

Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende immunglo-
buliner til behandling
af kronisk inflammatorisk
demyeliniserende
polyneuropati (CIDP)

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler, beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i den tidligere udarbejdede protokol. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om 2 eller flere af disse kan ligestilles.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for behandlingsvejledningens indhold, kan Medicinrådet tage den op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	17. januar 2022
------------------	-----------------

Dokumentnummer	132213
----------------	--------

Versionsnummer	1.1
----------------	-----

© Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 18. januar 2022



Medicinrådets behandlingsvejledning

vedrørende immunglobuliner til behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)

Immunglobuliner findes som intravenøs eller subkutan behandling (IVIG og SCIG). Begge administrationsformer anvendes til behandling af CIDP.

Medicinrådet har i protokollen vurderet, at effekten af IVIG-lægemidlerne kan anses som en klasseeffekt og gruppen af IVIG-lægemidler er derfor ligestillede med hinanden i dosis 1:1 til behandling af CIDP. På baggrund af fagudvalgets kliniske erfaring vurderer Medicinrådet ligeledes, at effekten af SCIG-lægemidler kan anses som en klasse-effekt, og gruppen af SCIG-lægemidler er derfor også ligestillede med hinanden i dosis 1:1 til behandling af CIDP. Med henvisning til disse vurderinger beskrives anbefalingerne og resultaterne ikke med lægemiddelnavne, men udelukkende som den klasse der er undersøgt, hhv. SCIG og IVIG.

Lægemidler indenfor gruppen af SCIG kan ikke betragtes som ligestillede med lægemidler indenfor gruppen af IVIG, da der er forhold vedr., hvor hurtigt effekten indsætter og bivirkninger, der adskiller de to doseringsformer. Den samlede dosis for IVIG og SCIG er dog ens (1:1), da der anvendes gram til gram substitution ved skift mellem lægemiddelgrupperne.

Medicinrådet kliniske rækkefølge af immunglobuliner til CIDP

Til initialbehandling anbefaler Medicinrådet at anvende IVIG fremfor SCIG til 90 % af patienterne, fordi der er bedst evidens for effekt af IVIG, og fordi effekten er hurtigere indtrædende ved IVIG. SCIG er ikke godkendt af EMA til initialbehandling af CIDP. SCIG kan overvejes ved forhold der gør, at lægemidlet ikke kan administreres intravenøst.

Tabel 1 viser Medicinrådets kliniske rækkefølge af immunglobuliner til initialbehandling af patienter med CIDP. Anbefalingen gælder både nydiagnosticerede patienter, som skal have behandling for første gang, men også øvrige patienter, som skal have en dosis initialbehandling som følge af f.eks. sygdomstilbagefald. SCIG-lægemidler har ikke EMA-indikation til initialbehandling af CIDP.

Tabel 1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af immunglobuliner til initialbehandling af CIDP

	Lægemiddel	Dosis og behandlingsvarighed
Anvend til 90 % af populationen*	IVIG (samtlige præparater; Kiovig, Octagam, Privigen)	2 g/kg givet som 0,4 g/kg/dag fordelt over 5 dage Effekten evalueres 2 uger efter sidste injektion



	Lægemiddel	Dosis og behandlingsvarighed
Overvej	SCIG (samtlige præparater; Cutaquiq, Hizentra, HyQvia)	0,4 g/kg/uge fordelt over 2-3 injektioner pr. uge i 5 uger

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med et af lægemidlerne.

Som vedligeholdelsesbehandling anbefaler Medicinrådet at anvende SCIG fremfor IVIG til 80 % af patienterne, da SCIG er forbundet med færre bivirkninger end IVIG. En yderligere fordel er, at nogle patienter ved behandling med SCIG oplever mere stabilitet i deres symptomer grundet en mere stabil dosering af immunglobuliner ved denne administrationsform, samt at patienterne har færre hospitalsbesøg grundet hjemmebehandling. Medicinrådet vurderer, at alle SCIG kan anvendes som ligeværdige alternativer, selvom de ikke specifikt er godkendt af EMA til behandling af CIDP eller har været undersøgt i kliniske randomiserede studier. IVIG kan overvejes ved forhold, der gør, at lægemidlet ikke kan anvendes subkutant, f.eks. tynd hud, abdominal kirurgi og problemer med selvinjektion. Ved meget store doser vil IVIG ligeledes være relevant at overveje.

Tabel 2 viser Medicinrådets kliniske rækkefølge af immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af CIDP. Anbefalingen gælder både nye patienter og patienter, der allerede er i behandling. Cutaquiq og HyQvia har ikke EMA-indikation til CIDP.

Tabel 2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af CIDP

	Lægemiddel	Dosis og behandlingsvarighed
Anvend til 80 % af populationen*	SCIG (samtlige præparater; Cutaquiq, Hizentra, HyQvia)	Dosis mellem lægemidlerne er 1:1. Dosering og behandlingsvarighed er individuel (læs mere under kriterier for opstart, dosisjustering og seponering)
Overvej	IVIG (samtlige præparater; Kiovig, Octagam, Privigen)	Dosis mellem lægemidlerne er 1:1. Individuel (læs mere under kriterier for opstart, dosisjustering og seponering)

*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med et af lægemidlerne.



