

Medicinrådets protokol  
for en fælles regional  
behandlingsvejledning  
vedrørende  
immunglobuliner til  
behandling af multifokal  
motorisk neuropati

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

## Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets arbejde med en behandlingsvejledning. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets metodehåndbog for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	2. september 2020
Ikrafttrædelsesdato	7. september 2020
Dokumentnummer	89337
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 7. september 2020

## Indhold

1	Forkortelser.....	3
2	Formål.....	4
3	Baggrund.....	4
3.1	Multifokal motorisk neuropati.....	4
3.2	Behandling af multifokal motorisk neuropati.....	5
3.3	Lægemidlerne .....	6
4	Kliniske spørgsmål .....	7
4.1	Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til initial behandling af patienter med multifokal motorisk neuropati? .....	7
4.2	Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af patienter med multifokal motorisk neuropati?.....	7
4.3	Valg af effektmål.....	8
4.3.1	<i>Kritiske effektmål</i> .....	8
4.3.2	<i>Vigtige effektmål</i> .....	9
5	Andre overvejelser.....	10
6	Øvrige forhold .....	10
7	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....	11
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	11
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier.....	11
7.3	Udvælgelse af litteratur .....	11
8	Kvalitetsvurdering .....	11
9	Databehandling og analyse .....	11
10	Referencer.....	13
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	14
12	Versionslog .....	15
13	Bilag 1 Diagnostiske kriterier for diagnosen Multifokal Motorisk Neuropati (MMN).....	16

## 1 Forkortelser

9-HPT:	<i>9-hole peg test</i>
10-MWT:	10-meters gangtest
CIDP:	Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati
EFNS:	European Federation of Neurological Societies
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-5L:	<i>EuroQol-5 dimension questionnaire, 5-level version</i> (livskvalitetsspørgeskema vedr. fem områder med hver fem svarmuligheder)
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
INCAT:	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
IVIG:	Intravenøst immunoglobulin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MMN:	Multifokal motorisk neuropati
MMN-RODS:	Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale
MRC:	<i>Medical Research Council</i>
PNS:	Peripheral Nerve Society
RR:	Relativ risiko
SCIG:	Subkutant immunoglobulin

## 2 Formål

Denne protokol er grundlaget for Medicinrådets arbejde med den fælles regionale behandlingsvejledning vedrørende immunglobuliner til behandling af multifokal motorisk neuropati (MMN). Medicinrådet ønsker i behandlingsvejledningen at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af lægemidler på terapiområdet, herunder redegøre for om der er klinisk betydelige forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles. Medicinrådet har besluttet at gennemgå behandling med immunglobuliner indenfor flere sygdomsområder: kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP), MMN, primær og sekundær immundefekt. Medicinrådet begrundede sin samlede indstilling af behandling med immunglobuliner som følger:

- Terapiområdet er en stor udgiftspost, og forbruget er fortsat stigende.
- Der er potentiale for mere ensartet behandling på tværs af regioner.

Ved godkendelse af indstillingen på rådsmødet den 10. oktober 2018 og ved efterfølgende drøftelse udtrykte Rådet ønske om, at fagudvalgene blev spurgt om følgende:

- Hvilke patienter skal tilbydes behandling med immunglobulin (præcisering af målgruppen)?
- Hvilke subkutane og intravenøst administrerede immunglobuliner kan ligestilles til behandling af målgruppen og i hvilke doser? Vurdering af kriterier for skift mellem lægemidler, dosisjustering og seponering.

## 3 Baggrund

### 3.1 Multifokal motorisk neuropati

Multifokal motorisk neuropati (MMN) er en kronisk form for polyneuropati (nervebetændelse) med langsom progression. Symptomerne er asymmetrisk muskelsvaghed af et eller flere lemmer, oftest hænder og arme, men uden påviselige føleforstyrrelser. Sygdommen medfører ubehandlet blivende funktionssvækkelse. MMN formodes at være af autoimmun natur, da den responderer på immunmodulerende behandling. Sensoriske nerver er ikke involveret initialt. Der er individuel variation i symptomerne med hensyn til progressionshastighed og placering. Svaghed starter typisk i hånd og underarm [1]. Hyppigst rammer MMN mandlige patienter mellem 50 og 60 år, selvom der er rapporteret tilfælde hos 20 til 75-årige. Svaghed i hånden medfører ofte vanskeligheder med f.eks. at dreje nøglen i en tænding eller en lås eller håndtering af små genstande. Dropfod kan også ses og vil medføre påvirkning af gangfunktion med risiko for fald. Over tid kan vedvarende nervepåvirkning føre til muskeltab (atrofi). Senereflekserne er svage eller helt væk svarende til de påvirkede nerver [1].

