til 89 % av pasientene etter tre år. Tilbakefall eller forverring ble rapportert hos mellom 11 og 37 % etter tre år og hos 56 % (hos 10 av 18) etter syv år. RCTen rapporterte at årlig attackrate var redusert med 64 % hos gruppen behandlet med HSCT sammenliknet med gruppen behandlet med mitoxantrone. De øvrige studiene rapporterte at over tre til fem år var attackfri overlevelse mellom 57 og 86 %, progresjonsfri overlevelse mellom 45 og 91 %, hendelsesfrihet på MRI mellom 85 og 100 % og sykdomsfri overlevelse mellom 68 og 78 %. Helserelatert livskvalitet var bare registert hos deler en liten andel av pasientutvalget i noen få studier. I hvilken grad de samme pasientene inngår i flere studier er usikkert, og antall pasienter som ble undersøkt sank betydelig for hvert oppfølgings år. Årsak til frafall var som regel ikke rapportert. Vi vurderte kvaliteten på dokumentasjonen som svært lav, og kun kontrollerte studier vil indikere relativ effekt av HSCT.

Metode: Økonomisk evaluering

Generelt

Vi har utført et litteratursøk etter tidligere helseøkonomiske studier om HSCT for pasienter med MS i databaser listet opp ovenfor i metodekapittel for effekt og sikkerhet.

Vi har utført en kostnadsanalyse i et helsetjenesteperspektiv. Tidsperspektivet for analysen er ett år. Resultatene er uttrykte i norske kroner. I henhold til helsetjenesteperspektivet, er ikke reisekostnader eller kostnader av redusert deltagelse i arbeidslivet inkluderte i kostnadsberegningene. Det er forventet en sykmelding på seks til 12 måneder etter HSCT (51).

Analysens kritiske punkt var å finne et mest mulig nøyaktig anslag over kostnader for HSCT behandling for pasienter med MS. Regelverket for Innsatsstyrt finansiering 2015 (52) oppgir ikke en spesifikk kode for denne prosedyren og indikasjonen. Det finnes imidlertid en mer generell kode: 481A «Annen stamcelletransplantasjon» med vekt 6,151, som med DRG-poeng satt til kr 41 462 i 2015, gir en kostnad på ca. kr 256 000 (52). I praksis koderes lignende HSCT behandling ved myelomatose/lymfom med en justert DRG-vekt til 6,064, hvilket innebærer en kostnad på kr 251 426 for et slikt sykehusopphold (53).

For å oppnå et mest mulig realistisk anslag på kostnader for autolog stamcelletransplantasjon (HSCT) for pasienter med MS bestemte vi oss for å ta utgangspunkt i reelle prosesser ved intervensjonen. Det innebærer en detaljert beskrivelse av behandlingen (sekvens av prosedyrer, liste over alle medikamenter inkludert doser, gjennomsnittlig forbruk av blodprodukter og et estimat på gjennomsnittlig liggetid) og søk etter kostnader på enkelte medikamenter, blodprodukter, høstekostnader og kostnader for sykehusopphold i en høyspesialisert avdeling. Kostnadsestimatet ble utarbeidet i samarbeid med Hematologisk seksjon ved Haukeland Universitetssykehus og Seksjon for stamcelletransplantasjon ved Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus.

Alternative intervensjoner

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon

Prinsippene for autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ble nærmere beskrevet i innledningskapittelet. Generelt består behandlingen av følgende faser: Mobilisering av stamceller fra benmarg ut i perifert blod med cellegift understøttet av forbehandling med hematopoietisk vekstfaktor, høsting og nedfrysing av hematopoietiske stamceller fra perifert blod fulgt av kondisjonering med intensiv cytostatika. Stamcellene føres så tilbake til pasienten etter kondisjoneringen. Kondisjoneringen kan være av ulik intensitet og kan inndeles i to hovedgrupper:

1. nonmyeloablative kondisjonering (NMC), hvor pasienten mottar ikke-benmargsutryddende forbehandling med cellegift, kombinert med antitymocyttglobulin (ATG).
2. myeloablative kondisjonering (MAC), hvor pasienten mottar benmargsutryddende cellegiftdoser kombinert med ATG.

I følge Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjukehus (54), er hovedsakelig den nonmyeloablative kondisjoneringen aktuell for norske forhold og denne typen kondisjonering brukte vi som grunnlag i vår analyse. I tillegg estimerte og inkluderte vi kostnader knyttet til myeloablative kondisjonering og presenterer resultatene for begge regimene.

Forberedelse til HSCT

I analysen inkluderte vi kostnader relatert til en prebehandlingsevaluering av pasienten som inkluderer en rekke undersøkelser. Disse består av:

- Pretransplantasjonsundersøkelse av nervesystemet med magnetisk resonans (MR)
- Ekkokardiografi
- Spirometri
- Gynekologisk undersøkelse
- Pretransplantasjonssamtale (dagopphold med klinisk undersøkelse, samtale, nevrologisk undersøkelse, samtale med blodbanken)

Behandling med HSCT

Behandlingssekvensen som vi brukte i beregningene av doser og prosedyrer relatert til stamcellemobiliseringen og vekstfaktor (høstekur) antas å være lik for både NMC- og MAC- regimet og presenteres i tabell 7.

Tabell 7. Høstetur: G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) + ATG. Etter Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjukehus.

Dag-høsting	G-CSF (Filgrastim) – Cyklofosfamid / dosering
Dag 1	Cyklofosfamid 2g/m ² med Mesna og forsert diurese
Dag 5-10	Filgrastim 5 mikrogram/kg kroppsvekt avrundet til nærmeste ferdigfylte sprøyte (300 ug eller 480 ug) x 1 sc.
Dag 11 og evt dag 12 (høstedager)	Samme dose filgrastim per sprøyte, men gitt x 2 daglig inntil slutført stamcellehøsting.

Beregningene inkluderer også kostnader knyttet til stamcellehøsting (ved leukafese), nedfrysing og tilbakeføring til pasienten.

Forskjellen mellom NMC og MAC gjelder kondisjoningsfasen, hvor det brukes ulike medikamenter. Kondisjoningsregimene har ulik toksisitetsprofil. MAC er forbundet med mer toksisitet, benmargsaplasi og følgelig med økt behov for innleggelse, blodprodukter og intravenøs antibiotika (53). Nedenfor lister vi forutsetningene som ligger til grunn for kostnadsberegningene for NMC og MAC regimene.

1. Nonmyeloablativ kondisjonering (NMC)

Medikamentbruk ved nonmyeloablativ kondisjonering, som ble lagt til grunn ved kostnadsberegningen, presenteres i tabell 8 nedenfor.

Tabell 8. Nonmyeloablativ kondisjonering (NMC). Etter Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjukehus.

Dag-kondisjonering	Kanin ANTITHYMOCYTTGLOBULIN (ATG) + CYKLOFOSFAMID /dosering
Dag -5	ATG 0,5 mg/kg, cyklofosfamid 50 mg/kg
Dag -4	ATG 1,0 mg/kg, cyklofosfamid 50 mg/kg
Dag -3	ATG 1,5 mg/kg, cyklofosfamid 50 mg/kg
Dag -2	ATG 1,5 mg/kg, cyklofosfamid 50 mg/kg
Dag -1	ATG 1,5 mg/kg
Dag 0	Stamcellereinfusjon

I følge hematologisk avdeling ved Haukeland sjukehus (54) varierer lengden på sykehus opphold mellom én og to uker på beskyttende isolat pluss mellom én og to uker på vanlig rom for NMC-regimet. Det er antatt at gjennomsnittlig sykehusopp- hold er 12 dager på beskyttende isolat og 12 dager på vanlig rom, totalt 24 dager. Det er videre antatt at pasientene får følgende profylaktiske midler mot opportunistiske infeksjoner under og etter behandlingen (54):

- Virusprofylakse: aciklovir tabletter fra start av kondisjoneringen til dag 180 etter stamcelleinfusjonen
- Sopp-profylakse: flukonazol fra start av aplasi til dag 90
- Profylakse mot gram negative bakterier: ciprofloksacin i nøytropenifase

- Profylakse mot pneumocystitis: sulfametoksazol og trimetoprim i 90 dager
- Intravenøs behandling med antibiotika for nøytropen feber i ca. 10 dager (penicillin + gentamicin eller meropenem) – dette gjelder ca. halvparten av pasientene.

I tillegg antar vi at pasientene gjennomsnittlig får to blodtransfusjoner og én transfusjon med trombocytter.

2. Myeloablative kondisjonering (MAC)

For å estimere kostnader knyttet til myeloablative kondisjonering, baserte vi oss på medikamentforbruket til BEAM regimet (immunosuppressiv terapi som inkluderer carmustine, cytosine-arabinside, etoposide og melphalan) som beskrevet i arbeidsskjemaet til lymfomkologene ved Det Norske Radiumhospital (55). Dette behandlingsregimet ligner på det som er beskrevet i studien til Mancardi et al. 2015 (33) men det sist nevnte innefatter i tillegg ATG. DNRs regime med tillegg av ATG presenteres i tabell 9.

Tabell 9. Myeloablative kondisjonering– BEAM. Basert på arbeidsskjema brukt av lymfomkologene ved DNR (55) med tillegg av ATG (33).

Dag-kondisjonering	Kanin ANTITHYMOCYTTGLOBULIN (ATG) + BEAM /dosering
Dag -7 (Dag 1)	carmustine 300 mg/m ² + 2* (cytosine-arabinside 200 mg/m ² + etoposide 150 mg/m ²)
Dag -6 (Dag 2)	2* (cytosine-arabinside 200 mg/m ² + etoposide 150 mg/m ²)
Dag -5 (Dag 3)	2* (cytosine-arabinside 200 mg/m ² + etoposide 150 mg/m ²)
Dag -4 (Dag 4)	2* (cytosine-arabinside 200 mg/m ² + etoposide 150 mg/m ²)
Dag -3 (Dag 5)	melphalan 140 mg/m ²
Dag -2 (Dag 6)	
Dag -1 (Dag 7)	
Dag 0 (Dag 8)	Stamcellereinfusjon
Dag +1	ATG 3,75 mg/kg
Dag +2	ATG 3,75 mg/kg

Vi antok at pasientene som gjennomgår kondisjonering med MAC-regimet får lik profylakse mot opportunistiske infeksjoner som pasientene som gjennomgår NMC-regimet. Det er antatt at MAC-regimet er forbundet med en økning med ca. 10 ekstra liggedøgn (totalt 34 døgn) og fordoblet bruk av antibiotika og blodprodukter sammenlignet med NMC-regimet (53).

Oppfølging inntil ett år etter HSCT

Vi har inkludert følgende kostnader for oppfølging inntil ett år etter HSCT (51, 53, 54):

- Ukentlig oppfølging av spesialist i hematologi (kan være utført av lokale hematologer i samarbeid med det regionale senter som har utført HSCT) til dag

100 (12 konsultasjoner). Kontrollen etter 3 måneder bør gjøres av regionavdelingen som har utført HSCT, hvor en benmargsundersøkelse også tas. Senteret rapporterer til “The European Group for Blood and Marrow Transplantation” (EBMT) registeret. Arbeidet forbundet med rapportering til EBMT er ikke inkludert i kostnadsberegningene.

- Ukentlige CMV PCR (DNA) prøver til dag 100 (12 prøver)
- Ukentlige EBV PCR (DNA) prøver (dersom positiv pretransplantasjon IgG) til dag 100. (12 prøver)
- Revaksinasjon (hos fastlege) fra dag 100 (hele barnevaksinasjonsprogrammet + influensa), etter opplysninger fra Seksjon for stamcelletransplantasjon OUS, Rikshospitalet
- Oppfølging av spesialist i nevrologi etter 3, 6 og 12 mnd og deretter årlig
- Årlig MR undersøkelse

Samtlige enhetskostnader brukt i beregning av kostnader forbundet med HSCT presenteres i tabell 10 nedenfor.

Tabell 10. *Enhetskostnader til beregning av kostnader forbundet med HSCT for pasienter med MS.*

	Takst- kode/An- nen	Norske kroner	Kilde
Poliklinisk konsultasjon vedr MS	DRG 901D	2 156	Regelverk ISF 2015
Ekkokardiografi	905O	1 741	Regelverk ISF 2015
Spirometri	804R	2 446	Regelverk ISF 2015
Gynekologisk undersøkelse	913O	1 285	Regelverk ISF 2015
Poliklinisk pretransplantasjons undersøkelse	981X	5 224	Regelverk ISF 2015
MR ved MS	Takst (202+MR3)* 2 ^a	2 514	Forskrift om godtgjørelse av utgifter til helsehjelp som utføres poliklinisk ved statlige helseinstitusjoner og ved helseinstitusjoner som mottar driftstilskudd fra regionale helseforetak. FOR-2007-12-19-1761+ Norsk klassifisering av radiologiske prosedyrer (NCRP)
Mobilisering av stamceller (5 sprøyter)		2 699	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus
Mobilisering av stamceller med cyklofosamid		17 000	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus
Ett liggedøgn		8 721	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus
Stamcellehøsting, nedfrysing, håndtering		50 000	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus
Kondisjonering med NMC (Cyko- lofosamid+kanin ATG)		63 739	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus
Virusprofylakse (Acyklovir®) 180 dager		3 625	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus
Sopp-profylakse (Diflucan®) 90 dager		14 778	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus
Ciproxin		368	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus
Pneumocystitis (Bactrim®) i 90 dager		233	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus
Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer	816R	4 436	Regelverk ISF 2015
Transfusjon av andre blodkompo- nenter	816P	5 929	Regelverk ISF 2015
Antibiotika intravenøst (penicilin + Gentamycin eller Meropenem)		5 000	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus
Ukentlig CMV PCR (DNA) til dag 100		9 108	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus
Ukentlig EBV PCR DNA til dag 100		9 504	Hematologisk seksjon ved Haukeland universitetssjuehus
Poliklinisk konsultasjon, hemato- logisk	917A	2 280	Regelverk ISF 2015
Benmargundersøkelse	817S	1 658	Regelverk ISF 2015
Fastlegebesøk ved vaksinerings	Takst 2ad*2 ^a	286	Fastlegetariffen 2014/2015
Kombinasjonsvaksine (Infanrix- polio-Hib®)	AUP	977	SLV 05/2015
Influensa (Vaxigrip®)	AUP	104	Folkehelseinstituttet
Prevanar 13	AUP	1 984	SLV 05/2015
Pneumovax	AUP	195	SLV 05/2015
Karmustin, hetteglass 100 mg	AUP	6 246	Sykehusapoteket Radiumhospitalet
Cytarabin, hetteglass 100 mg	AUP	63	SLV 05/2015
Vepesid, 100 mg	AUP	183	SLV 05/2015
Alkeran, Hetteglass 50 mg	AUP	1 144	Avdeling Cytostatika produksjon OUS
Thymoglobuline (kanin), hette- glass 25 mg	AUP	1 975	SLV 05/2015

Medikamentell behandling: tre alternativer

Dagens terapitilbud er sykdomsmodifiserende medikamenter som med varierende grad hemmer de inflammatoriske prosessene.

Primært brukes medikamentene interferone-beta, glatirameracetat, teriflunomid og dimetylfumarat som førstevalg ved behandlingsstart. Dersom det på tross av behandling med førstevalgspreparatene fortsatt er sykdomsaktivitet vurdert klinisk eller ved MR, vil det være aktuelt med opptrapping av behandlingen til annenlinjebehandling dvs. medikamentelle alternativer som Fingolimod, Natalizumab eller Alemtuzumab (10).

- Fingolimod (Gilenya®)
 - Anbefalt dose er én kapsel á 0,5 mg tatt oralt én gang daglig (56) – kontinuerlig behandling
- Natalizumab (Tysabri®)
 - Tysabri® (300 mg) administreres ved intravenøs infusjon én gang hver 4. uke (57) – kontinuerlig behandling
- Alemtuzumab (Lemtrada®)
 - Anbefalt dose er 12 mg per dag administrert som intravenøs infusjon i to behandlingssekvenser: ved oppstart og etter ett år (totalt 8 doser) – deretter kun ved sykdomsgjennombrudd
 - Første behandlingssekvens: 12 mg/dag i 5 påfølgende dager (total dose 60 mg)
 - Andre behandlingssekvens: 12 mg/dag i 3 påfølgende dager (total dose 36 mg) gitt 12 måneder etter den første behandlingssekvensen (58)

Samtlige enhetskostnader brukt i beregningen av kostnader forbundet med behandling med andrelinje legemidler presenteres i tabell 11 nedenfor.

Tabell 11. Enhetskostnader til beregning av kostnader forbundet med andrelinje behandling.

	Takst- kode/An- nen	Norske kroner	Kilde
Fingolimod (Gilenya®), 28 kapsel 0,5 mg	AUP	15 125	LIS 2015-pris
Natalizumab (Tysabri®), 15 ml kons. til infusjonsvæske, 12 mg	AUP	14 758	LIS 2015-pris
Alemtuzumab (Lemtrada®), kons. til infusjonsvæske, 12 mg	AUP	63 757	LIS 2015-pris
Infusjonskostnader, natalizumab		1 291	LIS 2013-pris oppdatert til første tertial 2015 –verdi, SSB
Infusjonskostnader (inkl. Solu- Medrol og Zovirax), alemtuzumab		2 019	LIS 2013-pris oppdatert til første tertial 2015 –verdi, SSB
Øyeundersøkelse		2 582	LIS 2013-pris oppdatert til første tertial 2015 –verdi, SSB
Oppstartskostnader, fingolimod		3 872	LIS 2013-pris oppdatert til første tertial 2015 –verdi, SSB

NAb-analyser, natalizumab		950	LIS 2013-pris oppdatert til første tertial 2015 –verdi, SSB
Blodprøver ved fingolimod og alemtuzumab		124	LIS 2013-pris oppdatert til første tertial 2015 –verdi, SSB
Poliklinisk konsultasjon vedr MS	DRG 901D	2 156	Regelverk ISF 2015
MR ved MS	Takst (202+MR3)* 2 ^a	2 514	Forskrift om godtgjørelse av utgifter til helsehjelp som utføres poliklinisk ved statlige helseinstitusjoner og ved helseinstitusjoner som mottar driftstilskudd fra regionale helseforetak. FOR-2007-12-19-1761+ Norsk klassifikasjon av radiologiske prosedyrer (NCRP)

^aTallet omfatter refusjonssatser knyttet til takstkoder samt egen andel (50%) og driftstilskudd fra Regionale HF (50%)

Kostnader forbundet med andrelinje legemidler oppgis i tabell 12 nedenfor.

Tabell 12. Behandlingskostnader for andrelinje medikamenter per pasient år 1

	Fingolimod (Gilenya®)	Natalizumab (Tysabri®)	Alemtuzumab (Lemtrada®)
Form	kapsel	15 ml kons. til infusjonsvæske	kons. til infusjonsvæske
Styrke	0,5 mg	12MG/1,2ML	12mg
Enhet per paking	28	1	1
LIS-AUP	15 125	14 758	63 757
AUP/dose	540	14 758	63 757
Antall doser 1. år	365	13	8
Legemiddel kostnad 1. år	197 165	191 848	510 057
Øvrige kostnader 1. år	17 716	29 819	28 776
Behandlingskostnader 1. år	214 881	221 666	538 832*

*behandlingsekvensen med alemtuzumab er todelt og tar totalt 12 måneder og tre dager

De totale behandlingskostnadene inkluderer direkte legemiddelkostnader samt øvrige behandlingskostnader. De øvrige kostnadene omfatter: infusjonskostnader (kun natalizumab og alemtuzumab), kontroll hos spesialist i nevrologi, MR undersøkelser, NAb-analyser (kun natalizumab), øyeundersøkelse (kun fingolimod), observasjon i seks timer etter første infusjon (kun fingolimod) og blodprøver. I de påfølgende årene tilkommer kostnader kun for kontroller, blodprøver og MR undersøkelser for alemtuzumab, siden behandling med infusjoner kun gjelder de første 12 måneder og tre dager. Effekten av hele behandlingen forventes å vedvare i minst 5 år (10, 51). Under halvparten av pasienter trenger ny behandling med alemtuzumab i løpet av 7 år (59).

Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det. Vi har beregnet budsjettvirkninger for helsetjenesten i et nasjonalt perspektiv. Vi antok i standardanalysen at HSCT er et aktuelt behandlingsalternativ for 15 MS-pasienter per år i Norge.

- Standardanalyse: 15 pasienter per år. Dette var det antall MS-pasienter som var henvist fra helseforetakene til Nasjonal kompetansetjeneste for MS i begynnelsen av 2015
- Sensitivitetsanalyse 1: 5 per år (minste antatte antall)
- Sensitivitetsanalyse 2: 25 per år (høyeste antatte antall)

Antall pasienter i sensitivitetsanalysene er basert på antagelser gjort i samråd med faggruppen.

Resultat: Økonomisk evaluering

Tidligere litteratur om HSCT for pasienter med MS og helseøkonomi

Vi fant ingen relevante helseøkonomiske studier som omhandlet HSCT for pasienter med RRMS sammenliknet med annen behandling. Den eneste helseøkonomiske studien vi fant, sammenliknet HSCT med mitoxantrone, som var standardbehandling i England da analysen ble utført, og hadde inkluderte pasienter med SPMS (60). Denne omtales i diskusjonen.

Alternative intervensjoner

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon

Resultatene av kostnadsberegningene for HSCT for pasienter med MS er inndelt i kostnader før, under og etter selve intervensjonen. Kostnadene før og etter intervensjonen er antatt å være like for begge kondisjoneringregimene, det vil si for NMC og MAC. Kostnadene ved selve intervensjonen er forskjellige avhengig av om NMC eller MAC brukes ved kondisjoneringen. De er henholdsvis 403 271 kr (NMC) og 531 320 kr (MAC). De totale kostnadene inntil ett år etter HSCT er henholdsvis 477 380 kr og 605 427 kr. De detaljerte resultatene presenteres i tabell 13.

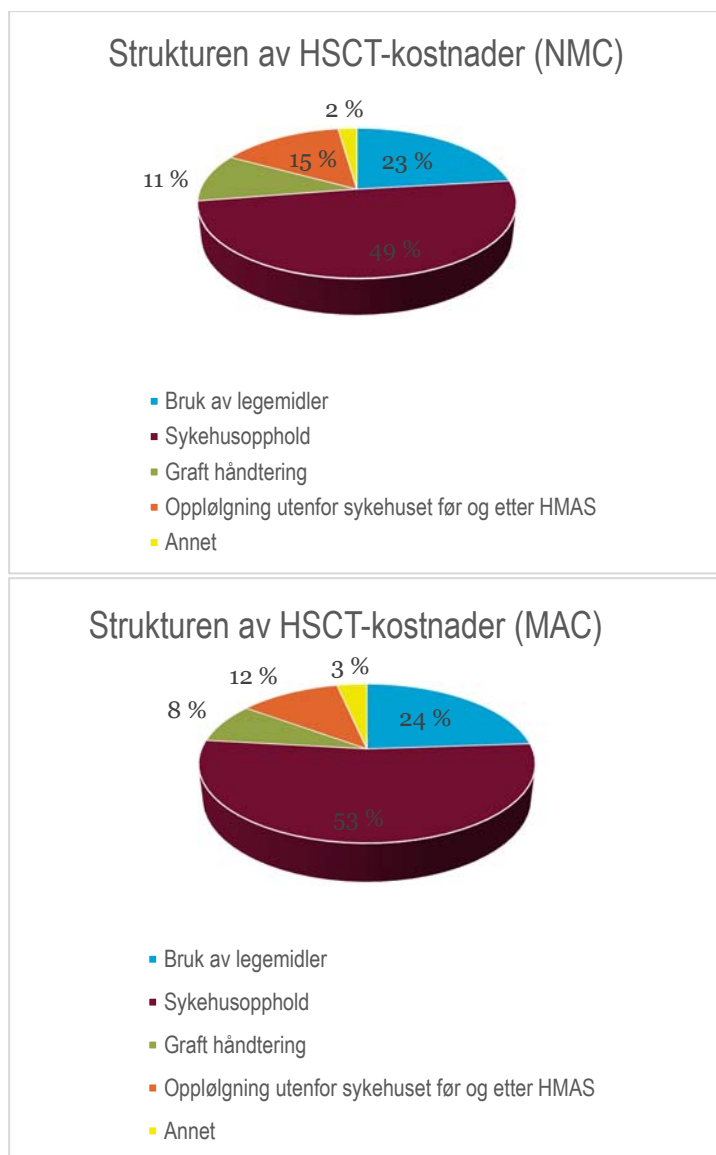
Tabell 13. Kostnader ved HSCT for pasienter med MS.

Kostnader før HSCT	
Intervensjon	Kostnad i norske kroner
Ekko cor	1 741
Spirometri	2 446
Gynekologisk undersøkelse, justert for kjønn	874
Pretransplantasjons undersøkelse, poliklinisk	5 224
Nevrologisk kontroll pre-HSCT	2 156
MR pre-HSCT	2 514
Totale kostnader før HSCT	14 955
Kostnader ved HSCT (NMC)	
Mobilisering (5 sprøyter)	2 499

Sprøyter	200
Mobilisering med cyklofosamid	17 000
Ett liggedøgn (mobilisering)	8 721
Høsting av stamceller	17 442
Stamcellehøsting, nedfrysing, håndtering	50 000
Nedfrysing og graft-håndtering	
Kondisjonering med NMC (cyklofosamid+kanin ATG)	63 739
Sykehusopphold med isolering 12 døgn	104 652
Sykehusopphold uten isolering 12 døgn	104 652
Virusprofylakse (aciklovir) 180 dager	3 625
Sopp-profylakse (flukonazol) 90 dager	14 778
Ciprofloksacin	368
Pneumocystitis (sulfametoksazol og trimetoprim) i 90 dager	233
Transfusjon med 2 SAG blod	4 436
Transfusjon med trombocytter	5 929
Antibiotika intravenøst (penicillin + gentamicin eller meropenem)	5 000
Totale kostnader ved HSCT (NMC)	403 274
Kostnader ved HSCT (MAC)	
Mobilisering (5 sprøyter)	2 499
Sprøyter	200
Mobilisering med cyklofosamid	17 000
Ett liggedøgn (mobilisering)	8 721
Høsting av stamceller	17 442
Stamcellehøsting, nedfrysing, håndtering	50 000
Nedfrysing og graft-håndtering	
Kondisjonering med MAC	94 210
Sykehus opphold med isolering 12 døgn	104 652
Sykehus opphold uten isolering 12 døgn	104 652
<i>10 ekstra liggedøgn</i>	<i>87 210</i>
Virusprofylakse (aciklovir) 180 dager	3 625
Sopp-profylakse (flukonazol) 90 dager	14 778
Ciproxin	368
Pneumocystitis (sulfametoksazol og trimetoprim) i 90 dager	233
Transfusjon med 2 SAG blod	4 436
Ekstra transfusjon med 2 SAG blod	4 436
Transfusjon med trombocytter	5 929
Ekstra transfusjon med trombocytter	5 929
Antibiotika intravenøst (penicillin + gentamicin eller meropenem)	5 000
Ekstra antibiotika intravenøst (penicillin + gentamicin eller meropenem)	5 000

Totale kostnader ved HSCT (MAC)	531 320
Kostnader etter HSCT, inntil 1 år	
Ukentlig oppfølging av lege til dag 100 (11 ganger)	23 716
Ukentlig CMV PCR (DNA) til dag 100	9 108
Ukentlig EBV PCR DNA til dag 100	9 504
3 mnd. kontroll/hematologisk	2 280
Benmargundersøkelse v. 3 mnd kontroll	1 658
6 mnd. kontroll/nevrolog	2 156
MR ved 6.mnd kontroll	2 514
12 mnd. kontroll/nevrolog	2 156
MR ved 12.mnd kontroll	2 514
Revaksinasjon	3 545
<i>Inkludert i revaksinasjon:</i>	
<i>Fastlegebesøk ved vaksinerings</i>	<i>286</i>
<i>Kombinasjonsvaksine (Infanrix-polio-Hib®)</i>	<i>977</i>
<i>Influenza (Vaxigrip®)</i>	<i>104</i>
<i>Pneumokokker: Prevanar 13®</i>	<i>1 984</i>
<i>Pneumokokker: Pneumovax®</i>	<i>195</i>
Totale kostnader etter HSCT, inntil 1 år	59 152
Totale kostnader før, under og etter HSCT med NMC	477 380
Totale kostnader før, under og etter HSCT med MAC	605 427

Når det gjelder kostnadens struktur, utgjør opphold på sykehus omtrent halvparten av de totale kostnadene for HSCT inkludert undersøkelser før og oppfølging etter behandlingen (se Figur 2). Nesten en fjerdedel av utgiftene er knyttet til bruk av legemidler, inkludert legemidler brukt ved selve behandlingen, til profylakse og til eventuell behandling av infeksjoner og vaksinasjon etter HSCT.



Figur 2. *Strukturen av kostnader knyttet til HSCT.*

Budsjettvirkninger

Den totale ressursbruken i behandlingsåret, fra et helsetjenesteperspektiv med utgangspunkt i at HSCT tilbys 15 pasienter og at NMC regimet brukes, er 7,2 millioner kroner. Den netto budsjettvirkningen, det vil si når HSCTer sammenlignet med den minst kostbare alternative behandlingen som tilbys i dag (fingolimod), blir 3,9 millioner kroner. Hvis MAC regimet brukes blir kostnadene høyere. Tilsvarende brutto og netto budsjettvirkninger er 9,1 og 5,9 millioner kroner, tabell 14.

Hvis HSCT skulle erstatte det mest kostbare alternativet, behandling med alemtuzumab, ville netto budsjettvirkninger i det første året være nøytrale, siden behandlingens kostnader for HSCT og alemtuzumab er omtrent like.

Tabell 14. Budsjettvirkninger for helsetjenesten med antatt behandlede pasienter: 1, 5, 15 og 25 for det første året.

Antall pasienter	1	5	15	25
NMC Brutto innvirkning 1 år	477 380	2 386 902	7 160 707	11 934 512
NMC Netto innvirkning* 1 år	262 499	1 312 497	3 937 490	6 562 483
MAC Brutto innvirkning 1 år	605 427	3 027 133	9 081 400	15 135 667
MAC Netto innvirkning* 1 år	390 546	1 952 728	5 858 183	9 763 638

*representerer maksimal netto innvirkning, sammenlignet med det rimligste alternativet. Det rimligste alternativet i det første året er fingolimod.

Etikk

Introduksjon

Denne metodevurderingen inngår i grunnlagsdokumentasjonen for en beslutning om bruk av HSCT ved behandling av pasienter med MS i Norge. Nivået for beslutningen er de regionale helseforetakenes beslutningsforum (Beslutningsforum RHF). Beslutningen er begrenset av lovverk, prioriteringsforskriftene og medisinskfaglige anbefalinger. Beslutningen bør også være påvirket og informert av pasientenes ønsker. Beslutningen vil kunne påvirkes av blant annet politiske føringer, verdisyn, opinion, økonomi og innspill fra ulike interessenter.

Å vurdere etiske aspekter i en metodevurdering er særlig aktuelt når det foreligger usikkerhet, uenighet, motstridende interesser eller en mulighet for at ulike ståsted og verdisyn vil påvirke tolkningen av resultater (29, 61). I denne metodevurderingen ble særlig usikkerhet knyttet til nytte versus risiko vurdert som utslagsgivende for å belyse etiske aspekter.

Metode for å belyse etiske problemstillinger

I tråd med vår metodehåndbok (29) har vi tatt utgangspunkt i ett sett spørsmål (se vedlegg 8). Denne fremgangsmåten er også anbefalt av EUnetHTA, det europeiske nettverket for metodevurdering (61). For å lette lesbarheten har vi sortert svarene i en sammenhengende tekst. Både spørsmål og svar utgjør refleksjoner knyttet til etikk og hovedtrekk ved sykdommen, den aktuelle pasientgruppen, behandlingen og metodevurderingen.

Informasjonskilder

Informasjonskildene omfatter den oppsummerte forskningen om effekt og sikkerhet, de økonomiske analysene og et begrenset søk etter relevant tilleggs litteratur. Under litteraturgjennomgangen for effekt og sikkerhet, så vi også etter publikasjoner som omhandlet MS, HSCT og etikk. Vi identifiserte bare én publikasjon som eksplisitt oppga å omhandle etiske spørsmål knyttet til HSCT og MS (62). Analysen var fra

2008 og fokuserte på etikk og sikkerhet. I tillegg fant vi en norsk kommentarartikkel til HSCT og etikk (63). Vi gikk også igjennom oversiktsartikler referert i innledningskapitlet, diskusjonsdelen i inkluderte studier og utvalgte andre narrative oversiktsartikler som fokuserte på utvikling av HSCT som behandlingsform (9, 17, 64, 65). Vi utførte søk i PubMed og Google med søkeordene «Ethics» AND «Multippel sclerose (MS)». Vi vektla fire publikasjoner som særlig relevante. To omhandler pasienter med MS og selvebestemmelse (autonomi) (66-68), en omhandler etiske utfordringer knyttet til MS og kliniske studier generelt (69) og en tredje omhandler utfordringer knyttet til kliniske studier og debut av MS i barndommen (70).

Vi gjennomgikk også en del norske kilder. Dette inkluderte MS- forbundets hjemmeside (www.ms.no/), eksemplarer av MS-bladet og MS-rapporten utgitt i perioden 2014 til juni 2015 og enkelte lenker og blogger om HSCT. Vi har også deltatt på prosjektmøter, gjennomgått pasientinformasjon fra Haukeland Universitetssjukehus (71) og en søknad til Stortinget om etablering av et forskningsbasert tilbud om HSCT ved Haukeland Universitetssjukehus (19). I tillegg har vi gjennomgått «NOU 2014 12 Åpent og rettferdig – prioriteringer i helsetjenesten» (72) med særlig tanke på at MS benyttes som et eksempel i denne.

Resultater

Hva er de etiske aspektene knyttet til sykdommen, pasientgruppen og dagens tilbud til behandling?

Sykdomsforløp og aktuell pasientgruppe er beskrevet i innledningskapitlet. I følge en tabell gjengitt i rapporten fra Norheim-utvalget har pasienter med attakkpreget MS et betydelig forventet helsetap som i gjennomsnitt kan omregnes til 43 gode leveår (72). Et svært varierende sykdomsforløp gjør at man ikke kan betrakte pasienter med MS, eller ulike undergrupper av pasienter med MS, som ensartede grupper. Pasienter reagerer ulikt på behandlingene, og gjennomsnittsdata fra en gruppe gir sjelden sikker informasjon om hvordan en gitt pasient med MS vil reagere på en behandling. Dette gir etiske problemer knyttet til både å definere hvem som er egnet for en behandling og valg av sammenligning (kontrollgrupper) både når kliniske studier skal planlegges (69, 70) og vurderes.

