

RAPPORT

2021

FORENKLET METODEVURDERING - KARTLEGGING

Autolog
stamcelletransplantasjon ved
multippel sklerose

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose: forenklet metodevurdering - kartlegging

English title Autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. Rapid scoping review

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Ingvild Kirkehei, prosjektleder
Elisabet Hafstad

ISBN 978-82-8406-222-8

Prosjektnummer ID2014_022

Publikasjonstype Forenklet metodevurdering - kartlegging

Antall sider 29 (34 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for Nye metoder

Emneord(MeSH) Multiple sclerosis; stem cell transplantation; transplantation, autologous; hematopoietic stem cell transplantation; mesenchymal stem cell transplantation

Sitering Kirkehei I, Hafstad E. Autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose: forenklet metodevurdering - kartlegging. [Autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. Rapid scoping review]. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

Innhold

| | |
|--|-----------|
| INNHold | 3 |
| HOVEDBUdSKAP | 4 |
| KEY MESSAGES | 5 |
| FORORD | 6 |
| INNLEDNING | 7 |
| Multipel sklerose (MS) | 7 |
| Autolog stamcelletransplantasjon | 7 |
| Formålet med kartleggingen | 8 |
| METODE | 9 |
| Inklusjonskriterier | 9 |
| Litteratursøk | 10 |
| Utvelgelse av relevante referanser | 10 |
| Dataauthenting og sortering | 11 |
| RESULTATER | 12 |
| Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier | 12 |
| Hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) | 15 |
| Mesenkymal stamcelletransplantasjon (MSCT) | 18 |
| DISKUSJON | 24 |
| KONKLUSJON | 26 |
| REFERANSER | 27 |
| VEDLEGG 1: SØKESTRATEGI | 29 |
| VEDLEGG 2: SYSTEMATISKE OVERSIKTER | 32 |

Hovedbudskap

Område for helsetjenester i FHI fikk i mai 2021 i oppdrag av Bestillerforum for Nye metoder å kartlegge hva som finnes av pågående og publiserte randomiserte kontrollerte studier på effekten av autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose.

Metode

Vi utførte et systematisk litteratursøk etter randomiserte kontrollerte studier publisert fra og med 2014, og valgte ut mulig relevante studier. Vi sorterte studiene etter behandlingstype og studienavn og presenterte dem i tabeller. Forfatterens konklusjoner ble sitert i tabellene. Vi vurderte ikke studienes metodiske kvalitet og foretok ingen analyser eller sammenstillinger av resultatene.

Resultat

- Vi identifiserte fem studier på hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). En av studiene, MIST, er fullført med resultater. De andre studiene er pågående og har foreløpig ingen rapporterte resultater.
- Vi idenifiserte ti studier på mesenkymal stamcelletransplantasjon (MSCT). Syv studier er rapportert som fullførte, og fem av dem har publisert resultater. Tre studier er pågående.

Vi presenterer lenker til studieregistre samt referanser til tilgjengelige publikasjoner med resultater.

Tittel:

Autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose. Forenklet metodevurdering: kartlegging

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for Nye metoder

Når ble litteratursøket avsluttet?

Juni, 2021

Key messages

The Norwegian Institute of Public Health was commissioned by The Ordering forum for The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway to identify and map ongoing and published randomized controlled trials on the effect of autologous stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis.

Method

We performed a systematic literature search, identifying studies published as of 2014. We screened and sorted the studies in tables, categorized by transplantation type and study name. The study authors' conclusions were cited. We did not perform a critical appraisal of the studies' methodological quality, nor did we analyze the results.

Result

- We identified five studies on hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). One of the studies, MIST, is completed and published. The remaining studies are ongoing, so far with no reported results.
- We identified ten studies on mesenchymal stem cell transplantation (MSCT). Seven studies are completed, of which five have reported results. Three studies are ongoing, so far with no reported results.

We present links to study registries and references to available publications with study results.

Title:
Autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis.
Rapid scoping review

Publisher:
The Norwegian Institute of Public Health conducted the review based on a commission from The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway ...

Updated:
Last search for studies:
june, 2021.

Forord

I 2015 utga Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (nå Folkehelseinstituttet, Område for helsetjenester), metodevurderingen «Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose» (1). Arbeidsgruppen for metodevurderingen oppsummerte og vurderte forskning om effekt, sikkerhet, økonomiske aspekter og etiske problemstillinger knyttet til autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose. Vurderingene var basert på en randomisert kontrollert studie, en registerstudie og 21 pasientserier. Studiene ble identifisert i et systematisk litteratursøk utført i februar 2015.

Område for helsetjenester i FHI fikk 31. mai 2021 i oppdrag av Bestillerforum for Nye metoder å kartlegge hva som finnes av nyere pågående og publiserte randomiserte studier. Dette har vi gjort ved å oppdatere litteratursøket fra 2015.

Prosjektgruppen har bestått av Ingvild Kirkehei (prosjektleder, bibliotekar, FHI) og Elisabet Hafstad (bibliotekar, FHI).

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Martin Lerner
Avdelingsdirektør

Ingvild Kirkehei
prosjektleder

Innledning

Multipel sklerose (MS)

Helsenorge.no beskriver MS slik: «Multipel sklerose (MS) er en nevrologisk sykdom som rammer sentralnervesystemet (hjerne og ryggmarg). Nervetråder fra nervecellene i sentralnervesystemet er kledd i en isolasjonsskappe (myelinskjede) som gjør at signalene ledes raskere mellom sentralnervesystemet og resten av kroppen. Ved MS blir selve ledningssystemet, både myelinskjeden og selve nervetrådene i hjernen og ryggmargen skadet. Dette gjør at nervesignalene forstyrres eller blokkeres.» (2)

MS kan gi alvorlig funksjonssvikt, og symptomer kan være følesansforstyrrelse, kraftvekkelse, synsforstyrrelser, tretthet, nummenhet, koordinasjonsproblemer, svimmelhet, muskelspasmer og problemer med konsentrasjon og hukommelse. De færreste får alle symptomene (2).