Baggrunden for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af immunglobuliner til behandling af CIDP.

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 1:

Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til initialbehandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati?

Medicinrådet vurderer, at IVIG foretrækkes over SCIG til initialbehandling af CIDP, da det giver en klinisk betydende effekt på både funktionsniveau og muskelstyrke sammenlignet med placebo. Et mindre studie, som undersøger SCIG i form af Hizentra, vs. IVIG indikerer, at SCIG også kan anvendes som initialbehandling, men datagrundlaget er sparsomt. Der er ingen studier, der undersøger SCIG vs. placebo til initialbehandling. Medicinrådet vurderer, at 90 % af patienterne skal starte med et IVIG-lægemiddel, og at de sidste ca. 10 % vil kunne anvende SCIG. Et valg af SCIG foretages sammen med patienten ud fra individuelle hensyn. Effekten af IVIG kan måles efter 2-3 uger, mens det kræver længere tid før effekten af SCIG kan måles. IVIG vil altid være det foretrukne førstevalg til patienter med meget nedsat funktionsniveau, da det er væsentligt, at effekten indsættes hurtigst muligt.

Fagudvalget vurderer, at i nuværende dansk klinisk praksis opnår ~ 70-80 % af behandlingsnaive patienter med CIDP en forbedring af deres funktionsniveau ved initialbehandling med IVIG. Dette estimat er højere end observeret i randomiserede kliniske studier, men understøttes af en større retrospektiv opgørelse af 281 patienter fra Holland og Canada.

De hyppigste bivirkninger ved IVIG er hovedpine og influenzalignende symptomer, inkl. feber. Bivirkningerne opleves ofte i forbindelse med injektioner og er forbigående. Der er rapporteret sjældne alvorlige bivirkninger ved IVIG, men det er ikke noget, som fylder meget i klinisk praksis. Bivirkninger ved SCIG består hovedsageligt af forbigående hudreaktioner ved indstiksstedet.

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

Initialbehandlingen er kortvarig og har til formål at få patientens sygdom hurtigt under kontrol og forbedre funktionsniveauet. Derfor har effektmålet funktionsniveau vægtet højest i vurderingen, herefter reduktion af symptomer. Livskvalitet har ikke vægtet højt, da en forbedring af denne ikke forventes på kort sigt, men i stedet forventes på længere sigt som en følge af forbedret funktion, som er stabil over en længere periode. I sammenligningen mellem IVIG og SCIG til initialbehandling har bivirkninger ikke haft en afgørende betydning. Det skyldes, at der meget sjældent er alvorlige bivirkninger – uanset administrationsvej – og at initialbehandlingen er kortvarig.



Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for studier, der sammenligner IVIG med placebo, er høj for funktionsniveau og alvorlige bivirkninger og moderat for symptomer og livskvalitet. Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem IVIG og SCIG til initialbehandling er meget lav.

Andre overvejelser

Fagudvalget anser effekten af immunglobulinbehandling af CIDP for at være en klasseeffekt inden for både IVIG og SCIG. Fagudvalget vurderer derfor, at alle lægemidler indeholdende humant immunglobulin vil kunne anvendes. Denne vurdering er baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Patientværdier og præferencer

Det vigtigste for patienterne ved initialbehandling er at opnå et forbedret funktionsniveau. De ikke-alvorlige bivirkninger ved IVIG (hovedpine, feber og sygdomsfølelse) har mindre betydning i initialbehandling, da behandlingen er kortvarig.

Baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende klinisk spørgsmål 2:

Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati?

Medicinrådet vurderer, at SCIG foretrækkes over IVIG til vedligeholdelsesbehandling af CIDP, fordi der er færre bivirkninger ved SCIG end ved IVIG. IVIG er dog fortsat et godt alternativ, da det både er effektivt og sikkert.

Medicinrådet vurderer, at 80 % af patienterne skal starte med et SCIG-lægemiddel, og at de andre ca. 20 % vil kunne anvende IVIG ud fra individuelle hensyn. Ved behov for meget høje doser foretrækkes normalt IVIG, da antallet af selvinjektioner pr. uge bliver meget højt ved SCIG. Faciliteret SCIG (HyQvia) kan også være et godt alternativ ved høje doser, fordi det er muligt at give større doser ad gangen og dermed nedbringe antallet af injektioner. HyQvia har ikke EMA-indikation til behandling af CIDP.

Medicinrådet vurderer, at både SCIG og IVIG som vedligeholdelsesbehandling til CIDP har ligeværdig og klinisk relevant effekt på funktionsniveau og muskelstyrke sammenlignet med placebo. Vedligeholdelsesbehandlingen kan opretholde den effekt patienten har opnået under initialbehandlingen.