Det finnes ikke kurativ behandling for MS. Dagens tilbud omfatter bremsende behandling med høye kostnader og mange bivirkninger. Den langsiktige risikoen for alvorlige bivirkninger av dagens behandlingsmetoder er ikke godt kjent (73, 74). Høye kostnader er i et prioriteringsperspektiv forsvarlig dersom behandlingen er forventet å gi en helsegevinst (72). Dagens behandling av pasienter med MS er forventet å gi en helsegevinst, men dette gjelder ikke for alle pasienter med RRMS og helsegevinsten avtar over tid.

Pasienter med MS vil kunne ønske bremsende behandling tidlig i sykdomsforløpet. Å tilby risikofylt behandling på et tidspunkt hvor man ikke kan forutsi hvordan sykdommen vil utvikle seg er problematisk for helsepersonell. På den andre siden, er det også problematisk for helsepersonell å avvente videre sykdomsutvikling. Dette gjelder både for dagens tilbud og HSCT.

Pasienters medbestemmelse (autonomi) med hensyn til valg av behandling er et ideal (retten til å ha kontroll over eget liv) som fortrinnsvis er etisk begrunnet (66). Økt tilgang på ulike medikamenter og bedre innsyn i egen sykdom bidrar til et stadig større behov for å involvere pasienten i valg av behandling. Reell medbestemmelse forutsetter at pasientene har fått all relevant informasjon og forstår informasjonen. MS gir stor grad av uførhet, særlig i den progressive fasen. Depresjon, redsel for fremtiden og hensynet til pårørende er faktorer som vil kunne påvirke pasientens valg av behandling. Det er individuelle forskjeller med hensyn til pasienters behov, ønske og evne til medbestemmelse, dette er forskjeller det bør tas hensyn til (66-68).

Hva er nytten versus risiko av HSCT i behandling av pasienter med MS

Vi har i kapitlet om effekt og sikkerhet konkludert med at eksisterende forskning ikke gir sikre svar på spørsmål om nytte versus risiko. Den gjennomgåtte forskningen kan tas til inntekt for at hovedvekten av pasienter med RRMS (mellom 60 og 80 %) som ble behandlet med HSCT faktisk opplevde at sykdomsutviklingen stoppet opp, i hvert fall de første årene. Om dette også kunne vært oppnådd uten stamcellebehandling, om virkningen er varig og om resultatene kan overføres til gruppen som er foreslått for behandling i Norge, er ikke avklart. En betydelig andel pasienter opplevde tilbakefall, og langtidseffekter er udokumentert. Tilnærmet alle pasienter opplevde alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger. I de større studiene forekom behandlingsrelatert død. Sannsynligvis har et mildere kondisjoningsregime redusert risikoen observert i tidlige studier. Muligens vil antall dødsfall 100 dager etter behandling ligge nær eller under 2 %.

HSCT er ikke én enkelt metode, men et samlebegrep som omfatter ulike behandlingsregimer. Behandlingen består av mange trinn som alle kan varieres. I senere studier har kondisjoneringen vært mildere, og målet er å fortrinnsvis drepe autoreaktive blodceller, ikke nødvendigvis stamcellene. Mildere kondisjonering gir lavere risiko. Et ubesvart spørsmål er om en mildere kondisjonering øker faren for tilbakefall. Ett annet ubesvart spørsmål er om uttak og tilbakeføring av stamceller er et nødvendig trinn. Det vil si om cellegiftbehandling i seg selv vil kunne ha samme effekt som en full HSCT prosedyre.

Ett av de viktigste grunnleggende prinsipper i medisinsk etikk er prinsippet om å ikke skade pasienten. Et annet prinsipp er velgjørenhets-prinsippet som sier at det er et moralsk ansvar (imperativ) å gjøre noe for en hjelpetrengende og sårbar

gruppe. Når en behandling fører til mer godt enn ondt, vil mange argumentere for at velgjørhetsprinsippet overstyrer ikke-skade-prinsippet. For behandlinger med liten risiko vil man ut i fra et etisk perspektiv kunne hevde at velgjørhetsprinsippet kan overskride kravet om solid kunnskap. Men å tilby risikofylt behandling uten solid kunnskap er etisk sett mer problematisk.

For legemidler er et formelt krav om klinisk dokumentasjon i form av fase I - (sikkerhet), II - (dose og toksisitet) og III - (effekt) studier, knyttet til markedsføringstillatelse. Slike formelle krav foreligger ikke for metoder som HSCT som ikke har en kommersiell produsent. Deler av behandlingen med HSCT vil omfatte såkalt «off label bruk» av ulike former for cellegift, hvor produsenten står helt uten ansvar. Dette kan i seg selv ansees å gi etiske problemer.

Manglende standardisering, begrenset systematikk i utvikling og begrenset klinisk dokumentasjon gjør at det er betydelig etiske utfordringer knyttet til å tilby HSCT som en etablert behandling. Dette er ikke er unikt for HSCT og MS. Vi har tidligere oppsummert forskning om kirurgiske prosedyrer (75) og implanterbart utstyr (76, 77) hvor utfordringene knyttet til begrenset dokumentasjon er de samme.

Det er behov for å avklare hva som er tilstrekkelig dokumentasjon av nytte versus risiko. Et etisk utfordrende spørsmål er om man for metoder hvor det ikke foreligger strenge formelle krav til klinisk dokumentasjon er villig til å akseptere et lavere kunnskapsnivå? Dersom dette besvares med nei, er det behov for å avklare hvem som har samfunnsansvaret for at dokumentasjonen fremskaffes. For metoder som HSCT som ikke har en produsent, eller hvor det ikke er forventet at en produsent vil få inntjening for investering i forskning, kan det kan argumenteres for at norske helseforetak selv har et slikt samfunnsansvar. En beslutning med hensyn til om, og hvordan, HSCT skal tilbys i behandling av pasienter med MS, kan legge føringer (presedens) for beslutninger i senere og liknende tilfeller.

Hvilke etiske utfordringer er knyttet til selve behandlingen?

En hovedutfordring ligger i spørsmålet om hvem som eventuelt skal få et tilbud om metoden. Dagens forslag til kriterier omfatter et alderskriterium og at behandlingen bare gis til en utvalgt gruppe av pasienter med MS (19). Det fremheves i forslaget at kriteriene er relative.

For en god del andre sykdommer hvor HSCT er aktuelt, for eksempel ulike former for blodkreft, kan bruk av en risikofylt behandling forsvares ut i fra at metoden er livreddende. I følge de konsulterte ekspertene foreligger et slikt livreddende aspekt bare for et svært lite antall av pasientene med RRMS. Antallet er sannsynligvis betydelig mindre enn antallet omfattet av de foreslåtte kriteriene utarbeidet av Nasjonal kompetansetjeneste for MS (19). Det vil derfor være mer problematisk å tilby HSCT i

behandling av RRMS gitt de foreslåtte kriteriene (19), sammenliknet med tilstander hvor HSCT i større grad kan oppfattes som livreddende.

En behandling hvor det foreligger et teoretisk rasjonale og støttende prekliniske data vil i favør av god klinisk dokumentasjon etisk sett være mer akseptabel enn en behandling som ikke kan underbygges av slik kunnskap. Vi har ikke oppsummert dyrestudier, men ifølge den gjennomgåtte etiske analysen (62) er det teoretiske rasjonale for stamcelleterapi bekreftet i dyremodeller. I dyremodellene har autolog stamcelletransplantasjon vært forbundet med en større tilbakefallsrate enn når stamcellene ble hentet fra et annet individ (allogentransplantasjon). De prekliniske dataene er derfor ikke entydige med hensyn til at HSCT vil stoppe sykdomsutvikling. Siden allogen transplantasjon er forbundet med en langt større risiko, betraktes det imidlertid ikke som et aktuelt alternativ (62).

I en gjennomgått artikkel fra 2014 (63) argumenteres det for at det er etisk uforsvarlig å gjennomføre randomiserte studier når utfallet av studiene vil være kjent, for eksempel fordi det foreligger historiske kontrollgrupper. Vi har ikke systematisk sett etter studier som kan representere en slik historisk kontrollgruppe. Vi er usikre på om slik kunnskap finnes for den aktuelle undergruppen av RRMS og kan ikke ekstrahere det fra oppsummert forskning om RRMS og legemiddelbehandling (73, 74). Det vi derimot kan se, er at kortsiktig behandlingsrelatert død ved legemiddelbehandling av RRMS ser ut til å være mindre enn ved HSCT.

Interessenter

Opplagte interessenter (berørte parter/stake holders) er pasienter, pårørende og helsepersonell. HSCT er en metode uten en produsent. Det har imidlertid vært fremhevet, at industrien kan ha interesser av at HSCT ikke tilbys.

I de norske kildene vi har gjennomgått (se metode) ser vi mange stemmer fra pasienter og pårørende som ønsker HSCT, men svært få stemmer fra pasienter og pårørende som er kritiske til HSCT. Det er vårt inntrykk at HSCT i disse norske kildene oppfattes som en behandling som kan være aktuell for en større gruppe pasienter med MS enn gruppen de norske ekspertene har foreslått. Et unntak er en artikkel i MS-blad nr 3 2015 hvor en pasient behandlet i utlandet beskriver at informasjonen om tilbakefallsrisikoen ikke var forstått på forhånd. Pasienter og pårørende vil kunne ha interesse av at behandlingen vurderes som etablert, fordi det gir rett til behandlingen.

Blant helsepersonell og forfatterne av de inkluderte studiene er det usikkerhet, og til dels uenighet, knyttet til hvilken rolle HSCT bør ha i behandling av pasienter med MS. Vurderingene strekker seg fra argumentasjon for at behandlingen bør tilbys et betydelig antall pasienter til stor bekymring for risikoen, og at mangelen på dokumentasjon av effekt gjør at behandlingen må vurderes som eksperimentell og bare

tilbys som livreddende behandling. Det er vår oppfatning at uenigheten ikke dreier seg om hva som utgjør det faktiske kunnskapsgrunnlaget, men om hvordan dette skal tolkes, og om potensiell nytte av behandlingen overskygger risikoen. Utprøvende behandling må finansieres gjennom egne budsjett for forskning. Søknad om finansiering og godkjenning av forskningsprosjekter krever omfattende ekstraarbeid for helsepersonale. Helsepersonell og beslutningstakere i helsetjenesten vil derfor kunne ha interesse av at behandlingen vurderes som etablert, fordi det vil være enklere å få finansiert behandlingen. Samtidig gir forskning akademisk merittering og faglig anerkjennelse. Helsepersonell kan derfor også ha interesse av at metoden blir vurdert å være eksperimentell. Helsepersonell kan av tilsvarende grunner være både positive og kritiske til at behandlingen bare tilbys på ett sykehus

Årsaken til at industrien ikke skulle ønske at HSCT blir tilbudt, skal være at et tilbud om HSCT vil konkurrere med medikamentell behandling (63). Nye medikamenter i behandling av MS har vært et stort satsingsfelt for farmasøytisk industri (78). I og med at HSCT (i første omgang) bare er tiltenkt en liten gruppe pasienter med MS, ser vi imidlertid ikke at det er sannsynlig at HSCT utgjør en trussel for industriens markedsgrunnlag. Imidlertid kan det med rette argumenteres for at den farmasøytiske industrien ikke har interesse av å redusere behovet for sine produkter.

Hvilke juridiske føringer foreligger og i hvilken grad gir dette etiske utfordringer?

Pasienter har rett til nødvendig helsehjelp. Retten gjelder bare dersom pasienten kan ha forventet nytte av helsehjelpen, og kostnadene står i rimelig forhold til tiltakets effekt. Retten gjelder også rett til å få tilsvarende behandling dekket i utlandet. Når det er stor usikkerhet knyttet til nytte versus risiko, vil behandlingen kunne betegnes som eksperimentell. Utfordringen ligger i at begrepet eksperimentell ikke er godt avgrenset. En vurdering av dokumentasjonen for nytte versus risiko vil derfor alltid være skjønnsmessig. Eksperimentell behandling skal ideelt sett omfattes av en forskningsprotokoll og betegnes da som utprøvende behandling (79). Egne regler og etiske utfordringer gjelder for forskning.

Pasienter har ikke juridisk rett til eksperimentell eller utprøvende behandling. Dersom en behandling etableres som utprøvende vil pasienten heller ikke ha rett til tilsvarende helsehjelp i utlandet. En gråsoner foreligger for kvalitetsregistre. Slike registre brukes fortrinnsvis når behandlingen vurderes som tilstrekkelig dokumentert (for eksempel innsetting av hofteproteser), pasienter er tilkjent rettigheter, men det foreligger et behov for å følge endringer i metoder over tid. Internasjonalt har det også vært en økende vilje til å tilby eksperimentell behandling under forutsetning av at den gis som ledd i generering av ny kunnskap (access with additional evidence generation).

I følge forsvarlighetskravet i helsepersonelloven § 4 og spesialisthelsetjenesteloven § 2-2 må helsepersonell alltid vurdere risiko knyttet til å gi en behandling sammenliknet med å ikke gi denne behandlingen. Videre har helsepersonell ansvar for at behandlingen gis på best mulig måte (forsvarlighetskravet). Nasjonale anbefalinger vil kunne overstyre helsepersonellens personlige ansvar. Helsepersonell kan på den ene siden synes at det er godt å slippe ansvaret, mens på den andre siden kan det være etisk utfordrende å handle i strid med egen overbevisning.

Forskrift om krav til kvalitet og sikkerhet ved håndtering av humane celler og vev regulerer innsamling, prosessering, testing og oppbevaring av celler og vev (80). Autolog transplantasjon av stamceller vil være omfattet av forskriften, men noen av kravene er ikke relevante (for eksempel noen av kravene til testing av donor).

(<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2008-03-07-222>). Forskriften omfatter ikke celler og vev som anvendes autologt i samme kirurgiske inngrep (§ 2 tredje ledd bokstav a). Unntaket vil ikke komme til anvendelse i disse tilfellene siden celler skal prosesseres og oppbevares, og pasienten skal gjennomgå en høydosebehandling med cellegift før stamceller transplanteres tilbake (81).

Kostnader og fordeling av helsetjenester

En behandling med HSCT koster omkring 500 000 kr inkludert oppfølging i ett år. Antall pasienter vurdert som aktuelle er per i dag relativt få, og antallet er sannsynligvis håndterbare uten store etiske prioriteringsutfordringer knyttet til kostnader alene. Et større antall vil imidlertid kunne få betydning for kompetanse og kapasitet i hematologiske avdelinger og smitteisolater som i dag benyttes til andre pasienter.

På grunn av manglende dokumentasjon av effekt har vi ikke beregnet kostnadseffektivitet i form av kvalitetsjusterte leveår (QALY). Beslutningen er faglig forankret i vår metode. Etter vår vurdering vil en spekulativ verdi for QALY kunne vektlegges i for stor grad, og en slik verdi vil kunne overskygge de etisk mer utfordrende spørsmålene knyttet til om nytte versus risiko er tilstrekkelig godt dokumentert. Å gi et tilbud til alle pasienter som vurderes som aktuelle vil bidra til likhet i fordeling av helsetjenester.

Etiske utfordringer knyttet til ulike utfall av en beslutning (konklusjon)

De viktigste etiske utfordringene ved å tilby HSCT i behandling av personer med MS er et uforutsigbart sykdomsforløp og stor usikkerhet av nytte versus skade. Vi har vurdert at det er tre mulige hovedalternativ av beslutninger med ulike etiske utfordringer:

- A) HSCT tilbys som etablert behandling for den aktuelle pasientgruppen. Dette vil gi pasienter rettigheter til HSCT. Beslutningen kan begrunnes ut ifra velgjørenhetsprinsippet. Beslutningen er problematisk hovedsakelig fordi den utfordrer ikke-skade prinsippet.
- B) HSCT tilbys ikke som etablert behandling. Beslutningen gir pasienter med MS ingen rettigheter til HSCT. Beslutningen ivaretar ikke-skade prinsippet, men utfordrer velgjørenhetsprinsippet.
- C) HSCT tilbys den aktuelle pasientgruppen som del av en forskningsprotokoll inntil usikkerhet av nytte versus risiko er bedre avklart. Beslutningen ivaretar både ikke-skade prinsippet og velgjørenhetsprinsippet.

Diskusjon

Denne metodevurderingen er et oppdrag fra Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten ved Bestillerforum RHF. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon har vært brukt over lengre tid for pasienter med kreft, men behandlingsformen er i Norge ikke etablert for pasienter med MS. I tillegg til å omfatte en systematisk oversikt over effekt og sikkerhet, inneholder metodevurderingen en helseøkonomisk evaluering og en vurdering av etiske problemstillinger.

Diskusjon av hovedfunn

Vår metodevurdering viser at det, med unntak av en liten RCT, ikke foreligger studier med kontrollgruppe for HSCT. Innen kunnskapsbasert praksis sidestilles ordet effekt med relativ effekt, det vil si at effekt av én behandling vurderes i forhold til en alternativ behandling eventuelt ingen behandling. Studier hvor det ikke foreligger et sammenligningsgrunnlag vil dermed ikke kunne besvare spørsmål om effekt, eller med andre ord; beregne relative effektestimater. Vi valgte likevel å inkludere forskning uten kontrollgruppe i denne oppsummeringen, først og fremst for å kunne vurdere sikkerhet ved behandlingen.

Vi vurderte den metodiske kvaliteten i de enkelte studiene og kvaliteten på dokumentasjonen på tvers av studiene til å være svært lav. De hyppigste årsakene til nedgradering var ulikheter i pasientgrupper, intervensjoner, få pasienter til oppfølging eller få hendelser. I den identifiserte RCTen var sammenlikningsgruppen ikke relevant fordi medikamentet mitoxantrone sjelden brukes i dag, og kun to av ni pasienter i intervensjonsgruppen hadde RRMS. I den store registerstudien, Studie 2, var resultater for de ulike undergruppene av MS ikke gitt. For øvrig omfattet inklusjonskriteriene i de mindre pasientseriene sannsynligvis en gruppe med RRMS som kunne være relevant for HSCT i Norge, men studiene hadde brukt ulike kondisjoneringsregimer. I Norge er kondisjoneringsregimer med høy intensitet ikke relevant for denne pasientgruppen.

Når kontrollgrupper ikke foreligger, kan muligens forskning om sykdomsforløp i den aktuelle pasientgruppen gi verdifull informasjon. Vi har ikke oppsummert slik

forskning. Det kan imidlertid være utfordrende å finne relevant forskning siden inklusjonskriterier for HSCT gjelder en liten undergruppe av pasienter med alvorlig attackpreget MS uten effekt av medikamentell behandling.

Vår konklusjon er at evidensgrunnlaget i denne metodevurderingen er svært usikkert og av svært lav kvalitet vurdert etter gjeldende internasjonale metoder for systematisk oppsummering av kunnskap (GRADE) (30, 82), og det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner.

Dødelighet og bivirkninger

Det viktigste utfallsmålet var dødelighet og uønskede hendelser eller bivirkninger knyttet til HSCT.

Den europeiske registerstudien fra 2010, Studie 2, rapporterte at 100-dagers dødelighet etter HSCT var 2 % med et konfidensintervall fra 0 til 4 %. I dag brukes vanligvis kondisjoneringsregimer som gir mindre komplikasjoner og bivirkninger enn de tidligste kondisjoneringsregimene. Ut fra våre vurderinger er dermed behandlingsrelatert 100 dagers dødelighet muligens omkring 2 % eller lavere.

For totaldødelighet er resultatene usikre. Man kan ikke forvente pålitelige data på totalldødelighet i en populasjon med gjennomsnittsalder ved inklusjon på rundt 35 år når oppfølgingstiden er kort og utvalget lite.

Som forventet ble det rapportert en rekke kortvarige og reversible bivirkninger av stamcellebehandlingen, men det ble også registrert mer alvorlige uønskede hendelser relatert til, eller i etterkant av, behandlingen. Alvorlige bivirkninger oppstår også ved medikamentell behandling, men en effekt etter HSCT vil kun vises ved å ha kontrollgrupper der pasientene får annen relevant behandling.

I våre inkluderte studier var det svært få pasienter som var fulgt lenger enn tre år. Bivirkninger og uønskede hendelser på lang sikt er usikkert, siden flere sykdommer, som for eksempel kreft, kan ta år å utvikle.

Sykdomsprogresjon og endring etter HSCT

RCTen rapporterte ingen forskjell i sykdomsprogresjon (endring på EDSS) etter fire år mellom pasientene som gjennomgikk HSCT sammenliknet med pasientene som fikk MTX, mens registerstudien og pasientseriene rapporterte at mellom 63 % og 85 % av pasientene holdt seg stabile eller oppnådde en bedring, vurdert som en reduksjon på minst 0,5 eller 1 poeng på EDSS skår, i inntil tre år etter HSCT.

Det er rapportert at selv om funksjonsskjemaet EDSS er et godt mål på sykdomsaktivitet ved MS, kan det være relativt store forskjeller mellom to eller flere målinger tatt

innenfor samme tidsrom og av ulike personer (lav intra- og interrater reliabilitet) (24-26, 83). Dagsform og måletidspunkt på døgnet kan være utslagsgivende ved vurderingene. Selv om en endring på ett EDSS poeng ofte regnes som klinisk relevant, er det også foreslått at endringen bør være minst 2 poeng (24). Flere av studiene som er inkludert i denne metodevurderingen benyttet kun en endring på 0,5 EDSS poeng som definisjon på forverring eller bedring. Naturlig variasjon mellom «rater» og måletidspunkt kan dermed være større enn det som har blitt betraktet som en klinisk relevant endring i studiene. Det vil derfor være av stor betydning å ha en kontrollgruppe til HSCT, samt å benytte det man aksepterer som klinisk relevante størrelser i EDSS-endring for å redusere usikkerheten i resultatene.

Attakker er definert som en signifikant funksjonsforverring uten feber og med varighet utover 24 timer. Hvorvidt attackfrekvensen er redusert etter HSCT vil være avhengig av pålitelige registreringer både før og etter behandlingen.

Inflammatorisk aktivitet ved MS ble vurdert som endring i T1- Gd+ og T2 lesjoner vist på MR. Alle våre inkluderte studier rapporterte lavere aktivitet etter HSCT sammenliknet med baseline, men de aller fleste hadde betydelige metodiske svakheter som for eksempel manglede blinding av personalet. Funn på MR vil ikke nødvendigvis reflekteres i et opplevd problem eller helse hos den det gjelder, og kan være av liten klinisk relevant betydning. Mange personer over 50 år kan ha uspesifikke lesjoner i den hvite substansen i hjernen uten å ha MS (3). På den annen side vil MR-fremstillingen kunne avdekke sykdomsaktivitet som ikke fanges opp ved kliniske undersøkelser. Som for andre billedfremstillinger må MR bildene tolkes og vil være avhengig av systematiske registreringer, noe som påvirker både intra- og interrater reliabiliteten.

Styrker og begrensninger

De viktigste styrkene ved denne metodevurderingen er systematiske søk etter - og innhenting av litteratur, samt vurdering og innspill fra en ekstern faggruppe bestående av fagpersoner og pasientrepresentant med god kjennskap til feltet. Vi mener også at vi har fått innhentet den relevante litteraturen som finnes basert på inklusjonskriteriene.

Det er antatt at ulike undergrupper med MS kan ha ulik effekt av HSCT. Vi har prøvd å imøtegå dette ved å trekke ut studiene der hovedtyngden av pasienter hadde RRMS. Pasientseriene som overveiende hadde inkludert pasienter med progressiv MS (n=14, vedlegg 2, tabell 1) hadde ikke presentert data for de ulike undergruppene med MS, og en sammenlikning av dem var derfor ikke mulig. Vi valgte å ikke gjøre indirekte sammenlikninger (studier med stor andel av pasienter med RRMS versus studier med stor andel av SPMS) på grunn av studienes svært lave kvalitet og vår

manglende tillit til resultatene. Resultatene for progressiv MS slik de er beskrevet i pasientseriene, er like fullt tilgjengelige i tabeller i vedlegg til rapporten. Det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om effekt fra disse studiene.

Den viktigste begrensningen i denne metodevurderingen er mangelen på kontrollerte studier. Når studiene ikke har kontrollgrupper vil det være store sjanser for en rekke systematiske skjevheter. En kontrollert studie vil for eksempel kunne utjevne mulighetene for «regression to the mean», det vil si at pasientene inkluderes når de er som verst og en bedring vil kunne skje uten å være knyttet til intervensjonen, eller manglende reliabilitet ved vurderinger med EDSS, billedfremstilling på MR eller ulike andre spørre- og funksjonsvurderingsskjema.

Økonomisk evaluering

Vi har utført en kostnadsanalyse av to alternativer av HSCT (MAC eller NMC) sammenlignet med medikamentell behandling med fingolimod, natalizumab eller alemtuzumab. Resultatene viser at kostnader ved HSCT ligger mellom cirka 480 000 (ved NMC-regime) og 605 000 kroner (MAC-regime) sammenlignet med mellom 215 000 og 540 000 kroner for henholdsvis fingolimod og alemtuzumab det første året. Helsedirektoratets veileder for økonomisk evaluering av helsetiltak anbefaler at helseøkonomiske evalueringer utføres som en kostnad-per-QALY analyse («cost-utility analysis», CUA), og dermed at det brukes QALY som mål for størrelsen av helsegevinster (84). Litteraturgjennomgangen viste at det finnes kun noen få observasjonsstudier uten kontrollgruppe for den relevante pasientgruppen og kun én RCT. RCTen sammenlignet HSCT med mitoxantrone, og hadde inkludert få pasienter med RRMS (33). Vi konkluderte dermed at det ikke skulle være hensiktsmessig å utføre en CUA for vurderingen av HSCT på grunn av mangel på pålitelige effektdata fra kontrollerte studier.

I litteratursøket etter helseøkonomiske studier fant vi kun én studie som omhandlet HSCT for pasienter med MS med en helseøkonomisk analyse (60), men verken pasientgruppen eller den alternative behandlingen er relevante for norske forhold. Artikkelen beskriver en kostnad-effekt-analyse av HSCT sammenlignet med mitoxantrone hos pasienter med SPMS. Effektdata ble hentet fra to registre; det ene fra Lyon der de ble behandlet med mitoxantrone, og det andre fra «the European Group for Blood and Marrow Transplantation» (EBMT) der pasienten ble behandlet med HSCT. Det ble dermed utført en indirekte sammenligning av effekt. Ulike scenarioer for varighet av effekten ble vurdert. Resultatene ble presentert som inkrementell kostnad per kvalitetsjustert leveår (QALY). I et optimistisk scenario, med en antagelse om vedvarende progresjonsfri overlevelse på ubestemt tid, var kostnaden per QALY under 3 000 pund. I et scenario med antagelsen om ingen tilbakefall eller sykdomsprogresjon i løpet av fem år, var behandling med HSCT både dyrere og mindre

effektiv en behandling med mitoxantrone. Artikkelen viser dermed at utfallet er høyst varierende fordi det ikke finnes pålitelige effektdata. Det er også kommentert i artikkelen at en stor RCT av høy kvalitet er nødvending for å gi gyldige effektestimater som kan ligge til grunn for en pålitelig helseøkonomisk analyse.

Det hadde vært ønskelig å presentere HSCT fra et samfunnsperspektiv for å estimere de totale kostnadene og eventuelle besparelser ved behandlingen for pasienten og for samfunnet. Vi har ikke analysert HSCT fra et samfunnsperspektiv på grunn av manglende data for å estimere forskjeller mellom behandlingene vedrørende effekt og dens varighet, produksjonsvirkninger og dermed forskjeller i kostnader og for lite data for å estimere hvor stor andel av pasientene som trenger sykdomsmodulerende medikamenter etter HSCT. Derfor er indirekte kostnader som produksjonstap og utgifter til hjelpemidler ikke beregnet. I tillegg er helsetjenesteperspektivet det relevante perspektivet for Beslutningsforum i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, hvor det vurderes endringer i fordeling av resursser innenfor spesialisthelsetjenesten. Produksjonstap tilkommer i et samfunnsperspektiv ved selve HSCT behandlingen, hvis ikke pasientene allerede er sykemeldte, og ved medikamentell behandling med infusjoner (natalizumab og alemtuzumab).

Reisekostnader for HSCT og medikamentell behandling er heller ikke inkludert i henhold til helsetjenesteperspektivet. I et samfunnsperspektiv tilkommer reisekostnader for HSCT-behandling, infusjon av medikamenter (natalizumab og alemtuzumab), mulig overvåkning etter første dose (fingolimod), samt for kontroller. Reisekostnader tilkommer med andre ord i samtlige behandlingsstrategier.

Den foreliggende analysen omfatter direkte behandlingkostnader til de vurderte strategiene (HSCT versus medikamentell behandling). Hematologiske enheter ved regionavdelingene som utfører HSCT har plikt til å regelmessig sende omfattende rapporter til EBMT-registeret. Det er et ressurskrevende arbeid utover den direkte pasientbehandlingen. Den ekstra arbeidstiden for registrering av HSCT for pasienter med MS er ikke inkludert i den økonomiske analysen. Det er videre antatt i analysen at dagens infrastruktur og eventuell ledig kapasitet kan brukes til behandling av MS pasienter med HSCT. Derfor har vi ikke beregnet en eventuell utvidelse av kapasiteten, det vil si nye sengepost i enerom, nye ansettelse for spesialister i blodsykdommer, nevrologi, bioingeniører, sykepleier og kvalitetsansvarlige. Etter møter med MS-forbundet, Nasjonal kompetansetjeneste for MS og Helse- og omsorgskomiteen ble det etterlyst et konkret forslag om etablering av forskningsbasert stamcellebehandling av MS inkludert tall for kostnad/nytte. Søknaden ble sendt politikerne i juni 2015 (19). I søknaden har legene ved Haukeland universitetssjukehus estimert de årlige øvrige kostnadene til å bli ca. 8 millioner kroner (basert på behandling av 25 MS pasienter per år over 5 år) (19).

Pasienter som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon anbefales å gjennomgå et vaksinasjonsprogram. Programmet omfatter vaksinasjon mot stivkrampe, difteri, kikhoste, poliomyelitt, pneumokokker og influensa. Kostnadene for de nevnte vaksinene er inkluderte i kostnadsberegningen. Vaksineringsprogram mot varicella, mesliner, røde hunder, kusma, hepatitt A og B anbefales kun på særlige indikasjoner. Kostnadene for vaksineringsprogram på særlige indikasjoner er ikke inkluderte fordi vi antok at det ikke gjaldt flertallet av pasientene og fordi kostnadene ikke er store i forhold til totalkostnaden for HSCT.

Vi valgte et ett-års perspektiv, fordi vi kan beregne de direkte kostnadene ved alle de aktuelle behandlingsalternativene for dette tidsperspektivet. Etter det første året er det usikkert hvor stor andel av pasientene med gjennomgått HSCT som trenger medisiner. Kun studien til Burman et al. (15) oppgir et estimat på hvor mange pasienter som trenger tilleggsbehandling med sykdomsmodulerende medikamenter etter HSCT. I den studien hadde 41 pasienter minst 1 års oppfølgingstid, med en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 47 måneder. Fire pasienter fikk tilbakefall, hvorav tre begynte med Glatirameracetat. Det tilsvarer mellom 7 % og 10 % av pasientene med en oppfølgingstid på over ett år. Kostnader for medikamentell behandling for en viss andel av pasientene som har gjennomgått HSCT tilkommer sannsynligvis etter det første året. Derimot tilkommer ingen ekstra behandlingskostnader utover det første året etter HSCT hos pasienter uten noe tegn til sykdomsaktivitet. Hvis pasientene er stabile eller bedre etter HSCT, blir konsekvensen en kostnadsmessig besparelse sammenlignet med behandling med fingolimod og natalizumab (som er kontinuerlige), men ikke alemtuzumab, etter det første året. Den direkte årlige besparelsen sammenlignet med medikamentell behandling med fingolimod og natalizumab er ca. 200 000 kroner per pasient per år. HSCT sammenlignet med alemtuzumab kommer omtrent likt ut kostnadsmessig etter det første året fordi den medikamentelle behandlingen med alemtuzumab gis kun i 1 år og noen dager. Deretter har ingen av de to alternativene noen kostnader utover kontroller, hvis pasientene er stabile.

Antall pasienter som et nytt tilbud kan være relevant for, øker gjerne etter innføring av et tilbud. Det kan derfor hende at våre estimat med 5 til 25 behandlede MS-pasienter med HSCT per år er lavt. Forhåpentligvis er det et relevant estimat for de første årene ved en eventuell nasjonal innføring og hvis antall behandlede pasienter øker, må budsjettene til sykehusene for utvidelse av kapasiteten økes tilsvarende. Det er publisert en norsk kostnadsanalyse av HSCT for pasienter med malignt lymfom og multipel myelom (85). Analysen ble publisert i 2005 og bygger på data fra 2004 til 2005. Resultatene viser at den gjennomsnittlige kostaden var US\$ 32 160 (som i dag tilsvarer cirka 280 000 kroner). Studien viser at behandlingen av disse pasientene var sterkt subsidiert av sykehusets basisbevilgning. Selv om dagens HSCT behandling er annerledes både med tanke på medikamenter og pasientforløp, indikerer våre resultater det samme problemet. Den DRG-baserte refusjonen som brukes i dag til lignende behandlinger tilsvarer en kostnad for behandlingen på

250 000 kroner. Våre estimat indikerer en kostnad på 400 000 kroner for selve behandlingen med HSCT for pasienter med MS. Den DRG-baserte refusjonen som brukes for HSCT i dag er altså for lav, også for pasienter med MS. Det behandlende sykehuset må dekke 150 000 kroner i tillegg til basisbevilgningen for hver behandling.

Konklusjon

Dokumentasjonsgrunnlaget for autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved MS er av svært lav kvalitet (vurdert med graderingsverktøyet GRADE), og det er knyttet stor usikkerhet til resultatene. Vi fant ingen kontrollerte studier med unntak av en svært liten RCT uten relevant intervensjon i kontrollgruppen og med få pasienter med RRMS. Det var ikke mulig å trekke sikre konklusjoner utfra det publiserte materialet.

Studiene uten kontrollgruppe rapporterte at 100 dagers dødelighet etter HSCT var omkring 2 %. Alvorlige bivirkninger og uønskede hendelser var vanlig, og oppstod hos de fleste i tidlig fase. Studiene rapporterte også at sykdomsprogresjonen kunne forsinkes eller stoppes i en observasjonstid på inntil tre år hos utvalgte pasienter. Resultater utover denne perioden var mangelfull. Helserelatert livskvalitet var bare undersøkt hos deler av utvalget i noen få studier. Det understrekes i publikasjonene at resultatene fra pasientseriene må bekreftes av kontrollerte studier. Siden det ikke var mulig å utføre en fullstendig helseøkonomisk analyse i form av enten en CEA eller CUA, det ikke er mulig å konkludere om kostnadseffektiviteten. De viktigste etiske utfordringene ved å tilby HSCT i behandling av personer med MS er et heterogent sykdomsforløp og stor usikkerhet av nytte versus skade.