MMN er en sjælden sygdom. Fagudvalget vurderer, at der er mindst 50 patienter med MMN i Danmark, og at der er mellem 1-3 nye patienter om året.

Diagnose og behandling er en højt specialiseret opgave, som kun varetages på udvalgte neurologiske afdelinger. Diagnosen stilles på baggrund af anamnese og kliniske fund og bekræftes ved elektrofysiologisk undersøgelse (elektroneuronografi og elektromyografi), hvor der påvises demyelinisering og blokering af elektrisk impulsledning i nerver, der leverer signal til patientens svage muskler [1]. De kliniske og elektrofysiologiske fund kan ligne fund ved andre nervesygdomme, og det er vigtigt, at andre årsager til neuropati udelukkes, herunder infektion, metaboliske og toksiske årsager samt tilstedeværelse af systemiske sygdomme, som kan give neuropati.

De gældende retningslinjer fra European Federation of Neurological Societies og Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) for diagnosticering følges. Se bilag 1 for detaljeret gennemgang af diagnostiske kriterier.

### 3.2 Behandling af multifokal motorisk neuropati

I Danmark behandles MMN i overensstemmelse med retningslinjerne fra ENS/PNS [1]. Behandling bør opstartes, når diagnosen foreligger, og symptomerne er klinisk betydende i forhold til, at patienten er funktionsnedsat i hverdagen. MMN behandles med intravenøs immunglobulin (IVIG) og subkutan immunglobulin (SCIG). Ingen andre behandlinger end IVIG har vist effekt i randomiserede kontrollerede forsøg med MMN.

#### **Initial behandling**

I Danmark anvendes aktuelt som initial behandling fortrinsvis IVIG med følgende dosering:

- 2 g/kg fordelt over tre til fem dage

Inden opstart af behandling med immunglobulin laves følgende undersøgelser:

1. Klinisk undersøgelse af muskelstyrke rated ved Medical Research Council (MRC) sum score
2. Funktionstest, som f.eks. 9-hole peg test (9-HPT), gribestyrke og 10-meters gangtest
3. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) score
4. MMN-Rasch-built Overall Disability Scale (MMN-RODS)

Hvis muligt suppleres med

5. Måling af isokinetisk styrke over minimum 2 af de svageste led

Der forventes maksimal effekt af IVIG efter 2-3 uger. Patienter følges med ovenstående undersøgelser for at vurdere effekten og varighed af den initiale behandling, før der igangsættes yderligere behandling. Ved respons, som vurderes at være suboptimalt, kan der forsøges med endnu 1-2 gange initial behandling.

#### **Vedligeholdelsesbehandling**

Ved tilstrækkelig effekt af initial behandling med immunglobuliner fortsættes med vedligeholdelsesbehandling. Tilstrækkelig respons defineres som en klinisk betydende ændring i 1 af 4 førnævnte undersøgelser. Vedligeholdelsesbehandling bør tilstræbes at gives som subkutan behandling (SCIG), som er hjemmebehandling, men kan ved lægefaglig vurdering være nødvendig at give som IVIG ambulant (f.eks. ved mangel på subkutan fedt abdominalt og manglende effekt (ses hos ca. 5 % af patienterne)).

- Vedligeholdelsesbehandling kan gives som IVIG i individuel dosis, varierende fra 1,0 g/kg til 2,0 g/kg legemsvægt pr. behandling hver 2.-10. uge afhængig af respons, bivirkninger og tilbagevenden af symptomer.
- SCIG i individuel dosis, varierende fra 0,1-0,4 g/kg/uge fordelt over 1-3 doser pr. uge. Dosis gives 1:1 svarende til IVIG-dosis.

Fagudvalget vurderer, at den hyppigst anvendte dosering af IVIG i starten af vedligeholdelsesfasen er 1 g/kg hver 3. uge eller 2 g/kg hver 6. uge fordelt over 2-4 dage. Evidensen baserer sig primært på 1 g/kg hver 3. uge.