Ulike typer MS

Nye symptomer eller forverring av eksisterende symptomer omtales ofte som angrep. Den største andelen av personer med MS har symptomer som kommer og går i begynnelsen. Dette kalles angrepspreget MS, eller RRMS («relapsing-remitting multiple sclerosis») (2).

Hos noen, særlig hvis pasienten ikke får behandling, øker symptomene gradvis uten forbedring mellom angrepene, og med jevnt økende funksjonssvikt (3). Sykdommen har da utviklet seg til sekundær progressiv MS, eller SPMS («secondary progressive multiple sclerosis»).

Den mest alvorlige formen for MS kalles primær progressiv MS (PPMS), og kjennetegnes ved tiltakende symptomer uten angrep, eventuelt med stabile perioder, men uten bedring av symptomer (2;3).

Autolog stamcelletransplantasjon

Det finnes ingen behandling som kan helbrede MS, men sykdommen kan bremses ved hjelp av ulike immunmodulerende legemidler (medisiner som påvirker kroppens immunforsvar), samt ved hjelp av opplæring, fysioterapi og symptombehandling (4).

Stamcelletransplantasjon er en behandlingsmetode hvor man ødelegger kroppens egne stamceller og fyller på med friske stamceller fra en donor. Ved *autolog* stamcelletransplantasjon brukes pasientens egne stamceller (5). Det finnes ulike typer stamceller, og ved behandling av MS, skiller det mellom transplantasjon av *hematopoietiske stamceller* (HSC) og *mesenkymale stamceller* (MSC). Hematopoietiske stamceller gir opphav til blodcellene og deler av immunsystemet. Mesenkymale stamceller gir blant annet opphav til bein, brusk og fett (6).

Stamcelletransplantasjon ved MS er i Norge en utprøvende behandling. Da Beslutningsforum i mars 2016 behandlet metodevurderingen «Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose», ble det besluttet at "alle pasienter som får tilbud i Norge om autolog stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose skal være omfattet av et vitenskapelig studium." (7). I 2018 initierte Haukeland universitetssykehus en multinasjonal randomisert studie (NCT03477500, RAM-MS) hvor behandlingen nå prøves ut også for norske pasienter. Studien avsluttes etter planen i 2024 (8).

Formålet med kartleggingen

Formålet med denne kartleggingen er å gi en oversikt over hva som finnes av pågående og ferdigstilte randomiserte kontrollerte studier om effekten av autolog stamcelletransplantasjon ved ulike typer multippel sklerose.

Metode

I en kartlegging som dette utfører vi systematiske litteratursøk for en gitt problemstilling. Et systematisk litteratursøk er et søk der informasjonsinnhenting er planmessig og begrunnet. Søket skal fange opp så mye relevant litteratur som mulig og det skal være dokumentert og etterprøvbart. Resultatene fra søket blir grundig gjennomgått for å sortere ut ikke-relevante referanser, og relevante referanser vises i lister eller tabeller. Vi gjennomfører ingen metodisk kvalitetsvurdering av forskningen og vi sammenstiller ikke resultatene.

Det systematiske litteratursøket og det den påfølgende utvelgelsen av studier gjenspeiler et sett med forhåndsdefinerte inklusjonskriterier.

Inklusjonskriterier

Inklusjonskriteriene våre var:

| | |
|-----------------------|--|
| Studiedesign | Randomiserte kontrollerte studier (RCT). RCT er et studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til en tiltaks- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i behandlings-/tiltaksgruppen og kontrollgruppen (9). |
| Populasjon | Personer med multipel sklerose (alle typer: RRMS, SPMS og PPMS) |
| Tiltak | Autolog stamcelletransplantasjon: - Hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) - Mesenkymal stamcelletransplantasjon (MSCT) |
| Sammenligning | Alle sammenligninger |
| Utfall | Alle utfall |
| Publikasjonsår | 2014-2021 |
| Land/Kontekst | Ingen avgrensinger |
| Språk | Ingen avgrensinger |

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner:

- Ikke-randomiserte studier
- Studier som ikke undersøkte effekten av autolog stamcelletransplantasjon

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekar Ingvild Kirkehei utførte et systematisk litteratursøk i juni 2021. Søkestrategien var nesten lik søket som ble gjort i metodevurderingen fra 2015. Søket ble justert noe og utvidet ved å inkludere søkeord for mesenkymal stamcelletransplantasjon.

Litteratursøket som skulle oppdateres ble utført i 2015. Vi avgrenset søket til studier publisert f.o.m. 2014, for å få med eventuelle studier som ikke var registret i de søkte databasene i 2015.

Vi søkte i følgende kilder:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).
CENTRAL inneholder randomiserte og kvasi-randomiserte studier hentet fra en rekke medisinske databaser som PubMed, Embase og ulike studieregistre (10).
Databasen oppdateres månedlig.
- Clinical Trials.gov (studieregister)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP. Inneholder studier fra flere studieregistre)

Vi brukte søkeord for multipel sklerose (for eksempel multiple sclerosis, MS, RRMS) og for stamcelletransplantasjon (stem cell, autologous transplantation). Fordi CENTRAL og studieregistrene inneholder flest kontrollerte studier, ble søket ikke avgrenset til studiedesign. Søkestrategiene er dokumentert i Vedlegg 1.

Alle søketreff ble eksportert til referansehåndteringssystemet EndNote, hvor vi fjernet like referanser (doubletter) (11).

Søk i andre kilder

For å finne flere relevante studier, søkte vi også etter systematiske oversikter og sjekket at de inkluderte RCT-ene i oversiktene var kommet med i søket vårt. Søket etter systematiske oversikter ble gjort i Epistemonikos og INAHTA HTA database.

Utvelgelse av relevante referanser

Utvelgelse av relevante referanser foregikk i to trinn.

Trinn 1

Begge prosjektmedarbeiderne (Kirkehei og Hafstad) gjorde uavhengige relevansvurderinger ved å lese alle tittel og sammendrag. Vi brukte det elektroniske verktøyet

Rayyan i denne utvelgelsesprosessen (12). I første gjennomgang inkluderte vi alle publikasjoner som så ut til å oppfylle inklusjonskriteriene.