Behov for videre forskning

Resultatene fra de inkluderte studiene i denne metodevurderingen er heftet med stor usikkerhet. Godt kontrollerte studier som systematisk rapporterer effekt og sikkerhet på kort og lang sikt etter HSCT sammenliknet med relevant annen behandling for pasienter med RRMS behøves for å dokumentere effekt av behandlingen.

Vi har identifisert én pågående randomisert kontrollert studie der HSCT skal sammenliknes med annen / medikamentell behandling for pasienter med RRMS. Studien er internasjonal, og vil utgå fra Brazil, USA og Sverige. Ut fra beskrivelsen

(www.clinicaltrials.gov, NCT00273364) ser det ut til at studien skal inkludere pasientgrupper og benytte metoder som er relevante for norske forhold. Studien er forventet å være ferdigstilt i 2021.

Referanser

Referanser

1. Burman J. Curing Multiple Sclerosis. How to do it and how to prove it. Uppsala, Sweden: Acta Universitatis Upsaliensis; 2014.
2. Tvedt TH, Holme PA, Bruserud O. [A man in his 80s with muscle stiffness and skin bleeding]. Tidsskr Nor Laegeforen 2014;134(10):1058-1061.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008;372(9648):1502-1517.
4. Berg-Hansen P, Moen SM, Harbo HF, Celius EG. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. Mult Scler 2014;20(13):1780-1782.
5. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011;69(2):292-302.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014;83(3):278-286.
7. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, attack- og sykdomsmodifiserende behandling av multipel sklerose. Oslo, Norway: Helsedirektoratet; 2011. (IS-1905, ISBN-nr 978-82-8081-226-1).
8. International Multiple Sclerosis Genetics C, Wellcome Trust Case Control C, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature 2011;476(7359):214-219.
9. Holloman JP, Ho CC, Hukki A, Huntley JL, Gallicano GI. The development of hematopoietic and mesenchymal stem cell transplantation as an effective treatment for multiple sclerosis. Am J Stem Cells 2013;2(2):95-107.
10. Legemiddelinnkjøpssamarbeid. LIS-MS-Anbefalinger 2015. LIS. [Lest 19.03.2015]. Tilgjengelig fra: <http://www.lisnorway.no/sider/artikler.asp?mal=forside&type=aktuelt&ant=4&meny=Forside&undermeny=false&meny=Forside&undermeny=false>.
11. Fleischer V, Salmen A, Kollar S, Weyer V, Siffrin V, Chan A, et al. Cardiotoxicity of mitoxantrone treatment in a german cohort of 639 multiple sclerosis patients. J Clin Neurol 2014;10(4):289-295.

12. Ellis R, Brown S, Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: four years on, what is the risk and can it be limited? *Mult Scler* 2015;21(5):642-645.
13. He D, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD009130.
14. 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 Transplantation* 1997;20(8):631-638.
15. 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014;85(10):1116-1121.
16. Førde O. Stamcelletransplantasjon ved MS. *MSbladet* 2015;3:16.
17. Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. *Neurotherapeutics* 2013;10(1):68-76.
18. Rogojan C, Frederiksen JL. Hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2009;120(6):371-382.
19. Bø L, Kristoffersen EK, Lehmann AK, Bushra AA. Autolog Hematopoietisk Stamcellebehandling ved multipel sklerose (MS). Forslag til forskningsrettet behandlingsplan. Bergen: Haukeland universitetssjukehus; 2015. p. 7.
20. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):770-790.
21. 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):2373-2378.
22. Hauser SL. Hematopoietic stem cell transplantation for MS: extraordinary evidence still needed. *JAMA* 2015;313(3):251-252.
23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-1452.
24. Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ, Ebers GC. Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group. *Neurology* 1990;40(6):971-975.
25. Hobart J, Kalkers N, Barkhof F, Uitdehaag B, Polman C, Thompson A. Outcome measures for multiple sclerosis clinical trials: relative measurement precision of the Expanded Disability Status Scale and Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2004;10(1):41-46.

26. Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain* 1999;122 (Pt 1):141-159.
27. Lønning I. NOU 1997:18 Prioritering på ny; Gjennomgang av retningslinjer for prioriteringer innen norsk helsetjeneste.
28. Drummond MF, Sculpher MJ, Stoddart GL, O'Brien BJ, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd. Oxford: Oxford University Press; 2005.
29. Nasjonalt Kunnskapscenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten. 3.2 revidert utgave. Oslo, Norway: Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten; 2013.
30. 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.
31. 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):204-213.
32. 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.
33. 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.
34. Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kozak T, Havrdova E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study. [Erratum appears in *J Neurol.* 2002 Oct;249(10):1482.], [Erratum appears in *J Neurol.* 2002 Nov;249(11):1619. Note: Samign, J [corrected to Samijn, J]]. *Journal of Neurology* 2002;249(8):1088-1097.
35. 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* 2006;12(6):814-823.
36. Farge D, Labopin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL, Van Laar J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica-the Hematology Journal* 2010;95(2):284-292.
37. 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):275-284.
38. Burt RK, Loh Y, Cohen B, Stefosky D, Balabanov R, Katsamakis G, et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. *Lancet Neurology* 2009;8(3):244-253.
 39. Inglese M, Mancardi GL, Pagani E, Rocca MA, Murialdo A, Saccardi R, et al. Brain tissue loss occurs after suppression of enhancement in patients with multiple sclerosis treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2004;75(4):643-644.
 40. Mancardi GL, Saccardi R, Filippi M, Gualandi F, Murialdo A, Inglese M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation suppresses Gd-enhanced MRI activity in MS. *Neurology* 2001;57(1):62-68.
 41. Capello E, Saccardi R, Murialdo A, Gualandi F, Pagliai F, Bacigalupo A, et al. Intense immunosuppression followed by autologous stem cell transplantation in severe multiple sclerosis. *Neurological Sciences* 2005;26 Suppl 4:S200-203.
 42. 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):2601-2607.
 43. Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato MP, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Multiple Sclerosis* 2012;18(6):835-842.
 44. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Griffith LM, et al. High-Dose Immunosuppressive Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (HALT-MS): A 3-Year Interim Report. *JAMA Neurology* 2015;72(2):159-169.
 45. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kartashov AV, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis. *Experimental Hematology* 2012;40(11):892-898.
 46. Gualandi F, Bruno B, Van Lint MT, Luchetti S, Uccelli A, Capello E, et al. Autologous stem cell transplantation for severe autoimmune diseases: a 10-year experience. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007;1110:455-464.
 47. Krasulova E, Trneny M, Kozak T, Vackova B, Pohlreich D, Kemlink D, et al. High-dose immunoablation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience. *Multiple Sclerosis* 2010;16(6):685-693.
 48. Berard JA, Bowman M, Atkins HL, Freedman MS, Walker LA. Cognitive fatigue in individuals with multiple sclerosis undergoing immunoablative

- therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of the Neurological Sciences* 2014;336(1-2):132-137.
49. Walker LAS, Berard J, Bowman M, Atkins HL, Lee H, Freedman MS. Longitudinal change in PASAT performance following immunoablative therapy and haematopoietic stem cell transplant in MS. *Multiple Sclerosis* 2012;1):401-402.
 50. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0 2006.
 51. Celius EG. Personlig kommunikasjon med Elisabeth Gulowsen Celius, Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus. 2015.
 52. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2015 IS-2230.
 53. Gedde-Dahl T. Personlig kommunikasjon med Tobias Gedde-Dahl, Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus – Rikshospitalet. 2015.
 54. Ahmed AB. Personlig kommunikasjon med Aymen Bushra Ahmed, PhD. Seksjonsoverlege. Hematologisk seksjon. Haukeland Universitetssykehus. 2015.
 55. OUS. Generelt arbeidsskjema BEAM. Oslo Universitetssykehus HF, Ullernchausseen 70, 0310 Oslo; 2015.
 56. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale GILENYA 0,5 mg harde kapsler. SLV. [Lest 2015]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=9fe18dee-5410-4ec9-90ad-59d648fa3a1b&searchquery=Gilenya&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr&pane=0>.
 57. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale TYSABRI 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. SLV. [Oppdatert 2015; Lest 2015]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/default.aspx?searchquery=Tysabri&f=Han;MtI;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr&pane=0>.
 58. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale LEMTRADA, 12 mg, Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. SLV. [Oppdatert 19.03.2015; Lest 19.03.2015]. Tilgjengelig fra.
 59. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):208-215.
 60. 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 Transplantation* 2010;45(6):1014-1021.
 61. Hofmann B, Oortwijn W, Bakke Lysdahl K, Refolo P, Sacchini D, van der Wilt GJ, et al. Integrating Ethics in Health Technology Assessment: Many Ways to Rome. *Int J Technol Assess Health Care* 2015;31(3):131-137.

62. Silani V, Cova L. Stem cell transplantation in multiple sclerosis: safety and ethics. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;265(1-2):116-121.
63. Rogne S. Unethical for neurologists not to offer patients with multiple sclerosis chemotherapy with autologous stem cell support. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* 2014;134(20):1931-1932.
64. Atkins H. Hematopoietic SCT for the treatment of multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplantation* 2010;45(12):1671-1681.
65. Harrison D, Gladstone DE. High-dose chemotherapy and multiple sclerosis. *Current Opinion in Oncology* 2011;23(2):221-226.
66. Heesen C, Kopke S, Richter T, Kasper J. Shared decision making and self-management in multiple sclerosis--a consequence of evidence. *J Neurol* 2007;254 Suppl 2:II116-121.
67. Heesen C, Kasper J, Kopke S, Richter T, Segal J, Muhlhauser I. Informed shared decision making in multiple sclerosis--inevitable or impossible? *J Neurol Sci* 2007;259(1-2):109-117.
68. Heesen C, Kopke S, Solari A, Geiger F, Kasper J. Patient autonomy in multiple sclerosis--possible goals and assessment strategies. *J Neurol Sci* 2013;331(1-2):2-9.
69. Polman CH, Reingold SC, Barkhof F, Calabresi PA, Clanet M, Cohen JA, et al. Ethics of placebo-controlled clinical trials in multiple sclerosis: a reassessment. *Neurology* 2008;70(13 Pt 2):1134-1140.
70. Tenenbaum SN. Ethical challenges in paediatric clinical trials in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5(3):139-146.
71. Medisinsk avdeling hematologisk seksjon Haukeland universitetssjukehus. Pasientinformasjon høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (hmas/hstct) ved multipel sklerose (ms). Bergen, Norway 2015.
72. Norheim OF. NOU 2014: 12 Åpent og rettferdig - prioriteringer i helsetjenesten.
73. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(6):CD008933.
74. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Pacchetti I, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014(11):CD011381.
75. Giske L, Lauvrak V, Ø. EI-K, Hofmann B, Håvelsrud K, Vang V, et al. Langtidseffekt etter fedmekirurgi. Oslo, Norway: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2014. (nr 1 – 2014 ISBN 978-82-8121-843-7 ISSN 1890-1298).

76. Lauvrak V, Arentz-Hansen H, Hamidi V, Fure B. Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer. Oslo, Norway: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2012. (Metodevarsel nr 03 – 2012 ISBN 978-82-8121-496-5).
77. Lauvrak V, Skår Å, Arentz-Hansen H, Hamidi V, Fure B. Hjertepumper (LVAD) som varig behandling av pasienter med alvorlig hjertesvikt Oslo Norway: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 14 – 2013 ISBN 978-82-8121-640-2 ISSN 1890-1298).
78. Hartung DM, Bourdette DN, Ahmed SM, Whitham RH. The cost of multiple sclerosis drugs in the US and the pharmaceutical industry: Too big to fail? *Neurology* 2015;84(21):2185-2192.
79. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten. Fra "eksperimentell" via "utprøvende" til "etablert behandling"... 2009.
80. Helse- og omsorgsdepartementet. Lovdata: Forskrift om krav til kvalitet og sikkerhet ved håndtering av humane celler og vev. 2008.
81. Helsedirektoratet. Personlig kommunikasjon med Juridisk divisjon. 2015.
82. Higgins JPT, Green S, Altman G. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. England: Wiley-Blackwell; 2010.
83. Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Oullicino P, Sherokman B, et al. Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1992;42(4):859-863.
84. Helsedirektoratet. Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder [Economic evaluation of healthcare interventions - a guide]. IS-1985.
85. Mishra V, Andresen S, Brinch L, Kvaloy S, Ernst P, Lonset MK, et al. Cost of autologous peripheral blood stem cell transplantation: the Norwegian experience from a multicenter cost study. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(12):1149-1153.
86. Nash RA, Bowen JD, McSweeney PA, Pavletic SZ, Maravilla KR, Park MS, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *Blood* 2003;102(7):2364-2372.
87. 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 Transplantation* 2012;47(7):946-951.
88. Carreras E, Saiz A, Marin P, Martinez C, Rovira M, Villamor N, et al. CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year of follow-up in 15 patients. *Haematologica* 2003;88(3):306-314.
89. Saiz A, Blanco Y, Carreras E, Berenguer J, Rovira M, Pujol T, et al. Clinical and MRI outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. *Neurology* 2004;62(2):282-284.

90. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas K, Sakellari I, Kimiskidis V, et al. Autologous stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis--an interim analysis of efficacy. *Journal of Clinical Immunology* 2000;20(1):24-30.
91. Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, Kapinas K, Anagnostopoulos A, Tsimourtou V, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology* 2011;76(12):1066-1070.
92. Shevchenko YL, Novik AA, Kuznetsov AN, Afanasiev BV, Lisukov IA, Kozlov VA, et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis. *Experimental Hematology* 2008;36(8):922-928.
93. Shevchenko Y, Novik A, Kutznetsov A, Afanasiev B, Lisukov I, Rykavicin O, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Cellular Therapy and Transplantation* 2008;1(No. 2;1:e000025.01).
94. Ionova TI, Fedorenko DA, Mochkin NE, Kurbatova KA, Novik AA. Patient-reported outcomes in multiple sclerosis patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cellular Therapy and Transplantation* 2011;2(6).
95. Novik A, Kuznetsov A, Melnichenko V, Federnko D, Ionova IT, Kurbatova K. Three strategies of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Cellular Therapy and Transplantation* 2012;2(No. 6;2:e.000064.01).
96. Xu J, Ji BX, Su L, Dong HQ, Sun WL, Wan SG, et al. Clinical outcome of autologous peripheral blood stem cell transplantation in opticospinal and conventional forms of secondary progressive multiple sclerosis in a Chinese population. *Annals of Hematology* 2011;90(3):343-348.
97. Kozak T, Havrdova E, Pit'ha J, Gregora E, Pytlik R, Maaloufova J, et al. High-dose immunosuppressive therapy with PBPC support in the treatment of poor risk multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplantation* 2000;25(5):525-531.
98. Kozak T, Havrdova E, Pit'ha J, Gregora E, Pytlik R, Maaloufova J, et al. Immunoablative therapy with autologous stem cell transplantation in the treatment of poor risk multiple sclerosis. *Transplantation Proceedings* 2001;33(3):2179-2181.
99. Ni X, Quyang J, Zhu W, Wang C, Chen B. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: report of efficacy and safety at three yr of follow up in 21 patients. *Clin Transplant* 2006;20:485-490.
100. Chen B, Zhou M, Ouyang J, Zhou R, Xu J, Zhang Q, et al. Long-term efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis at a single institution in China. *Neurological Sciences* 2012;33(4):881-886.
101. Evdoshenko EP, Zubarovskaya LS, Zaslavsky LG, Skoromets AA, Alexeev SA, Stankevich JA, et al. The feasibility of high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Cellular Therapy and Transplantation* 2011;2(6).

102. 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. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2010;68(4):522-527.
103. Hamerschlak N, Rodrigues M, Moraes DA, Oliveira MC, Stracieri AB, Pieroni F, et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. *Bone Marrow Transplantation* 2010;45(2):239-248.
104. Samijn JP, te Boekhorst PA, Mondria T, van Doorn PA, Flach HZ, van der Meche FG, et al. Intense T cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2006;77(1):46-50.
105. Rocca MA, Mondria T, Valsasina P, Sormani MP, Flach ZH, Boekhorst PAT, et al. A three-year study of brain atrophy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in rapidly evolving secondary progressive multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* 2007;28(9):1659-1661.
106. Su L, Xu J, Ji BX, Wan SG, Lu CY, Dong HQ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. *International Journal of Hematology* 2006;84(3):276-281.

Vedlegg

Vedlegg 1: Litteratursøk

Kontaktperson: Liv Giske

Søk: Sari Ormstad

Database: The EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) database

Dato: 16.02.2015

Antall treff: Søk 1: 13; Søk 2: 23

Søk 1:

MeSH term C10.114.375 Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS

Søk 2:

Keywords: hematopoietic haematopoietic autologous stem HSCT ASCT AHSCT sclerosis MS SPMS PPMS RRMS (kombinert med OR)

Database: PROSPERO

Dato: 16.02.2015

Antall treff: 42

multiple sclerosis (All fields)

Database: Epistemonikos

Dato: 16.02.2015

Antall treff: 17 (Structured summary: 7; Systematic review: 3; Primary study: 7)

Title OR Abstract: "multiple sclerosis" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR "MS" OR "SPMS" OR "PPMS" OR "RRMS"

AND

Title OR Abstract: "stem cell transplant" OR "stem cell transplants" OR "stem cell transplantation" OR "stem cell transplantations" OR "stem cell therapy" OR "stem cell therapies" OR hematopoietic OR haematopoietic OR autologous OR autotransplant* OR "auto transplant" OR "auto transplants" OR "auto transplantation" OR

“auto transplantations” OR autograft* OR “bone marrow” OR HSCT OR ASCT OR AHSCT OR SCT OR HCT OR HSC OR BMT

Database: The Cochrane Library:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Dato: 16.02.2015

Antall treff: 39 (CDSR: 0; DARE: 1; CENTRAL: 35; HTA: 2; NHS EED: 1)

1. MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] this term only
2. MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] this term only
3. MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] this term only
4. ((multiple or disseminated) next sclerosis) or (sclerosis next multiplex) or "MS" or SPMS or PPMS or RRMS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5. #1 or #2 or #3 or #4
6. MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] this term only
7. MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] this term only
8. MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] this term only
9. (stem next cell* near/2 (transplant* or therap*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
10. (bone next marrow near/2 transplant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
11. autotransplant* or ((auto or autologous) next transplant*) or autograft* or (bone next marrow next graft*) or (h*ematopoietic next stem next cell*) or (h*ematopoietic next cell* next transplant*) or HSCT or ASCT or AHSCT or SCT or HCT or HSC or BMT:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
12. #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11
13. #5 and #12

Database: CRD databaser:

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Dato: 16.02.2015

Antall treff: 13 (DARE: 5; HTA: 6; NHS EED: 2)

1. MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis
2. MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis, Chronic Progressive
3. MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting
4. (multiple sclerosis OR disseminated sclerosis OR sclerosis multiplex)
5. (MS OR SPMS OR PPMS OR RRMS)
6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7. MeSH DESCRIPTOR Stem Cell Transplantation
8. MeSH DESCRIPTOR Hematopoietic Stem Cell Transplantation
9. MeSH DESCRIPTOR Transplantation, Autologous

10. ((stem cell* NEAR2 (transplant* OR therap*)))
11. ((bone marrow NEAR2 transplant*))
12. (autotransplant* OR autograft* OR bone marrow graft*)
13. (((auto OR autologous) NEAR1 transplant*))
14. (((hematopoietic OR haematopoietic) NEAR1 stem cell*))
15. (((hematopoietic or haematopoietic) NEAR1 cell* NEAR1 transplant*))
16. (HSCT OR ASCT OR AHSCT OR SCT OR HCT OR HSC OR BMT)
17. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
18. #6 AND #17

Database: Ovid databaser:

- MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to Present (February 13, 2015)
- Embase 1974 to 2015 February 13
- PsycINFO 1987 to February Week 2 2015

Dato: 16.02.2015

Antall treff:

- Før duplikat-sletting i Ovid: 2016 (MEDLINE: 669; Embase: 1278; PsycINFO: 69)
- Etter duplikat-sletting i Ovid: 1480 (MEDLINE: 654; Embase: 805; PsycINFO: 21)

1. multiple sclerosis/ or multiple sclerosis, chronic progressive/ or multiple sclerosis, relapsing-remitting/
2. ((multiple or disseminated) adj sclerosis).tw.
3. sclerosis multiplex.tw.
4. ((progressive or relapsing or remitting or aggressive or inflammatory or active) adj MS).tw.
5. (SPMS or PPMS or RRMS).tw.
6. MS.ti.
7. 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8. 1 or 7
9. stem cell transplantation/ or hematopoietic stem cell transplantation/ or transplantation, autologous/
10. (stem cell* adj2 (transplant* or therap*)).tw.
11. (bone marrow adj2 transplant*).tw.
12. autotransplant*.tw.
13. ((auto or autologous) adj transplant*).tw.
14. autograft*.tw.
15. bone marrow graft*.tw.
16. h?ematopoietic stem cell*.tw.
17. (h?ematopoietic cell* adj transplant*).tw.
18. (HSCT or ASCT or AHSCT or SCT or HCT or HSC or BMT).tw.
19. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
20. 9 or 19
21. 8 and 20
22. 21 use pmoz
23. multiple sclerosis/

24. autologous hematopoietic stem cell transplantation/ or autologous stem cell transplantation/ or hematopoietic stem cell transplantation/ or autologous bone marrow transplantation/
25. 7 or 23
26. 19 or 24
27. 25 and 26
28. 27 use oemez
29. Multiple Sclerosis/
30. 7 or 29
31. 19 and 30
32. 31 use psyf
33. 22 or 28 or 32
34. remove duplicates from 33

Database: PubMed

Dato: 16.02.2015

Antall treff: 96

((("multiple sclerosis" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR "MS" OR SPMS OR PPMS OR RRMS) AND ("stem cell" OR "stem cells" OR "bone marrow" OR autotransplant* OR "auto" OR autologous OR autograft* OR hematopoietic OR haematopoietic OR HSCT OR ASCT OR AHSCT OR SCT OR HCT OR HSC OR BMT)) AND pubstatusaheadofprint) (All fields)

Database: EBSCOhost CINAHL

Dato: 16.02.2015

Antall treff: 83

- S19 S7 AND S18
- S18 S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17
- S17 TI (HSCT or ASCT or AHSCT or SCT or HCT or HSC or BMT) OR AB (HSCT or ASCT or AHSCT or SCT or HCT or HSC or BMT)
- S16 TI h#ematopoietic cell* transplant* OR AB h#ematopoietic cell* transplant*
- S15 TI h#ematopoietic stem cell* OR AB h#ematopoietic stem cell*
- S14 TI bone marrow graft* OR AB bone marrow graft*
- S13 TI autograft* OR AB autograft*
- S12 TI (((auto or autologous) Wo transplant*)) OR AB (((auto or autologous) Wo transplant*))
- S11 TI autotransplant* OR AB autotransplant*
- S10 TI (bone marrow N2 transplant*) OR AB (bone marrow N2 transplant*)
- S9 TI ((stem cell* N2 (transplant* or therap*))) OR AB ((stem cell* N2 (transplant* or therap*)))

- S8 (MH "Cell Transplantation") OR (MH "Hematopoietic Stem Cell Transplantation") OR (MH "Bone Marrow Transplantation") OR (MH "Bone Marrow Transplantation, Autologous") OR (MH "Autografts") OR (MH "Hematopoietic Stem Cells")
- S7 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6
- S6 TI MS
- S5 TI ((SPMS or PPMS or RRMS)) OR AB ((SPMS or PPMS or RRMS))
- S4 AB (((progressive or relapsing or remitting or aggressive or inflammatory or active) Wo MS))
- S3 TI sclerosis multiplex OR AB sclerosis multiplex
- S2 TI (((multiple or disseminated) Wo sclerosis)) OR AB (((multiple or disseminated) Wo sclerosis))
- S1 (MH "Multiple Sclerosis")

Database: ISI Web of Science

Dato: 17.02.2015

Antall treff: 1648

3 #2 AND #1

2 **TOPIC:** (((("stem cell*" NEAR/2 (transplant* OR therap*)) OR ("bone marrow" NEAR/2 transplant*) OR autotransplant* OR autograft* OR ((auto OR autologous) NEAR/1 transplant*) OR "bone marrow graft*" OR "hematopoietic stem cell*" OR "haematopoietic stem cell*" OR "hematopoietic cell* transplant*" OR "haematopoietic cell* transplant*" OR HSCT OR ASCT OR AHSCT OR SCT OR HCT OR HSC OR BMT))

1 **TOPIC:** (("multiple sclerosis" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR SPMS OR PPMS OR RRMS OR ((progressive OR relapsing OR remitting OR aggressive OR inflammatory OR active) NEAR/1 MS))) **OR TITLE:** (MS)

Database: ICTRP Search Portal

Dato: 17.02.2015

Antall treff: Søk 1: 40; Søk 2: 9; Søk 3: 2; Søk 4: 7; Søk 5: 0

Søk 1: Basic search: stem cell transplantation AND multiple sclerosis

Søk 2: Basic search: hematopoietic AND multiple sclerosis

Søk 3: Basic search: haematopoietic AND multiple sclerosis

Søk 4: Basic search: HSCT AND multiple sclerosis

Søk 5: Basic search: ASCT AND multiple sclerosis

Vedlegg 2: Inkluderte og ekskluderte publikasjoner

Tabell 1: Inkluderte publikasjoner med overveiende SPMS og PPMS der resultatene bare presenteres i tabeller i vedlegg

Antall studier	Publikasjoner	Studie
1	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. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2012 ;47(7):946-951.	Studie 10
2	Nash RA, Bowen JD, McSweeney PA, Pavletic SZ, Maravilla KR, Park MS, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. <i>Blood</i> 2003 ;102(7):2364-2372.	Studie 10
3	Nash RA, Dansey R, Storek J, Georges GE, Bowen JD, Holmberg LA, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplantation lymphoproliferative disorder after high-dose immunosuppressive therapy and autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2003 ;9(9):583-591.	Studie 10
4	Carreras E, Saiz A, Marin P, Martinez C, Rovira M, Villamor N, et al. CD34+ selected autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple sclerosis: report of toxicity and treatment results at one year of follow-up in 15 patients. <i>Haematologica</i> 2003 ;88(3):306-314.	Studie 11
5	Saiz A, Blanco Y, Carreras E, Berenguer J, Rovira M, Pujol T, et al. Clinical and MRI outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. <i>Neurology</i> 2004 ;62(2):282-284.	Studie 11
6	Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas K, Sakellari I, Kimiskidis V, et al. Autologous stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis--an interim analysis of efficacy. <i>J Clin Immunol</i> 2000 ;20(1):24-30.	Studie 12
7	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. <i>Bone Marrow Transplant</i> 1997 ;20(8):631-638.	Studie 12
8	Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, Kapinas K, Anagnostopoulos A, Tsimourtou V, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. <i>Neurology</i> 2011 ;76(12):1066-1070.	Studie 12
9	Shevchenko YL, Novik AA, Kuznetsov AN, Afanasiev BV, Lisukov IA, Kozlov VA, et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation as a treatment option in multiple sclerosis. <i>Exp Hematol</i> 2008 ;36(8):922-928.	Studie 13
10	Shevchenko YL, Novik AA, Kuznetsov AN, Afanasyev BV, Lisukov IA, Rykavichin OA, Myasnikov AA, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Ionova TI, Ivanov RA, and Gorodokin G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. <i>Cell Ther Transplant</i> . 2008 Vol. 1, No. 2;1:e.000025.01. doi:10.3205/ctt-2008-en-000025.01	Studie 13

11	Ionova TI, Fedorenko DA, Mochkin NE, Kurbatova KA, Novik AA. Patient-reported outcomes in multiple sclerosis patients undergoing autologous stem cell transplantation. <i>Cell Ther Transplant</i> 2011;2(6).	Studie 13
12	Novik AA, Kuznetsov AN, Melnichenko VY, Fedorenko Da, Ionova TI, Kurbatova KA. Three strategies of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. <i>Cell Ther Transplant</i> . 2012 Vol. 2, No. 6;2:e.000064.01. doi:10.3205/ctt-2012-en-000064.01	Studie 13
13	Xu J, Ji BX, Su L, Dong HQ, Sun WL, Wan SG, et al. Clinical outcome of autologous peripheral blood stem cell transplantation in opticospinal and conventional forms of secondary progressive multiple sclerosis in a Chinese population. <i>Ann Hematol</i> 2011 ;90(3):343-348.	Studie 14
14	Xu J, Ji BX, Su L, Dong HQ, Sun XJ, Liu CY. Clinical outcomes after autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis. <i>Chin Med J</i> 2006 ;119(22):1851-1855.	Studie 14
15	Kozak T, Havrdova E, Pit'ha J, Gregora E, Pytlik R, Maaloufova J, et al. Immunoablative therapy with autologous stem cell transplantation in the treatment of poor risk multiple sclerosis. <i>Transplant Proc</i> 2001 ;33(3):2179-2181.	Studie 15
16	Kozak T, Havrdova E, Pit'ha J, Gregora E, Pytlik R, Maaloufova J, et al. High-dose immunosuppressive therapy with PBPC support in the treatment of poor risk multiple sclerosis. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2000 ;25(5):525-531.	Studie 15
17	Berard JA, Bowman M, Atkins HL, Freedman MS, Walker LA. Cognitive fatigue in individuals with multiple sclerosis undergoing immunoablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. <i>J Neurol Sci</i> 2014;336(1-2):132-137.	Studie 16
18	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. <i>Blood</i> 2003 ;102(7):2373-2378.	Studie 17
19	Chen B, Zhou M, Ouyang J, Zhou R, Xu J, Zhang Q, et al. Long-term efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis at a single institution in China. <i>Neurol Sci</i> 2012;33(4):881-886.	Studie 18
20	Xiu-Shi Ni, Jiang Ouyang, Wen-Hui Zhu, Chong Wang and Bing Chen. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: report of efficacy and safety at three yr of follow up in 21 patients. <i>Clin. Transplant</i> . Volume 20, Issue 4, July/August 2006, Pages: 485-489, Article first published online : 15 JUN 2006, DOI: 10.1111/j.1399-0012.2006.00510.x INN	Studie 18
21	Evdoshenko EP, Zubarovskaya LS, Zaslavsky LG, Skoromets AA, Alexeev SA, Stankevich JA, et al. The feasibility of high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. <i>Cell Ther Transplant</i> 2011;2(6).	Studie 19
22	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. <i>Arq Neuropsiquiatr</i> 2010;68(4):522-527.	Studie 20

23	Hamerschlak N, Rodrigues M, Moraes DA, Oliveira MC, Stracieri AB, Pieroni F, et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2010;45(2):239-248.	Studie 21
24	Rocca MA, Mondria T, Valsasina P, Sormani MP, Flach ZH, Boekhorst PAT, et al. A three-year study of brain atrophy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in rapidly evolving secondary progressive multiple sclerosis. <i>American Journal of Neuroradiology</i> 2007;28(9):1659-1661.	Studie 22
25	Samijn JP, te Boekhorst PA, Mondria T, van Doorn PA, Flach HZ, van der Meche FG, et al. Intense T cell depletion followed by autologous bone marrow transplantation for severe multiple sclerosis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2006;77(1):46-50.	Studie 22
26	Su L, Xu J, Ji BX, Wan SG, Lu CY, Dong HQ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for severe multiple sclerosis. <i>Int J Hematol</i> 2006;84(3):276-281.	Studie 23

Tabell 2: Ekskluderte publikasjoner

Nr	Publikasjon	Eksklusjonsgrunn
1	Ouyang J, Ni X, Chen B. [A preliminary result of treatment of progressive multiple sclerosis with autologous peripheral blood stem cell transplantation in China]. <i>Chung-Hua Nei Ko Tsa Chih Chinese Journal of Internal Medicine</i> 2001;40(8):550-552.	Språk
2	Chirag M. Pandya and Ayman O. Soubani. Bronchiolitis obliterans following hematopoietic stem cell transplantation: a clinical update. <i>Clin Transplant</i> . Volume 24, Issue 3, May/June 2010, Pages: 291–306, Article first published online : 22 OCT 2009, DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01122.x	Ikke relevant
3	Azzarelli B, Bruck W, Kolar O. Bone marrow transplantation (BMT) in multiple sclerosis (MS). <i>J Neuropathol Exp Neurol</i> 1998;57(5):489-489.	Abstrakt
4	Banks S, Johnson N, Burt R. Improvements in mood following hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. <i>Clin Neuropsychol</i> 2005;19(2):144-144.	Abstrakt
5	Bharadia V, Walker L, Freedman M, Atkins H. Cognitive Change Following Bone Marrow Transplant for Multiple Sclerosis. <i>Arch Clin Neuropsychol</i> 2010;25(6):517-517.	Abstrakt
6	Blanco Y, Saiz A, Costa M, Torres-Peraza JF, Carreras E, Alberch J, et al. Evolution of brain-derived neurotrophic factor levels after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. <i>Neurosci Lett</i> 2005;380(1-2):122-126.	Ikke relevant utfallsmål
7	Burt RK, Abinun M, Farge-Bancel D, Fassas A, Hiepe F, Havrdova E, et al. Risks of Immune System Treatments. <i>Science</i> 2010;328(5980):825-826.	Abstrakt