Gennem det seneste årti er subkutan administration af immunglobulin (SCIG) blevet mere udbredt i behandlingen af CIDP. Årsagen er, at behandlingen kan foregå i hjemmet, at IgG-niveauet er langt mere stabilt, at behandlingen har færre bivirkninger og kan gives til patienter, som ikke kan få IVIG. De fleste danske patienter med CIDP hjemmebehandles derfor i dag med SCIG. Der tilstræbes at skifte til SCIG efter

1-3 doser IVIG. Der anvendes g til g substitution ved skift fra IVIG til SCIG. En standard IVIG-dosering på 1 g/kg hver 3. uge svarer til 0,33 g/kg/uge SCIG.

Patienterne følges klinisk i vedligeholdelsesfasen minimum 1 gang årligt og hyppigere i starten.

### Dosisjusteringer

Ved MMN ses der sjældent remission, hvorfor der ikke skal udvises særlig årvågenhed med hensyn til forsøgsvis seponering eller dosisreduktion. Dog bør man, hvis patienten er i stabil sygdomsfase, forsøge at forlænge intervallerne mellem IVIG-infusioner eller reducere ugentlig SCIG-dosis til mindst mulige dosis med god effekt.

Det er ved dosisnedtrapning vigtigt at monitorere behandlingsresponsen tæt vha. f.eks. hyppigere regelmæssige kliniske kontroller og/eller ved mulighed for at patienter selv kan henvende sig og få en akut tid ved oplevet forværring. Ved vurdering af symptomer anvendes gode objektive effektparametre, f.eks. klinisk scoring af muskelstyrke, dynamometrisk kraftmåling samt anvendelse af funktionstests. Der er ikke store risici forbundet med dosisjustering, idet de fleste patienter igen vil opleve symptomforbedring, hvis man genoptager den højere dosis efter et mislykket nedtrappingsforsøg. Man skal dog være forsigtig ved patienter med meget nedsat funktionsniveau (f.eks. kørestolsbrugere).

### 3.3 Lægemedlerne

I det følgende beskrives de lægemidler og behandlingskombinationer, som vil indgå i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. immunglobulinbehandling af MMN.

Lægemedler med indholdsstof humant normal immunglobulin medtages i evidensgennemgangen. Herunder ses de nuværende markedsførte lægemidler. Lægemedlerne har samme aktive stof, men device og administrationsvej varierer. HyQvia indeholder i tillæg til humant normalt immunglobulin også rekombinant humant hyaluronidase. Humant normalt immunglobulin udøver den terapeutiske virkning, mens rekombinant humant hyaluronidase er et enzym, der ved hydrolyse af hyaluronan midlertidigt forøger bindevævs permeabilitet. Ved indgivelse af hyaluronidase inden immunglobulin opnås således hurtigere dispersion og absorption af immunglobulin.

Lægemedler	Adm.vej	Styrke
<b>IVIG</b>		
<i>Kiovig</i>	IV	100 mg/ml
<i>Octagam</i>	IV	50 mg/ml 100 mg/ml
<i>Privigen</i>	IV	100 mg/ml
<b>SCIG#</b>		
<i>Hizentra</i>	SC	200 mg/ml
<i>Cutaquig</i>	SC	165 mg/ml
<i>HyQvia</i>	SC	100 mg/ml

<sup>#</sup>Ingen SCIG-lægemedler har EMA-indikation til behandling af MMN.

Medicinrådet er opmærksomt på, at ingen SCIG-lægemedler har EMA-indikation til behandling af MMN, men der anvendes subkutan administration i dansk klinisk praksis til disse patienter (off-label).

Fagudvalget vurderer, at de intravenøse lægemidler på forhånd kan betragtes som ligeværdige, og evidensen for disse lægemidler kan derfor gennemgås samlet. Der er lidt større forskel mellem de subkutane lægemidler, hvor især HyQvia skiller sig ud ved at være en faciliteret subkutan behandling. Evidensen vil derfor blive gennemgået separat for hvert SCIG-lægemedel.

## 4 Kliniske spørgsmål

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO, dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes). De kliniske spørgsmål skal afdække, om der er klinisk betydende forskelle på de listede interventioner til hver af de beskrevne populationer.