Trinn 2

En prosjektmedarbeider (Kirkehei) gjorde deretter nøyere vurderinger av hvilke referanser som skulle inkluderes. Dette ble gjort ved å overføre alle inkluderte studier fra Rayyan til EndNote. I EndNote grupperte vi publikasjonene etter type stamcelletransplantasjon, samt studienavn eller ID-nummer:

- Ved fullførte, publiserte studier, inkluderte vi studiens nyeste publikasjon og ekskluderte tidligere publikasjoner med foreløpige resultater, studieprotokoller og konferansebidrag.
- For pågående studier inkluderte vi registreringen i studieregisteret og eventuelle publikasjoner med foreløpige resultater.

Vi ekskluderte også studier som ved nærmere lesing viste seg å omhandle ikke-relevante tiltak (for eksempel allogen stamcelletransplantasjon¹) eller som ikke var randomiserte kontrollerte studier.

Eventuell uenighet eller usikkerhet ble løst ved diskusjon eller ved å trekke inn en tredje person (Martin Lerner).

Dataauthenting og sortering

Én medarbeider (Kirkehei) hentet ut informasjon fra de inkluderte studiene og en annen (Hafstad) kontrollerte informasjonen.

Vi hentet ut følgende data fra de inkluderte studiene: type stamcelletransplantasjon (HSCT eller MSCT), type MS, ID-nummer fra studieregisteret, studienavn og årstall for forventet ferdigstillelse. For fullførte studier inkluderte vi kopi av forfatternes konklusjon, hentet fra publikasjonens sammendrag.

Vi sorterte publikasjonene etter type stamcelletransplantasjon og status (fullført eller pågående). Studier ble sortert i kategorien fullført dersom de i studieregistreringen hadde status «completed». Studiene ble deretter rangert alfabetisk etter studienavn (evt. forfatters etternavn).

Studiene ble sortert og kodet i referansesystemet EndNote, før referansene ble overført til tabeller i Word.

¹ Ved allogen stamcelletransplantasjon blir stamcellene hentet fra en annen person

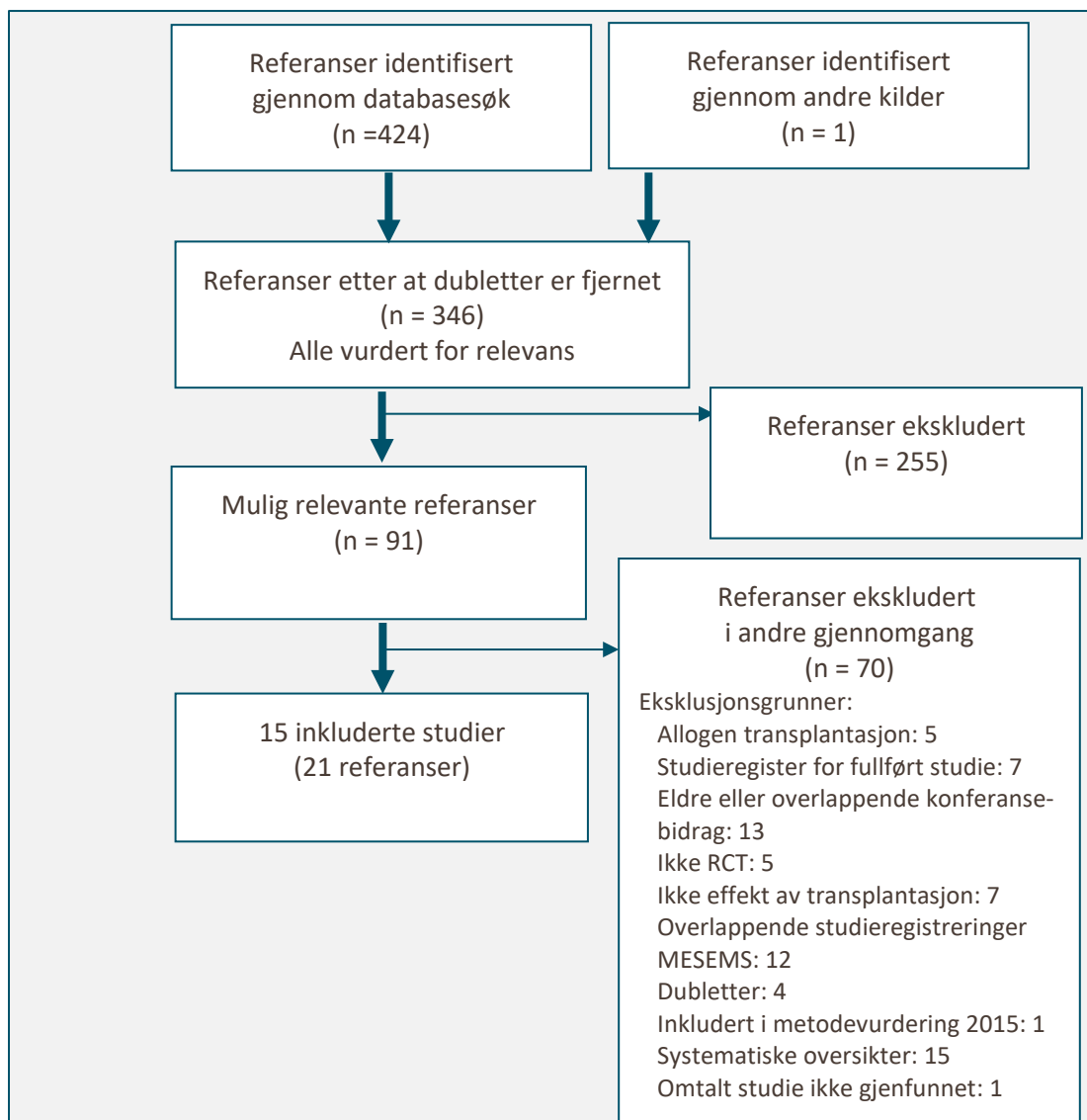
Resultater

Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier

Databasesøket ga 424 treff (figur 1). Ved gjennomgang av systematiske oversikter (vedlegg 2), fant vi en mulig relevant studie som ikke var kommet med i søket vårt.