8	Burt RK, Burns W, Cohen B, Karlin K, Lobeck L, Brush M, et al. Results of a recently completed phase I study of autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for multiple sclerosis (MS). <i>Blood</i> 1999 ;94(10):354A-354A.	Abstrakt
9	Burt RK, Cohen BA, Lobeck LJ, Oyama Y, Traynor AE, Burns WH. Immune suppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation arrests active CNS inflammation but not axonal atrophy in patients with severe disability and progressive multiple sclerosis. <i>Blood</i> 2001 ;98(11):687A-687A.	Abstrakt
10	Burt RK, Cohen BA, Lobeck LL, Karlin K, Russell E, Spero K, et al. Effect of autologous hematopoietic stem cell transplantation on magnetic resonance imaging (MRI) lesion burden in patients with multiple sclerosis (MS). <i>Blood</i> 2000 ;96(11):421A-421A.	Abstrakt
11	Carreras E, Saiz A, Graus F, Marin P, Urbano-Ispizua A, Mercader JM, et al. Autologous CD34+ selected peripheral stem cell transplantation (ASCT/CD34+) for multiple sclerosis (MS). <i>Bone Marrow Transplant</i> 1999 ;23:S33-S33.	Abstrakt
12	Cohen BA, Karlin KH, Lobeck L, Russell E, Davis F, Stefoski D, et al. Intense immune ablative therapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for progressive multiple sclerosis: A pilot safety study. <i>Neurology</i> 2000 ;54(7):A59-A59.	Abstrakt
13	Efremov AG, Makarov SV. Autologic hematopoietic stem cell transplantation in secondary progressive multiple sclerosis: Clinical and MRI findings. <i>Eur J Neurol</i> 2005 ;12:13-14.	Abstrakt
14	Fagius J, Oberg G. [Hematopoietic stem cell transplantation in MS. Justified, and if so, when?]. <i>Lakartidningen</i> 2006 ;103(9):640-642.	Ingen studie
15	Fassas A, Passweg J, Anagnostopoulos A, Kozak T, Kashyap A, Schipperus M, et al. Hemopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2001 ;27:S4-S4.	Abstrakt
16	Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, Kazis A, Koznak T, Havrdova E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. A retrospective multicenter study (vol 249, pg 1088, 2002). <i>J Neurol</i> 2002 ;249(10):1482-1482.	Studie 5 EBMT Errata
17	Fassas A, Sakellari I, Kimiskidis V, Anagnostopoulos A, Kapinas K, Lalayanni C, et al. An interim analysis of autologous blood SCT as treatment of multiple sclerosis (MS), in respect to toxicity and efficacy. <i>Bone Marrow Transplant</i> 1999 ;23:S34-S34.	Abstrakt
18	Fox E, Wynn D, Cohan S, Rill D, McGuire D, Markowitz C. A randomized clinical trial of autologous T-cell therapy in multiple sclerosis: subset analysis and implications for trial design. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> 2012 ;18(6):843-852.	Ikke HMAS
19	Frodin U, Borjeson S, Lyth J, Lotfi K. A prospective evaluation of patients' health-related quality of life during auto-SCT: a 3-year follow-up. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2011 ;46(10):1345-1352.	n<10
20	Kashyap A, Openshaw H, Stuve O, Antel J, Lund BT, Weiner LP, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation (AHCT) for multiple sclerosis (MS): Increase in disease activity with G-CSF use. <i>Blood</i> 1999 ;94(10):330A-330A.	Abstrakt

21	Kozak T, Havrdova E, Carreras E, Graus F, Kashyap A, Openshaw H, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis - A retrospective multicenter study. <i>J Neurol</i> 2002 ;249(8):1088-1097.	Inkludert under FAssass
22	Kozak T, Havrdova E, Pitha J, Gregora E, Pytlik R, Maaloufova J, et al. Immunoablative therapy with autologous stem cell transplantation in the treatment of poor risk MS. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2001 ;27:S17-S17.	Abstrakt Har fulltekst
23	Kraft GH, Bowen JD, Cui JY, Nash RA. Clinical application of autologous stem cell transplantation in severe multiple sclerosis treated with high-dose immunosuppressive therapy. <i>Neurology</i> 2002 ;58(7):A166-A166.	Abstrakt
24	Kraft GH, Wundes A, Nash R. Stem cell transplantation in patients with MS in the HALT trial. <i>Multiple Sclerosis Quarterly Report</i> 2009 ;28(2):7-10.	HALT Studie 4 Klarer ikke skaffe
25	Nash RA, Bowen JD, McSweeney PA, Sullivan KM, Pavletic ZS, Maravilla KR, et al. Treatment of severe multiple sclerosis (MS) with high-dose immunosuppressive therapy (HDIT) and autologous stem cell transplantation (SCT). <i>Blood</i> 2001 ;98(11):687A-687A.	Abstrakt
26	Novik AA, Ionova TI, Bisaga GN, Melnichenko VY, Denisov PI, Chelombit LV. Quality of life improvement in patients with multiple sclerosis after autologous peripheral stem cell transplantation. <i>Blood</i> 2001 ;98(11):396B-396B.	Abstrakt
27	Novik AA, Kuznetsov AN, Melnichenko VY, Fedorenko DA, Kartashov AV, Ionova TI, et al. Reduced intensity conditioning regimen of autologous hematopoietic stem cell transplantation (+/-) mitoxantrone consolidation in multiple sclerosis [Abstract No. 372]. <i>Blood</i> 2010 ;116(21).	Abstrakt
28	Openshaw H, Lund B, Kashyap A, Sniecinski I, Atkinson R, Weiner LP, et al. A pilot study of high dose immunosuppression and autologous peripheral blood stem cell transplant in secondary progressive multiple sclerosis. <i>Neurology</i> 1999 ;52(6):A559-A560.	Abstrakt
29	Papadaki HA, Tsagournisakis M, Mastorodemos V, Pontikoglou C, Damianaki A, Pyrovolaki K, et al. Normal bone marrow hematopoietic stem cell reserves and normal stromal cell function support the use of autologous stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2005 ;36(12):1053-1063.	Ingen HMAS
30	Reston JT, Uhl S, Treadwell JR, Nash RA, Schoelles K. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> 2011 ;17(2):204-213.	SR
31	Roccatagliata L, Rocca M, Valsasina P, Bonzano L, Sormani M, Saccardi R, et al. The long-term effect of AHSCT on MRI measures of MS evolution: a five-year follow-up study. <i>Mult Scler</i> 2007 ;13(8):1068-1070.	n<10
32	Saccardi R. HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION FOR SEVERE MULTIPLE SCLEROSIS. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2013 ;19(1):S8-S9.	Ikke i tidsskr Sannsynlig abstrakt
33	Saccardi R, Mancardi G, Bacigalupo A, Bosi A, Di Bartolomeo P, Donelli A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in secondary progressive MS: clinical, MRI and laboratory findings. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2002 ;29:S13-S13.	Abstrakt

34	Saccardi R, Mancardi GL, Bacigalupo A, Bosi A, Di Bartolomeo P, Gualandi F, et al. Autologous stem cell transplantation in unresponsive multiple sclerosis. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2001 ;27:S16-S16.	Abstrakt
35	Saccardi R, Mancardi GL, Bacigalupo A, Gualandi F, Inglese M, Lombardini L, et al. Autologous PBPC transplantation in multiple sclerosis (MS): a phase I/II clinical trial. <i>Bone Marrow Transplant</i> 1999 ;23:S36-S36.	Abstrakt
36	Saiz A, Blanco Y, Berenguer J, Gomez-Choco M, Carreras E, Arbizu T, et al. [Clinical outcome 6 years after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis]. <i>Neurologia</i> 2008;23(7):405-407.	Abstrakt
37	Saiz A, Graus F. [Transplantation of haematopoietic stem cells in multiple sclerosis]. <i>Rev Neurol</i> 2002;35(12):1136-1141.	Spansk
38	Shevchenko YL, Novik AA, Kuznetsov AN, Fedotov JN, Melnichenko VY, Fedorenko DA, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: Results of the russian cooperative group for cellular therapy. [Bulgarian]. <i>Clinical and Transfusion Haematology</i> 2010;46(1-2):18-27.	Språk
39	Slievchenko YL, Novik AA, Afanasiev BV, Lisukov IA, Rykavicin OA, Shamanski SV, et al. Treatment outcomes in multiple sclerosis (MS) patients after high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous stem cell transplantation (ASCT): Longterm follow-up. <i>Cytotherapy</i> 2006;8.	Finner ikke Selv med korrigerings av navn
40	Snowden J, Marjanovic Z, Badoglio M, Saccardi R, Farge D. Evolution, trends and long term outcomes in haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in autoimmune diseases (ADS): A retrospective study from the autoimmune diseases working party (ADWP) of the EBMT 1996-2013. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2014;49:S43.	Abstrakt
41	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. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2010;45(6):1014-1021.	Til HØ
42	Tesar PJ. Stem cell transplants may HALT multiple sclerosis. <i>Sci Transl Med</i> 2015;7(271).	Abstrakt
43	Tyndall A. Successes and failures of stem cell transplantation in autoimmune diseases. <i>Hematology</i> 2011;2011:280-284.	AD Ingen utfall
44	Vereshchagina IV, Totolyan NA, Darskaya EI, Bondarenko SN, Babenko EV, Golovacheva AA, et al. A role of transplantation of hemopoietic stem cells in the treatment of patients with multiple sclerosis. <i>Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii Imeni S S Korsakova</i> 2007:122-128.	Språk
43	Marmont AM. Hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases: Progress and perspectives. <i>Cell Ther Transplant</i> . 2011 Vol. 2, No. 6;2:e.000063.01. doi:10.3205/ctt-2011-en-000063.01	Ikke studie
44	Gratwohl A. Theoretical and practical issues of autologous versus allogeneic stem cell transplantation in multiple sclerosis. <i>Cell Ther Transplant</i> . 2011 Vol. 2, No. 6;2:e.000058.01. doi:10.3205/ctt-2011-en-000058.01	Ikke studie
45	Teena Chopra, Pranatharthi Chandrasekar, Hossein Salimnia, Lance K. Heilbrun, Daryn Smith and George J. Alangaden. Recent epidemiology of <i>Clostridium difficile</i> infection during hematopoietic stem cell transplantation. <i>Clin</i>	Omhandler ikke MS pasienter

Transplant. Volume 25, Issue 1, January/February 2011, Pages: E82–E87, Article first published online : 25 OCT 2010, DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01331.x
--

Vedlegg 3: Metodisk kvalitet

Risk of Bias:

Studie 1, RCT Mancardi 2015		
	Judgement	Description
Random sequence generation (selection bias)	Unclear	Randomization procedure not reported
Allocation concealment (selection bias)	Unclear	Not reported
Blinding of outcome assessment (detection bias) – all outcomes	Unclear	Not reported
Blinding of patients	Unclear	Not reported
Incomplete outcome data (attrition bias) – all outcomes	Low risk	technical problems in MRI scans – three plus one drop out
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	
Other bias	Low risk	
Overall	High risk	Low quality

Registerstudien, Studie 2 og pasientserier (Studie 3-9) med før- og ettermålinger uten kontrollgruppe

Studie 2	Registerstudien EBMT Saccardi 2006 og Farge2010	Ja	Uklart	nei
1	Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?			x
Kommentar				
2	Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?		x	
Kommentar	Utvalget fra mange ulike sentre			
3	Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?		x	
Kommentar				
4	Er svarprosenten høy nok?	x		
Kommentar				
5	Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?			x
Kommentar				

6	Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunkter?	x		
Kommentar				
7	Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?		x	
Kommentar	Ikke beskrevet			
8	Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorerers fordeling beskrevet?			
Kommentar	Ingen sammenlikning			
9	Var registreringen av data prospektiv?			x
Kommentar				

Studie 3	Burt 2015	Ja	Uklart	nei
1	Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?			x
Kommentar				
2	Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?			x
Kommentar	Trekker ikke for dette da utvalget skal være selektert mhp bakgrunnsvariabler			
3	Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?	x		
Kommentar				
4	Er svarprosenten høy nok?	x		
Kommentar				
5	Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?	x		
Kommentar	EDSS mellom 2 og 5,5, målt minst tre måneder etter siste angrep. Men alle med RRMS..... Alle fylte inklusjonskriteriene			
6	Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunkter?	x		
Kommentar	Oppfølging hver 6 måned pluss årlig. Baselinevurderingene var ikke tatt på samme tidspunkt – men skulle tas minst tre måneder etter et angrep			
7	Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?		x	
Kommentar	Tertiært utfallsmål: Målinger av MR ble gjort av samme nevrolog – men ikke blindet. Funksjonsmål EDSS – semi-objektivt. Ikke rapportert om Assessor var blindet, men vurderingene ble gjort av fire forskjellige nevrologer 55 behandlet on protocol 96 behandlet off-protocol Av 151 pasienter bel 6 ikke inkludert i analysen fordi 1 ikke-repro-duserbare nevrologiske funn, 1 drop out, 4 kom ikke tilbake for fullstendig oppfølging			
8	Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorerers fordeling beskrevet?			
Kommentar	Ingen sammenlikning			

9	Var registreringen av data prospektiv?	x		
Kommentar samlet	Assessor ikke blindet for MR. Det er ikke rapportert om EDSS assessor var blindet, men at ble gjort av fire ulike personer. Studien var designet for å måle sikkerhet og kliniske utfall (EDSS). MR var tertiær/sekundærutfall og var avhengig av forsikringen til pasienten			

Studie 4	Mancardi 2001- Mancardi 2012	Ja	Uklart	nei
1	Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?			x
Kommentar	Multisenterstudie			
2	Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?			x
Kommentar	Trekker ikke for dette			
3	Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?	x		
Kommentar	Inkluderte først bare pasienter med SPMS (n=10). i studien fra 2005, Saccardi – alle typer inkludert. EDSS skår mellom 5 og 6,5 og tilstedeværelse av aktiv inflammasjon			
4	Er svarprosenten høy nok?		x	
Kommentar				
5	Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?			x
Kommentar	Men like i forhold til inklusjonskriterier. Alle typer - SPMS. PPMS og RRMS			
6	Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunkter?	x		
Kommentar				
7	Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?	x		
Kommentar	MR var primærutfallsmål. MR assessor var blindet			
8	Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet?			
Kommentar	Ingen sammenlikning			
9	Var registreringen av data prospektiv?	x		
Kommentar				

Studie 5	Nash 2015	Ja	Uklart	nei
1	Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?		x	
Kommentar				
2	Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?			x
Kommentar	Må være selektert			
3	Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?	x		
Kommentar				
4	Er svarprosenten høy nok?	x		

Kommentar	1 drop out			
5	Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?	x		
Kommentar	Alle med RRMS			
6	Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunkter?	x		
Kommentar	Systematisk oppfølgingstidspunkt			
7	Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?		x	
Kommentar	Ikke rapportert om assessors var blindet EDSS og MR			
8	Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordeling beskrevet?			
Kommentar				
9	Var registreringen av data prospektiv?	x		
Kommentar				

Studie 6	Shevchenko 2012 - 2015	Ja	Uklart	nei
1	Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?			x
Kommentar				
2	Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?		x	
Kommentar				
3	Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?	x		
Kommentar				
4	Er svarprosenten høy nok?	X?		
Kommentar				
5	Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?	x	x	
Kommentar	Gitt tall for RR SP PP samt kategorisert i tre grupper etter EDSS skår i publikasjonen fra 2012 men ikke i den fra 2015			
6	Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunkter?	x		
Kommentar				
7	Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?		x	
Kommentar	Ikke rapportert			
8	Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordeling beskrevet?			
Kommentar	Ikke gjort			
9	Var registreringen av data prospektiv?	x		
Kommentar	Mulig overlapp med studie 8 dvs flere av pasientene er rapportert der også – sjekk årstall			

Studie 7		Burman 2014	Ja	Uklart	nei
1	Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?				x
Kommentar					
2	Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?			x	
Kommentar					
3	Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?	x			
Kommentar					
4	Er svarprosenten høy nok?	x			
Kommentar					
5	Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?	x			
Kommentar	Mange med RRMS, er med som inklusjonskriterie				
6	Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunkter?	x			
Kommentar					
7	Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?			x	
Kommentar	Ikke rapportert om målinger var blindet – assessor blindet?				
8	Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet?				
Kommentar					
9	Var registreringen av data prospektiv?	x			x
Kommentar	Identifiserte pasientene retrospektiv: alle nevrologer i Sverige ble kontaktet for å identifisere pasienter som var behandlet med HSCT. De skulle fylle inn skjema prospektivt med baselinedata og oppfølgingsdata... blanding av retrospektiv og prospektiv				

Studie 8		Gualandi 2007	Ja	Uklart	nei
1	Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?				x
Kommentar					
2	Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?			x	
Kommentar					
3	Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?			x	
Kommentar	Ikke rapportert				
4	Er svarprosenten høy nok?			x	
Kommentar					
5	Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?			x	
Kommentar	RR og SP men mest RR				
6	Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunkter?			x	
Kommentar					

7	Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?		x	
Kommentar	Ikke rapportert om assessors var blindet			
8	Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorerers fordeling beskrevet?			
Kommentar				
9	Var registreringen av data prospektiv?		x	
Kommentar	Gitmo? Mangelfulle beskrivelser. Mulig noen pasienter inngår i Gitmo studien			

Studie 9	Krasulova 2010	Ja	Uklart	nei
1	Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?			x
Kommentar				
2	Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?		x	
Kommentar				
3	Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?		x	
Kommentar	Ikke rapportert			
4	Er svarprosenten høy nok?	x		
Kommentar				
5	Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?	x		
Kommentar	RR og SP, men data oppgitt for hver gruppe			
6	Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunkter?		x	
Kommentar				
7	Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?		x	
Kommentar	Ikke rapportert om assessors var blindet Systematiske målinger hver 6 måned			
8	Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorerers fordeling beskrevet?			
Kommentar				
9	Var registreringen av data prospektiv?	x		
Kommentar				

Studie 10	Berard 2014	Ja	Uklart	nei
1	Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?		x	
Kommentar				
2	Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?		x	
Kommentar				
3	Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?	x		
Kommentar				
4	Er svarprosenten høy nok?	x		

Kommentar				
5	Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?			x
Kommentar	RR og SP, og EDSS fra 1,5 til 6,5			
6	Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunkter?	x		
Kommentar				
7	Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?		x	
Kommentar	Ikke rapportert om assessors var blindet før måletidspunkt			
8	Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet?		x	
Kommentar				
9	Var registreringen av data prospektiv?	x		
Kommentar				

Vedlegg 4: Resultater; effekt og sikkerhet for attackpreget MS (RRMS)

Beskrivelse av studiene:

Tabell 1: Inklusjonskriterier, alder, varighet av MS, baselineskår på EDSS og utfall i RCTen (Studie 1), registerstudien (Studie 2) og de mindre pasientseriene (Studie 3-9)

Studie	Inklusjonskriterier HSCT	Alder (år) Median range	Varighet MS Median (range)	Baseline EDSS Range eller median (range)	Utfall
RCT					
Studie 1 Italia ASTIMS	Ingen effekt av annen behandling Økende disability mellom attack Poser kriterier Raske forverring siste år ≥ 1 EDSS poeng Minst en Gd+ lesjon EDSS 3,5 - 6,5	HSCT: 36 (22-46) MTX: 35 (19-43)	HSCT: 10,5 (5-20) MTX: 9,8 (2-23)	HSCT: 6,5 (5,5-6,5) MTX: 6 (5,5-6,5)	MR, nye T2 lesjoner
Registerstudien					
Studie 2 EBMT 2006	Ulike kriterier - registerstudie	2006: 34 (15-58)	2006: 6,7 (0,2-28,5)	6,5 (3,5-)	EDSS Død bivirkninger Progresjonsfri overlevelse
Studie 2 EBMT 2010		2010: median 35 (14-65)	2010: median 77 mnd (0,5-351)		Transplantasjonsrelatert dødelighet (100 dager)

					Totaloverlevelse og progresjonsfri over- levelse
Pasientseriene					
Studie 3 USA	Ingen effekt av annen behandling RRMS, off protocol SPMS McDonald kriterier Minst 2 attack eller 1 at- takk og minst en Gd+ lesjon siste år EDSS 2- 6 18-55 år	2015: 37 (18-60)	61 mnd (9-264)	2-6	EDSS NRS – funksjon HRQoL SF36 Død og bivirkninger
Studie 4 Italia GITMO	Ingen effekt av annen behandling Poser kriterier Raske forverring siste år med minst 1 EDSS poeng Minst en Gd+ lesjon (2001) EDSS 5,0 - 6,5 Rescue therapy (2012)	2005: 36 (26-52) 2012: mean range RR: 33 (16- 52) SP: 37,9(26-53) Tot: 35,7 (16-53)	2005: 12 (4-19) 2012: RR: 8,3 (1-18) SP: 13,5 (4-28) Tot: 11,2 (1-28)	5,0-6,5	EDSS MRI Gd lesjoner Død og bivirkninger
Studie 5 USA HALT	Ingen effekt av annen behandling McDonald kriterier Minst 2 attack siste 18 mnd og økt EDSS skår EDSS 3,0 - 5,5 18-60 år MS<15 år	38 (IQR 32- 42)	<15 år	3,5-5,5	«Eventfree survi- val» – uten dødsfall og sykdomsaktivitet (EDSS, attack eller nye lesjoner på MR) EDSS+MSFC MR lesjoner/ volum MSIS-29 Død bivirkninger
Studie 6 Russland	Majoriteten hadde ingen effekt av annen be- handling McDonald kriterier EDSS 1,5 – 8,0 18-55 år	Mean (range) RR: 32,7 (18-51) SP: 35,9 (18-54) PP: 36,7 (20-53) PR:36,6 (31-47) Tot: 34,6(18-54)	RR: 4 (0,5-10) SP: 9,5 (2,5-24) PP: 7 (0,5-13) PR: 10(5-10) Tot: ikke angitt	RR:1,5 (1,5- 4,5) SP: 5 (2-8,5) PP: 4,5 (3-8) PR: 6,0 (6-7) Tot: 3,5 (1,5- 8)	EDSS MRI Gd lesjoner QoL-SF 36 Død og bivirkninger
Studie 7 Sverige	Ingen effekt av annen behandling RRMS Høy attackfrekvens Kort varighet av aggre- siv sykdom med potensiale for bedring Rescue therapy – unn- tak noen med SPMS	Mean 31(9-52) 19- 52?	Mean 75mnd (4-300) RR: 66mnd (4- 192)	RR: 5,5 (1,5- 8,5) Pr: 6,5 (6-8)	Attack EDSS MRI Død og bivirkninger

Studie 8 Italia	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Attakkfrihet Død MRI
Studie 9 Tsjekkia	Poser kriterier	RR: 27 (19-37) SP: 35 (20-44) Tot: 33 (19-44)	RR 4 (2-9) SP 9 (5-19) Tot 7 (2-19)	RR 6 (2,5-7,5) SP 4,5 (2,5-7) Tot 6,0 (2,5-7,5)	Progresjonsfri overlevelse
Studie 10	Ingen effekt av annen behandling Høy attakkefrekvens	32,5 (SD 5,82) range 23-44	Ikke rapportert	Gjennsnitt: 4,87 (1,5-6,5)	Tretthet Cognitive fatigue

Klinisk effekt og sikkerhet

Sykdomsprogresjon vurdert med EDSS

Grenseverdier for sykdomsprogresjon på EDSS:

Tabell 2: Sykdomsprogresjon definert som økning på minst 1 eller minst 0,5 poeng på EDSS i de ulike studiene. I flere av studiene var økning avhengig av baseline-verdien i EDSS

Minst 1 poeng økning i EDSS skår for alle	Baseline EDSS skår: EDSS ≤ 5,5: minst 1 poeng økning EDSS > 5,5: minst 0,5 poeng økning	Baseline EDSS skår: EDSS < 5: minst 1 poeng økning EDSS ≥ 5,5: minst 0,5 poeng økning	Baseline EDSS skår: EDSS < 4 minst 1 poeng økning EDSS ≥ 4: minst 0,5 poeng økning	Minst 0,5 poeng økning i EDSS skår for alle
Studie 3	Studie 1 RCT	Studie 9 (for progresjonsfri overlevelse)	Studie 5	Studie 6
	Studie 4			Studie 7
				Studie 8

Sykdomsprogresjon vurdert med EDSS:

Tabell 3: Sykdomsprogresjon målt som endring i EDSS skår fra baseline til oppfølgings-tidspunkt i én RCT, Studie 1 (tabell A) og i registerstudien, Studie 2 (tabell B). **For pasientseriene (tabell C) har vi satt resultatene etter antall års oppfølging.** En økning i EDSS skår indikerer forverring og en reduksjon i EDSS skår indikerer bedring. Vanligste grenseverdi for bedring eller forverring var **1 EDSS poeng**. Enkelte studier satte 0,5 poeng som grenseverdi. Studie 9 rapporterte ikke dette utfallsmålet

Tabell A:

Studie	Sykdomsprogresjon: Grenseverdi EDSS	Intervensjon MS HSCT n=9, RR 2	Kontroll MS mitoxantrone n=12, RR 5	Beskrivelse tidspunkt 4 år
Studie 1 Italia ASTIMS	Ved baseline EDSS 3,5-5,5: ≥ 1 EDSS > 5,5: ≥ 0,5	57% med sykdomsprogresjon	48% med sykdomsprogresjon	p=0,5 log rank test. Ingen forskjell i EDSS endringer

Tabell B:

Studie n=totalt, RRMS Baseline EDSS: median (range)	Endring på EDSS <i>Bedre</i> EDSS reduseres med 0,5 eller 1 poeng n (%)	Endring på EDSS <i>Stabil</i> EDSS endring un- der: 0 eller 1 n (%)	Endring på EDSS <i>Verre</i> EDSS øker med: 0,5 eller 1 n (%)	Oppfølging -Tid -Median (range) mnd
Studie 2 EBMT 2006 n=183, RR 22	63 % bedre eller stabile		37 % verre	41,7 mnd (?)

Tabell C:

Studie n=totalt, RRMS Baseline EDSS: median (range)	Endring på EDSS <i>Bedre</i> EDSS reduseres med: 0,5 eller 1 poeng n (%)	Endring på EDSS <i>Stabil</i> EDSS endring: 0 el- ler under 1 n (%)	Endring på EDSS <i>Verre</i> EDSS øker med: 0,5 eller 1 n (%)	Definert grenseverdi
0-1 år				
Studie 3 USA n=145, RR 118 4,0 (IQR 3,0-5,5)	57/112 (51%) (41-61)	44/112 (39%) (30-49)	19/112 (9,8%) (5-20)	EDSS ≥ 1
Studie 4 Italia GITMO n=74, RR 33 6,5 (3,5-9)	≥0,5: totalt: 28/61 (46%): Inntil 1: RR: 6/26 (23%) Inntil 1: SP: 13/35 (37%) Over 1: RR: 8/26 (31%) Over 1: SP: 1/35 (3%) RR (bedre) vs SP: p=0,009	0: RR: 12/26 (46%) 0: SP: 21/35 (60%)		EDSS ≤ 5,5: minst 1 poeng økning EDSS > 5,5: minst 0,5 poeng økning
Studie 6 Russland n=99, RR 43 3,5 (1,5-8,5)	6 mnd: Alle bedre/ stabile - unntatt n=1: fra 6 til 6,5.			EDSS ≥0,5
Studie 7 Sverige n=41, RR 34 6 (1-8,5) RR 5,5 (1,5-8,5) SP 6,5 (6-8)	≤ 0,5 bedre, ≥ 0,5 verre: Median (range): RR 3,25 (0-7), Pr 6,5 (6-8) Alle: Størst bedring 1 år.			EDSS ≥0,5
Inntil 2 år				
Studie 3 USA n=145, RR 118 4,0 (IQR 3,0-5,5)	41/82 (50%) (39-61)	32/82 (39%) (28-50)	9/82 (11%) (5-21)	EDSS ≥1
Studie 7 Sverige n=41, RR 34 6 (1-8,5) RR 5,5 (1,5-8,5) SP 6,5 (6-8)	Median (range): RR: 3(0-7), Pr: 6,5(6-7,5) Alle: Fra 6(1-8,5) til 4(0-8) Endring: -0,75 (-7 til 1,5). Kun RR: -1,5 (-7 til 1,5) Størst bedring 1 år.		n=8 n=4 attakk 6,11,14,31 mnd og en av disse et nytt etter 5 år	EDSS ≥0,5
Inntil 3 år				
Studie 3 USA n=145, RR 118 4,0 (IQR 3,0-5,5)	32/64 (50%) (37-63)	25/64 (39%) (27-52)	7/64 (11%) (2-22)	EDSS ≥1

Studie 5 USA HALT n=25, RR 25 4,5 (IQR 4,0-5,0)	3 års median (IQR): -0,50 (-1,5- 0,0) p=0,007 Bedring 1år p=0,003 2år p=0,004		≥0,5 el attack: 5/24 (21%) 3,5 og 4 år: +2/24 (MR)	EDSS < 4 minst 1 poengs økning EDSS ≥ 4: minst 0,5 poengs økning
Studie 6 Russland n=99, RR 43 3,5 (1,5-8,5)	Ingen sykdomsprogresjon hos n=64 (65 %) etter 3 år dvs			EDSS ≥0,5
Inntil 4 år				
Studie 3 USA n=145, RR 118 4,0 (IQR 3,0-5,5)	23/36 (64%) (46-79)	10/36 (28%) (14-45)	3/36 (8,3%) (4-34)	EDSS ≥1
Inntil 5 år				
Studie 3 USA n=145, RR 118 4,0 (IQR 3,0-5,5)	14/27 (52%) (32-71)	9/27 (33%) (17-54)	4/27 (14,8%) (5-20)	EDSS ≥1
Studie 4 Italia GITMO n=74, RR 33 6,5 (3,5-9)	66% bedre eller stabile			EDSS ≤ 5,5: minst 1 poeng økning EDSS > 5,5: minst 0,5 poeng økning
Studie 8 Italia n=15, RR 9	10/15 (67 %) (9 RR, 1 SP) 80% bedre eller stabile	2/15 (2 SP)	3/15 verre (3 SP)	EDSS ≥0,5
Inntil 6 år				
Inntil 7 år				
Studie 4 Italia GITMO n=74, RR 33 6,5 (3,5-9)	5/18 (27%) MS Bedre+stabile: 8/18 (44%)	3/18 (17%)	Totalt: 10/18 (56%) RR: 2/4 (50%) SP: 8/14 (57%) Tilbakefall etter median 3,5år (range 1-6)	EDSS ≤ 5,5: minst 1 poeng økning EDSS > 5,5: minst 0,5 poeng økning

Attakk-, progresjons- og sykdomsfri overlevelse

Attakkrate ble bare målt i RCTen, og studien presenteres derfor i en egen tabell. Registerstudien presenteres også i en egen tabell for overlevelsesratene blir oppgitt for ulike tidspunkt.

Tabell 4a: Attakkrate i RCTen

Studie 1 Italia RCT ASTIMS	Intervensjon HSCT n=9, RR 2,	Kontroll mitoxantrone n=12, RR 5	Sammenligning – 4 år
Årlig attakkrate	0,19	0,60	Rate ratio 0,36 (95% KI 0,15-0,88), p=0,029 Årlige attakkrate signifikant redusert sammenliknet med kontroll

Tabell 4b: Progresjonsfri overlevelse i registerstudien, Studie 2

	Utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse	Resultat: % (95% KI)	Oppfølging
Studie 2 EBMT 2010, MS=345	Progresjonsfri overlevelse	55% (49-61)	3 år
Studie 2 EBMT 2010, MS=345	Progresjonsfri overlevelse	45% (38-52%)	5 år

Tabell 4c: Attakkfri-, progresjonsfri-, sykdomsfri overlevelse samt hendelsesfrihet vurdert på MR

	Utfallsmål presentert i følgende rekkefølge dersom dette er oppgitt: Attakkfri overlevelse Progresjonsfri overlevelse MRI hendelsesfri Sykdomsfri overlevelse	Resultat: % (95% KI)	Oppfølging
Studie 5 USA HALT n=25, RR 25	Attakkfri overlevelse Progresjonsfri overlevelse EDSS MRI hendelsesfri Sykdomsfri overlevelse	86,3 % (90% KI 68,1-94,5) 90,9 % (90% KI 73,7-97,1) 100 % (90% KI 100%-100%) 78,4% (90% KI 60,1%-89,0%)	3 år
Studie 9, Tsjekkia n=26, RR=10	Progresjonsfri overlevelse	70,8% : alle 84,4%: RR 60%: SP, p<0,001 RR vs SP	3 år, RR: 19 mnd (11-132) SP: 96 mnd(30-130)
Studie 3 USA n=145, RR 118	Attakkfri overlevelse Progresjonsfri overlevelse Sykdomsfri overlevelse	80% (69-88) 87% (78-93) 68% (56-77)	4 år
Studie 4 Italia GITMO n=74, RR 33	Uten attakk Progresjonsfri overlevelse	85% (av n=61, 26 RR 35 SP 66% (SE=7%)	5 år
Studie 7 Sverige n=41, RR 34	Attakkfri overlevelse Progresjonsfri overlevelse MRI hendelsesfrihet Sykdomsfri overlevelse	57% 77% 85% 68%	5 år
Studie 8 Italia n=16, RR 10	Ikke rapportert		
Studie 9 Tsjekkia n=26, RR=10	Progresjonsfri overlevelse	29,2% : alle	6 år

MR

I Studie 3 sank antall Gd+ lesjoner ved alle målinger ($p < 0,01$) i løpet av fem års perioden etter HSCT. Før HSCT var gjennomsnittlig antall 3,22. Tre måneder etter var antallet 2,57 og seks måneder etter: 0,01. Etter ett og to år var antallet 0,13 og 0,07. Antall pasienter undersøkt er usikkert. Totalt T2 volum ble redusert med 33 % fra 8,57 cm³ (2,78-22,08) til 5,74 cm³ (1,88-14,45), $p < 0,001$, fra baseline til gjennomsnittlig 27 måneder etter HSCT, n=128.

Studie 4 rapporterte at 45 personer (av 74) hadde MR vurderinger målt ved baseline (43). Ingen Gd+ lesjoner ble observert på MR fra seks til 12 måneder etter HSCT. Etter to år ble to Gd+ lesjoner observert i et utvalg på 24 av de opprinnelige 45 pasientene pasienter.

Studie 5 rapporterte at antall Gd+ lesjoner ble redusert rett etter behandlingen. Reduksjonen var størst de første seks månedene etter HSCT for deretter gradvis å stabiliseres i løpet av en tre års periode. Hos to av 24 pasienter oppsto nye lesjoner etter 3,5 og fire år. T1 og T2 lesjonsvolumet ble signifikant redusert etter HSCT målt etter ett, to og tre år sammenliknet med baseline volumet (T1 volum $p < 0,02$ og T2 volum: $p \leq 0,001$)

I Studie 7 hadde 16 personer ingen Gd+ lesjoner ved baseline. Etter HSCT hadde fem personer MRI aktivitet med nye Gd+ og T2 lesjoner. Fire av disse fem opplevde også kliniske angrep (se EDSS tabell 7). Totalt oppstod fem nye Gd+ lesjoner og åtte nye T2 lesjoner.

Studie 8 rapporterte Gd+ aktivitet ved baseline, men at all Gd+ aktivitet forsvant etter HSCT.