### 4.1 Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til initial behandling af patienter med multifokal motorisk neuropati?

#### *Population*

Nydiagnosticerede patienter med multifokal motorisk neuropati.

#### *Intervention*

Lægemidler indeholdende humant normal immunglobulin til intravenøs eller subkutan brug. De intravenøse lægemidler betragtes som en samlet klasse, hvorfor data for hvert IVIG-lægemiddel i princippet belyser effekten af IVIG generelt. SCIG-lægemiddel undersøges enkeltvis.

#### *Komparator*

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

#### *Effektmål*

Se tabel 1

### 4.2 Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af patienter med multifokal motorisk neuropati?

#### *Population*

Nydiagnosticerede patienter med multifokal motorisk neuropati, som har afsluttet den initiale behandling.

#### *Intervention*

Lægemidler indeholdende humant normal immunglobulin til intravenøs eller subkutan brug. De intravenøse lægemidler betragtes som en samlet klasse, hvorfor data for hvert IVIG-lægemiddel i princippet belyser effekten af IVIG generelt. SCIG-lægemiddel undersøges enkeltvis.

#### *Komparator*

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

#### *Effektmål*

Se tabel 1

**Tabel 1: Liste over effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed samt den mindste klinisk relevante forskel (MKRF).

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Funktionsniveau	Kritisk	Ændring på skalaer for funktionsniveau: - MMN-Rasch-built Overall Disability Scale (MMN-RODS) og - Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale)	MMN-RODS: 5 point  INCAT adjusted: 1 point	MMN-RODS: klinisk faglig vurdering INCAT: [3]



Livskvalitet	Kritisk	Ændring på EQ-5D	0,1	[4,5]
Symptomer målt ved: - muskelstyrke - gangfunktion - finmotorik	Vigtig	Muskelstyrke: Gribestyrke målt ved dynamometer og Medical Research Council (MRC) Sum Score  Gangfunktion: 10m gangtest  Finmotorik: 9-hole peg test	Dynamometer: 15 %  MRC sumscore: 2  10 m gangtest: 15 %  9-hole peg test: 15 %	Klinisk faglig vurdering
Bivirkninger	Vigtig	Andel patienter der oplever alvorlige uønskede hændelser (serious adverse events)  Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	5 procentpoint  -	Klinisk faglig vurdering  -

*\*For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. For IVIG-behandling vil dette være efter 2-3 uger eller senest efter 3 IVIG-behandlinger, mens det for SCIG bør være efter 12 uger.*

## 4.3 Valg af effektmål

### 4.3.1 Kritiske effektmål

#### Funktionsniveau

MMN er forbundet med en ubetydelig forhøjelse af dødeligheden, hvorfor mortalitetsraten ikke kan anvendes som parameter i vurderingen af behandlingseffekten. Da MMN er kendetegnet ved lammelser, som fører til invaliditet og funktionstab, er det mest kritisk vigtige ved behandlingen at opnå et forbedret funktionsniveau. Funktionsniveau måles bedst ved patient- eller undersøgerrapporterede effektmål. De hyppigst anvendte måleredskaber er justeret Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) skala og MMN-Rasch-built Overall Disability Scale (MMN-RODS) [6]. Fagudvalget vurderer, at begge disse måleredskaber bør anvendes i vurderingen af funktionsniveau, den ene er undersøger-rated, og den anden er patient-rated, og dermed supplerer de hinanden.

INCAT består af en lægefaglig vurdering af funktionen af arme og ben, som begge kan scores med 0-5 [7]. Ved den justerede INCAT er skalaen for hændernes funktionsniveau justeret således, at hvis man går fra 0 til 1 har det ikke betydning for funktionsniveauet, mens alle øvrige spring på denne skala er kliniske betydende. Skalaen går fra 0-10, hvor 0 repræsenterer ingen funktionelle symptomer i hverken hænder eller fødder, og 10 vil svare til at sidde i kørestol uden at kunne bruge sine arme til normale hverdagsaktiviteter. Den mindste klinisk relevante forskel på den justerede INCAT er 1 [3].