Etter fjerning av dubletter satt vi igjen med 346 referanser som vi vurderte for relevans. Ved første gjennomgang ekskluderte vi 255 referanser som ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Ved andre gjennomgang ekskluderte vi ytterligere 70 referanser.

Vi inkluderte 15 studier fordelt på 21 referanser i form av tidsskriftsartikler, konferansebidrag og studieregistreringer.



Figur 1: Flyttdiagram over utvalgelse av studier

Antall studier versus antall publikasjoner

Formålet med denne kartleggingen har vært å gi en oversikt over forskningsaktiviteten på temaet, altså en oversikt over nyere pågående studier og ferdigstilte studier. Studiene beskrives ofte i flere ulike publikasjoner: studieregistrering eller studieprotokoll, foreløpige resultater eller slutt- og oppfølgingsresultater presentert på konferanser eller i tidsskriftsartikler. Dette varierer mellom studiene.

I søket vårt fant vi flere slike publikasjoner som pekte mot samme studie. Mange av disse var konferansebidrag som presenterte metoder uten resultater. Vi har ikke prøvd å gi en fullstendig oversikt over *alle publikasjoner* knyttet til hver studie. Ved avsluttede studier inkluderte vi den nyeste publikasjonen med resultater, hvis vi fant en slik. Dersom vi ikke fant det, inkluderte vi konferansebidrag med resultater eller informasjon om hvorvidt resultatene var rapportert i studieregistreringen. For pågående studier inkluderte vi studieregistreringen samt eventuelle publikasjoner med foreløpige resultater. Fokuset har altså vært å identifisere selve *studien* og vise til studieregistrering og resultater der det har vært tilgjengelig.

Presentasjon av de inkluderte studiene

Vi presenterer de 15 inkluderte studiene i tabeller, sortert alfabetisk etter studienavn. Studier uten studienavn er omtalt med forfatter eller studieleders etternavn. Under studienavnet følger studiens ID-nummer med lenke til studieregistrering i Clinical-Trials.gov (NCT-nummer), EU Clinical Trials Register (EudraCT-nummer) eller andre studieregistre. Mange studier har flere ID-numre.

For hver studie følger referanser til publikasjon eller studieregistrering, samt lenke til sammendrag og eventuelt fulltekst (der hvor det er tilgjengelig).

For fullførte studier siterer vi utdrag av forfatternes konklusjon slik den står skrevet i publikasjonenes sammendrag.

Hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Fullførte randomiserte kontrollerte studier

Metodevurderingen som ble publisert av Nasjonal kunnskapssenter for helsetjenesten i 2015 inkluderte en randomisert kontrollert studie ved navn ASTIMS (EudraCT No. 2007-000064-24). Det var den eneste RCT-en med resultater som forelå i 2015 (1;13). I oppdateringssøket vårt fant vi én ny fullført studie, MIST, avsluttet i 2019. Se nærmere beskrivelse av studien i tabell 1.

Tabell 1: Fullførte randomiserte studier på HSCT

| Studienavn ID-nummer | Referanser | Type MS |
|---|---|---------|
| MIST NCT00273364 (NCT03133403, EudraCT 2010-023560-40/SE) | <p>Tidsskriftsartikkel: Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. JAMA 2019;321(2):165-74. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439765/</p> <p>Beskrivelse av studien: Multisenterstudie utført i USA, Sverige, Storbritannia og Brasil og fullført august 2019. Studien undersøkte effekten av non-myeloablative² hematopoietisk stamcelletransplantasjon hos personer med attackpreget MS. 110 personer ble tilfeldig fordelt til enten hematopoietisk stamcelletransplantasjon eller sykdomsmodifiserende behandling ("DMT [disease modifying therapy] of higher efficacy or a different class than DMT taken during the previous year"). Alemtuzumab og ocrelizumab var ikke behandlingsalternativer i denne studien. Pasientene ble primært målt på "time to disease progression". Kun 23 av pasientene var ved publisering fulgt opp de planlagte fem år. Forfatterens konklusjon: "[...] HSCT, compared with DMT, resulted in prolonged</p> | RRMS |

² Myeloablative kondisjonering: benmargsutryddende kondisjonering. Non-myeloablative kondisjonering: ikke-benmargsutryddende kondisjonering (1).

| | | |
|--|--|--|
| | time to disease progression. Further research is needed to replicate these findings and to assess long-term outcomes and safety.” (14, s. 165). Noen av studiens svakheter er, i følge forfatterne, et lavt antall inkluderte pasienter, manglende langtidsoppfølging og eksklusjon av alemtuzumab og ocrelizumab. | |
|--|--|--|

Pågående randomiserte kontrollerte studier

Vi fant fire pågående studier. Alle studiene undersøker effekten av HSCT, sammenlignet med beste tilgjengelige behandling (bl.a. alemtuzumab og/eller ocrelizumab), hos personer med attackpreget MS (RRMS). En av studiene, BEAT-MS inkluderer også personer med sekundær progressiv MS (SPMS). Studien RAM-MS er norsk og ledes fra Helse Bergen.

Ved gjennomgang av systematiske oversikter, fant vi i tillegg informasjon om en planlagt italiensk randomisert kontrollert studie ved navn NET-MS. Planene for studien er beskrevet i et «position paper» fra 2012 (15). Vi har imidlertid ikke klart å finne mer informasjon om status for dette arbeidet.