Tabell 5a:

Studie 1 Italia ASTIMS	Intervensjon HSCT n=9, RR 2,	Kontroll mitoxantrone n=12, RR 5	Sammenligning – 4 år Rate ratio (95 % KI)
Nye T2 lesjoner etter 4 år median (range) gjennomsnitt	2,5 (0-8) 2,75	8 (2-34) 12,75	0,21, (0,10 - 0,48) $p=0,00016$ HSCT reduserte 79% av antall T2 lesjoner sammenliknet med mitotraxone
1 år antall nye T2 lesjoner	50 % fikk ingen nye	alle minst 1	
2 år antall nye T2 lesjoner	3 (30%) fikk nye	?	
3 år	1 ingen lesjon	?	$p=0,019$ log rank test
Gd+ lesjoner etter 4 år	0 %	56 %	$p=0,029$ Fisher exact test

Tabell 5b:

Studie n=totalt, RRMS	T1 og T2 lesjoner	Volum
Studie 3 USA n=145, RR 118	Antall Gd+ lesjoner sank signifikant, $p < 0,001$ ved alle målinger etter transplantasjonen Antall (gjennomsnitt): Før: 3,22, Etter 3 mnd: 2,57, 6 mnd: 0,01 1år antall (gjennomsnitt): 0,13 2år antall (gjennomsnitt): 0,07 3 år antall (gjennomsnitt): 0,24 Antall undersøkte synker for hvert år	Total T2 volum ↓ Redusert med 33% fra median 8,57 cm ³ (IQR 2,78-22,08) til median 5,74 cm ³ (1,88-14,45) etter gjennomsnittlig 27 mnd, $p < 0,001$, n=128
Studie 4 Italia GITMO N=74, RR 33	1år (n totalt=45): ingen Gd+ lesjoner 2 år (n totalt= 24): kun 2 Gd+ lesjoner (scan positive for Gd-enhancing lesions)	Inglese: 2004 tap av hjernevev bare målt hos 10 med SPMS

Studie 5 USA HALT N=25, RR 25	Reduksjon av Gd+ lesjoner rett etter transplanta- sjon Volum reduseres de første 6 mnd så stabilisering til år 3. n=2 fikk nye lesjoner etter 3,5 og 4 år.	Fra baseline: T1 lesjon volum↓ 1 år: p=0,019, 2 år: p=0,018, 3 år: p=0,006 T2 volum↓ 6 mnd p=0,025, 1 år p=0,001, 2 år p<0,001, 3 år p<0,001
Studie 7 Sverige N=41, RR 34 i ana- lysen	Baseline: n=16 ingen Gd + lesjoner n=25 minst 1 <ul style="list-style-type: none"> • n=13 > 10 • n=6 mer enn 30 Etter behandling: n=5 MRI aktivitet med nye T2 og Gd+ lesjoner og 4/5 også klinisk attack (relapse)- se EDSS tabell Totalt: n=5 nye Gd+ lesjoner og n=8 nye T2 lesjoner	
Studie 8 Italia N=15, RR 10	Før: Gd + aktivitet. Ettert: all Gd + aktivitet forsvant	

Helserelevanter livskvalitet

Tabell 6: Helserelevanter livskvalitet målt på ulike spørreskjema før og etter HSCT i tre pa-
sientserier uten kontrollgruppe.

Tids- rom		SF 36, Fysisk helse Median (IQR) <i>Mean (SD/95% KI)</i>	SF 36, Mental helse Median (IQR) <i>Mean (SD/95% KI)</i>	SF36, Total helse? Median (IQR) <i>Mean (SD/95% KI)</i>
Før HSCT År 0	Studie 3 n=145, RR 118	40 (25-50) 40 (17 / 37-43)	49 (33-66) 49 (21 / 45-53)	45 (32-60) 46 (19 / 43-49)
1 år	n total=111	58 (39-76) 59 (25 / 54-64)	68 (53-84) 66 (24 / 61-71)	68 (50-80) 64 (24 / 59-69)
2 år	n total=72	64 (42-79) 59 (27 / 53-66), p=0,001	70 (57-82) 66 (25 / 61-68), p=0,001	70 (52-82) 64 (26 / 58-70), p=0,001
4 år	n total=25	75 (47-85) 67 (23 / 58-76), p=0,001	76 (60-85) 72 (18 / 65-79), p=0,002	79 (53-89) 71 (19 / 63-79), p=0,002
3 år	Studie 5 n=24			MSIS-29 endring, bedre: -15,0 (-40,0 til 0,60), p=0,02
1 år	Studie 6 n=49 av 99 RR 24 Pr 25 Shevchenko 2015			Bedre helse: RR: 8/8 items p<0,05 SPP: 6/8 items, p<0,05
MSIS-29: 29 item Multiple sclerosis impact scale MSQOL – MS spesifikk livskvalitetsskjema RAND SF-36				

Vedlegg 5: Resultater for effekt og sikkerhet i 13 pasientserier som hovedsakelig hadde inkludert pasienter med SPMS og PPMS

Beskrivelse av 13 pasientserier som hovedsakelig hadde inkludert pasienter med progressiv MS

Tabell 1: Karakteristika i 13 inkluderte pasientserier som hovedsakelig hadde inkludert pasienter med SPMS og PPMS (40 publikasjoner)

	P Inklusjon	P Oppføl- ging	Kondisjonering	Utfall	År Median (range) mnd
Studie 11 USA (86, 87)	2003 N=26 RR 1 SP 17 PP 8		Total body irradiation Høy intensitet	EDSS MR Død og bivirk- ninger	4 år 48 (3-72) mnd
Studie 12 Spania (88, 89)	2003 N=15 RR 6 SP 9		Cyclophosphamide	EDSS MR Død bivirkninger	Median 3 år 36 (19-55) mnd
Studie 13 Hellas (14, 90, 91)	1997 N=15 SP 7 PP 8	2011 N=35 RR 1 SP19+4 PP 11		EDSS MR Død bivirkninger	11 (2-15) år
Studie 14 Russland (92-95)	2008a N=50 RR 11 SP 27 PP 12 2008b: 109 (79)? RR 19 SP 39 PP 21	2011: RR 34 SP 41 PP 26 2012: N=132 RR 43 SP 57 PP 32	Intensitet BEAM Start 1999- 2006, 5 russiske sentre	EDSS MR HRQoL Psykologiske angst depresjon Tretthet (fatigue) Død bivirkninger	Mean 19 (6- 90) mnd
Studie 15 Kina (96)	2011 (OSMS og CMS SP 22)	SP 15 (av 36)	Modified BEAM Inkluderte OSMS 22 (eksklude- res) og CMS tilsvarende euro- peisk MS n=15	Attakkfri overle- velse (tabell 2 og figur 2)	49 (10-91) mnd
Studie 16 Tsjekkoslovakia (97, 98)	2000 SP 11	2001 SP 10	Høydose BEAM?	EDSS MRI Gd lesjoner Død og bivirk- ninger	8,5 (1-16) mnd
Studie 17 USA (21)	2003 N=21 RR 1 SP 14 PR 6		Total body irradiation Høy intensitet	Attakk EDSS MR Død og bivirk- ninger	EDSS>6: mean 2,6 år (6mnd-5år) EDSS ≤6: 1år (1-2)år
Studie 18 Kina (99, 100)	2006 N=21 Progressiv MS	2012 N=25 RR 3 SP 19 PP 1	Total body irradiation CY/TBI n=1, høyintensitet Beam rabbit ATG, n=24, middels intensitet	Attakk EDSS MR	Mean 59,6 (4,5-111) mnd

		PR 2			
Studie 19 Russland (101)	2011 N=23 RR 6 SP12 PP 5		Progressiv MS: fludarabin- melphalan Stabil MS: BEAM	Attakk EDSS MR Død og bivirk- ninger	2 mnd-8 år
Studie 20 Brasil (102)	2010 N=34 RR 7 SP 22 PP5		Ikke beskrevet – utført ved Bone Marrow Transplant Unit – HCFMRP-USP	HRQoL- SF 36 MOS-SF EDSS	1 år
Studie 21 Brasil (103)	2006 N=41 RR 4 SP 33 PP 4		BEAM/ horse ATG (n=21) og CY/rabbit ATG (n=20) 3 døde i begynnelsen av studien. Skiftet derfor til CY og rabbit ATG. Er analysert for to grupper.	EDSS MRI QoL (100 dager)	3 vs 2 år
Studie 22 Italia (104, 105)	2005 N=14 SP 14	2007 N=14	Total body irradiation Høy-intensitets kondisjonering	Attakk EDSS MR MR Død og bivirk- ninger	3 år
Studie 23 Kina (106)	2006 N=15 SP 15 (SP 12 PP 2)		Modified BEAM	Attakk EDSS MR Død og bivirk- ninger	Median 35 mnd (9-49)
RR: attakkpreget MS (relapsing remitting) – RRMS SP: sekundær progressiv MS – SPMS PP: primær progressiv MS – PPMS PR: progressiv attakkpreget (progressiv relapsing) MS – PRMS RP: relapsing progressive (mulig attakkpreget progressiv) Ukj: ukjent MSFC: MS Functional Composite MSIS-29: Multiple Sclerosis Impact Scale					

Dødelighet

Tabell 2: Dødelighet etter HSCT i 14 pasientserier der hovedvekten av pasientene hadde progressiv MSpersoner med MS.

Studie, land n, RR	P	Døde n (%)	Beskrivelse tidspunkt	Oppfølging -Tid -Median (range) mnd
Studie 11 USA	N=26 RR 1 SP 17 PP 8	4	n=1 +53 dager - eneste behandlingsrelatert død- Epstein Barr virus n=1 +940 dager – progresjon av MS n=1 +724 dager – progresjon av MS n=1 +2645 dager- progresjon av MS	4 år 48 (3-72) mnd
Studie 12 Spania	N=15 RR 6 SP 9	0		Median 3 år 36 (19-55) mnd
Studie 13 Hellas	N=35 RR 1 SP19+4 PP 11	5	n=2 transplantasjonsrelatert: (+65 dager) infeksjon- asper- gillos og (+2,5 år) pulmonary hemorrhage n=1 (12 år) prostatakraft, n=2 (10 og 14 år) MS relaterte komplikasjoner (progresjon av MS)	11 (2-15) år

Studie 14 Russland	N=132 RR 43 SP 57 PP 32	0		Mean 21 mnd (range 6-120), n=87 >9 mnd:
Studie 15 Kina	SP 15	0		49 (10-91)
Studie 16 Tsjekkia	SP 11 SP 10?	0		9 (1-18) mnd
Studie 17 USA	Tot 21 N=21 RR 1 SP 14 PR 6	2	n=2 (pre EDSS 7 og 8) komplikasjoner progressiv sykdom, progresjon av MS etter 13 og 18 mnd Konklusjon: HSCT ikke effektiv for pasienter med progressiv sykdom og høy baseline EDSS	EDSS ≤6: Gj.sn. 1år (1-2) år EDSS > 6: gj.sn. 2,6 år (0,5-5)
Studie 18 Kina	N=25 RR 3 SP 19 PP 3	2	n=1 pneumoni (+4,5 mnd) og n=1 varicella-zoster virus hepatitis (+15mnd) Angir 7 døde i tabell 2 i Chen 2011	Mean 59,6 (4,5-111) mnd
Studie 19 Russland	N=23 RR 6 SP12 PP 5	1	sepsis	2 mnd-8 år
Studie 20 Brasil	N=34 RR 7 SP 22 PP5	-	Ikke rapportert	1 år
Studie 21 Brasil	N=41 RR 4 SP 33 PP 4	3/21	n=3/21 (14,3%) døde i Gruppe 1 BEAM horse ATG som resultat av kondisjoneringsregime. Endret så prosedyre til CY rabbit ATG, Gruppe 2: 0/20 døde	3 vs 2 år
Studie 22 Italia	SP 14	1	n=1 etter 5 år pga respiratorisk infeksjon relatert til progresjon av MS	
Studie 23 Kina	N=15 SP 15	0		

Bivirkninger

Tabell 3:

	P	Beskrivelse tidspunkt
Studie 11 USA	N=26 RR 1 SP 17 PP 8	N=15: N=8 urinveisinfeksjon N=4 bakteriemi- forekomst av bakterier i blodet N=1 infeksjon ved utgangen av venekateteret: 1 N=1 influensa : 1 N=1 rotavirus: 1 N=13: N=13/18 Engraftment syndrom
Studie 12 Spania	N=15 RR 6 SP 9	n=2 forbigående sensoriske symptomer n=3 engraftment syndrom n=2 attakker: redusert fra 48 før til 7 etter
Studie 13 Hellas	N=35 RR 1 SP19+4	Fassass 1997: 14/15 allergiske reaksjoner 13/15 infeksjose episoder

	PP 11	N=6 forbigående uønskede nevrologiske hendelser 11 dager N=3 trengte kort reinnleggelse mellom dag 20 og dag 80
Studie 14 Russland	N=132 RR 43 SP 57 PP 32	Vanlig uønsket effekt etter immunoablasjon (2008b og til dels 2008a): Shevchenko 2008a mars, n=50 51,6% neutropen feber 48,1% hepatisk toksisitet grad I og II 22,2% forbigående nevrologisk dysfunksjon 18,5% enteropati N=1 dokumentert sepsis Shevchenko 2008b, n=109 100% trombocytopeni 100% neutropenia 100% fatigue 80% anemi 80% alopecia 51,6% neutropen feber 48,1% hepatisk toksisitet grad I og II 22,2% forbigående nevrologisk dysfunksjon 18,5% enteropati N=1 dokumentert sepsis Novik submitted des 2009 publisert 2012, n=132: akkurat det samme som i Shevchenko 2008b Men n er forskjellig 100% trombocytopenia 100% neutropenia 100% fatigue 80% anemi 80% alopecia 51,6% neutropen feber 48,1% hepatic toxicity grade I og II 22,2% forbigående nevrologisk dysfunksjon 18,5% enteropati N=1 person med dokumentert sepsis
Studie 15 Kina	SP 15	Ikke rapportert for konvensjonell MS gruppe spesifikt
Studie 16 Tsjekkia	SP 11 SP 10?	Alle – neutropen feber n=3 en agens (toksisk?) isolert fra blodkultur: n=2 grampositiv bakterier og n=1 grampositiv og -negativ
Studie 17 USA	N=21 RR 1 SP 14 PR 6	N=5, forbigående posttransplantasjons syndrom, utslett, feber og fatigue Sene opportunistiske infeksjoner: N=2 dermatomal zoster N=1 disseminated zoster –innl sykehus- etter 20 mnd
Studie 18 Kina	N=25 RR 3 SP 19 PP 3	Tall tatt fra tekst. Mulig feil i tabell. Angir også 7 døde N=12 neutropen feber uten infeksjon N=13 bakteriell infeksjon N=6 forbigående elevasjon av enzymer N=1 forbigående elevasjon av kreatinin
Studie 19 Russland	N=23 RR 6 SP12 PP 5	84% infeksjonskomplikasjoner 54% blødnings komplikasjoner 44% serum sickness 30% nevrologiske komplikasjoner
Studie 20 Brasil	N=34 RR 7 SP 22 PP5	Ikke rapportert
Studie 21	N=41	Komplikasjoner under HSCT:

Brasil	RR 4 SP 33 PP 4	71% i BEAM Gr1 versus 40% CY ATG, p=0,004 <u>Under behandling: Alle: n(%) – BEAM Gr1:n(%) – CY Gr2. n(%)</u> Febril neutopeni: 18(46,2) 12(57,1) 6(33,3), p=0,137 Pneumoni: 8(20,0) 6(28,6) 2(10,5), p=0,241 Allergi thymoglobulin/ lymfoglobulin: 5(12,5) 5(23,8) 0, p=0,049 Alle kompl: 23(56) 15(71,4) 8(40), p=0,04 <u>Etter behandling n(%) : Alle– BEAM Gr1– CY Gr2</u> Urinveisinfeksjon: 7(18,4) 4(21,1) 3(19,8), p=0,95 Dyp venetrombose, lungemboli: 3(8,0) 2(10,5) 1(5,3), p=0,99 Depresjon: 3(7,5) 3(19) 0 p=0,23 Alle kompl: 19(48) 12(63) 7(35) p=0,08
Studie 22 Italia	SP 14	Mucosis n=10 Utslett n=6 Alopecia n=alle Generell fatigue n=alle Feber under granulocytopenia n=5 Clostridium difficile n=2 Alle opplevde tap av fingerferdighet og muskelsvakhet første uken N=1 svakhet og parestesier – forbigående? N=2 forvirringstilstand – forbigående N=2 økte parestesier underekstremitetene – vedvarende –på EDSS↓ N=10 muskelspasmer i 6 mnd, susessfullt behandlet med baklofen N=2 nedsatt syn etter 1 mnd, n=2 nedsatt syn 6 og 18 mnd etter. 1/4 MS relatert Sene infeksjoner n=1 herpes zoster
Studie 23 Kina	N=15 SP 15	8/15 diarre N=4 bakteriell infeksjon (urinveis, bakteremia, insertion site of cateter, perianal softtissue infect) N=3 febrile episoder, mulig bakteriell infeksjon Oral mucositt og forbigående økning av leverenzymmer hos noen

Sykdomsprogresjon og bedring vurdert med EDSS

Tabell 4: Endring i EDSS skår fra baseline til oppfølging i 13 pasientserier der hovedvekten av pasientene hadde progressiv MS. En økning i EDSS skår indikerer forverring og en reduksjon i EDSS skår indikerer bedring. Vanligste grenseverdi for bedring eller forverring var **1 EDSS poeng**. Enkelte studier satte 0,5 poeng som grenseverdi. Grenseverdien oppgis kun når den avviker fra 1, eller når studien oppgir både 1 og 0,5.

Studie n=totalt, RRMS Baseline EDSS: median (range) Grenseverdi for sykdomsprogresjon	Endring på EDSS <i>Bedre</i> EDSS reduseres med: ≥ 1 poeng, alternativt ≥ 0,5 poeng n (%)	Endring på EDSS <i>Stabile</i> EDSS endring 0 eller 0,5: n (%)	Endring på EDSS <i>Verre</i> EDSS øker med: ≥ 1, alternativt ≥ 0,5 n (%)	Oppfølging -Tid -Median (range) mnd
Studie 11 USA n=26, RR 1 7 (5,0-8,0)	Redusert med: ≥0,5: n=4/26 (15%) ≥1: n=0 (0%) (1 pasient – død +53 dager; n=25)	Endring mindre enn: 0,5: n=6/26 (24%), 1: n=15/26 (60%),	Øker med: ≥0,5: n=15/26 (38%) ≥1: n=10/26 (38%) Median tid til EDSS «failure»: 3 (0,5-5,0) år: n=11	4 år 48 (3-72) mnd

Studie 12 Spania n=15, RR 6 6,0 (4,5-6,5)	n= 4 Median 1 poeng, range 0,5-1,5)	n= 8 n=1 bedring i 12 mnd, så tilbake baseline	n=2 (1 og 1,5 poeng). Tilbakegang relatert til prosedyre hos 1 n=4 attakker; n=2 stabile (2*2 attakker) og 2 bedre (2*1 attakk)	Median 3 år 36 (19-55) mnd
Studie 13 Hellas N=35, RR 1 6 (4,5-8) Sykdomsprogresjon Baseline EDSS: >5: 0,5 ≤5: 1	n=16, (median 1 poeng, range 0,5-5,5). n=2 i 7 og 8 år	7/16 (står 9 i abstrakt)	Tid til progresjon median (95% KI): Aktiv CNS sykdom: 40%: 11 (0-22) år Ikke aktiv CNS sykdom: 10%: 2 (0-6) år	11 (2-15) år
Studie 14 Russland n=132, RR 43 4,5 (1,5-8,5) n=87 i analysen	6 mnd; EDSS redusert hos: N=46 (52,8%) > 0,5 po- eng N=9/46 ≥ 1,5 poeng (SP, RR og PP) 9 mnd: n=40 (50,6%)	6 mnd: Ingen endring: n=41 (47,2%) 9 mnd (n=87) n=34 (43,1%)	Etter 6, 12 og 18 mnd: EDSS øker hos: n=1 PP etter 6 mnd med stabil EDSS. n=2 etter 12 og 18 mnd bedring (RR og SP) n=2 etter 18 mnd (SP og PP)	Mean 21 mnd (range 6-120), n=87 >9 mnd:
Studie 15 Kina n=15 Mean 6,77 (SD 1,05)	Bedring: n=13 (86,6%) Reduseres med 0,5 for baseline EDSS > 5.	n=0 (0%) Attakk uten progresjon: n=2 (13,33%)	Attakk med progresjon: n=0 (0%)	49 (10-91)
Studie 16 Tsjekkia n=11 6,5 (5,5-7,5)	n=1, bedring 1,5 poeng n=3, bedring 0,5 poeng Endring alle: median 6,0 (range 5,5-8,5)	n=5	n=1, med 1 poeng	9 (1-18) mnd
Studie 17 USA n=21, RR 1 a) n=9 EDSS ≤ 6, b) n=12 EDSS>6	a) n=1/9 EDSS bedret med 2,5 EDSS poeng, denne personen hadde RR!	a) n=2/9 EDSS stabil a) n=6/9, EDSS økte m 0,5 (verre) b) n=2/12 EDSS økte med 0,5 (verre) b) n=2/12 stabile	b) n=8/12 EDSS økte ≥1	EDSS ≤6: 1år (1-2) år EDSS > 6: mean 2,6 år (0,5-5år)
Studie 18 Kina n=25, RR 3 8 (3-9,5) n=6 EDSS≤6 n=19 EDSS>6	n=10 (40%) n=10: Pre: 8,1 (6,5-9,5) post 5,0 (1,0-8,5) Reduseres med 0,5 for baseline EDSS > 5.	n=7 (28%)	n=8 (32%), 4 bedring først, så forverring	Mean 59,6 (4,5- 111) mnd
Studie 19 Russland n=23, RR 6 5,7 (1,5-7,5)	n=3 (13%): én fra 6,5 til 1,5 og to fra 5,5 til 4,5	n=10 (43,4%)	n=4 (17,3%)	2 mnd-8 år
Studie 20 Brasil n=34, RR 7 Angir ikke grense- verdi. 3 målinger: inklu- sjon, utskrivning, og 1 år	n=11 (32%)	n=16 (47%) Totalt: 27/34 (79%) bedre eller stabile.	n=2 (6%)	1 år
Studie 21	Alle: n=15 (39,5%)	Alle: n=9 (23,7%)	Alle: n=14 (36,8%)	3 vs 2 år

Brasil n=41, RR 4 Sykdomsprogresjon Baseline EDSS: 3-6: ≥ 1 6-6,5: ≥ 0,5	BEAM: n=7 (38,9%) CY: n=8 (40%)	BEAM: n=3 (16,7%) CY: n=6 (30%) Bedre eller stabile: Alle: n=24 (63,2) BEAM: n=10 (55,6%) CY: n=14 (70,0%) p=0,357	BEAM: n=8 (44,4%) CY: n=6 (30,0%), p=0,596	
Studie 22 Italia n=14 6 (5 til 6,5) Sykdomsprogresjon Baseline EDSS: 5+5,5: ≥ 1 >5,5: ≥0,5	n=2 bedre	n=3 stabile	n=9 (6 mistet evnen til å gå) innen 6-9 mnd og fortsatte nedover alle 36 mndene	
Studie 23 Kina n=15 6,0 (4,5-7,5) Sykdomsprogresjon Baseline EDSS: Baseline EDSS: ≤5: ≥ 1 >5: 0,5	n=6 nevrologisk bedring	n=4 stabile	n=5 Nevrologisk forbigående forverring: N=3 under mobilisering N=8 under transplantasjon N=2 fatigue og mild nummenhet etter +2mnd, men så bedring – synkende EDSS	

Progresjonsfri-, attakfri- og sykdomsfri overlevelse:

Tabell 5:

Studie n=totalt, RRMS	Utfall: Attakfri overlevelse Progresjonsfri /progresjon Sykdomsfri	% (95% KI)
Studie 11 USA n=26, RR 1	EDSS ≥ 1 progresjon, 72 mnd EDSS "failure" fri overlevelse (EDSS "failure"+død: 5 års overall survival	sannsynlighet for progresjon: 0,52 (95% KI 0,30-0,75) 44% (95% KI 22-66) 86%
Studie 12 Spania n=15, RR 6	Progresjonsfri overlevelse: Sykdomsfri overlevelse	85,7% (60-96) etter 3 år 46,4 (KI 24-76)
Studie 13 Hellas n=35, RR 1	Progresjonsfri overlevelse: Median til sykdomsprogresjon (95% KI): Sykdomsfri overlevelse:	25% ved 15 år. SP og RR: 5,4 (3-7,7) år og PPMS: 1,5 (0,95-1,95) år, p=0,338 Aktiv SNS sykdom: 44 %, tid til progresjon 11 år (0-22) og Ikke aktiv SNS sykdom: 10%, tid til progresjon 2,3 år (0,6), p=0,01.
Studie 14 Russland n=132, RR 43 n=87 i analysen	Progresjonsfri overlevelse	72% etter 6 år
Studie 15 Kina n=15	Ikke rapportert spesifikt for konvensjonell MS	

Studie 16 Tsjekkia n=11	Ikke rapportert	
Studie 17 USA n=21, RR 1 n=9 EDSS ≤ 6, n=12 EDSS>6	Ikke rapportert	
Studie 18 Kina n=25 RR 3 n=6 EDSS≤6 n=19 EDSS>6	Progresjonsfri overlevelse:	74%, 65% og 48% ved år 3, 6 og 9.
Studie 19 Russland n=23, RR 6	Ikke rapportert	
Studie 20 Brasil n=34, RR 7	Ikke rapportert	
Studie 21 Brasil n=41, RR 4	Hendelsesfri overlevelse:	Gruppe 1 BEAM: 47,62% etter 3 år Gruppe 2 CY: 70% etter 2 år p=0,288
Studie 22 Italia n=14		
Studie 23 Kina n=15	Progresjonsfri overlevelsel:	63,8% etter 49 mnd

MRI; Antall nye og forstørrede lesjoner, nye kontrastladende lesjoner og substanstap (atrofi)

Tap av hjernevev (atrofi) ble undersøkt i Studie 4 hos 10 pasienter med SPMS (39). I løpet av en to års periode fant et tap på 1,9 %. Raten før behandlingen var ikke kjent, og de kunne ikke konkludere med at HSCT påvirket tapet. De foreslår at tap av hjernevev kan være betinget av høy inflammatorisk belastning, men at tapet kan fortsette til tross for at den inflammatoriske aktiviteten undertrykkes. I studien til Rocca og medarbeidere fra 2007 (105), som bare har undersøkt pasienter med SPMS (n=14) følges pasientene i tre år. De finner også gradvis tap av hjernevev over en toårs periode. I det tredje året øker imidlertid ikke tapet i samme grad. Også i denne studien konkluderes det med at man ikke vet effekten av HSCT på tap av hjernevev.

Tabell 6:

Studie n=totalt, RRMS		T1 og T2 lesjoner	Atrofi
Studie 11 USA n=26, RR 1		Hos 4 innen 13 mnd T2 volum↓ redusert med (mean sd): 2 år: 2,7% (19,3), p=0,69 (n=9) 2-5 år: -12,3% (39,1), p=0,40 (n=8)	Hjernevolum (mean sd) ↓ 2 år: 2,6% (2,9), p=0,01 (n=12) 2-5 år: 4,4% (5,9), p=0,06 (n=9)

		Konklusjon: ingen akselerasjon i reduksjon av hjernevolum etter 2 år	
Studie 12 Spania N=15, RR 6		Baseline: n=5 Gd+ 1 mnd: Ikke T1 økning 3 år: -20,2 % mean T2 lesjonsvolum; 50% 1 år.	Reduksjon corpus callosum: 3 år: -12,71%. Størst 1 år. 1 til 2 år: -0,37% (12 pas) 2 til 3 år: -0,20% (7 pas)
Studie 13 Hellas N=35, RR 1		Reduksjon i antall og volum av Gd+ lesjoner. Startet etter mobilisering → maksimal etter transplantasjon og vedvarte så.	
Studie 14 Russland N=132, RR 43 n=87 i analysen		Ikke rapportert for hele gruppen, bare for de uten sykdomsprogresjon	Ikke rapportert
Studie 15 Kina N=15		Ikke rapportert	
Studie 16 Tsjekia N=11		Tot N=8 (resultater tatt fra tekst – ikke tabell) n=1 størrelsen på flere lesjoner forminskert og Gd+ oppladning redusert n=6 stabile n=1 flere nye lesjoner men uten Gd+ oppladning	
Studie 17 USA N=21, RR 1		n=12 (6 preEDSS≤6, 6 preEDSS>6) T2 redusert n=1 T2 uendret n=5 (2 preEDSS≤6, 3 preEDSS>6) T2 økt T1 vektete lesjoner: svarte hull, ↓: redusert, =: ingen endring, ↑: økt n=5 (3 preEDSS≤6, 2 preEDSS>6) svarte hull ↓ n=7 (2 preEDSS≤6, 5 preEDSS>6) svarte hull = n=5 (3 preEDSS≤6, 2 preEDSS>6) svarte hull ↑ n=5 (2 preEDSS≤6, 3 preEDSS>6) post Gd+ indikerer inflammatorisk aktivitet	↓ Tredje ventrikkel diameter = atrofi N=8 (5 preEDSS≤6, 3 preEDSS>6) ↑ N=11 uendret N=2 (preEDSS>6) ↓
Studie 18 Kina N=25 RR 3		n=14 aktive lesjoner pre - n=12 post måling 7/12 (58%) aktive pre – inaktive post 3/12 (25%) ingen aktive post men sykdomsprogresjo 2/12 (17%) ingen aktive pre – aktive post	
Studie 19 Russland N=23 RR 6		Økning T2 lesjonsvolum (18mnd): 8% økning 20,4% utviklet nye T2 lesjoner 12% hadde T1 kontrast lesjoner Generell hjerneatrofi: 95,6%	T2 lesjonsvolumet redusert og ingen tegn til inflammasjon, likevel fortsatte de atrofiske forandringene. Bedømt med MR : HSCT kan eliminere inflammasjon, men ikke den neurodegenerative komponenten av MS
Studie 20 Brasil N=34, RR 7		Ikke rapportert	
Studie 21 Brasil N=41, RR 4		N=35, n=17 BEAM og n=18CY, n=6/35 tekn probl Pre: 7 BEAM og 1 CY med aktivitet Gd+ Post: enhancement forsvant og ingen nye lesjoner	
Studie 22 Italia N=14		Baseline: 7/14 Gd+ lesjoner Post: fullstendig borte	PBVC: baseline – 12 mnd (n=14): -2,33% (-3,66 til 1,54) 12mnd – 24mnd (n=11): -1,34%(-4,27-0,21)

			N=9 oppfølging i 36mnd: Baseline-12mnd: -1,92% (-3,66 til 1,54) 12mnd-24mnd: -1,35% (-4,27 til 0,41) 24mnd-36mnd: -0,69% (-0,99 til 0,33)
Studie 23 Kina N=15 Post n=9.		6 mnd: n=9 ingen nye lesjoner. Tidligere lesjoner forsvunnet eller redusert. 1 år: n=1 en ny Gd+ lesjon	
Percentage of brain volum changes (PBVC) Normalized brain volum (NBV) ↓ redusert (med) ↑ økt (med) = ingen endring			

Helserelatert livskvalitet, angst og depresjon

Tabell 7:

Tidsrom	Studie	Spørreskjema / antall undersøkt	Beskrivelse /tidsrom	SF36, Totalskår Median (IQR) <i>Mean (SD/95% KI)</i>
0	Studie 14 Russland	FAMS Oppgir kun for n=44	Ingen HQoL reduksjon Mild HQoL Moderat HQoL Alvorlig HQoL Kritisk HQoL	9 (27%) 4 (13%) 1 (3%) 10 (30%) 9 (27%)
6 mnd			Ingen HQoL reduksjon Mild HQoL Moderat HQoL Alvorlig HQoL Kritisk HQoL	17 (52%) 9 (9%) 4 (13%) 7 (20%) 2 (6%)
	Studie 20 Brasil	SF 36- angir bare p verdi. Oppgir for alle n=34	Baseline – utskrivning: Baseline – 1 år: Utskrivning – 1 år:	p>0,09 p<0,001 p<0,001
100 dager post	Studie 21 Brasil	SF 36 Oppgir kun for n=20		CY: bedring physical function, p=0,033. Ingen endring øvrige domener BEAM: ingen forskjell Tendens bedring generell helse: CY p=0,073 og BEAM p=0,096
FAMS: Functional assessment of Multiple Sclerosis – MS spesifikk livskvalitetsskjema SF-36-				

Utmattelse (fatigue) og smerter

Studiene hadde som regel utfallsmålet «utmattelse / fatigue» registrert som bivirkning til behandling, men ingen hadde målt eller oppgitt verdien ved baseline.