MMN-RODS er et patientrapporteret måleredskab [6]. Det er en skala, som består af 25 spørgsmål, som opfanger hvordan patienten klarer forskellige hverdagsaktiviteter af forskellig sværhedsgrad fokuseret på brug af armene, som f.eks. at børste tænder, tage tøj på, læse avis, bruge kniv og gaffel etc. Skalaen går fra 0-50. Patienten skal graduere hvert spørgsmål i 3 kategorier; 0 = umuligt, 1 = med besvær, eller 2 = nemt. Fagudvalget vurderer, at den mindste kliniske relevante forskel for MMN-RODS er 5 point, f.eks. svarende til at 5 hverdagssituationer, som før var nemme, nu er besværlige, eller at 5 hverdagssituationer, som før var umulige, nu er mulige, men med besvær.

#### Livskvalitet

Fagudvalget ønsker at vurdere livskvalitet ved EQ-5D-5L, som er et velvalideret spørgeskema. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Der findes ikke en valideret MKRF for EQ-5D-5L patienter med MMN.

MKRF for EQ-5D-5L er estimeret for patienter med multipel sklerose, og her er mindste klinisk relevante forskel mellem 0,05-0,08 [4]. For patienter i rehabilitering efter en blodprop i hjernen er den mindste relevante forskel estimeret til at være 0,1 på EQ-5D-5L [5]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for disse sygdomsområder kan anvendes, da disse patienter også dør med nedsat funktionsevne og/eller nedsat muskelstyrke og muskelfunktion. Fagudvalget sætter MKRF til 0,1.

Hvis der ikke findes data for EQ-5D-5L, kan andre mål for livskvalitet anvendes efter en konkret vurdering.

#### 4.3.2 *Vigtige effektmål*

##### **Symptomer (målt ved muskelstyrke, gangfunktion og finmotorik)**

For at støtte op om effektmålet funktionsniveau, som er delvist patientrapporteret, vurderer fagudvalget, at det er relevant med nogle objektive effektmål, som opfanger de forskellige underliggende symptomer, patienter med MMN kan have. Patienter med MMN kan have både sensoriske og motoriske symptomer, især i arme og hænder, og det er derfor relevant at adressere disse dele.

##### *Muskelstyrke*

Muskelstyrke er væsentlig, da det er et udtryk for, hvor meget patienten vil kunne klare fysisk i sin dagligdag. Symptomer på forringet muskelstyrke vurderes ved klinisk scoring af muskelstyrken (Medical Research Council (MRC) Sum Score) [8] og dynamometrisk måling af gribestyrke [9].

I MRC-klassificeringssystemet tildeles hver testet muskel en af følgende scorer baseret på dens funktion:

- 0 = ingen synlig sammentrækning af musklen
- 1 = synlig sammentrækning af musklen, men ingen bevægelse af ekstremiteten
- 2 = aktiv bevægelse er mulig, når tyngdekraften fjernes
- 3 = aktiv bevægelse er mulig mod tyngdekraft
- 4 = aktiv bevægelse mod modstand er mulig
- 5 = normal styrke

Vurderinger af styrken foretages bilateralt, hvilket betyder, at for hver testet bevægelse testes den samme bevægelse på den modsatte side af kroppen også. MRC-sumscore beregnes endelig ved at tilføje scoren for hver individuelt vurderet bevægelse. I MMN vurderes de følgende seks funktioner almindeligvis: skulderabduktion, albuefleksion, håndledsextension, hoftefleksion, knæekstension, dorsalfleksion af anklen. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 2, hvilket svarer til, at 1 funktion har ændret sig 1 niveau på begge sider af kroppen.

Muskelstyrke vurderes også objektivt ved dynamometrisk måling af gribestyrke. Fagudvalget vurderer, at det er kliniske betydende, hvis forskellen i gribestyrke mellem intervention og komparator er mindst 15 %.

##### *Gangfunktion*

Det er betydende for patientens daglige funktion, at de kan opretholde en gangfunktion, der er så normal som muligt. Gangfunktion skal vurderes ved en 10-meters gangtest (10-MWT), som ofte anvendes i klinikken. 10-MWT måler den tid, det tager en patient at gå en afstand på 10 meter. Ved udførelsen af denne test må patienten bruge ambulerende hjælpemidler såsom en stok eller rollator. Ganghastighed undersøges ofte hos patienter med neuropati og forventes at være primært forbundet med muskelstyrke, men også med sensation. Den gennemsnitlige ganghastighed hos raske individer i alderen 10 til 79 år varierede fra ca. 1,1 til 1,3 m/s,

mens en hastighed på  $< 0,8$  m/s antyder en patient med mere begrænset funktion. Fagudvalget vurderer, at det er kliniske betydende, hvis man opnår en 15 %'s ændring i gangfunktion.