Tabell 2: Pågående randomiserte studier på HSCT

| | Studienavn (el. forf.) ID-nummer | Referanser | Type MS |
|---|--|--|---|
| 1 | BEAT-MS NCT04047628 | Studieregistrering: A multicenter randomized controlled trial of best available therapy versus autologous hematopoietic stem cell transplant for treatment-resistant relapsing multiple sclerosis (ITN077A1) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04047628 Kommentar: Forventet ferdigstilt i 2029 | Highly active relapsing MS (RRMS, SPMS) |
| 2 | COAST EudraCT 2016-001166-29 | Studieregistrering: A randomised controlled trial to compare ocrelizumab or alemtuzumab with autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) in high inflammatory multiple sclerosis (COAST). | RRMS |

| | | | |
|---|--|--|------|
| | | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001166-29/DE Kommentar: Første pasient innrullert i mars 2020. Studien løper til siste innrullerte pasient (nr. 50) er fulgt opp i 24 måneder. | |
| 3 | RAM-MS NCT03477500 EudraCT 2017-001362-25 | Studieregistrering: Randomized autologous hematopoietic stem cell transplantation versus alemtuzumab for patients with relapsing remitting multiple sclerosis https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03477500 Kommentar: Forventet ferdigstilt i 2024 | RRMS |
| 4 | StarMS ISRCTN88667898 EudraCT 2019-001549-42 | Studieregistrering: A multicentre, randomised controlled trial to evaluate the efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation versus alemtuzumab or ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis https://www.isrctn.com/ISRCTN88667898 Kommentar: Forventet ferdigstilt i 2025 | RRMS |

Mesenkymal stamcelletransplantasjon (MSCT)

Fullførte randomiserte kontrollerte studier

Vi fant syv studier på MSCT med status "completed" i studieregisteret. Fire av studiene har publisert resultater i tidsskriftsartikler, en studie har konferansebidrag med resultater, og to studier har ingen rapporterte resultater.

Studiene sammenlignet MSCT med placebo, og fem av dem var cross-over-studier³. Studiene inkluderte pasienter med ulike typer av MS (se fjerde kolonne i tabellen). Forfatterens konklusjoner (hentet fra studienes sammendrag) siteres der publikasjon er tilgjengelig.

Tabell 3: Fullførte randomiserte studier på MSCT

| | Studienavn (el. forf.) ID-nummer | Referanser | Type MS |
|---|---|---|-------------------------------|
| 1 | Actimus NCT01815632 ISRCTN27232902 | Studien er registrert med status «estimated completion date 2019». Vi har ikke funnet noen publikasjon og det foreligger ikke resultater i studieregisteret. Studieregistrering: Assessment of Bone Marrow-derived Cellular Therapy in Progressive Multiple Sclerosis (ACTiMuS). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01815632 Tidsskriftsartikkel med studieprotokoll: Rice CM, Marks DI, Ben-Shlomo Y, Evangelou N, Morgan PS, Metcalfe C, et al. Assessment of bone marrow-derived Cellular Therapy in progressive Multiple Sclerosis (ACTiMuS): study protocol for a randomised controlled trial. <i>Trials</i> 2015;16:463. | Progressiv MS (SPMS, PPMS) |

³ En type klinisk forsøk som sammenlikner to eller flere tiltak hvor deltakerne når de er ferdig med én type behandling, bytter til en annen behandling (1).

| | | | |
|---|--|---|------------|
| | | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26467901/ | |
| 2 | EMMES NCT02495766 EudraCT 2012-000734-19 | Studien er registrert med status «completed 2018». Vi har ikke funnet noen publikasjon og det foreligger ikke resultater i studieregisteret. Studieregistrering: Autologous mesenchymal stromal cells for multiple sclerosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02495766 | RRMS, SPMS |
| 3 | Fernandez (forfatter) NCT01056471 EudraCT 2008-004015-35 | Tidsskriftsartikkel: Fernández O, Izquierdo G, Fernández V, Leyva L, Reyes V, Guerrero M, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: a triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. PloS one 2018;13(5):e0195891. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195891 Forfatternes konklusjon: “Infusion of autologous AdMSCs is safe and feasible in patients with SPMS. Larger studies and probably treatment at earlier phases would be needed to investigate the potential therapeutic benefit of this technique.” (16, s. 2) | SPMS |
| 4 | Llufriu (forfatter) NCT01228266 EudraCT 2009-016442-74 | Tidsskriftsartikkel: Llufriu S, Sepúlveda M, Blanco Y, Marín P, Moreno B, Berenguer J, et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. PloS one 2014;9(12):e113936. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0113936 Forfatternes konklusjon: “Bone-marrow-MSCs are safe and may reduce inflammatory MRI parameters supporting their immunomodulatory properties.” (17, s. 2) | RRMS |

| | | | |
|---|--|---|-----------------------------|
| 5 | <p>MESEMS EudraCT 2010-024081-21</p> | <p>Multisenterstudie utført i forskjellige land. Alle lands studieregistreringer vises lenger nede.</p> <p>Studieregistrering med resultater: A 12-month, multicenter, open label, randomized, controlled study to evaluate the efficacy, tolerability and safety of early introduction of everolimus, reduced CNI, and early steroid elimination compared to standard CNI, mycophenolate mofetil and steroid regimen in pediatric renal transplant recipients with a 24-month additional safety follow-up https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024381-21/results</p> <p>Konferansebidrag med resultater: Uccelli A, Laroni A, Brundin L, Clanet M, Fernandez O, Nabavi SM, et al. MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS) study: results from a multi-center, randomized, double blind, cross-over phase 2 clinical trial with autologous Mesenchymal Stem Cells (MSC) for the therapy of multiple sclerosis. Eur J Neurol 2020;27:27. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02160820/full</p> <p>Forfatternes konklusjon: "Treatment with MSC is safe but did not decrease the number of CEL [contrast-enhancing lesions] at 24 weeks compared to placebo. Analysis of secondary and exploratory outcomes is ongoing to reveal whether MSC are effective on other MRI and/or clinical parameters in MS, as well as on any defined metrics suggesting repair." (18, s. 27)</p> <p>Konferansebidrag: Uccelli A, Laroni A, Brundin L, Clanet M, Fernandez O, Massood Nabavi S, et al. MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS): a multi-center, randomized, double blind, cross-over phase 2 clinical trial with autologous mesenchymal stem cells (MSC). Multiple Scler J 2019;25:759-60. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02095965/full</p> <p>Tidsskriftsartikkel med studieprotokoll: Uccelli A, Laroni A, Brundin L, Clanet M, Fernandez O, Nabavi SM, et al. MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS): a randomized, double blind, cross-over phase I/II clinical trial with autologous mesenchymal stem cells for the therapy of multiple sclerosis. Trials 2019;20(1). https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3346-z</p> | <p>RRMS, SPMS, PPMS</p> |
|---|--|---|-----------------------------|