Vedlegg 6: Karakteristika i alle de 23 inkluderte studiene

Tabeller med beskrivelse av alle de 23 inkluderte studiene, kopiert fra artiklene:

Studie 1, RCT		
Study description	<i>First Author</i>	Mancardi GI, Sormani MP et al. 2015
	<i>Year of publication</i>	2015
	<i>Setting</i>	Multi-center (7 centers)
	<i>Country</i>	Italy and Spain
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To assess in multiple sclerosis (MS) the effect of intense immunosuppression followed by autologous hematopoietic stem cells transplantation (AH SCT) vs mitoxantrone (MTX) on disease activity measured by MRI.
	<i>Study design</i>	RCT (phase II)
	<i>Inclusion period</i>	May 2004-2009 (month?)
	<i>period of follow-up</i>	All the patients had a follow-up of 4 years, and only 2 cases were followed for 3 years.
Intervention	Autologous HSCT	
<i>Specify procedures</i>	Intervention: HSCT Patients were randomized to receive either AH SCT or MTX. In the transplant arm, peripheral hematopoietic stem cells (PBSC) mobilized by cyclophosphamide (The conditioning regimen was BEAM, which includes BCNU (carmustine; cytosine-arabioside; etoposide and melphalan. Rabbit ATG was added. The MTX arm consisted of an IV infusion of 20 mg plus methylprednisolone 1 g diluted in 250 mL 0.9 saline once every month for 6months.	
• <i>High intensity</i>		
• <i>Intermediate intensity</i>	BEAM rabbit ATG	
• <i>Low intensity</i>		
<i>N total</i>	21 MS patients	
<i>N control MS</i>	12 patients received MTX, RRMS: 5, SPMS: 7	
<i>N intervention MS</i>	9 patients got AH SCT, RRMS: 2, SPMS: 7	
<i>N lost to follow-up</i>	0	
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	All: Mean: 35,5 years Range: 19-46 AH SCT:36 (22-46) MTX: 35 (19-43)
	<i>Sex: F/M</i>	All: 14/7 AH SCT:5 women MTX: 9 women
	<i>Year since diagnosis</i>	All: Mean: 10,2 years Range: 2-23 AH SCT:10,5 (5-20) MTX: 9,8 (2-23)
	<i>Baseline EDSS score</i>	Median: 6 Range: 5.5 – 6.5 AH SCT:6,5 (5,5-6,5) MTX: 6 (5,5-6,5)
	<i>EDSS 1 y before</i>	Median: 4,5 Range: 2 – 6 AH SCT:5 (3-6) MTX: 4 (2-6)

	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	.
	<i>Criteria for inclusion</i>	Clinically defined MS: a secondary progressive (SP) or relapsing remitting (RR) form that accumulates disability between relapses, with a documented worsening during the last year (1 step of Expanded Disability Status Scale [EDSS], or 0.5 when EDSS is between 5.5 and 6.5), in spite of conventional therapy and presence of one or more gadolinium (Gd)-enhancing areas on MRI. The EDSS score had to be between 3.5 and 6.5.
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
Method	<i>Main statistical analysis</i>	<p>Intention-to-treat principle (ITT), Imputation rules for the primary endpoint were conducted according to the last observation carried forward (LOCF) approach. The cumulative number of new T2 and Gd1 MRI lesions from baseline to year 4 was compared between treatment arms using a negative binomial (NB) regression model.</p> <p>Time to disease progression was compared between treatment arms by Kaplan-Meier survival curves and the log-rank test, while the Wilcoxon test was used to compare EDSS changes between treatment arms.</p> <p>The annualized relapse rate (ARR) was computed by dividing the total number of relapses by the person-years in each treatment arm. The relapse rate was compared between treatment arms using a NB regression model with the relapse counts as the dependent variable and the treatment arm as covariate, with the duration of follow-up as an offset. The analysis was run also adjusting for previous year relapses.</p>
	<i>Power calculation description</i>	yes
	<i>Endpoints of study</i>	<p>Clinical and radiological outcomes Clinical data were available for 20 out of 21 randomized patients.</p> <p>Evaluations: before randomization, at baseline, after 6 months from randomization, and then every 6 months for the following 48 months +. neurologic evaluation each time the patient complained of symptoms or signs suggestive of a relapse.</p> <p>MRI scans were centralized to the coordinating center and examined by a single operator, blinded to the treatment assignment.</p> <p><u>Secondary endpoints:</u> <i>MRI:</i> cumulative number of Gd1 lesions (Additional analyses included comparisons between treatment arms in the cumulative number of new T2 lesions over the first, second, third, and fourth year after therapy, as well as in the time of appearance of the first new T2 MRI lesion) <i>Relapse rate:</i> cumulative number of relapses from baseline to year 4 and the time to disability progression confirmed after 6 and 12 months. <i>Disability progression</i> (EDSS: Progression was defined as an increase of 1 or more EDSS points when baseline EDSS is between 3.5 and 5.5 or of 0.5 EDSS points when baseline EDSS is between 5.5 and 6.5)</p> <p>Safety and tolerability AHSCT-related mortality Side-effects Early adverse events Serious adverse events (SAE)</p>

		Early adverse events were those expected and occurred at least in 80% of treated cases and are reported below. SAE occurred in the AHSCT arm only and resolved without sequelae.
Results	<i>Drop-out analysis</i>	ITT (see stat. analyses above)
Comments	<p><u>Authors conclusion:</u> Intense immunosuppression followed by AHSCT is significantly superior to MTX in reducing MRI activity in severe cases of MS.</p> <p><u>Need for more research:</u> These results strongly support further phase III studies with primary clinical endpoints.</p>	
Study 2		
Study description	<i>First Author</i>	<p>a) Saccardi R, Kozak T et al. 2006 (update of Fassas 2002)</p> <p>b) Fassas A, Passweg JR et al. 2002 (+ Erratum = about authorship and not about the study/results/conclusions)</p> <p>c) Farge D, Labopin M et al. 2010 (could be relevant for safety and organization)</p>
	<i>Year of publication</i>	2006 and 2002 and 2010
	<i>Reference no.</i>	1262 and 1424 and 2360
	<i>Setting</i>	<p>Multi-center (45 centers) reported to the autoimmune disease working party of EBMT</p> <p>Multi-center (20 centers) reported to the autoimmune disease WP of EBMT</p> <p>Multi-center (172 institutions) reported to the autoimmune disease WP of EBMT</p>
	<i>Country</i>	<p>International (Europe, Russia, China and the US)</p> <p>International (27 countries)</p>
	<i>Aim (as described in the article)</i>	<p>To report an updated, retrospective, analysis carried out on the total number of MS cases now registered in the EBMT database, mainly focusing on transplantation safety and the evaluation of disease progression by the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS).</p> <p>To evaluate the long-term outcomes of these transplants and identify potential prognostic factors.</p>
	<i>Study design</i>	<p><u>Retrospective study:</u> from survey of MS patients recorded in the European Blood and Marrow Transplantation Group, Autoimmune Diseases Working Party (EBMT ADWP) database</p> <p>Retrospective study: from survey of patients with autoimmune diseases (MS among others) recorded in the European Blood and Marrow Transplantation Group, Auto-immune Diseases Working Party (EBMT ADWP) database</p>
	<i>Inclusion period</i>	<p>From June 1995 to 2000</p> <p>From 1996 to December 2007</p>
	<i>period of follow-up</i>	
Intervention		Autologous HSCT
	<i>Specify procedures</i>	<p>Mobilization regimens: CY with G-CSF in the majority of patients (131/169; 78%); In nine cases, data on mobilization regimens were not available. Patients receiving a bone marrow transplant (n=14) were mostly not mobilized. The grafts were manipulated to remove immune cells in 97/178 transplanted cases (54%), in 77 of the cases, by positive selection of CD34 cells; other purging methods were T cell-depletion by either negative immunomagnetic selection or by Campath-1H incubation; several grafts were purged by incubation with cytostatic drugs.</p>

		<p>A total of 178 patients underwent AHSCT. The most common conditioning regimen was BEAM (carmustine, etoposide, cytosine-arabioside, melphalan), with or without antithymocyte globulin (ATG). ATG was utilized in 132 (74%) patients. In 62 (35%) cases, a particularly intensive immunosuppressive regimen was used with the association of ATG and in vitro manipulation (double purging)</p> <p>2010: Cyclophosphamide med granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF Total body irradiation TBI (7% of 900) BEAM</p>
	• <i>High intensity</i>	-
	• <i>Intermediate intensity</i>	-
	• <i>Low intensity</i>	-
	<i>N total</i>	183 MS patients (145 were evaluable for neurological outcome) 345 MS patients out of 900 with autoimmune diseases
	<i>N control MS</i>	No control No control
	<i>N intervention MS</i>	183 patients 345 MS patients (not differentiated in terms of type of MS)
	<i>RRMS</i>	22 RR and 19 Relapsing Progressive (RP= category?) ??
	<i>SPMS</i>	99 ??
	<i>PPMS</i>	32 ??
	<i>Unknown</i>	11
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Median: 34 years Range: 15 to 58 years Mobilized only: 5, Transplanted: 178, Evaluable for neurological outcome: 145
	<i>Sex; F/M</i>	105/78
	<i>Year since diagnosis</i>	Median: 6.7 years Range: 0.2 to 28.5 years
	<i>EDSS score</i>	Median: 6.5 Range: 3.5-9
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	-
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	All consecutive patients with autoimmune diseases reported
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
	<i>Main statistical analysis</i>	<p>Categorical data were compared using Fisher exact test and continuous variables were compared with Student's t -test. Regarding TRM, variables associated with outcome in univariate analysis at PB 0.20 were further tested in a multivariate binary logistic analysis with stepwise forward (or backward) selection.</p> <p>The limited number of outcomes (n=9), in comparison with the amount of variables which would be logical to consider, weakens the statistical power of the multivariate analysis. The end points of survival analysis were either death or progression,</p>

		<p>respectively. Time variable was the interval between transplantation and either the event or the last examination, when no event occurred.</p> <p>The Kaplan-Meier method was used to compute the time to event curves and to estimate median values. Log rank test was used to compare curves in univariate models, significant variables were those included in Cox proportional hazard model.</p>
	<i>Power calculation description</i>	-
Results	<i>Primary endpoints of study</i>	<p>Clinical outcomes Outcomes are reported based <i>on the last follow-up</i> of each patient. Neurological assessment consisted of measuring changes in the EDSS score for a minimum of six months of follow-up compared to baseline. then every year until the last follow-up of each patient. Clinical improvement, confirmed at the subsequent evaluation, was defined as a decrease in the EDSS score of at least 0.5 points if the score at baseline was < 5 and by ≥ 1 EDSS points if EDSS score at baseline was <5. Progression was defined as an increase of ≥ 1 EDSS points if EDSS score at baseline was ≤ 5, and by 0.5 EDSS points if EDSS score at baseline was > 5, confirmed at the subsequent evaluation. The time of the first increase of EDSS was taken as the time of disease progression. The primary endpoint was the assessment of the safety of the procedure. MRI information was not collected.</p> <p>The primary end-points for analysis were overall survival, progression-free survival and transplant-related mortality at 100 days.</p> <p>Adverse events Any adverse event related to the procedure was registered; such events were considered early or late when they occurred before or after 100 days from transplantation, respectively. Death was related to transplant procedure if it occurred within 100 days from transplant. If death occurred after this point, then the physician had to report in the collection form whether it could be related in any way to the procedure, to the progression of disease or another unrelated event. Confirmed progression-free survival (PFS) was the secondary endpoint of this study, consisting of the probability of being alive without clinical progression when compared to baseline.</p>
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	<p>Clinical outcomes -Mortality Overall, transplant related mortality (TRM) -EDSS: Adverse events</p>
	<i>Drop-out analysis</i>	None
Comments	<p><i>Conclusion as described by authors:</i> 2006: In this large series, HSCT was shown as a promising procedure to slow down progression in a subset of patients affected by severe, progressive MS; the safety and feasibility of the procedure can be significantly improved by appropriate patient selection and choice of transplant regimen.</p> <p>The results of this study sum up 10 years of an EBMT-EULAR international collaboration and form the basis for future directions in the field. They strongly support the ongoing European and North American phase III trials in severe autoimmune diseases, aimed at comparing autologous HSCT with standard therapies in SSc (the ASTIS trial; www.astis-trial.com in Europe and the SCOT trial; www.sclerodermatrial.org in North-America), MS (ASTIMS, www.astims.org), Crohn's disease (ASTIC, astic@nottingham.ac.uk) and SLE (ASTIL).</p>	
Study 3		
Study description	<i>First Author</i>	<p>d) Burt RK, Balabanov R et al. 2015 e) Burt RK, Loh Y, et al. 2009</p>

	<i>Year of publication</i>	2015 and 2009 <i>All 21 patients in publication from 2009 are included in the publication from 2015, thus only data from the 2015 publication are presented</i>
	<i>Reference no.</i>	880 and 248
	<i>Setting</i>	Northwestern Memorial Hospital (single-center)
	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To determine the association of non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability and other clinical outcomes in patients with MS
	<i>Study design</i>	Patient series
	<i>Inclusion period</i>	January 2003 – June 2014
	<i>period of follow-up</i>	5 years
Intervention		Autologous HSCT
	<i>Specify procedures</i>	Treatment with cyclophosphamide and alemtuzumab (22 patients) or cyclophosphamide and thymoglobulin (129 patients) followed by infusion of unmanipulated peripheral blood stem cells. The conditioning (immunoablative) regimen consisted of cyclophosphamide (administered intravenously) before stem cell infusion (day 0) plus either alemtuzumab or thymoglobulin (administered intravenously before stem cell infusion (129 patients). In addition, 1000mg of methylprednisolone was infused 30 minutes prior to each antithymocyte globulin infusion.
	• <i>High intensity</i>	-
	• <i>Low intensity</i>	Non-myeloablative
	<i>N total</i>	145 patients
	<i>N control MS</i>	No control
	<i>N intervention MS</i>	
	<i>RRMS</i>	118 patients
	<i>SPMS</i>	27 patients
	<i>PPMS</i>	-
	<i>N lost to follow-up</i>	The sample size is not 151, but 145 because 6 patients were not included in outcome analysis (see Results section). because 1 had non-reproducible neurological findings, 1 patient was lost to follow-up 1 year after HSCT, and 4 patients have not returned for complete assessment.
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Median: 37 years Range: 18-60 years
	<i>Sex; F/M</i>	85/60
baseline	<i>Year since diagnosis</i>	Median: 61 months Range: 9-264 months
	<i>EDSS score</i>	
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	

Method	<i>Criteria for inclusion</i>	<p>Patients who were treated according to the study protocol underwent transplant and met all the following criteria: (1) had relapsing-remitting MS defined as acute relapses followed by partial or complete recovery and stable clinical manifestations between relapses, (2) fulfilled revised McDonald Diagnostic Criteria for MS, (3) treatment was unsuccessful with at least 1 FDA-approved drug, (4) had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score from 2.0 to 6.0, (5) were aged 18 to 55 years, and (6) during the preceding year, had either at least 2 relapses treated with a corticosteroid or 1 relapse treated with a corticosteroid and additional gadolinium-enhanced lesions on magnetic resonance imaging (MRI) scan at a separate time.</p> <p>There were also patients treated off the study protocol on a compassionate basis for secondary-progressive MS, which was defined as a gradual progression of disability with or without superimposed relapses, or received HSCT for other reasons, including (1) brainstem, visual, or cognitive impairment with high risk of further paraplegic, quadriplegic, visual, or cognitive impairment, (2) EDSS score greater than 6.0, (3) treatment was unsuccessful with currently available FDA-approved drugs, (4) coexisting autoimmune or neurological disease, (5) allergy to gadolinium, (6) older than 55 years, and (7) tumefactive MS (tumor-like MRI appearance).</p>
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
	<i>Main statistical analysis</i>	<p>Two-tailed paired <i>t</i> tests (Microsoft Excel 2007) were used for comparison of pre-specified primary and secondary outcome measures before and after HSCT. In post hoc analyses, a repeated-measures, mixed-effects model was used to calculate the least-squares means and SDs for change in EDSS score, adjusted for disease duration (>10 years or <10 years), type of MS (secondary-progressive vs relapsing-remitting), and presence of fever during transplant. Trends across time were examined by entering time into the model.</p> <p>Kaplan-Meier analysis was used to estimate relapse-free, progression-free, and disease activity-free survival. The MSFC and <i>z</i> scores were calculated in accordance with the Administrative and Scoring Manual. Secondary outcomes were exploratory and not analyzed for association or interaction with disease duration, type, age, or fever during treatment, and were not adjusted for multiple comparisons.</p>
	<i>Power calculation description</i>	-
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	<p><i>Primary end point was reversal or progression of disability measured by change in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 1.0 or greater (score range, 0-10). Secondary outcomes included changes in the Neurologic Rating Scale (NRS) score of 10 or greater (score range, 0-100), Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) score, quality-of-life Short Form 36 questionnaire scores, and T2 lesion volume on brain magnetic resonance imaging scan.</i></p> <p>Clinical outcomes: <i>Safety (engraftment and toxicity)</i> <i>Neurological disability before and at 6, 1y, 2y, 3y, 4y and 5y after HSCT</i> <i>Quality of life: SF-36 (The SF-36 comprises 8 scales of functional health and well-being and perception of change in health on a scale of 0 to 100 with scores averaged to give a physical, mental, and total health score.)</i></p> <p><i>MRI scan: T2-weighted lesion volume and Gd-enhanced lesions</i></p>
	<i>Drop-out analysis</i>	None
Comments	<p>Authors conclude that among patients with relapsing-remitting MS, non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation was associated with improvement in neurological disability and other clinical outcomes. These preliminary findings from this uncontrolled study require confirmation in randomized trials.</p>	

Study 4	
Study description	<p><i>First Author</i></p> <p>f) Mancardi GL, Sormani MP et al. 2012 g) Capello E, Saccardi R et al. 2005 (reported in Mancardi 2012 except for QoL) h) Saccardi R, Mancardi GL et al. 2005 (same population as Capello 2005?) i) Inglese M, Mancardi LG et al. 2004 (same pop. but not relevant – only correlation study between two different outcomes measurements) j) Mancardi GL, Saccardi R et al. 2001 (reported in Capello 2005, Saccardi 2005 and Mancardi 2012)</p>
<i>Year of publication</i>	2012, 2005, 2005, 2004, 2001
<i>Reference no.</i>	-
<i>Setting</i>	Multi-center: 17 centers (Mancardi 2012) Multi-center: 7 centers GITMO (Capello 2005) Multi-center: 7 centers GITMO (Saccardi 2005)
<i>Country</i>	Italy (all publications)
<i>Aim (as described in the article)</i>	<p>To report the Italian experience on all the consecutive patients with MS treated with AHSCT with an intermediate intensity conditioning regimen, named BEAM/ATG, in the period from 1996 to 2008 (Mancardi 2012)</p> <p>To report the result of the Italian phase 2 GITMO study, a multicentre study in which 21 MS patients, who were rapidly deteriorating and not responding to the usual therapeutic strategies, were treated with ASCT (Capello 2005)</p> <p>To report the follow-up of a prospective phase 2 multicenter trial started in 1998 and involving 7 Italian centers. (Saccardi 2005)</p>
<i>Study design</i>	Patient series
<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1996 to 2008 (Mancardi 2012) 1998 to 2003 ?? (Capello 2005) 1998 (June) to 2003 (December) (Saccardi 2005)
<i>Mean / median / minimum / maximum period of follow-up</i>	Mean of 48.3 months with range 0.8–126 months (Mancardi 2012) Mean of 36 months ?? with range ?? months (Capello 2005) Mean of 36 months with range 12-72 months (Saccardi 2005)
Intervention	Autologous HSCT
<i>Specify procedures</i>	Mancardi 2012: Peripheral haematopoietic stem cells were mobilized by the association of cyclophosphamide followed by daily granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), until the completion of the harvest. The conditioning regimen was BEAM, which includes BCNU (carmustine); ARA-C (cytosine-arabinoside) and VP (etoposide) and melphalan. Rabbit ATG was added. BEAM/ATG is considered an intermediate intensity conditioning regimen in the EBMT classification
• <i>High intensity</i>	-
• <i>Intermediate intensity</i>	Intermediate intensity conditioning regimen, named BEAM/ATG (Mancardi 2012) – all publications
• <i>Low intensity</i>	-
<i>N total</i>	74 patients (Mancardi 2012) 21 patients (Capello 2005) 19 patients (Saccardi 2005)

	<i>N control MS</i>	No control
	<i>N intervention MS</i>	74 patients (Mancardi 2012) 21 patients (Capello 2005) 19 patients (Saccardi 2005) = non-PPMS
	<i>RRMS</i>	33 (Mancardi 2012) 4 (Capello 2005) 4 (Saccardi 2005)
	<i>SPMS</i>	41 (Mancardi 2012) 17 (Capello 2005) 15 (Saccardi 2005)
	<i>PPMS</i>	-
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean: 35.7 years Range: 16 to 53 years (Mancardi 2012) Median: 36 years and median age of onset of disease: 24 years (Capello 2005) Mean: 36 years Range: 26 to 52 years and median age at onset: 24 with range:15-46 (Saccardi 2005)
	<i>Sex; F/M</i>	-/-; -/-; 12/7 (Saccardi 2005)
	<i>Year since diagnosis</i>	Mean: 11.2 years Range: 1 to 28 years (Mancardi 2012) Median duration: 12 years (Capello 2005) Median duration: 12 years Range: 4 to 19 years (Saccardi 2005) Median duration progressive phase: 5 years Range: 1 to 11 years (Saccardi 2005)
	<i>EDSS score</i>	Median: 6.3 Range: 3.5-9 (Mancardi 2012) Median: 6.5 (Capello 2005) Median: 6.5 Range: 5.0 to 6.5 (screening visit), but immediately before stem cell mobilization, the neurologic condition had deteriorated in 11 cases (median EDSS, 6.5; range, 5.5 to 8) (Saccardi 2005)
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	In total, 45 (61%) patients had an MRI examination in the 3 months preceding AHSCT: of these 71% had an active MRI with Gd-enhancing lesions (mean number = 4.4, median = 1, range 0–28).
	<i>Other baseline data</i>	Mancardi 2012: The average number of relapses in the year before AHSCT was 2.8 in the RRMS group (range 0–8) and 1.1 (range 0–4) in the SPMS group.
	Method	<i>Criteria for inclusion as described by the authors</i>
<i>Criteria for exclusion</i>		-
<i>Main statistical analysis</i>		Mancardi 2012: Summary statistics were reported as mean or median values and standard deviations (SD) or ranges. Comparisons between groups were carried out by the Mann–Whitney <i>U</i> test for continuous variables and the chi-square test for cate-

		gorical variables. Progression-free survival (PFS) at different time points was estimated using the Kaplan–Meier survival curves and compared between groups by the log-rank test.
	<i>Power calculation description</i>	-
Results	<i>Primary endpoints of study</i>	<p>Safety/complications: toxicity and transplant-related mortality (Mancardi 2012); AHSCT toxicity (Capello 2005); adverse events both related to stem cell mobilizations and to engraftment (Saccardi 2005)</p> <p>Clinical outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - number of relapses - MRI: Gd-enhancing area; changes in the number of triple-dose gadolinium (Gd)-enhancing lesions on brain MRI every 3 months until month 24, and every 6 months afterwards. - Progression-free survival - EDSS; changes in EDSS - Cerebrospinal fluid <p>QoL: 54-item MS quality of life (MSQoL-54) questionnaire (Capello 2005) in 9 of the patients at 6, 12 and 24 months (all SPMS)</p>
	<i>Drop-out analysis</i>	
Comments	<i>Conclusion as described by authors:</i>	this study shows that AHSCT with a BEAM/ATG conditioning regimen has a sustained effect in suppressing disease progression in aggressive MS cases unresponsive to conventional therapies. It can also cause a sustained clinical improvement, especially if treated subjects are still in the relapsing–remitting phase of the disease (Mancardi 2012).

Study 4		
Study description	<i>First Author</i>	Nash RA, Hutton GJ et al. 2015
	<i>Year of publication</i>	2015
	<i>Reference no.</i>	875
	<i>Setting</i>	Multicenter study, HALT-MS
	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To evaluate the safety, efficacy, and durability of MS disease stabilization through 3 years after HDIT/HCT.
	<i>Study design</i>	Patient series (one arm phase II)
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	July 1998 – april 2001
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	3 years = interim analysis (until 5 years)
Intervention		Autologous HSCT
	<i>Specify procedures</i>	Peripheral blood stem cells were mobilized with filgrastim. To prevent MS relapse during mobilization, prednisone, was given for 10 days beginning 1 day before filgrastim therapy was started. High-dose BEAM chemotherapy was composed of carmustine; etoposide and cytarabine and melphalan Rabbit antithymocyte globulin was administered. To prevent fever associated with engraftment syndrome, prednisone, was administered from day 7 to 21 and then tapered over a 2-week period. Supportive care was administered as previously described.

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>High intensity</i> Yes – high dose immunosuppressive therapy HDIT • <i>Intermediate intensity</i> High dose BEAM / rabbit ATG • <i>Low intensity</i> -
	<i>N total</i> 25
	<i>N control MS</i> No control
	<i>N intervention MS</i> 25 (but only 24 underwent HCT, because one patient had AE following the mobilization)
	<i>RRMS</i> 25
	<i>SPMS</i> -
	<i>PPMS</i> -
	<i>N lost to follow-up</i>
Population characteristics	“From August 24, 2006, to August 28, 2009, 36 patients with RRMS were screened and 25 eligible individuals were enrolled. Among those eligible, 7 patients were not enrolled owing to insurance denial and 1 patient withdrew consent.”
	<i>Mean /median /range age</i> Mean 37.7 SD 7.7 Median 38 (range 27-53 and interquartile range 32-42) years
	<i>Sex; F/M</i> 17/8 (68% / 32%)
	<i>Year since diagnosis</i> Mean 5.7 SD 3.7 Median 4.9 (range 0.6-12.0 and interquartile range 2.7-7.3-77) years
	<i>EDSS</i> Mean 4.4 SD 0.6 Median 4.5 (range 3.0-5.5 and interquartile range 4.0-5.0)
	<i>MSIS-29 score (N=23)</i> Mean 79.9 SD 25.8 Median 79 (range 40-137)
	<i>MSFC score (N=24)</i> Mean -0.10 SD 0.56 Median -0.2 (-1.4 til 1.0)
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>
	<i>Follow-up</i> 186 weeks (interquartile range 176-250 weeks)
Method	<i>Criteria for inclusion</i> “Patients with RRMS who experienced relapses with loss of neurologic function while receiving disease-modifying therapies during the 18 months before enrolling.”
	<i>Criteria for exclusion</i> -
	<i>Analysis by intention to treat</i> No ITT
	<i>Main statistical analysis</i> The probability of overall event-free survival (as well as progression-free, relapse-free, or MRI event-free survival) at 1 through 5 years was calculated. Analyses were conducted using Kaplan-Meier estimates with Wald-type 90% CIs based on Greenwood’s formula for SE. All other measures were analyzed using a Wilcoxon signed rank test.
	<i>Power calculation description</i> -
Results	<i>Primary endpoint of study</i> “The primary end point of HALT-MS is event-free survival defined as survival without death or disease activity from any one of the following outcomes: (1) confirmed loss of neurologic function, (2) clinical relapse, or (3)

new lesions observed on magnetic resonance imaging. Toxic effects are reported using National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events."

Clinical evaluations

- Survival
EDSS at 6 and 12 months, and annually thereafter
- MSFC (the MS Functional Composite).
- MSIS-29 (the 29-item Multiple Sclerosis Impact Scale) same times as EDSS
- Brain MRI (before transplant and then a week 8, month 6, month 12, and annually through 5 years after HCT). The brain MRI at 2 months was considered the post treatment reference scan for assessment of treatment failure. The screening scan was the reference for brain volume changes.
- Other: flow cytometry (The T cells were analyzed using antihuman CD3-PECy7, CD4-PECy7, CD4-PECy7, CD8-PECy7, CD31-FITC, CD45RA-FITC, CD45RA-APC, CD45RO-PE, and CD62L-APC), neutrophil and platelet engraftment

Toxic effects:

- Adverse events of grade 2 or higher were recorded throughout the study; however, from the start of conditioning through day 60, only events that were grade 3 or higher were recorded.

Drop-out analysis -

Comments *Authors' conclusion: At 3 years, HDIT/HCT without maintenance therapy was effective for inducing sustained remission of active RRMS and was associated with improvements in neurologic function. Treatment was associated with few serious early complications or unexpected adverse events.*

Study 6	
Study description	<p><i>First Author</i> k) Shevochenko Y, Kuznetsov A et al 2015 l) Shevochenko Y, Kuznetsov A et al 2012</p> <p><i>Year of publication</i> 2015, 2012</p> <p><i>Reference no.</i> ?, ?</p> <p><i>Setting</i> Single-centre, single-center</p> <p><i>Country</i> Russia, Russia</p> <p><i>Aim (as described in the article)</i> To present the long-term outcomes of a prospective single-center study with the analysis of the safety and efficacy of HDIT+AH SCT with reduced-intensity BEAM-like conditioning regimen in 99 MS patients To present the results of a prospective phase II open-label single-center study with the analysis of the safety and efficacy of HDIT+AH SCT with reduced intensity conditioning regimen in 95 MS patients</p> <p><i>Study design</i> Patient series, patient series</p> <p><i>Inclusion period</i> October 2005-July 2011 July 2006-January 2011</p> <p><i>period of follow-up</i> Median 48,9 months Mean 46 months</p>
Intervention	<p>Autologous HSCT (3 strategies)</p> <p><i>Specify procedures</i> Three strategies: 1. Early transplantation for early stages of the disease in poor prognosis cases (RR) EDSS 1.5-3.0 – ? patients</p>

		2. Conventional transplantation for refractory disease (SP) EDSS 3.5-6.5 – ? patients 3. Salvage transplantation for late stages and rapid progression (PP) with EDSS 7.0-8.0 - ? patients Detailed description of the procedure
	• <i>High intensity</i>	-
	• <i>Intermediate intensity</i>	YES, YES
	• <i>Low intensity</i>	-
	<i>N total</i>	99 MS patients, 95
	<i>N control MS</i>	No control No control
	<i>N intervention MS</i>	99 95
	<i>RRMS</i>	43 42
	<i>SPMS</i>	35 35
	<i>PPMS</i>	18 15
	<i>PRMS</i>	3 3
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean: 34,6 years Range: 18-54 RR 32,7 (18-51); SP 35,9 (18-54); PP 36,7 (20-53); PR 36,6 (31-47) Mean age: 34,5 years Range: xx years
	<i>Sex; F/M</i>	60/39 (RR 26/17; SP 23/12; PP 9/9; PR 2/1) 59/36
	<i>Year since diagnosis</i>	Median: 5 years Range: 0,5-24 years RR 4,0 (0,5-10); SP 9,5 (2,5-24); PP 7 (0,5-13); PR 10 (5-10) Median: 7,5 years Range: 1-14 years
	<i>EDSS score</i>	Median: 3.5 Range: 1.5 – 8.5 RR 1,5 (1,5-4,5); SP 5,0 (2,0-8,5); PP 4,5 (3,0-8,0); MS 6,0 (6,0-7,0) Median: 5.0 Range: 1.5 – 8.5
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	
	<i>Criteria for inclusion</i>	Age between 18 and 55 years, diagnosis of MS verified by clinical and laboratory findings, EDSS score 1.5-8.0, normal mental status, absence of concomitant diseases
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
Method	<i>Main statistical analysis</i>	For the analysis of time-to-event data: Kaplan-Meier methods Comparisons made via log-rank test QoL data: Friedman repeated measure analysis of variance on ranks
	<i>Power calculation description</i>	-

	<i>Primary endpoints of study</i>	Clinical outcomes EDSS at discharge, 3,6,9 and 12 months and then every 6 months MRI at discharge, 3,6,9 and 12 months and then every 6 months up to 48 months and then yearly Event-free survival Progression-free survival QoL (using RAND SF-36) at discharge, 3,6,9 and 12 months and then every 6 months up to 48 months and then yearly Safety;
Results	<i>Drop-out analysis</i>	None
Comments	<i>Authors' conclusion:</i>	<i>The results of our study support the feasibility of reduced-intensity condition regimen based on BEAM.</i>

Study 7		
Study description	<i>First Author</i>	Burman J, Iacobaeus E et al 2014
	<i>Year of publication</i>	2014
	<i>Setting</i>	Multi-center Patients were distributed in the following way: Uppsala, n=19; Stockholm, n=14; Gothenburg, n=4, Umeå, n=4; Örebro, n=3; Linköping, n=2; Lund, n=2.
	<i>Country</i>	Sweden
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To describe characteristics and outcome of the Swedish patients treated with HSCT for MS
	<i>Study design</i>	Observational retrospective study: cohort
	<i>Inclusion period</i>	May 2004-April 2013
	<i>period of follow-up</i>	41 patients had at least 1 year of follow-up Mean 47,4 months Range: 12-108 Prospective follow-up
Intervention	Autologous HSCT	
<i>Specify procedures</i>	Peripheral haematopoietic stem cells were mobilised with cyclophosphamide and filgrastim according to local routine. No ex vivo graft manipulation was performed. In most cases, patients were admitted for conditioning about 3 weeks after mobilisation. Two different protocols for the conditioning were used. A majority of patients (n=41) were treated with the BEAM/ATG protocol (BCNU; etoposide; cytosine-arabioside; melphalan; ATG). Seven patients (RRMS, n=4; SPMS, n=2; primary progressive MS, n=1) were treated with a cyclophosphamide/ATG protocol. Prophylaxis against fungal, viral and bacterial infection was administered during neutropenia. Prophylaxis against varicella virus and Pneumocystis carinii continued for an additional 3 months. Patients were hospitalised for a mean of 24 days (range 10–38) during HSCT.	
	• <i>High intensity</i>	
	• <i>Intermediate intensity</i>	BEAM ATG, n=41
	• <i>Low intensity</i>	Cyclofosпамind, n=7
	<i>N total</i>	52 MS patients identified
	<i>N control MS</i>	No control

	<i>N intervention MS</i>	48 included (7 were followed-up less than one year thus excluded from analysis except for safety/toxicity) RR: 34 analyzed and progressive forms:7 patients analyzed
	<i>RRMS</i>	40
	<i>SPMS</i>	5
	<i>PPMS</i>	2
	<i>PRMS</i>	1
	<i>N lost to follow-up</i>	About half the patients did not meet one or more of the above-mentioned clinical criteria for HSCT as rescue therapy for aggressive RRMS; the major exception was the eight patients with progressive MS. These were transitional cases of SPMS or compassionate care for patients considered by their treating neurologist to have exhausted all other forms of therapy.
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean: 31 years Range: 9-52
	<i>Sex; F/M</i>	26/22
	<i>Year since diagnosis</i>	Mean : 75 months Range: 4–300 RR 66 months (4-192)
	<i>EDSS score</i>	Median: 3.5 Range: 1.5 – 8.5
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	At baseline, 16 patients had no gadolinium-enhancing (Gd+) lesions, 25 patients had at least one Gd+ lesion; 13 patients had more than 10 Gd+ lesions; and 6 patients more than 30 Gd+ lesions.
	<i>Annualised relapse rate (ARR) in the year prior to HSCT</i>	Mean 4.1 (range 0–12) RR 4.8 (range 0–12)
	<i>Criteria for inclusion</i>	-
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
Method	<i>Main statistical analysis</i>	The paired t test was used to establish statistical significance between different time points. Survival at different time points was estimated with Kaplan–Meier survival curves and analysis of the statistical significance of the difference between two survival curves was done with the log-rank test.
	<i>Power calculation description</i>	-
	<i>Primary endpoints of study</i>	41 patients were analysed (RRMS, n=34; progressive forms of MS, n=7). Their mean follow-up time was 47.4 months (range 12–108 months), and in total, 162 patient-years of follow-up time were analysed. Clinical and radiological outcomes Relapses EDSS <ul style="list-style-type: none"> - Relapse-free survival - Progression-free survival - Disease-free survival MRI lesions: MRI event free survival CSF Pregnancy

		QoL (using RAND SF-36) at discharge, 3,6,9 and 12 months and then every 6 months up to 48 months and then yearly
		Safety and side-effects (n=48) Mortality (none) Herpes zoster reactivation (15%) Thyroid disease (8,4%)
Results	<i>Drop-out analysis</i>	None
Comments	<p><u>Authors conclusion:</u> HSCT is a very effective treatment of inflammatory active MS and can be performed with a high degree of safety at experienced centres.</p> <p><u>Need for more research:</u> However, it is too early to recommend a more widespread use of HSCT, before more data from randomised controlled trials are available. Currently, there is at least one phase III trial addressing this issue (ClinicalTrials no. NCT00273364).</p>	

Study 8		
Study description	<i>First Author</i>	Gualandi F, Bruno B et al 2007
	<i>Year of publication</i>	2007
	<i>Reference no.</i>	?
	<i>Setting</i>	Single-centre (Genova – San Martino)
	<i>Country</i>	Italy
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To present our 10-year clinical experience (of ASCT)
	<i>Study design</i>	Observational retrospective study (not explicitly stated, but seems to be)
	<i>Inclusion period</i>	1996-2006 There is a typo in the article: 1966 instead of 1996 From the title we guess that 10-years experience gives 2006 (not written in the article)
	<i>period of follow-up</i>	-
Intervention	Autologous HSCT	
<i>Specify procedures</i>	Mobilization of CD34+ cells was performed following the administration of cyclophosphamide (Cy), , and G-CSF. Two different conditioning regimens were administered. The first consisted of the well-known BEAM protocol (BCNU, Etyoposide, Cytarabine, Melphalan) plus ATG for the patients with MS, thus adhering to a standard utilized procedure. The second was a reduced intensity (RIC) TT-CY protocol (Thiotepa 10 10 mg/kg, CY 100 mg/kg). Engraftment took place between days +12 to +16	
• <i>High intensity</i>	Yes (for most of the patients = 16 or maybe all 22!)	
• <i>Intermediate intensity</i>	Maybe? 6 patients got “a lighter protocol was used for 6 patients more recently described as SC mobilization carried out with CY 120 mg/kg and ATG as condition protocol in Saccardi 2005 (GITMO)	
• <i>Low intensity</i>	-	
<i>N total</i>	22 MS patients (of totally 35 patients with severe autoimmune diseases who were treated with HSCT)	
<i>N control MS</i>	No control	
<i>N intervention MS</i>	22 (but state that only 15 evaluable MS cases)	

	<i>RRMS</i>	9
	<i>SPMS</i>	6
	<i>PPMS</i>	?
	<i>PRMS</i>	?
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	-
	<i>Sex; F/M</i>	-
	<i>Year since diagnosis</i>	-
	<i>EDSS score</i>	-
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	-
	<i>Criteria for inclusion</i>	-
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
	Method	<i>Main statistical analysis</i>
<i>Power calculation description</i>		-
<i>Primary endpoints of study</i>		Clinical and radiological outcomes Overall survival Freedom from relapse (clinical, immunological, imaging) EDSS (only reported in the text) MRI: abrogation of Gadolinium-enhancing lesions Adverse effects Death (one MS patient = cerebral hemorrhage due to fibrinolytic therapy for an asymptomatic pulmonary thromboembolism, 70 post-transplantation, but it was not related to the transplantation procedure) Fever (all) Occasional worsening of the MS-related symptomatology Sepsis Gastrointestinal toxicity CMV reactivation in one MS patient 3 months after HSCT EBV-reactivation (none) Aspergillus-antigenemia (none) Therapy-related myelodysplasia or secondary autoimmune disorder (none)
Results	<i>Drop-out analysis</i>	None
Comments	<u>Authors conclusion:</u> In this single center study we have presented our 10-year experience with autologous BMT/SCT for severe autoimmune diseases. We have discovered and confirmed the procedure's dramatic therapeutic effect. More intense conditioning regimens have resulted in longer and better remissions.	
	<u>Correlation statements:</u> In line with previous findings...also our in our limited clinical material, MS patients treated with intense BEAM protocol appear to have longer remission than those who received the reduced-intensity conditioning TT-CY regimen.	