#### *Finmotorik*

Finmotorik i overekstremiteterne måles ved ”9 hole peg test” [10]. Testen måler den tid, det tager patienten at indsætte og fjerne ni pinde på et bræt, med den dominerende og ikkedominerende hånd. Der findes ikke en valideret MKRF. Fagudvalget vurderer, at det er klinisk relevant, hvis forskellen i finmotorik mellem intervention og komparator er mindst 15 %.

Hvis der ikke findes data for MRC-sumscore, dynamometrisk måling af gribestyrke, 10-MWT, ”9 hole peg test”, kan andre undersøgelser, der undersøger muskelstyrke, gangfunktion og finmotorik, anvendes efter en konkret vurdering.

#### **Bivirkninger**

Effekt målet ”bivirkninger” ønskes belyst ved 1) andel der oplever alvorlige uønskede hændelser og 2) en kvalitativ gennemgang af alle bivirkninger (adverse reactions - AR). Den kvantitative analyse ønskes opgjort på baggrund af uønskede hændelser, da disse oftest er rapporteret ensartet på tværs af kliniske studier, og fordi der ikke har været en vurdering af sammenhæng med lægemidlet indover. MMN er ikke en sygdom, som er forbundet med akut overdødelighed, så der tolereres derfor ikke en høj grad af forskel i alvorlige uønskede hændelser mellem lægemidlerne. Der forventes ved immunglobulinbehandling ikke en stor mængde alvorlige bivirkninger, men der kan forekomme sjældne alvorlige bivirkninger som f.eks. blodpropper og anafylaktiske reaktioner. Derfor vurderer fagudvalget, at MKRF er 5 procentpoint.

Fagudvalget vægter den kvalitative gennemgang af alle bivirkninger højt, da det i denne gennemgang er muligt at adressere type, varighed, håndterbarhed og alvorlighed af de enkelte bivirkninger. Gennemgangen foretages ved brug af hændelsesdata fra de kliniske studier samt EMAs produktresuméer.

## 5 Andre overvejelser

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Herunder om der er forskel i behandlingskrævende bivirkninger, administrationsformer, monitoreringskrav og omkostninger forbundet hermed, hvilket også kan ses som udtryk for den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget og fra den søgte litteratur på området.

## 6 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder anbefalinger for opstart, skift, dosisjustering og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler.

Fagudvalget vil herunder præcisere, hvornår der bør opstartes behandling. Fagudvalget vil komme med detaljerede anbefalinger vedr. hvor ofte og hvordan, patienter behandlet med immunglobuliner bør følges i klinisk praksis, og hvordan og hvor ofte dosis af immunglobuliner bør justeres. Fagudvalget vil udarbejde anbefalinger i forhold til skift, der både omhandler skift ved manglende effekt eller bivirkninger samt skift af behandling, når der kommer en ny lægemiddelrekommandation.

Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur til de kliniske spørgsmål. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

## 7 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Medicinrådets Metodehåndbog for terapiområder version 1.1.

### 7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes opdaterede systematiske guidelines, som kan anvendes til denne behandlingsvejledning. Der søges derfor ikke efter guidelines.

### 7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	x	X	x	
Primærartikler		X	x	x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

### 7.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Uoverensstemmelser drøftes med en tredje part.

Der anvendes følgende inklusionskriterier:

- Studiedesign: randomiseret undersøgelse
- Intervention: som specificeret i de kliniske spørgsmål
- Population: patienter med diagnosticeret CIDP

## 8 Kvalitetsvurdering

To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidens kvalitet vurderes vha. GRADE.