| | | | |
|---|---|--|--|
| | | <p>Lenker til studieregistreringer fra alle involverte land/sentre. Oversikten er hentet fra MESEMS studieprotokoll:</p> <p>Andalusia: NCT01745783 Badalona: NCT02035514 (CELLTRiMS) Canada: NCT02239393 (MESCAMS) Copenhagen: EudraCT 2012-000518-13 (COMSCIMS) Italy: NCT01854957, EudraCT 2011-001295-19 Salzburg: EudraCT 2015-000137-78 Stockholm: NCT01730547 Toulouse: NCT02403947 London: NCT01606215, EudraCT 2012-002357-35 (STREAMS)</p> <p>Konferansebidrag med resultater fra STREAMS (London): Ali R, Cencioni MT, Nicholas R, Dazzi F, Muraro P. Immunological change after MSC infusion in MS patients-results from a Phase 2 trial of autologous mesenchymal cell therapy in MS (STREAMS). Multiple Scler J 2019;25:297-8. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02094858/full</p> | |
| 6 | <p>Nabavi (forfatter) NCT01377870</p> | <p>Konferansebidrag med resultater: Nabavi SM. Intravenous transplantation of autologous bone marrow derived mesenchymal stromal cell (BM-MSCs) in patients with multiple sclerosis, a phase I/II, double blinded, randomized, cross clinical trial. Multiple Scler J 2019;25:801. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02095604/full</p> <p>Forfatterens konklusjon: “ [...] intravenous transplantation of BM-MSCs is safe, feasible in MS patients and might have some beneficial effects in some biomarkers, however their clinical efficacy at least as intravenous single injection or as single core therapy should be clear in the future studies.” (19, s. 801)</p> <p>Konferansebidrag, studieprotokoll: Nabavi SM, Aghdami N, Arab L, Hamzeloo A. Safety and efficacy of intravenous injection of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell in patients with multiple sclerosis: a double blind randomized semi-crossover clinical trial: preliminary report 1-safety issues. J Neurol 2013;260:S130-S1. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01024176/full</p> | <p>RRMS, SPMS with relapses or PPMS with inflammatory characters</p> |

| | | | |
|---|--|---|-----------------------------|
| | | | |
| 7 | Petrou (forfatter) NCT02166021 | <p>Tidsskriftsartikkel: Petrou P, Kassis I, Levin N, Paul F, Backner Y, Benoliel T, et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. <i>Brain</i> 2020;143(12):3574-88. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253391/</p> <p>Forfatternes konklusjon: "Treatment with MSCs was well-tolerated in progressive multiple sclerosis and induced short-term beneficial effects regarding the primary end points, especially in the patients with active disease. The intrathecal administration was more efficacious than the intravenous in several parameters of the disease. A phase III trial is warranted to confirm these findings." (20, s. 3574)</p> | Progressiv MS, (PPMS, SPMS) |

Pågående randomiserte kontrollerte studier

Vi fant tre pågående studier på MSCT, alle med cross-over-design. I den første studien mottar en gruppe immunmodulerende behandling (fingolimod), og en gruppe mottar fingolimod og MSCT. De to siste studiene sammenligner MSCT med placebo.

Tabell 4: Pågående randomiserte studier på MSCT

| | Studienavn (el. forf.) ID-nummer | Referanser | Type MS |
|---|--|--|---------|
| 1 | Bonan (forfatter) IRCT20191004044975N1 | <p>Studieregistrering: Evaluation of safety and efficacy of intravenous and interatechal injection of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells in RRMS patients under fingolimod therapy: randomized clinical trial with control group, Phase 2 and 3. https://en.irct.ir/trial/44197</p> <p>Kommentar: Rekruttering av pasienter avsluttes i oktober 2021</p> | RRMS |

| | | | |
|---|--|--|------------|
| 2 | Sadiq (forfatter) NCT03355365 TISCHMS-MSCNP-002 | Studieregistrering: Intrathecal Administration of Autologous Mesenchymal Stem Cell-derived Neural Progenitors (MSC-NP) in Progressive Multiple Sclerosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03355365 Kommentar: Planlagt ferdigstilt 2023 | PPMS, SPMS |
| 3 | SMART-MS NCT04749667 | Studieregistrering: Study of mesenchymal autologous stem cells as regenerative treatment for multiple sclerosis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04749667 Kommentar: Planlagt ferdigstilt 2025 | PPMS, SPMS |

Diskusjon

Studie på hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Vi fant en fullført og fire pågående studier om effekten av hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Den fullførte studien viste lenger tid til sykdomsprogresjon ved behandling med HSCT, men studien hadde ifølge forfatterne flere svakheter slik som manglende langtidsoppfølging, få studiedeltagere og manglende sammenligning med det som i dag anses som best tilgjengelig behandling (alemtuzumab og ocrelizumab).

De pågående studiene er forventet ferdigstilt i perioden 2024-2029, og ingen av dem har registrert foreløpige resultater.

Studier på mesenkymal stamcelletransplantasjon (MSCT)

Arbeidet med denne rapporten startet som en oppdatering av søket som ble utført i metodevurderingen fra 2015. I 2015 inkluderte forfatterne bare studier på *hematopoietisk* stamcelletransplantasjon. Underveis i utvelgelsen av studier fant vi imidlertid mange studier om *mesenkymal* stamcelletransplantasjon, og bestemte oss for å inkludere disse. Vi endret også søket til å inkludere søkeord for MSC. Vi minner imidlertid om at vi kun viser til studier som er publisert eller registrert f.o.m. 2014, og at denne kartleggingen derfor ikke gir et fullstendig bilde av forskningen på MSCT.