Need for more research: The prospective multicentric randomized studies, which are being conducted by the Working Party of the EBMT will hopefully show whether this procedure is superior to the best conventional treatments, even if the constantly increasing general therapeutic progress may render them obsolete before completion

Study 9		
Study description	<i>First Author</i>	Krasulova E, Trneny M et al 2010
	<i>Year of publication</i>	2010
	<i>Reference no.</i>	58?
	<i>Setting</i>	Single-center
	<i>Country</i>	Czech Republic.
	<i>Aim (as described in the article)</i>	The goal of this study is to report our experience with 26 MS patients treated with ASCT, followed up for the period of up to 10 years
	<i>Study design</i>	Patient series
	<i>Inclusion period</i>	February 1998 to July 2008
	<i>period of follow-up</i>	Median 66 months Range 11–132 months
Intervention	Autologous HSCT	
	<i>Specify procedures</i>	Stem cells were mobilized by high-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor, BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) was used for immunoablation.
	• <i>High intensity</i>	YES
	• <i>Intermediate intensity</i>	-
	• <i>Low intensity</i>	-
	<i>N total</i>	26
	<i>N control MS</i>	No control
	<i>N intervention MS</i>	26
	<i>RRMS</i>	11
	<i>SPMS</i>	15
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean: 33 years Range: 19–44 years
	<i>Sex; F/M</i>	15/11
	<i>Year since diagnosis</i>	Median: 7 years Range 2–19 years
	<i>EDSS score</i>	Median 6.0 Range 2.5–7.5
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	-

	<i>Annualised relapse rate (ARR) prior to HSCT</i>	2 Range 1–5
	<i>Criteria for inclusion</i>	Poser criteria for clinically definite MS
	<i>Criteria for exclusion</i>	organ disorders or asymptomatic infections
Method	<i>Main statistical analysis</i>	Progression-free survival (PFS) was a primary outcome measure and was calculated using the Kaplan–Meier method. Comparison of PFS curves of patient subgroups was calculated using the Cox F test. Relapse rates were compared using the non-parametric paired sign test.
	<i>Power calculation description</i>	-
	<i>Drop-out analysis</i>	-
Results	<i>Primary endpoints of study</i>	Clinical outcomes: Progression free survival EDSS measured every 6 months (Confirmed disability progression was defined as an increase of _1.0 point on the EDSS (for EDSS < 5.0) or an increase of _0.5 point (EDSS_5.0), sustained for 6 months) Safety: Mortality Early and late adverse events (after 100 days of follow-up) Fever Sepsis Infections
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	Summarized by authors: At 3 and 6 years of follow-up 70.8% and 29.2% of patients respectively were free of progression. Patients with relapsing multiple sclerosis course, disease duration <5 years and age <35 years had a more favourable outcome. There was no death within 100 days after ASCT.
Comments	<u>Authors conclusion:</u> . We conclude that ASCT represents a viable and effective treatment option for aggressive multiple sclerosis. <u>Need for more research:</u> Multicentre cooperative studies are needed to provide more data on safety, efficacy and optimization of the treatment protocol	

Study 16		
Study description	<i>First Author</i>	Berard JA, Bowman M et al 2014
	<i>Year of publication</i>	2014
	<i>Reference no.</i>	?
	<i>Setting</i>	“Tri-center”
	<i>Country</i>	Canada
	<i>Aim (as described in the article)</i>	“The primary objective was to examine performance across the task on the 3” and 2” PASAT in the 23 individuals both pre- and post-IA-HSCT in order to determine whether the procedure influenced levels of CF – to assess CF in and with poor prognosis having underwent high dose immunosuppression and HSCT
	<i>Study design</i>	Patient series “phase II efficacy study”

	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Not stated
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	3 year follow up
Intervention		Autologous HSCT
	<i>Specify procedures</i>	Participants underwent stem cell immobilization with IV cyclophosphamide and 10 days of GCSF followed by stem cell collection using peripheral vein leukapheresis. All stem cell grafts were CD34 selected and cryopreserved until transplantation. Immuno-ablation was accomplished in the first six individuals using cyclophosphamide (200 mg/kg). Similar regimen used for remaining 17 although received dose-adjusted IV busulfan (9.6mg/kg) instead of oral busulfan
	• <i>High intensity</i>	
	• <i>Intermediate intensity</i>	BEAM?
	• <i>Low intensity</i>	Cyclophosphamide?
	<i>N total</i>	23 (34 initially enrolled) – “those with PPMS were excluded”
	<i>N control MS</i>	No control
	<i>N intervention MS</i>	23
	<i>RRMS</i>	12
	<i>SPMS</i>	11
	<i>PPMS</i>	
	<i>N lost to follow-up</i>	
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean: 32.65 years Range: 23-44 years
	<i>Sex; F/M</i>	14/9
	<i>Year since diagnosis</i>	-
	<i>EDSS score</i>	Mean: 4.87 Range: 1.5 – 6.5
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	
	<i>Criteria for inclusion</i>	-
	<i>Criteria for exclusion</i>	“those with PPMS were excluded”
Method	<i>Main statistical analysis</i>	Paired-samples t-test
	<i>Power calculation description</i>	-
	<i>Primary endpoints of study</i>	Cognitive fatigue (CF) PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) every 3 months and thereafter over a period of 36 months
Results	<i>Drop-out analysis</i>	None

Comments	<p>Authors conclusion: “While results suggest that the procedure itself does not ameliorate an individual’s susceptibility to CF; neither does it seem to negatively impact levels of CF</p> <p>Need for more research: authors state that the study is hampered by lack of a control group</p>
----------	---

Study 11	
Study description	<p><i>First Author</i> a) Nash, RA, Bowen, JD et al. 2003 b) Nash, RA, Dansey, R et al. 2003 (the EBV case) c) Bowen, JD 2012</p>
	<i>Year of publication</i> 2012 and 2003
	<i>Reference no.</i> 1003 and 1385
	<i>Setting</i> Multicenter study - the Fred Hutchinson Cancer Research Centre; University of Nebraska, Washington University, University of Colorado, City of Hope, Texas Transplant Institute
	<i>Country</i> USA
	<i>Aim (as described in the article)</i> The purpose of the study was to determine the long-term safety and effectiveness of high-dose immunosuppressive therapy (HDIT) followed by autologous hematopoietic cell transplantation (AHCT) in advanced multiple sclerosis (MS)
	<i>Study design</i> Patient series
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i> July 1998 – april 2001
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i> Max period 7 years
Intervention	Autologous HSCT
	<i>Specify procedures</i> High dose immunosuppressive therapy (HDIT) for severe MS consisted of total body irradiation, cyclophosphamide, and antithymocyte globulin (ATG) and was followed by transplantation of autologous, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)- mobilized CD34-selected stemcells
	Rabbit derived ATG Equine (horse) derived ATG Scheduled clinical evaluations at : baseline, and 1, 3, 12 and 24 months plus
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>High intensity</i> Total body irradiation • <i>Intermediate intensity</i> • <i>Low intensity</i>
	<i>N total</i> 26
	<i>N control MS</i> No control
	<i>N intervention MS</i> 26
	<i>RRMS</i> 1
	<i>SPMS</i> 17

	<i>PPMS</i>	8
	<i>N lost to follow-up</i>	5
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Median 41 (range 27-60) years
	<i>Sex; F/M</i>	12/17
	<i>Year since diagnosis</i>	Median 84 (range 10-77) months
	<i>EDSS score</i>	Median 7 (range 5.0-8.0)
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	N=7
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Clinically definite or laboratory –supported definite MS by Poser criteria and a primary progressive (PP), secondary progressive (SP) or relapsing-remitting (RR) disease course. Patients with RR MS had to have 2 or more attacks in the previous 2 years. The EDSS (0=normal, 10=death due to MS) was required to be between 5.0 and 8.0 inclusive, with a worsening in EDSS of 1.0 or more points over the previous year.
	<i>Criteria for exclusion</i>	If the patients had significant end organ dysfunction that precluded the safe use of HDIT
	<i>Analysis by intention to treat</i> <i>Main statistical analysis</i>	
	<i>Power calculation</i> <i>description</i>	
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	<p>a)</p> <p>Clinical assessment</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Treatment failure</i>: disease progression from the pre EDSS of 1.0 or more points beyond 3 months after HDIT - <i>Time to disease progression</i>: time of the first increase to 1.0 or more EDSS points - <i>MRI</i>: new or expanded lesions on the T2 weighted images and for the presence of new gadolinium-enhancing lesions (no abnormalities, mild, moderate, severe). Baseline and 1 year follow up - <i>Immune recovery</i> <p>Short term complications:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regimen-related toxicities defined according to Bearman scale as those occurring within 28 days after transplantation - Engraftment syndrome, fever above 38.3°C with or without a rash occurring near the time of engraftment in the absence of infection - Adverse neurological events (1 and 3 months evaluations) <p>b) comparison of CD3+ T-cell numbers in patients who received rabbit ATG versus equine ATG</p> <p>c)</p> <ul style="list-style-type: none"> - EDSS - Cerebrospinal fluid (CSF) samples - MRI scans – new and enhancing/decrease in lesions, brain volume - Long term complications - Mortality /survival
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate)</i>	<p>a)</p> <p>Urinary tract infections: 8</p> <p>Bacteremias: 4</p>

<i>ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	Infection exit cite venous catherer: 1 Influenza : 1 Ratavirus: 1 b) one patient with SPMS died of epstein barr virus- associated posttransplantation lymphoproliferative disorder on day 53 after HSCT (Nash 2003) c) four patients died after 7 years
<i>Drop-out analysis</i>	Yes/no
Comments	

Study 12	
Study description	<i>First Author</i> Carreras E, Saiz A et al. 2003 Saiz A, Blanco Y et al. 2004 (oppfølger av Carreras 2003)
<i>Year of publication</i>	2003 and 2004
<i>Reference no.</i>	1395 and 1369
<i>Setting</i>	Single-centre
<i>Country</i>	Spain
<i>Aim (as described in the article)</i>	To report the results of a phase II trial to evaluate feasibility and toxicity of CD34+ selected ASCT (CD34+/ASCT) and treatment results at one year of follow-up To report the outcome of 14 patients with severe multiple sclerosis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) after a median follow-up period of 3 years.
<i>Study design</i>	Patient series
<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	April 1998 – April 2001
<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	1 year 3 years
Intervention	Autologous HSCT
<i>Specify procedures</i>	Peripheral blood stem cells were obtained by leukaphereses after mobilization with cyclophosphamide (Cy) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). CD34+ selection was selected by means of an Isolex 300 or CliniMACS device. BCNU, Cy and ATG were administrated as conditioning regimen.
• <i>High intensity</i>	
• <i>Intermediate intensity</i>	BEAM ATG?
• <i>Low intensity</i>	CY?
<i>N total</i>	15 MS patients
<i>N control MS</i>	No control
<i>N intervention MS</i>	15 patients

	<i>RRMS</i>	6
	<i>SPMS</i>	9
	<i>PPMS</i>	-
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Median: 30 years Range: 22 to 45 years
	<i>Sex; F/M</i>	2/13
	<i>Year since diagnosis</i>	Median: 8 years Range: 1 to 19 years
	<i>EDSS score</i>	Median: 6.0 Range: 4.5-6.5
	<i>EDSS increase in previous year</i>	Median: 1.0 Range: 0.5-4.5
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	-
	<i>Relapses in the previous years</i>	Median: 3 Range: 1-7
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Patients with MS were considered candidates to be included in the trial if they fulfilled all of the following criteria: 1) aged between 18 and 60 years; 2) clinically definite SPMS or RRMS with EDSS of 4.0 to 6.5; 3) an increase in the EDSS by 1.0 point with an EDSS of 5.5 or less, or 0.5 with an EDSS > 5.5 during the previous year despite interferon or other immunotherapy. This treatment was stopped at least one month before CD34+/ASCT.
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
	<i>Main statistical analysis</i>	-
	<i>Power calculation description</i>	-
Results	<i>Primary endpoints of study</i>	<p>Clinical outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> - MS relapses - Neurologic examination - EDSS - Ambulatory Index Score - MRI - CSF analysis - Hematopoiesis recovery - Immune reconstitution <p>- The 3-year progression-free survival: was defined as the probability to be alive without increase in the EDSS score (confirmed over 6 months) after AHST as compared with baseline measurement. The 3-year disease activity-free survival was defined as the probability of being alive without progression of any type, which included no increase of the EDSS or AI at last assessment, no increase of the EDSS after initial improvement even if the worsening did not reach the baseline EDSS, and absence of objective relapses. The Kaplan–Meier estimator was used to assess progression-free and disease activity-free survival.</p> <p>Adverse events/complications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Systematic adverse effects were scored using Bearman’s scale

- Toxicities related to mobilization
- Toxicities related to transplantation
- Neurologic complications
- Infections
- Other: fever, skin rash, engraftment syndrome, uveitis,

Drop-out analysis None

Comments Conclusion as described by authors:

AHSCT remains an experimental treatment option for patients with severe forms of MS that should be considered only in the setting of approved protocols. Our 3-year results in this pilot trial showing an actuarial probability of progression free survival of 85.7% with 46.4% of patients free of clinical disease activity support the view that AHSCT deserves further evaluation in the setting of multicenter controlled trials.

Study 13

Study description	<i>First Author</i>	Fassas A, Kimiskidis VK et al 2011 Fassas A, Anagnostopoulos A et al 2000 (follow-up of Fassas 1997) Fassas A, Anagnostopoulos A et al 1997
	<i>Year of publication</i>	2011 2000 and 1997
	<i>Reference no.</i>	1473 and ?
	<i>Setting</i>	Single-centre
	<i>Country</i>	Greece
	<i>Aim (as described in the article)</i>	No explicitly stated
	<i>Study design</i>	Patient series (Phase I / II study)
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	June 1995 to may 2001 April 1995 to April 1996
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Median 11 years (2-15) Median 40 months (21-41) Median 6 months (6-18)
Intervention		Autologous HSCT
	<i>Specify procedures</i>	BEAM followed by autologous blood SCT and antithymocyte globulin (ATG). Cyclophosphamide (4 g/m ²) and G/GM, CSF (5 mg/kg/day) were used for stem cell mobilization, which caused no neurotoxicity. On days +1 and +2, ATG (2.5–5 mg/kg) was given for <i>in vivo</i> T cell-depletion.
	• <i>High intensity</i>	-
	• <i>Intermediate intensity</i>	BEAM ATG

	• <i>Low intensity</i>	-
	<i>N total</i>	35 MS patients 24 patients with chronic progressive MS 15 MS patients with “advanced and active disease (...) all judged to be in a progressive phase
	<i>N control MS</i>	No control
	<i>N intervention MS</i>	35 patients, 24 patients, 15 patients
	<i>RRMS</i>	1 relapsing remitting + 1 aggressive relapsing progressive + 3 relapsing progressive 3 “progressive-relapsing” 0 relapsing remitting
	<i>SPMS</i>	19, 13, 7
	<i>PPMS</i>	11, 8, 8
	<i>Unknown</i>	-
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Median: 40 years Range: 19 to 54 years Median: 40 years Range: 22 to 54 years Median: 37 years Range: 24 to 54 years
	<i>Sex; F/M</i>	? 7/8 12/12
	<i>Year since diagnosis</i>	Median: 7 years Range: 1 to 18 years Median: 10.5 years Range: 2 to 28 years Median: 10 years Range: 2 to 28 years In a progressive phase: Median: 6.5 years Range: 2–17 Median: 6 years Range: 2–17 • PPMS: Median: 8 years Range: 2–17 • SPMS: Median: 6 years Range: 3–8
	<i>EDSS score</i>	Median: 6.0 Range: 4.5 – 8 Median: 6.0 Range: 4.5 – 8 Median: 6.0 Range: 5 - 7.5
	<i>EDSS increase in previous year</i>	At least 1.0 (all) At least 1.0 (all)
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	The patients had characteristic abnormalities on magnetic resonance imaging (MRI) scans and in one, brain lesions enhanced with gadolinium-DTPA at enrollment. Active disease in MRI scan: 6 patients (32 lesions) Number of MRI scans at entry: 26 in 23 patients
	Method	<i>Criteria for inclusion</i>
<i>Criteria for exclusion</i>		-

	<i>Main statistical analysis</i>	-
	<i>Power calculation description</i>	-
Results	<i>Primary endpoints of study</i>	Clinical outcomes <ul style="list-style-type: none"> - relapse - neurologic improvements (EDSS and SNRS) - improvement in disability - progression-free survival Adverse events/complications <ul style="list-style-type: none"> - treatment-related toxicity (allergy, infections, fever) - Event-free survival
	<i>Drop-out analysis</i>	None

Comments *Conclusion as described by authors:*
At present it seems that HSCT may be clinically worthwhile in pMS. The procedure, however, does have a certain mortality risk, probably below 5%, and the results of this study require confirmation especially as other therapies also claim to be of benefit in pMS. Issues of cost-effectiveness early mortality, and, also, of late effects including secondary cancer will have to be carefully considered, before (and if) prospective, comparative trials are to be undertaken.

Fassas 2000:
The results of HSCT appear promising but, because of the certain mortality risk, it is imperative to make a careful selection of the patients who will undergo the treatment

Study 14

Study description	<i>First Author</i>	d) Novik A, Kuznetsov A et al. 2012 e) Ionova T, Fedorenko D et al 2011 f) Shevchenko Y, Novik A et al 2008 (b) g) Shevchenko Y, Novik A et al 2008 (a)
	<i>Year of publication</i>	2012, 2011 , 2008 , 2008
	<i>Reference no.</i>	?, 421 , ?, 71
	<i>Setting</i>	Two centres, two centers , multicentre (how many?) , five centers
	<i>Country</i>	Russia
	<i>Aim (as described in the article)</i>	We focus on the efficacy of HDIT+ASCT in patients with different types and stages of MS We aimed to study PRO in MS patients after ASCT (QoL) To present results of a prospective clinical study of safety and efficacy of HDCT +autoHSCT in MS patients. To present results of a prospective clinical study of safety and efficacy of HDCT +autoHSCT in MS patients.
	<i>Study design</i>	Patient series, patient series , patient series described as prospective Phase II multi-center trial started 1999 and conducted by the Russian Cooperative Group for Cellular Therapy, patient series (first arm where patients gets BEAM with enrollment 1999-2006 and not reduced BEAM with enrollment 2006-2009)
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	

<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	<p>Mean 21 months (6-120)</p> <p>Mean 21 months (6-120)</p> <p>Mean 19 months (6-108)</p> <p>Mean 19 months (6-90)</p>
Intervention	Autologous HSCT (three strategies)
<i>Specify procedures</i>	<p>Three strategies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Early transplantation for early stages of the disease in poor prognosis cases (RR) EDSS 1.5-3.0 – 43 patients 2. Conventional transplantation for refractory disease (SP) EDSS 3.5-6.5 – 82 patients 3. Salvage transplantation for late stages and rapid progression (PP) with EDSS 7.0-8.0 - 7 patients <p>BEAM or BEAM-modified conditioning regimen was used</p> <p>BEAM or BEAM-modified conditioning regimen was used (this was the only information provided about the procedure)</p> <p>Three strategies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Early transplantation for early stages of the disease in poor prognosis cases EDSS 1.5-3.0 – 32 patients (24 analyzed) 2. Conventional transplantation for refractory disease EDSS 3.5-6.5 – 70 patients (48 analyzed) 3. Salvage transplantation for late stages and rapid progression with EDSS 7.0-8.0 - 7 patients (7 analyzed) <p>Detailed description of mobilization, conditioning (BEAM or BEAM modified regimen) and T-cell depletion and infection prophylaxis</p> <p>Three strategies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Early transplantation for early stages of the disease in poor prognosis cases EDSS 1.5-3.0 – 9 patients (6 analyzed= 2 PPMS, 4 RRMS) 2. Conventional transplantation for refractory disease EDSS 3.5-6.5 – 37 patients (35 analyzed= 23 SPMS, 6 PPMS, 1 PRMS, 5 RRMS) 3. Salvage transplantation for late stages and rapid progression (PP) with EDSS 7.0-8.0 - 4 patients (4 analyzed= 2 PPMS, 2 SPMS) <p>BEAM conditioning regimen = first arm</p>
• <i>High intensity</i>	
• <i>Intermediate intensity</i>	BEAM
• <i>Low intensity</i>	-
<i>N total</i>	132 MS patients, 101, 109, 50
<i>N control MS</i>	No control, no control, no control, no control
<i>N intervention MS</i>	132, 101, 109, 50
<i>RRMS</i>	43, 34, 31, 11
<i>SPMS</i>	57, 41, 51, 27
<i>PPMS</i>	23, 21, 19, 11
<i>PRMS</i>	9, 5, 8, 1
<i>N lost to follow-up</i>	-

Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean: 33 years Mean age: 32,5 years Range: 17-54 years Median age: 33 years Range: 17-54 years Median age: 32 years Range: 18-51 years
	<i>Sex; F/M</i>	74/58; 59/42; 60/49; 28/22
	<i>Year since diagnosis</i>	Median: 7,5 years Range: 1-14 years Median: 7,5 years Range: 1-14 years
	<i>Baseline EDSS score</i>	Median: 4.5 Range: 1.5 – 8.5 Median: 5.0 Range: 1.5 – 8.5 Median: 5.0 Range: 1.5 – 8.0 Median: 5.0 Range: 1.5 – 8.0
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	Not reported
	<i>Criteria for inclusion</i>	Age between 18 and 55 years, diagnosis of MS verified by clinical and laboratory findings, EDSS score 1.5-8.0, normal mental status, absence of concomitant diseases Not described Age between 18 and 55 years, diagnosis of MS verified by clinical and laboratory findings, EDSS score 1.5-8.0, normal mental status, absence of concomitant diseases Age between 18 and 55 years, diagnosis of MS verified by clinical and laboratory findings, EDSS score 1.5-8.0, normal mental status, absence of concomitant diseases
	<i>Criteria for exclusion</i>	Not reported (2012)
Method	<i>Main statistical analysis</i>	Not reported (2012)
	<i>Power calculation description</i>	Not reported (2012)
	<i>Primary endpoints of study</i>	Clinical outcomes EDSS at discharge, 3,6,9 and 12 months and then every 6 months PROGRESSION-FREE SURVIVAL Progression/stabilization of disease QoL (at discharge vs after 6 months) using RAND SF-36 and FAMS (the QoL impairment grade levels are: no, mild, moderate, severe or critical impairment) QoL treatment response (at discharge vs after 6 months) divided into three types: improvement, stabilization, and worsening QoL at discharge, 3,6,9 and 12 months and then every 6 months up to 48 months and then yearly using FACT-BMT and FAMS Adverse events; same ones and same results as Novik 2012; same ones and same results as Novik 2012; Death (none) Engraftment syndrome (none) Thrombocytopenia (all) Neutropenia (all) Fatigue (all) Anemia (80%) Alopecia (80%) Neutropenic fever (52%) Hepatic toxicity grade I and II (48%) Transient neurological dysfunction (22%) Enteropathy (19%)

	Sepsis (1 patient)
Results	<i>Drop-out analysis</i> None
Comments	<i>Conclusion as described by authors</i> HDIT+auto HSCT suggests positive results in management of patients with different types of MS. Comments from Kunnskapssenteret: four publications on the same sample over the same time interval – 21 months (range 6 to 120 months), but with different populations

	Study 15	
Study description	<i>First Author</i>	Xu J, Ji B-X et al 2011
	<i>Year of publication</i>	2011
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	Single-center
	<i>Country</i>	China
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To evaluate clinical outcomes of autologous peripheral blood stem cell transplantation (APBCST) between optico-spinal multiple sclerosis (OSMS) and conventional multiple sclerosis (CMS) during disease progressive stage in a Chinese population.
	<i>Study design</i>	Patient series
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	2001-2006
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Mean: 48.92 months Range: 10–91 months
Intervention	Autologous HSCT	
<i>Specify procedures</i>	Peripheral blood stem cells were obtained by leukapheresis after mobilization with granulocyte colony stimulating factor. Modified BEAM conditioning regimen (Tiniposide, melphalan, carmustin, and cytosine arabinoside) were administered. No maintenance treatment was administered if there was no disease progression.	
• <i>High intensity</i>		
• <i>Intermediate intensity</i>	BEAM	
• <i>Low intensity</i>		
<i>N total</i>	36 patients (21 OSMS and 15 CMS= conventional MS)	
<i>N control MS</i>	No control	
<i>N intervention MS</i>		
<i>RRMS</i>	0	
<i>SPMS</i>	22 36	
<i>PPMS</i>	-	

	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean: 35 years Range: 20-51 year
	<i>Sex; F/M</i>	27/9
	<i>Year since diagnosis</i>	Mean: 72,39 months Range: 7-336 months
	<i>EDSS score</i>	Mean: 6,58 Range: 4,5-9,0 prior to transplantation
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	Not reported
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Not reported
	<i>Criteria for exclusion</i>	Not reported
	<i>Main statistical analysis</i>	Multiple logistic regression was performed used to assess possible factors on tributing to disease relapse including age at transplantation, disease duration, EDSS score at transplantation and diagnosis group (OSMS or CMS). Survival analysis was performed to assess progressive-free survival and relapsefree survival, using Kaplan and Meier survival function.
	<i>Power calculation description</i>	-
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Clinical outcomes: Progression free survival, Relapse free survival Neurological improvement Neurological stabilization Relapse without progression Relapse with progression EDSS Safety: Deaths (none)
	<i>Drop-out analysis</i>	-
Comments		

Study 16

Study description	<i>First Author</i>	Kozak T, Havrdova E et al 2000 Kozak T, Havrdova E et al 2001
	<i>Year of publication</i>	2000, 2001
	<i>Reference no.</i>	1475, ?
	<i>Setting</i>	Single-center
	<i>Country</i>	Czech Republic
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To present results of the immunoablative therapy in 10 patients with poor risk MS

	<i>Study design</i>	Patient series (phase I/II clinical trial) Patient series	
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	January 1998 until April 1999 ?	
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Mean: 39 months Mean: 48.92 months	Range: 6-59 months Range: 10-91 months
Intervention		Autologous HSCT	
	<i>Specify procedures</i>	<p>Stem cell mobilization: Cyclophosphamide followed by G-CSF was used for PBPC mobilisation.</p> <p>T cell depletion: T cell depletion <i>ex vivo</i> was performed on seven grafts. One graft, which was not sufficiently rich in CD34+ cells, did not undergo <i>ex vivo</i> T cell depletion. Instead, <i>in vivo</i> T cell depletion was performed using antithymocyte globulin (ATG) at a dose of 4 mg/kg BW on days +1 and +2 following PBPC re-infusion.</p> <p>Transplantation: PBPC transplantation was performed within 30 days of PBPC separation. The BEAM conditioning regimen was used: BCNU, etoposide, cytosine-arabioside, melphalan. ATG was given Oral ciprofloxacin, fluconazole and valacyclovir were administered from day 0.</p> <p>Same PBPC mobilization and T-cell depletion + high-dose immunoablative chemotherapy</p>	
	• <i>High intensity</i>		
	• <i>Medium intensity</i>	BEAM	
	• <i>Low intensity</i>		
	<i>N total</i>	11 patients (3 did only get their PBPC mobilized with no further transplantation) 10 patients	
	<i>N control MS</i>	No control	
	<i>N intervention MS</i>	8	
	<i>RRMS</i>	0	
	<i>SPMS</i>	8 10	
	<i>PPMS</i>	-	
	<i>N lost to follow-up</i>	-	
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Median: Mean: 39 years	Range: Range: 23-51 year
	<i>Sex; F/M</i>	- No info	
	<i>Year since diagnosis</i>	- No info	
	<i>EDSS score</i>	Median: 6,5 Median: 6,5	Range: 5,5-7,5 Range: 5,5-7,5
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	-	

Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Inclusion criteria were: (a) definite MS according to the Poser criteria, secondary progressive form; (b) deterioration of at least 1.5 on the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)11 in the past year, clinically 6.0–7.5 EDSS; (c) failure of conventional therapy, including high-dose pulse methylprednisolone combined with either cyclophosphamide or mitoxantrone; (d) no serious internal organ dysfunction precluding transplantation (e) anti-HIV, HBsAg and anti-HCV negativity; (f) sufficient motivation and compliance; (g) age 18–55 years; and (h) signed informed consent.
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
	<i>Main statistical analysis</i>	
	<i>Power calculation description</i>	-
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	<p>Clinical outcomes: Neurological findings EDSS; EDSS SNRS (Scripps neurologic scale); SNRS MRI (MRI was performed on entry, and was scheduled 12, 18 and 24 months post transplant.); MRI</p> <p>Safety: Death: none</p> <p>Adverse events occurring during the mobilisation and transplantation period were scored using the WHO grading system. Patients were assessed for non-neurological toxicity at the Department of Haematology between days +30 and +40. Patients were then followed and monitored by a haematologist every 3 months.</p> <p>Toxicity of intensive immunosuppressive therapy: leucopoiesis, thrombopoiesis, neutropenia, fever, infections</p> <p>Transplant related toxicity: Febrile neutropenia was noted in every patient. Gram positive bacteremia occurred in two patients, with a good response to antibiotics. There were two cases of WHO grade III oral mucositis and two cases of WHO grade III enteritis. Late infectious complications following engraftment related to protracted suppression were noted in two patients. The first patient developed cellulitis of the left arm on day +40. This required re-admission and i.v. antibiotic administration. The second patient developed <i>Herpes zoster</i> 9 months post transplant and required i.v. administration of acyclovir with good response.</p> <p>Toxicity of intensive immunosuppressive therapy: leucopoiesis, thrombopoiesis, neutropenia, fever, infections (= two bacterial and one mycotic)</p>
	<i>Drop-out analysis</i>	-
Comments	<p><u>Authors' conclusion:</u> <u>Comments on need for further research:</u> Further follow-up is needed to determine the disease course after complete immune reconstitution</p> <p><u>Authors' conclusion:</u> Immunoablative therapy with autologous progenitor cell support is a promising therapeutic method for the treatment of otherwise unmanageable form of MS <u>Comments on need for further research:</u> Treatment effect must be followed and evaluated for a longer time</p>	

Study 17		
Study description	<i>First Author</i>	Burt RK, Cohen BA et al 2003
	<i>Year of publication</i>	2003
	<i>Reference no.</i>	1384
	<i>Setting</i>	Single-center (but not written, but only one department is referred to in Chicago)
	<i>Country</i>	US
	<i>Aim (as described in the article)</i>	Not explicitly, but indirectly via title: "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"
	<i>Study design</i>	Patient series (phase I/II clinical trial) – prospective
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	No info
<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Mean: 2,6 years Range: 6 months to 5 years (Patients with EDSS score more than 6.0)	
	Mean: 1 year Range: 1-2 years (patients with EDSS of 6.0 or less)	
Intervention	Autologous HSCT	
<i>Specify procedures</i>	<p>Hematopoietic stem cell procurement Hematopoietic stem cells (HSCs) in the first 2 subjects were collected from iliac crest bone marrow. Due to low yield, supplemental collection from peripheral blood was used. Collections of HSCs from subsequent subjects were obtained solely from peripheral blood. Initially, HSCs were mobilized by administering granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Due to flare of disease activity in subject 4, while receiving G-CSF alone for mobilization, subsequent HSCs were collected by infusion of cyclophosphamide followed by daily G-CSF. The peripheral blood cells were enriched for CD34 cells by passagethrough a stem cell concentrator.</p> <p>Conditioning regimen Immune suppression was achieved over 6 days by administration of cyclophosphamide followed by total body irradiation (TBI). In vivo dosimetry was performed on each subject to confirm the accuracy of radiation doses delivered to multiple body points. Methylprednisolone was administered intravenously on each of the 4 days of TBI. HSCs were infused on the day following completion of TBI</p>	
• <i>High intensity</i>	YES (intense immune suppressive therapy)	
• <i>Low intensity</i>		
<i>N total</i>	21	
<i>N control MS</i>	No control	
<i>N intervention MS</i>		
<i>RRMS</i>	0	
<i>SPMS</i>	21	
<i>PPMS</i>	-	
<i>N lost to follow-up</i>	-	

Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Median: Range: 21-52 years
	<i>Sex; F/M</i>	-
	<i>Year since diagnosis</i>	9 months to 15 years (with a duration of progressive neurologic disease of 0 to 15 years)
	<i>EDSS score</i>	No mean or median provided (only data from each individual)
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	-
	<i>Other baseline data</i>	-
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	Poser criteria had documented neurologic progression within the year prior to screening evaluation of at least 1.5 steps on the EDSS if their grade at entry was 6.0 or less, or at least 1.0 step if their EDSS at screening was 6.5 or greater. Baseline EDSS levels had to be sustained for at least 3 months, and be unresponsive to at least 6 months of interferon and steroid therapy in doses of at least 500 mg/day for 3 or more days. Initially candidates had to have an EDSS of 5.5 to 8.0 at time of enrollment. As the study progressed, these criteria were changed to an EDSS of 3.0 to 7.0. Candidates had to be younger than 55 years and have normal cardiac, renal, and hepatic function.
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
	<i>Main statistical analysis</i>	No info
	<i>Power calculation description</i>	-
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Clinical outcomes: <i>Neurologic evaluations</i> approximately 3, 6, and 12 months, and then yearly for 5 years. EDSS MRI (number of T2 lesions, MRI gadolinium lesions, third ventricle diameter) Safety: Mortality (none related to AHSCT) Infections Hematoma Rash Fever Fatigue Other events
	<i>Drop-out analysis</i>	-
Comments	<p><u>Authors' conclusion:</u> "Our experience suggests that intense immune suppression using a total body irradiation (TBI)-based regimen and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are not effective for patients with progressive disease and high pretransplantation disability scores</p> <p><u>Comments on need for further research:</u> Need for controlled studies</p> <p>"In conclusion, future MS HSCT trials should include measures of axonal integrity and should focus on patients with active inflammatory disease and lower disability scores. These trials should incorporate controlled and blinded observations of clinical data, and modern automated techniques of MRI analysis. Trial design should give consideration to avoiding conditioning agents that, while immune suppressive, could contribute to axonal injury or hinder central nervous system repair from neural or oligodendrocyte progeni-</p>	

tor cells. These trials should be of sufficient length, and incorporate sufficiently frequent clinical and radiographic monitoring, to accurately determine the influence of this therapy on both progressive neurologic impairment and recurrent inflammatory activity in MS.”