## 9 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie

angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol (PP)) samt anvendt statistisk metode. Resultater for ITT-populationen vil, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis de ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, vil der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende vil basere sig på tilgængelige data på individniveau. Manglende aggregerede data (antal hændelser, standardafvig eller standardfejl) på studieniveau vil, hvis muligt, blive beregnet:

- antal hændelser baseret på procentandele
- standardafvig baseret på 'Standard error of the mean', p-værdi eller konfidensintervaller
- standardfejl baseret på konfidensintervaller eller p-værdi

For dikotome effektmål (dvs. effektmål som kun har to mulige udfald, f.eks. enten ”ja” eller ”nej”) vil alle statistiske analyser foregå på den relative skala (relativ risiko eller hazard ratio). Eventuelle omregninger til absolutte forskelle vil blive baseret på den estimerede relative forskel anvendt på et antaget niveau på hændelsesraten for et af de relevante behandlingsalternativer, som defineret af fagudvalget. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med det valgte relevante behandlingsalternativ.

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle statistiske synteser basere sig på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser for den foretrukne skala i de inkluderede studier.

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil der blive foretaget en statistisk syntese for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk, hvor mindst en sammenligning belyses med både direkte og indirekte evidens, eller hvor netværket består af mindst 4 alternativer. Hvis det vurderes, at netværksmetaanalyser ikke vil være metodisk forsvarlige at gennemføre, vil den tilgængelige evidens blive opsummeret ved hjælp af parvise metaanalyser og indirekte justerede analyser (Buchers metoder), i det omfang det vurderes forsvarligt fra et metodisk ståsted.

Netværksmetaanalyser vil blive baseret på metoder med udgangspunkt i grafteori som beskrevet af Rücker [11]. Alle netværksmetaanalyser gennemføres i R version 3.5.1 [12] ved brug af pakken netmeta [13]. Der vil for hver enkelt analyse blive foretaget en vurdering af, om de inkluderede studier er tilstrækkelig ens til at forsvare brug af en fixed effects-model; hvis dette ikke er tilfældet, vil analyserne blive baseret på random effects-modeller. For hvert effektmål rangeres de relevante alternativer i henhold til sandsynligheden for at give bedre resultater end de øvrige alternativer. Disse rangeringer er baseret på de såkaldte P-scores [14]. De fremkomne rangeringer vil blive tolket med varsomhed under hensyntagen til estimerer på effekt og vurderingen af evidensens kvalitet.

Data fra eventuelle observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er metodisk forsvarligt at udarbejde en statistisk syntese (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden vil fremgå tydeligt i rapporteringen.

## 10 Referencer

1. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revisi. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(4):295–301.
2. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripher. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):356–63.
3. Merkies ISJ, van Nes SI, Hanna K, Hughes RAC, Deng C. Confirming the efficacy of intravenous immunoglobulin in CIDP through minimum clinically important differences: shifting from statistical significance to clinical relevance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(11):1194–9.
4. Kohn CG, Sidovar MF, Kaur K, Zhu Y, Coleman CI. Estimating a minimal clinically important difference for the EuroQol 5-Dimension health status index in persons with multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:66.
5. Chen P, Lin K-C, Liing R-J, Wu C-Y, Chen C-L, Chang K-C. Validity, responsiveness, and minimal clinically important difference of EQ-5D-5L in stroke patients undergoing rehabilitation. *Qual Life Res.* 2016;25(6):1585–96.
6. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Cats EA, Van der Pol W-L, Gorson KC, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal motor neuropathy (MMN-RODS(©) ). *J Peripher Nerv Syst.* 2015;20(3):296–305.
7. Breiner A, Barnett C, Bril V. INCAT disability score: a critical analysis of its measurement properties. *Muscle Nerve.* 2014;50(2):164–9.
8. Dyck PJ, Boes CJ, Mulder D, Millikan C, Windebank AJ, Dyck PJB, et al. History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. A current survey and recommendation. *J Peripher Nerv Syst.* 2005;10(2):158–73.
9. Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, Hanna K, Hughes RAC, Bril V, et al. Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG--the ICE study. *Eur J Neurol.* 2013;20(5):748–55.
10. Oxford Grice K, Vogel KA, Le V, Mitchell A, Muniz S, Vollmer MA. Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. *Am J Occup Ther.* 57(5):570–3.
11. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods.* 2012;3(4):312–24.
12. R Core Team. A language and environment for statistical computing. [internet]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.r-project.org/>
13. Rucker G, Krahn U, König J, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: Network Meta-Analysis using Frequentist Methods. R package version 1.1-0. [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://cran.r-project.org/package=netmeta>
14. Rucker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol.* 2015;15:58.