Vi fant syv fullførte og tre pågående studier på MSCT. To av de fullførte studiene har vi ikke funnet noen publikasjoner eller resultater fra. Alle de fem publiserte studiene, bortsett fra MESEMS, konkluderer med at behandlingen kan ha effekt sammenlignet med kontrollbehandlingen. Vi minner om at studiene hadde forskjellige studiedesign og utfallsmål, og vi har ikke foretatt noen vurdering av metodisk kvalitet, risiko for skjevhet eller kvalitet på dokumentasjonen. De fleste forfatterne peker i konklusjonen på at det er behov for videre forskning.

De pågående studiene på MSCT er planlagt ferdigstilt mellom 2021 og 2025, og ingen har registrert foreløpige resultater.

Utfordring med utvelgelse og sortering

Vi har prøvd å gruppere publikasjoner og studieregistreringer etter studienavn og/eller ID-nummer. Dette har imidlertid vært utfordrende, fordi flere av studieregistreringene, med unike ID-nummer, viser til samme studienavn. Dette skyldes blant annet at noen studier er store multisenterstudier med ulike delstudier i ulike land (eksempelvis MESEMS). Vi ser også at en studie ofte har flere ulike ID-nummer. Alt dette gjør at det er vanskelig å få et korrekt bilde av det reelle antall studier.

Vi kan også ha gått glipp av eller feilsortert relevante publikasjoner. Mange konferansebidrag og tidsskriftsartikler henviser ikke til studienavn eller ID-nummer, og det er ikke alltid samsvar mellom studienavn oppgitt i ferdig publikasjon og studieregistrering. Dessuten har flere av studiene to forskjellige titler, «scientific title» og «public title», hvilket gjør at to referanser som ser forskjellige ut i virkeligheten viser til samme studie.

Studier ble sortert i kategorien «fullførte» dersom de i studieregistreringen hadde status «completed». Vi har ikke undersøkt nærmere om studiene faktisk er fullførte, og hva «completed» innebærer i praksis. Studien Actimus (tab. 3), rapporterer «estimated completion date» i 2019, og det kan diskuteres om denne studien er fullført eller ikke. Studien EMMES (tab. 3) er også registrert som «completed», men vi har ikke funnet noen publiserte resultater.

Systematisk litteratursøk

Styrken ved denne kartleggingen er at vi har gjort et grundig systematisk litteratursøk som har blitt gjennomgått av to personer uavhengig av hverandre. Søket er dokumentert og kan etterprøves og oppdateres.

Konklusjon

Formålet med denne kartleggingen er å gi en oversikt over hva som finnes av pågående og ferdigstilte randomiserte kontrollerte studier om effekten av autolog stamcelletransplantasjon ved ulike typer multippel sklerose.

Vi har funnet en publisert studie på hematopoietisk stamcelletransplantasjon (MIST), og fem publiserte studier på mesenkymal stamcelletransplantasjon. Studiene har ulike utfallsmål og studiedesign, og de fleste rapporterer om positive effekter ved behandlingen. Vi har imidlertid ikke kvalitetsvurdert studiene og vet derfor ikke om vi kan stole på resultatene. Studieforfatterne rapporterer selv om flere metodiske begrensinger og at det er behov for videre forskning på området.

Det er flere pågående studier på gang, og vi kan forvente resultater fra disse innen 2030.

Referanser

1. Giske L, Lauvrak V, Stoinska-Schneider A, Frønsdal K, Kvamme MK, Ormstad S, et al. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multippel sklerose. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2015/autolog-hematopoietisk-stamcelletransplantasjon-ved-multippel-sklerose/>
2. Multippel sklerose (MS). Helsenorge.no [oppdatert 11. sept. 2020; lest 30. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/multippel-sklerose-ms/>
3. Nasjonal faglig retningslinje. Multippel sklerose. Kap. 1.1. Klinisk forløp og presentasjon av multippel sklerose. Helsedirektoratet [oppdatert 30. mai 2017; lest 29. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/multippel-sklerose/diagnostisk-utredning-av-multippel-sklerose-ms/klinisk-forlop-og-presentasjon-av-multippel-sklerose#klinisk-forlop-og-presentasjon-av-multippel-sklerose>
4. Faiz KW, Gjerstad L. MS (multippel sklerose). Store medisinske leksikon [oppdatert 29. mai 2018; lest 20. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: [https://sml.snl.no/MS -
multippel sklerose](https://sml.snl.no/MS-_multippel_sklerose)
5. Stamcelletransplantasjon: Norsk Helseinformatikk [oppdatert 27. aug. 2018; lest 30. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/blod/beinmargssykdommer/stamcelletransplantasjon/>
6. Ruud M. Hvordan forskes det på stamceller? Teknisk ukeblad. 1. jan. 2019 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.tu.no/artikler/hvordan-forskes-det-pa-stamceller-br/454354>
7. Protokoll: Beslutningsforum for nye metoder 14. mars 2016. Nye metoder [lest 30. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/nyheter/mote-i-beslutningsforum-for-nye-metoder-14-mars-2016>
8. RAM-MS. Helse Bergen. Haukeland universitetssjukehus [oppdatert 25. mar. 2021; lest 30. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://helse-bergen.no/ram-ms>
9. Nasjonal kunnskapssenter for helsetjenesten. Vedlegg 3: Ordliste med forklaringer [lest 30. jun. 2021]. Tilgjengelig fra:

<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/attachment/249317?ts=1552af4e162> (PDF)

10. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Cochrane Collaboration [lest 30. jun. 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/central/about-central>
11. EndNote. Clarivate Analytics. Tilgjengelig fra: <https://endnote.com/>
12. Rayyan. Intelligent systematic review. Rayyan Systems Inc. Tilgjengelig fra: <https://www.rayyan.ai/>
13. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology* 2015;84(10):981-8.
14. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(2):165-74.
15. Saccardi R, Freedman MS, Sormani MP, Atkins H, Farge D, Griffith LM, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Multiple sclerosis* 2012;18(6):825-34.
16. Fernández O, Izquierdo G, Fernández V, Leyva L, Reyes V, Guerrero M, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: a triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. *PloS one* 2018;13(5):e0195891.
17. Llufríu S, Sepúlveda M, Blanco Y, Marín P, Moreno B, Berenguer J, et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. *PloS one* 2014;9(12):e113936.
18. Nabavi SM. Intravenous transplantation of autologous bone marrow derived mesenchymal stromal cell (BM-MSCs) in patients with multiple sclerosis, a phase I/II, double blinded, randomized, cross clinical trial. *Multiple sclerosis journal* 2019;25:801.
19. Uccelli A, Laroni A, Brundin L, Clanet M, Fernandez O, Nabavi SM, et al. MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS) study: results from a multi-center, randomized, double blind, cross-over phase 2 clinical trial with autologous Mesenchymal Stem Cells (MSC) for the therapy of multiple sclerosis. *European journal of neurology* 2020;27:27.
20. Petrou P, Kassis I, Levin N, Paul F, Backner Y, Benoliel T, et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain* 2020;143(12):3574-88.