Study 18		
Study description	<i>First Author</i>	Ni XS, Ouyang JZ et al. 2006 Chen B, Zhou M et al 2012 (update of Ni et al 2006)
	<i>Year of publication</i>	2006 2012
	<i>Setting</i>	Single-center (although not explicitly stated); same
	<i>Country</i>	China, same
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To observe the efficacy and toxicity of AHSCT in progressive multiple MS Not explicitly stated (...evaluated the safety and long-term clinical outcome of AHSCT in MS patients in China...) - This report collected the update and new data on a larger group of 25 MS patients in our hospital (...)
	<i>Study design</i>	Patient series (seems to be prospective) Patient series (indicated as retrospective)
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	July 2000- April 2005 2000-2007
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Mean: 42 months Range: 6-65 months Mean: 59.6 months Range 4.5-111 months
Intervention	Autologous HSCT	
<i>Specify procedures</i>	Stem cells were mobilized with CY and granulocyte colony-stimulating factor After conditioning regimen of CY and total body irradiation or BEAM, stem cells were re-infused. CD34+ cell selection of the graft was performed and anti-thymocyte globulin was given for T-cell depletion. Peripheral blood stem cells were derived by leukapheresis after mobilized with granulocyte colony-stimulating factor. Then CD34+ cell selection of the graft was performed and anti-thymocyte globulin was given for T-cell depletion, with the conditioning regimen BEAM adopted	
• <i>High intensity</i>	Total body irradiation	
• <i>Medium intensity</i>	Or BEAM	
• <i>Low intensity</i>		
<i>N total</i>	21 patients 25 patients	
<i>N control MS</i>	No control; no control	
<i>N intervention MS</i>		
<i>RRMS</i>	0; 3	
<i>SPMS</i>	16; 19	
<i>PPMS</i>	2; 1	
<i>PRMS</i>	2; 2	

	<i>Malignant MS</i>	1
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Median: 37 years Median: 37.3 years Range: 15-58 years Range: 15-64 years
	<i>Sex; F/M</i>	14/7; 19/6
	<i>Year since diagnosis</i>	Median: 46 months Median: 48 months Range: 6-144 months Range: 7-147 months
	<i>Baseline EDSS score</i>	Median: 7,5 Median: 8,0 Range: 5,0-9,5 Range: 3,0-9,5
	<i>Baseline: Gadolinium-enhancing lesions at baseline MRI</i>	Active lesions in 8 patients (38%) Active lesions in 14 patients (64%)
Method	<i>Criteria for inclusion</i>	MS diagnosed MS by the Poser criteria Patients definitely diagnosed MS by the Poser criteria
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
	<i>Main statistical analysis</i>	THE Kaplan and Meier ESTIMATOR WAS USED TO ASSESS CONFIRMED PROGRESSION-FREE AND DISEASE ACTIVITY-FREE SURVIVAL; same
	<i>Power calculation description</i>	-
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Clinical outcomes: Progression free survival (3,6 and 9 years post-transplantation) Disease activity-free survival EDSS; MRI Progression free survival EDSS; MRI Toxicity: Adverse experiences incl. death (2) Early and late toxicities (fever, infections) Early and late toxicities (fever, infections)
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	<u>Summarized by authors:</u> The probabilities of confirmed progression-free survival and disease activity-free survival were 75% and 33.3%, respectively. The principal adverse events included allergy, infection, elevation of liver enzymes, transient neurologic deterioration and depression. Two patients dies of severe pneumonia and varicella-zoster virus hepatitis, at 4,5 and 15 months post-transplant, respectively. <u>Summarized by authors:</u> Long-term responses were evaluated by the expanded disability status scale (EDSS), progression-free survival and gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans. 10, 7 and 8 patients experienced neurological improvement, stabilization and progression, respectively. The median EDSS scores observed over 1-year follow-up after transplantation (5.5-7.0) were consistently lower than the baseline (8.0). The progression-free survival rate was 74, 65 and 48% at 3, 6 and 9 years post-transplant. 58% cases (7/12) had active lesions at baseline and all turned to inactive status in the years of follow-up. 25% cases (3/12) experienced progression after transplantation but had no active lesions in MRI over the whole follow-up period. 17% cases (2/12) without active lesions at baseline progressed active lesions in MRI. The major early toxicity resulted in fever and late toxicity caused transplantation-related mortality due to severe pneumonia and varicella-zoster virus hepatitis, respectively.
	<i>Drop-out analysis</i>	-

Comments	<p><u>Authors' conclusion:</u> AHSCT seems beneficial to PMS...</p> <p><u>Comments on need for further research:</u> (...) however, more patients and longer follow up would be required to assess the risk/benefit ratio (...) AND COMPARATIVE STUDY to conventional treatment in PMS</p> <p><u>Authors' conclusion:</u> AHSCT is a feasible treatment for severe MS and its long-term efficacy is favorable</p> <p><u>Comments on need for further research:</u> advises RCT (More random and controlled clinical trials would be required to fully assess the long-term efficacy of AHSCT for MS.)</p>
----------	---

Study 19																									
Study description	<table border="1"> <tr> <td><i>First Author</i></td> <td>Evdoshenko EP, Zubarovskaya LS et al 2011</td> </tr> <tr> <td><i>Year of publication</i></td> <td>2011</td> </tr> <tr> <td><i>Reference no.</i></td> <td>420</td> </tr> <tr> <td><i>Setting</i></td> <td>Single-center (St Petersburg)</td> </tr> <tr> <td><i>Country</i></td> <td>Russia</td> </tr> <tr> <td><i>Aim (as described in the article)</i></td> <td>The aim of our study was to investigate the role of autologous HSCT in treatment of patients with MS as a complex treatment.</td> </tr> <tr> <td><i>Study design</i></td> <td>Patient series (prospective although not written)</td> </tr> <tr> <td><i>Inclusion period (year start-year end)</i></td> <td>2001-?</td> </tr> <tr> <td><i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i></td> <td>Mean: Range: 2 months to 8 years</td> </tr> </table>	<i>First Author</i>	Evdoshenko EP, Zubarovskaya LS et al 2011	<i>Year of publication</i>	2011	<i>Reference no.</i>	420	<i>Setting</i>	Single-center (St Petersburg)	<i>Country</i>	Russia	<i>Aim (as described in the article)</i>	The aim of our study was to investigate the role of autologous HSCT in treatment of patients with MS as a complex treatment.	<i>Study design</i>	Patient series (prospective although not written)	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	2001-?	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Mean: Range: 2 months to 8 years						
<i>First Author</i>	Evdoshenko EP, Zubarovskaya LS et al 2011																								
<i>Year of publication</i>	2011																								
<i>Reference no.</i>	420																								
<i>Setting</i>	Single-center (St Petersburg)																								
<i>Country</i>	Russia																								
<i>Aim (as described in the article)</i>	The aim of our study was to investigate the role of autologous HSCT in treatment of patients with MS as a complex treatment.																								
<i>Study design</i>	Patient series (prospective although not written)																								
<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	2001-?																								
<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Mean: Range: 2 months to 8 years																								
Intervention	<p style="text-align: center;">Autologous HSCT</p> <table border="1"> <tr> <td><i>Specify procedures</i></td> <td>According to protocol, the patients were divided into two groups based on the rate of disease progression. The patients with fast progression of MS belong to the first group. In this group we consider a salvage high-dose chemotherapy with fludarabine-melphalan conditioning regimen and auto-HSCT. The patients with a stable disease course were included into the second group and received BEAM as a conditioning regimen.</td> </tr> <tr> <td>• <i>High intensity</i></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• <i>Intermediate intensity</i></td> <td>- YES, but also "conventional"=???? BEAM</td> </tr> <tr> <td>• <i>Low intensity</i></td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><i>N total</i></td> <td>23</td> </tr> <tr> <td><i>N control MS</i></td> <td>No control</td> </tr> <tr> <td><i>N intervention MS</i></td> <td>23</td> </tr> <tr> <td><i>RRMS</i></td> <td>6</td> </tr> <tr> <td><i>SPMS</i></td> <td>12</td> </tr> <tr> <td><i>PPMS</i></td> <td>5</td> </tr> <tr> <td><i>PRMS</i></td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><i>N lost to follow-up</i></td> <td>0</td> </tr> </table>	<i>Specify procedures</i>	According to protocol, the patients were divided into two groups based on the rate of disease progression. The patients with fast progression of MS belong to the first group. In this group we consider a salvage high-dose chemotherapy with fludarabine-melphalan conditioning regimen and auto-HSCT. The patients with a stable disease course were included into the second group and received BEAM as a conditioning regimen.	• <i>High intensity</i>		• <i>Intermediate intensity</i>	- YES, but also "conventional"=???? BEAM	• <i>Low intensity</i>	-	<i>N total</i>	23	<i>N control MS</i>	No control	<i>N intervention MS</i>	23	<i>RRMS</i>	6	<i>SPMS</i>	12	<i>PPMS</i>	5	<i>PRMS</i>	-	<i>N lost to follow-up</i>	0
<i>Specify procedures</i>	According to protocol, the patients were divided into two groups based on the rate of disease progression. The patients with fast progression of MS belong to the first group. In this group we consider a salvage high-dose chemotherapy with fludarabine-melphalan conditioning regimen and auto-HSCT. The patients with a stable disease course were included into the second group and received BEAM as a conditioning regimen.																								
• <i>High intensity</i>																									
• <i>Intermediate intensity</i>	- YES, but also "conventional"=???? BEAM																								
• <i>Low intensity</i>	-																								
<i>N total</i>	23																								
<i>N control MS</i>	No control																								
<i>N intervention MS</i>	23																								
<i>RRMS</i>	6																								
<i>SPMS</i>	12																								
<i>PPMS</i>	5																								
<i>PRMS</i>	-																								
<i>N lost to follow-up</i>	0																								

Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean: 34,5 years Range: 22-52 years
	<i>Sex; F/M</i>	12/11
	<i>Year since diagnosis</i>	Median: 6.8 years
	<i>Baseline EDSS score</i>	Mean: 5,7 Range: 1.5-7.5
	<i>Baseline: Gadolinium-enhancing lesions at baseline MRI</i>	-
	<i>Criteria for inclusion</i>	Definitive MS (McDonald, 2005) <ul style="list-style-type: none"> • Relapsing-remitting MS; second progressive MS and aggressive MS with severe relapses. • Age 18–55 yrs. • Duration of MS \geq1 year • EDSS 0–6.5 • MRI within the 30 days period before auto-SCT • Standard therapy methods proven to be ineffective • The increase of EDSS 1.5 (EDSS 3.0–5.0) or 1 (EDSS \geq5.5) • 2 relapses in the last 24 months or 1 relapse in the last 12 months on standard therapy.
<i>Criteria for exclusion</i>	-	
Method	<i>Main statistical analysis</i>	-
	<i>Power calculation description</i>	-
	<i>Drop-out analysis</i>	-
Results	<i>Primary endpoints of study</i>	Clinical outcomes: EDSS MSFC clinical outcome measure MRI (Routine protocol with contrast (Gd); T2 and T1 volume; T1 and T2 lesion calculation; Brain volume evaluation)
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	
Comments	<p><u>Authors conclusion:</u> Our results show the evident decrease of inflammatory changes and better disease control in MS patients treated with conventional chemotherapy or high-dose chemotherapy with auto-HSCT due to its immunosuppressive effect. However, more intensive therapy is associated with a higher complications rate and risk of mortality.</p> <p><u>Need for more research:</u> None advised per se</p>	
Study 20		
Study description	<i>First Author</i>	Guimaraes FAB, Arates de Oliveira-Cardoso E et al 2010
	<i>Year of publication</i>	2010
	<i>Reference no.</i>	34?

	<i>Setting</i>	Single-center
	<i>Country</i>	Brazil (Sao Paulo)
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To evaluate the impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto HSCT) in the health related quality of life (HRQL) in patients with multiple sclerosis
	<i>Study design</i>	Patient series (retrospective? = “descriptive, exploratory and clinical study, with longitudinal cross-section”
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Sample of 34 patients, i.e. 85% of patients having underwent AHSCT May 2003-May 2008
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Mean: Range:
Intervention		Autologous HSCT
	<i>Specify procedures</i>	Not indicated
	• <i>High intensity</i>	?
	• <i>Intermediate intensity</i>	?
	• <i>Low intensity</i>	?
	<i>N total</i>	34
	<i>N control MS</i>	No control
	<i>N intervention MS</i>	34
	<i>RRMS</i>	7
	<i>SPMS</i>	22
	<i>PPMS</i>	5
	<i>PRMS</i>	-
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean: ? years Range: ? years Only number of patients within age-groups are indicated
	<i>Sex; F/M</i>	18/16
	<i>Year since diagnosis</i>	Median: ? years Only number of patients within “length of diagnostic”-groups are indicated
	<i>EDSS score</i>	-
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	-
	<i>Criteria for inclusion</i>	“MS diagnosis; having a minimum age of 18 years; being attended on the ward and at the outpatient clinic of the BMTU during the period defined by the evaluation; presenting medical and psychological conditions; being willing to cooperate voluntarily with the research.”
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
Method	<i>Main statistical analysis</i>	-

	<i>Power calculation description</i>	-
	<i>Drop-out analysis</i>	-
Results	<i>Primary endpoints of study</i>	Clinical outcomes: HRQoL EDSS (at admission, hospital discharge and 1 year) MOS SF-36 (at admission, hospital discharge and 1 year) = Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	<i>(negative) correlation between EDSS scores and HRQoL</i> "When EDSS scores were correlated with the domains of the MOS SF-36 scale, statistically significant correlations were found with physical functioning at the three time points analysed." "27 patients (79%) showed stabilization or neurological improvement 1 year post-transplantation. At this time point, there was statistically significant improvement in all domains of the HRQoL."
Comments	<u>Authors conclusion:</u> In spite of the high risk of complications of the procedure, the HSCT had positive impact in the health related quality of life. <u>Need for more research:</u> none stated	

Study 21

Study description	<i>First Author</i>	Hamerschlak N, Rodrigues M et al.	
	<i>Year of publication</i>	2010	
	<i>Reference no.</i>	2988	
	<i>Setting</i>	Multi-center (5 centers)	
	<i>Country</i>	Brazil	
	<i>Aim (as described in the article)</i>	"To describe the experience of the Brazilian Group of HSCT for Auto-immune Diseases with 41 HSCTs performed in MS patients during 5 years using two different conditioning regimens, and to compare them by evaluating the clinical response to treatment using Expanded Disability Status Scale (EDSS)50 and with magnetic resonance imaging (MRI) before and after HSCT; complication and mortality rates after HSCT; and quality of life (QOL) before and after HSCT."	
	<i>Study design</i>	Patient series Prospective trial comparing two treatment regimens (BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG)	
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	January 2001 - April 2006	
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Mean:	Range:
Intervention	Autologous HSCT		
	<i>Specify procedures</i>	"Mobilization of peripheral hematopoietic stem cells was obtained with the administration of CY, followed by G-CSF. To avoid the cytokine release syndrome, methylprednisolone was administered together with G-CSF. Subjects underwent conditioning regimen therapy for 15 or more days after PBSC mobilization. Group 1 received a BEAM/ATG conditioning regimen: BCNU; cytarabine and etoposide, melphalan and horse ATG	

		Group 2 patients were treated with a nonmyeloablative regimen of CY, together with rabbit anti-thymocyte globulin. In both groups, on day 0, frozen PBSCs were thawed and reinfused intravenously. Steroid treatment was continued concurrent with G-CSF, and thereafter suspended.
	• <i>High intensity</i>	
	• <i>Intermediate intensity</i>	YES? ? BEAM? From January 2001 to June 2004 = first 21 patients (3 DEATHS)
	• <i>Low intensity</i>	YES? CY? Since 3 died from BEAM: June 2004 – April 2006 = NEXT 20 patients
	<i>N total</i>	41
	<i>N control MS</i>	No control
	<i>N intervention MS</i>	21 BEAM and 20 CY
	<i>RRMS</i>	4
	<i>SPMS</i>	33
	<i>PPMS</i>	4
	<i>PRMS</i>	-
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean: 42 years Range: 27-53 years
	<i>Sex; F/M</i>	24/17
	<i>Year since diagnosis</i>	Median: ? years
	<i>Baseline EDSS score</i>	24 patients had a score of 6.5 17 patients had a score of 6.0 or higher.
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	Absent in 27 patients Present in 8 patients
	<i>Annualised relapse rate (ARR) in the year prior to HSCT</i>	-
	<i>Criteria for inclusion</i>	“Poser’s criteria, between 18 and 60 years old and evaluated by MRI were included in the study. either relapsing-remitting, primary or secondary progressive, or progressive-relapsing subtypes of MS with the course of the disease equal to or longer than a year; EDSS between 3.0 and 6.5; and documented disease progression over the previous 6 months despite therapy (with b-IFN, copolymers, Igs and/or immune-suppressors). Progression was defined as at least a 1.0-point deterioration in the EDSS in the last 6 months, when the patient’s scores ranged between 3.0 and 6.0, or 0.5-point or more when it ranged between 6.0 and 6.5.”
<i>Criteria for exclusion</i>	Major comorbidities: such as kidney, heart, hepatic, pulmonary, hematological dysfunction or infectious disease; psychiatric disorders or cognitive disturbances affecting their ability to provide informed consent or to comply with the treatment; as well as pregnancy, b-IFN or copolymer therapy within less than a month or disease relapse within less than a month before the study	
Method	<i>Main statistical analysis</i>	The BEAM/ATG and CY/ATG groups were compared with Student’s t-test or the Mann–Whitney test for quantitative variables and with the Chi-square or Fisher’s exact test for categorical variables. Two-way repeated measurement ANOVA (analysis of variance) models were performed to

		evaluate differences between the groups regarding the QOL before and after transplantation. EFS curves were analyzed by the Kaplan–Meier method and compared with the logrank test. The significance level was considered to be 5%. SAS software v. 9.1.3 was used in the statistical analysis (Statistical Analysis System, Cary, NC, USA).
	<i>Power calculation description</i>	-
	<i>Drop-out analysis</i>	-
Results	<i>Primary endpoints of study</i>	<p>Clinical outcomes: EDSS (just before hospital admission (baseline), 1 month after stem cell infusion and then every 6 months during the following MRI (before mobilization and 30 days, 6 months and yearly after transplantation) HRQoL: SF-36 before transplantation and 100 days after</p> <p>Safety: Death Complications Infections Allergy Depression (...)</p>
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	<p><i>Results summarized by authors:</i> Most (80.4%) of the 41 subjects in the study had the secondary progressive MS subtype and the mean age was 42 years. The baseline EDSS score in 58.5% of the subjects was 6.5 and 78% had a score of 6.0 or higher, respectively. The complication rate during the intratransplantation period was 56% for all patients: 71.4% of the patients in the BEAM/hATG group and 40% in the CY/rATG group (P¼0.04). Three subjects (7.5%) died of cardiac toxicity, sepsis and alveolar hemorrhage, all of them in the BEAM/ATG group. EFS was 58.54% for a ll patients: 47% in the BEAM/hATG group and 70% in the CY/rATG group (P¼0.288).</p>
Comments	<p><u>Authors conclusion:</u> “the CY/rATG regimen seems to be associated with similar outcome results, but presented less toxicity when compared with the BEAM/hATG regimen. Long-term followup would be required to fully assess the differences in therapeutic effectiveness between the two regimens. <u>Need for more research:</u> Need for RCT to assess efficacy of the treatment (“Our study was not designed to show the efficacy of HSCT over conventional therapy for progressive forms of MS, which can be performed only with randomized clinical trials.”)</p>	

Study 22		
Study description	<i>First Author</i>	Samijn J, Boekhorst P et al 2006 Rocca MA, Mondria T et al 2007
	<i>Year of publication</i>	2006, 2007
	<i>Reference no.</i>	69? 58?
	<i>Setting</i>	Single-center most likely, same
	<i>Country</i>	The Netherlands, same
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To halt disease progression in aggressive MS by a bone marrow transplantation (BMT) protocol aimed at maximum T cell suppression The aim of this study was to assess how AHSCT affects medium-term evolution of brain atrophy in MS.

	<i>Study design</i>	Patient series, same
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	September 1998 - December 2003, same
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Median: 36 months Range: 7-36 months same
Intervention		Autologous HSCT
	<i>Specify procedures</i>	<p>Haemopoietic stem cell procurement Bone marrow was aspirated from the posterior iliac crest during general anaesthesia. CD34+ stem cells were selected. A minimum yield of 1.06106 CD34+ cells/kg body weight was obtained in 13 of the 14 patients . Granulocyte colony stimulating factor (5 mg/kg subcutaneously, twice daily) was given and additional stem cells were collected. CD34+ cells were cryopreserved in liquid nitrogen using standard techniques</p> <p>Conditioning regimen and supportive care The conditioning regimen consisted of ATG (lymphoglobulin, horse serum;). On days 24 and 23, cyclophosphamide was added at a dose of 60 mg/kg intravenously, combined with mesnum. Total body irradiation was given in two fractions of 5 Gy,. On day 0, the autologous graft was thawed and reinfused using a central venous catheter. To prevent serum sickness, prednisolone (1 mg/kg twice daily) was given concurrently, and tapered after stem cell reinfusion. Supportive care included pre-irradiated prophylactic platelet and red blood cell transfusions when necessary. Patients were discharged from the haematology ward after granulocyte and platelet repopulation. To prevent infections with <i>Pneumocystis carinii</i>, cotrimoxazol treatment was given for six months.</p>
	• <i>High intensity</i>	
	• <i>Intermediate intensity</i>	YES? (strong)
	• <i>Low intensity</i>	
	<i>N total</i>	14 14
	<i>N control MS</i>	No control, no control
	<i>N intervention MS</i>	14 14
	<i>RRMS</i>	-
	<i>SPMS</i>	14 14
	<i>PPMS</i>	-
	<i>PRMS</i>	-
	<i>N lost to follow-up</i>	-
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean: 35 years Range, 23–50 Mean: 38 years?? Same range
	<i>Sex; F/M</i>	8/6, same
	<i>Year since diagnosis</i>	Median: 5 years Range: 2-12 Same
	<i>EDSS score</i>	Median: 6 Range: 5 - 6.5 Same

	<i>Gadolinium-enhancing lesions at baseline MRI</i>	-
	<i>Criteria for inclusion</i>	MS had been diagnosed using Poser's criteria. Inclusion criteria were: age between 18 and 50 years, EDSS between 5.0 and 7.0 (7 excluded), EDSS of at least 3.0 two years after diagnosis, EDSS increase of > 1.0 in the previous two years if EDSS > 5.5 or of > 1.5 if EDSS was 5.0.14 All subjects had to have good pulmonary, hepatic, and renal function, good general and mental health, and a negative human immunodeficiency virus status. (Fewer than 5% of the patients referred to us met the selection criteria) Same
	<i>Criteria for exclusion</i>	Patients with primary progressive MS
Method	<i>Main statistical analysis</i>	-
	<i>Power calculation description</i>	-
	<i>Drop-out analysis</i>	-
Results	<i>Primary endpoints of study</i>	Clinical outcomes: Disease progression and loss of neurological function: Progression free survival EDSS Scripps neurological rating scale Nine hole peg test CSF test for oligoclonal bands MS exacerbations (defined as new or re-occurring neurological deterioration lasting for more than 48 hours in the absence of fever or illness, and with objective neurological changes on examination) MRI (performed at every visit with an extra measurement three months before BMT. Spinal cord MRI was done yearly.) Brain volume change Percentage of brain volume changes (PBVCs) and cross-sectional normalized brain volumes (NBVs) were measured on precontrast T1-weighted images Toxicity Death EBV
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	
Comments	<u>Authors conclusion:</u> . This strong immunosuppressive regimen did not prevent clinical progression in patients with aggressive secondary MS. The lack of efficacy, together with some serious side effects, does not favour the use of similar rigorous T cell depleting protocols in the future After AHSCT, the rate of brain tissue loss in patients with MS declines dramatically after the first 2 years. The initial rapid development of brain atrophy may be a late consequence of the pretransplant disease activity and/or a transient result of the intense immunoablative conditioning procedure. <u>Need for more research:</u> none, none	

Study 23		
Study description	<i>First Author</i>	Su L, Xu J et al 2006
	<i>Year of publication</i>	2006
	<i>Reference no.</i>	1269
	<i>Setting</i>	Single-center
	<i>Country</i>	China
	<i>Aim (as described in the article)</i>	(...) describe the results of a clinical trial to evaluate the feasibility and toxicity of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) for patients with progressive multiple sclerosis (MS)
	<i>Study design</i>	Patient series
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Sept 2001-Jan 2005
<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Median: 35 months Range: 9-49 months	
Intervention	Autologous HSCT	
<i>Specify procedures</i>	Hematopoietic stem cells were mobilized with daily subcutaneous injections of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Peripheral blood mononuclear cells were leukapheresed. In 9 patients, CD34+ cell selection was carried out. After hematopoietic stem cells were harvested, a modified BEAM conditioning regimen (etoposide replaced with teniposide) was administered. On day 0, the peripheral blood stem cells were thawed and infused.	
• <i>High intensity</i>		
• <i>Intermediate intensity</i>	Modified BEAM	
• <i>Low intensity</i>	-	
<i>N total</i>	15	
<i>N control MS</i>	No control	
<i>N intervention MS</i>	15	
<i>RRMS</i>	-	
<i>SPMS</i>	15	
<i>PPMS</i>	-	
<i>N lost to follow-up</i>	-	
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean: 36 years Range: 20-51 years
	<i>Sex; F/M</i>	10/5
	<i>Year since diagnosis</i>	Median: 36 months Range: 9-49 months
	<i>EDSS score</i>	Median 6.0 Range 4.5-7.5
	<i>Gadolinium-enhancing lesions</i>	-

	<i>Criteria for inclusion</i>	Patients who met the Poser criteria for MS diagnosis (1) the patient must be aged between 18 and 55 years; (2) the patient has demonstrated confirmed primary progressive MS or secondary progressive MS with an expanded disability status scale (EDSS) score of 3.0 to 6.5; (3) a magnetic resonance imaging (MRI) examination has demonstrated typical MS lesions; (4) the patient's disease is considered active, as defined by deteriorating disability of ≥ 1.0 points on the EDSS in the 12 months prior to transplantation in patients with an EDSS score of ≤ 5 , or by deteriorating disability of ≥ 0.5 points in patients with an EDSS score of > 5 points, and/or by evidence of disease activity on MRI as depicted by gadolinium Gd 64 enhancement; (5) patients with disease periods of less than 2 years must have had at least 3 previous attacks; and (6) the patient has failed to respond to steroid or interferon beta treatment.
	<i>Criteria for exclusion</i>	-
Method	<i>Main statistical analysis</i>	The Kaplan-Meier method was used to assess progression free disease survival
	<i>Power calculation description</i>	-
	<i>Drop-out analysis</i>	-
Results	<i>Primary endpoints of study</i>	Clinical outcomes: EDSS MRI Safety Toxicity and infections
	<i>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value</i>	<i>Summarized by authors</i> Three patients had flares of neurologic deterioration during mobilization, 8 patients had the same manifestation during transplantation, and 2 patients had similar flares within 3 months of transplantation. Six patients experienced continuous neurologic improvement after transplantation, 5 patients experienced neurologic progression, and 4 patients had stabilization of their disease. The confirmed progression-free rate was 63.8% at 49 months. The results of lymphocyte purging were no better than for no purging. Auto-HSCT proved to be safe and beneficial for some MS patients.
Comments	<u>Authors conclusion:</u> Auto-HSCT proved to be safe and beneficial for some MS patients. <u>Need for more research:</u> Further studies are needed to establish the merit of this procedure for MS patients (...) well-designed and large-scale studies and long-term follow-up	

Vedlegg 7: Sjekkliste for etiske spørsmål

Moralsk relevante spørsmål for bruk i vurdering av helsetiltak

GENERELLE MORALSKE SPØRSMÅL

- 1 Hva er problemet som helsetiltaket skal løse? Hvem definerer problemet og løsningsalternativer? (Beskriv også alternativene.)
- 2 Hva er de moralsk relevante konsekvensene av å ta i bruk helsetiltaket? (Inkluder risiko, usikkerhet og områder for uvitenhet som kan knyttes til teknologien.)
- 3 Utfordrer innføring eller bruk av helsetiltaket pasientenes autonomi, deres integritet, verdighet eller deres (menneske)rettigheter?
- 4 Følger det moralske forpliktelser med å innføre og bruke helsetiltaket?
- 5 Utfordrer helsetiltaket sosiale verdier, ordninger eller institusjoner?

- 6 Forandrer utstrakt bruk av helsetiltaket vår oppfatning av bestemte personer eller grupper (for eksempel personer med bestemte diagnoser)?
- 7 Virker helsetiltaket støtende i forhold til religiøse, sosiale eller kulturelle overbevisninger?
- 8 Utfordrer helsetiltaket relevante lover?
- 9 Hvordan forholder det aktuelle helsetiltaket seg til generelle kritikker av moderne medisin (for eksempel medikalisering)?
- 10 Finnes det beslektede tiltak som har vist seg å være moralsk kontroversielle?
- 11 Utfordrer eller forandrer helsetiltaket på noen måte forholdet mellom helsepersonell og pasient?
- 12 Hvordan påvirker implementering og bruk av helsetiltaket fordelingen av helsetjenester?
- 13 Hvordan bidrar helsetiltaket til å styrke eller svekke profesjonell selvbestemmelse?
- 14 Kan helsetiltaket skade pasienten?

SPØRSMÅL KNYTTET TIL ULIKE INTERESSETER

- 15 Hvilke pasientgrupper har nytte av helsetiltaket?
- 16 Er tredjeparter involvert, og hva er i så fall deres interesser?
- 17 Hvilke interesser har de som bruker helsetiltaket?
- 18 Hvilke interesser har produsentene av helsetiltaket? (Industri, universitet)

SPØRSMÅL KNYTTET TIL HELSETILTAKET

- 19 Er moralske utfordringer knyttet til deler av helsetiltaket relevante for helsetiltaket som helhet?
- 20 Hva er karakteristisk for helsetiltaket som vurderes?
- 21 Har helsetiltakets symbolske verdi noen moralsk relevans?

SPØRSMÅL OM MORALSKE ASPEKTER VED METODOLOGISKE VALG

- 22 Er det moralsk relevante spørsmål knyttet til valg av endepunkter i den metodiske vurderingen?
- 23 Er det moralsk relevante spørsmål knyttet til inklusjonen av studier i metodevurderingen?
- 24 Er brukerne i studiene representative for dem som vil bruke helsetiltaket i klinisk praksis?
- 25 Er det moralsk relevante aspekter knyttet til hvordan kunnskapen generaliseres?
- 26 Finnes det forskningsetiske utfordringer knyttet til metodevurderingen?

SPØRSMÅL KNYTTET TIL Å GJENNOMFØRE EN METODEVURDERING (HTA)

- 27 Hva er grunnen til at dette helsetiltaket vurderes (eventuelt i forhold til andre tiltak)?
- 28 Er metodevurderingen egnet til å belyse alle relevante aspekter ved helsetiltaket?
- 29 Hvilke interesser har de som deltar i vurderingen?
- 30 På hvilket stadium i utviklingen av helsetiltaket blir metodevurderingen gjennomført?
- 31 Finnes det beslektede tiltak som ikke er vurdert?
- 32 Hva er metodevurderingens moralske konsekvenser?

Praktisk fremgangsmåte:

1. Beskriv og analyser helsetiltaket som skal vurderes med hensyn på spesifikke moralske utfordringer:

- Hva er teknologiens funksjon?
 - Hva er hensikten med anvendelsen?
 - Hva er intensjonene med teknologien på et overordnet plan?
 - Hvordan, og av hvem, defineres problemet og denne teknologien som løsning av problemet?
- Hva er alternativene?

- Kan mulige, ikke tilsiktete anvendelser identifiseres?

Svarene kan få følger for valg av endepunkter og det øvrige arbeidet med vurdering av

helsetiltak. De er relevante i forhold til spørsmål 20–22 og 27.

2. Identifiser berørte parter og interessenter:

- Pasienter
- Pårørende (som kan være involverte med hensyn på oppfølging og compliance)
- Helseprofesjoner (økonomi, status, prestisje)
- Primærhelsetjeneste
- Sekundærhelsetjeneste
- Sosialtjeneste
- Andre pasientgrupper
- Tredjepersoner (familiemedlemmer, donorer, fremtidige individer, fremtidige generasjoner, miljø)
- Kunnskapsoppsummerere
- Myndigheter
- Helsebyråkrater
- Industri

Vurder hvordan de berørte partene blir hørt og tatt hensyn til i metodevurderingen og vurder

omfanget av litteratursøket med tanke på disse. Vurder egne høringer eller uttalelser og

kvalitative undersøkelser med interessenter, eksempelvis pasientinteresseorganisasjoner. Dette

er relevant i forhold til spørsmål 15–17.

3. Velg ut spørsmål

Gjennomgå spørsmålene i tabell 1 og:

- vurder hvilke spørsmål som er relevante for den aktuelle teknologien, og
- gi en begrunnelse for valget av spørsmål (begrunn hvorfor spesifikke spørsmål er valgt bort).

4. Gjennomfør litteratursøk

med tanke på å besvare spørsmålene som er valgt ut i punkt 3.

Belys og drøft spørsmålene som er valgt ut

på bakgrunn av

- litteratursøket og
- høringsuttalelser eller kvalitative undersøkelser fra punkt 2.

5. Oppsummer og sammenfatt prosessen