## 11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende immunmodulerende behandling med immunglobuliner

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Thomas Harbo Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Marit Otto Overlæge	Region Midtjylland
Søren Hein Sindrup Professor, overlæge	Region Syddanmark
<i>Udpegning i gang</i>	Region Sjælland
Tina Dysgaard Jeppesen Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Susanne Weng Rømer Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lisa Bürgel Pedersen Speciallæge i klinisk farmakologi	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Søren Hein Sindrup Professor, overlæge	Dansk Neurologisk Selskab
Johannes Klitgaard Jakobsen Professor, overlæge	Udpeget af formanden
Svend Erik Dyrskov Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lars Nørgaard Sørensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
 Dampfærgevej 27-29, 3.  
 2100 København Ø  
 + 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.



## 13 Bilag 1 Diagnostiske kriterier for diagnosen Multifokal Motorisk Neuropati (MMN)

Den til enhver tid gældende retningslinje fra European Neurological Society/Peripheral Nerve Society (ENS/PNS) for diagnose følges.

Nedenstående er oversat og adapteret fra: *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. J Peripher Nerv Syst. 2010 Dec;15(4):295-30.*

### **Kort oversigt over diagnosen**

#### *Symptomer og fund*

- Langsomt progredierende asymmetrisk parese og atrofi distalt i overekstremiteterne.
- Arefleksi svarende til de afficerede nerver.
- Ingen sensoriske symptomer.
- Fascikulationer kan ses.

#### *Neurofysiologisk undersøgelse*

- Motorisk ledningsblok i minimum to motoriske nerver udenfor kendte tryksteder. Til tider ses affektion af kun én nerve, dermed er sygdommen pr. definition ikke multifokal, men opfører sig på samme måde, herunder respons på behandling.
- I de samme nerver skal der være normal sensorisk ledning.

#### *Gangliosidantistoffer*

Forhøjet Anti-GM1 er ret specifik for MMN, med ca. 50 % sensitivitet. Anvendes ikke rutinemæssigt.

### **Diagnoseniveauer**

MMN-diagnosen kan gives på 2 niveauer: Definite og probable

Diagnostiske kriterier baseres på følgende

1. Klinik (inklusions- og eksklusionskriterier og støttekriterier)
2. Elektrofysiologi

#### Definite MMN

- 1) Opfylder kliniske inklusionskriterier og ingen eksklusionskriterier OG opfylder elektrofysiologiske kriterier 1 og 3 i mindst 1 nerve

#### Probable MMN

- 1) Opfylder kliniske inklusionskriterier og ingen eksklusionskriterier OG elektrofysiologisk kriterie 2 og 3 i 2 nerver
- 2) Opfylder kliniske inklusionskriterier og ingen eksklusionskriterier OG elektrofysiologisk kriterie 2 og 3 i 1 nerve OG mindst 1 støttekriterie af kriterie 1-3

**Kliniske kriterier***Inklusionskriterier*

MMN (2 ud af 2):

1. Langsomt progressiv eller trinvist indsættende asymmetrisk ekstremitetssvagthed eller motorisk involvering i mindst 1 nerve i mere end 1 måned.
2. Ingen objektive sensoriske abnorme fund. Diskret nedsat vibrationssans i underekstremiteter (UE) er acceptabelt.

*Støttekriterier*

1. Overekstremiteter (OE) fortrinsvis involveret (90 % har OE-involvering ved diagnose)
2. Hypo- eller arefleksi i afficeret ekstremitet
3. Ingen kranienerveinvolvering (KN XII-involvering er rapporteret)
4. Muskelkramper og fascikulationer i afficeret ekstremitet
5. Respons på immunmodulerende behandling

*Eksklusionskriterier*

1. Første motorneurons tegn
2. Bulbær involvering
3. Sensorisk involvering mere end diskret vibrationssanspåvirkning i UE
4. Diffus symmetrisk svagthed i de første uger

**Elektrofysiologiske kriterier**

Der skal foreligge en neurofysiologisk undersøgelse, som bekræfter motorisk ledningsblok i motoriske nerver udenfor kendte tryksteder eller andre demyeliniserende fund. I de samme nerver skal der være normal sensorisk ledning.