Vedlegg 1: Søkestrategi

Søk etter primærstudier (RCT)

Søketreff totalt: 424

Søketreff uten dubletter: 345

Cochrane Trials (CENTRAL)

Dato: 11.06.2021

Søketreff: 230

Søket avgrenset til publikasjonsår 2014 eller senere.

- #1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
- #2 (((multiple or disseminated) next sclerosis) or (sclerosis next multiplex) or "MS" or SPMS or PPMS or RRMS):ti,ab,kw
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] this term only
- #5 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Transplantation, Autologous] this term only
- #7 ((stem next cell*)):ti,ab,kw
- #8 (bone next marrow near/2 transplant*):ti,ab,kw
- #9 (autotransplant* or ((auto or autologous) next transplant*) or autograft* or (bone next marrow next graft*) or HSCT or ASCT or AHSCT or SCT or HCT or HSC or BMT):ti,ab,kw
- #10 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
- #11 #3 and #10 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Jul 2021

Søket endret 22.06.2021

20 nye referanser, ingen relevante

Lagt til søkeord for MSC

#12 MeSH Descriptor: Mesenchymal Stem Cell Transplantation

#13 (MSC or MSCT):ti,ab,kw

#14 #10 or #12 or #13

#15 #3 and #14

#16 #15 not #11

ClinicalTrials.gov

Dato: 11.06.2021

Søketreff: 55

Søk 1

Advanced search:

Condition or disease: multiple sclerosis

Study type: Interventional studies (clinical trials)

Intervention/treatment: stem cell

Søk 2

Simple search

Condition or disease: multiple sclerosis

Study type: Interventional studies (clinical trials)

Other terms: stem cell transplantation

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Dato: 2. juli 2021

Søketreff: 34

Søk 1 - Advanced search

In the condition: multiple sclerosis

AND

In the intervention: stem cell transplantation

Recruitment status is ALL

Søk 2 - Simple search

multiple sclerosis and stem cell transplantation

Søk etter systematiske oversikter og metodevurderinger

INAHTA

Dato: 02.06.2021

Antall treff: 6

30

("Multiple Sclerosis"[mhe] OR ("multiple sclerosis" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR SPMS OR PPMS OR RRMS OR MS)[Title] OR ("multiple sclerosis" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis multiplex" OR SPMS OR PPMS OR RRMS OR MS)[abs]) AND ("Stem Cell Transplantation"[mh] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[mh] OR "Transplantation, Autologous"[mh] OR ("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)[Title] OR ("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)[abs]) FROM 2014 TO 2021

Epistemonikos

Dato: 02.06.2021

Antall treff: 74 systematic reviews, 4 structured summaries, 1 broad syntheses

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

Publication year from 2014 til 2021

Vedlegg 2: Systematiske oversikter

1. Ramalingam S, Shah A. Stem cell therapy as a treatment for autoimmune disease—Updates in lupus, scleroderma, and multiple sclerosis. *Curr Allergy Rep* 2021;21(3).
2. Allanach JR, Farrell JW, Mésidor M, Karimi-Abdolrezaee S. Current status of neuroprotective and neuroregenerative strategies in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler J* 2021:13524585211008760.
3. Zhang P, Liu B. Effect of autologous hematopoietic stem cell transplantation on multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(10):1928-34.
4. Mariottini A, De Matteis E, Muraro PA. Haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: Current Status. *BioDrugs* 2020;34(3):307-25.
5. Li H, Hu F, Zhang Y, Li K. Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurol* 2020;267(12):3489-98.
6. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for previously treated, relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health Technology Wales* 2020. <https://www.healthtechnology.wales/reports-guidance/autologous-haematopoietic-stem-cell-transplantation/>
7. Burt RK, Tappenden P, Han X, Quigley K, Arnautovic I, Sharrack B, et al. Health economics and patient outcomes of hematopoietic stem cell transplantation versus disease-modifying therapies for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States of America. *Mult Scler Relat Disord* 2020;45:102404.
8. Zhou Y, Zhang X, Xue H, Liu L, Zhu J, Jin T. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Stem Cells Int* 2019;2019:8536785.
9. Oliveira AG, Gonçalves M, Ferreira H, N MN. Growing evidence supporting the use of mesenchymal stem cell therapies in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2019;38:101860.
10. Ge F, Lin H, Li Z, Chang T. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2019;40(3):479-87.

11. Cohen JA, Baldassari LE, Atkins HL, Bowen JD, Bredeson C, Carpenter PA, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for treatment-refractory relapsing multiple sclerosis: Position statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(5):845-54.
12. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, Signori A, Laroni A, Saccardi R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurol* 2017;88(22):2115-22.
13. Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD012200.
14. Li C, Feng J, Chen S, He Y. Efficacy of hematopoietic stem cell for multiple sclerosis, an evidence based meta-analysis. *Cell Mol Biol* 2016;62(4):48-52.
15. Stellmann JP, Stürner KH, Ufer F, Havemeister S, Pöttgen J, Ayuk Ayuketang F, et al. [Stem cell transplantation for multiple sclerosis : Hamburg experiences and state of international research]. *Der Nervenarzt* 2015;86(8):989-96.

Utgitt av Folkehelseinstituttet

September 2021

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no