IVIG og SCIG anses ikke som ligeværdige, hvad angår bivirkninger. SCIG foretrækkes fremfor IVIG pga. en mere fordelagtig bivirkningsprofil. De hyppigste bivirkninger ved IVIG er hovedpine og influenzalignende symptomer, inkl. feber. Bivirkningerne opleves oftest i forbindelse med infusionerne og kan ved gentagne episoder være meget generende for den enkelte patient. Bivirkninger ved SCIG består hovedsageligt af forbigående hudreaktioner ved indstiksstedet. Der vurderes ikke at være en betydende forskel på alvorlige bivirkninger mellem IVIG og SCIG.



Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

Effektmålet funktionsniveau har vægtet højest i vurderingen af effekt, herefter livskvalitet og reduktion af symptomer.

I sammenligningen mellem IVIG og SCIG til vedligeholdelsesbehandling har bivirkningerne haft en afgørende betydning, fordi eventuelle bivirkninger skal tolereres over en lang periode. De systemiske bivirkninger som hovedpine, feber og sygdomsfølelse, der opleves af omkring 50 % af patienter ved IVIG, er markant mindre udtalte i både antal og intensitet ved SCIG. SCIG vurderes derfor at være et bedre behandlingsvalg for størstedelen af patienterne.

Evidensens kvalitet

Evidensen for sammenligningen mellem IVIG vs. placebo og SCIG vs. placebo til vedligeholdelsesbehandling af CIDP er af moderat kvalitet.

Der er ikke data som muliggør en statistisk sammenligning af effekt mellem SCIG og IVIG. Det betyder, at evidensen for denne sammenligning automatisk er af meget lav kvalitet.

Andre overvejelser

SCIG i form af Hizentra har indikation til vedligeholdelsesbehandling af CIDP. Fagudvalget anser effekten af immunglobulinbehandling af CIDP for at være en klasseeffekt inden for både IVIG og SCIG. Fagudvalget vurderer derfor, alle SCIG-præparater indeholdende humant immunglobulin vil kunne anvendes ligeværdigt, selvom de ikke alle er undersøgt i klinisk randomiserede studier. Denne vurdering er baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Patientværdier og præferencer

Det vigtigste for patienterne er at bevare eller forbedre deres funktionsniveau. Ved vedligeholdelsesbehandling er det også vigtigt, at bivirkningerne er acceptable, da de skal tolereres over lang tid. De fleste patienter foretrækker SCIG grundet færre bivirkninger og mulighed for hjemmebehandling, hvilket giver en større frihed for patienten og nedsætter risiko for smitte ved de mange hospitalsbesøg som led i IVIG behandling. IVIG indebærer 15-30 årlige hospitalsbesøg. Endnu en fordel ved SCIG er, at nogle patienter oplever mere stabilitet i deres symptomer pga. en mere stabil dosering af immunglobuliner ved denne administrationsform.

Øvrige forhold

Kriterier for opstart af initialbehandling

Medicinerådet vurderer, at der er indikation for at opstarte initial behandling med immunglobulin hos patienter med diagnosen CIDP (CIDP og *possible* CIDP), som har aktiv sygdom med et motorisk funktionstab (INCATajd ≥ 1) og patientens symptomer påvirker patientens funktioner i hverdagen. Der er ikke indikation for at opstarte behandling med immunglobuliner ved ren sensorisk CIDP, medmindre denne medfører svær sensorisk ataksi.



Diagnosen CIDP stilles ud fra de til enhver tid gældende europæiske retningslinjer. Aktuelt anvendes retningslinje for CIDP publiceret af European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) i juni 2021 [1].

Diagnosen stilles ved kliniske og neurofysiologiske undersøgelser, som viser klare tegn på nervepåvirkning. Eventuelt suppleres med lumbalpunktur. Behandlingsrespons indgår nu også som diagnostisk kriterie for CIDP, dvs. at i praksis forsøges initialbehandling med IVIG til patienter med funktionsnedsættelse, hvor deres kliniske undersøgelser viser en begrundet mistanke om CIDP. Ved manglende respons seponeres behandlingen med det samme.

Monitorering af effekt

Behandling af CIDP med immunglobuliner monitoreres inden opstart og i løbet af behandlingen ved følgende undersøgelser i dansk klinisk praksis (klinisk betydende ændring i parentes):

Funktionsniveau

- INCATadj score (1 point)
- I-RODS (5 point)

Klinisk undersøgelse af muskelstyrke, gangfunktion og finmotorik

- MRC sum score (2 point)
- Gribestyrke (15 %)
- Gangtest (15 %)
- 9-HPT (15 %)

Hvis muligt:

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

Det er altid nødvendigt at undersøge funktionsniveauet. De øvrige undersøgelser tilpasses ud fra, hvilken effekt patienten har af immunglobulinbehandlingen, og hvilken funktionsnedsættelse patienten har.

Tilstrækkelig respons defineres som en klinisk betydende ændring på funktionsniveau (INCAT eller I-RODS) og en af de kliniske ovennævnte undersøgelser af muskelstyrke, gangfunktion eller finmotorik.

Kriterier for dosisjustering og seponering

For at kunne justere dosis og undgå overbehandling er det væsentligt at monitorere effekten præcist og regelmæssigt ud fra de gældende kriterier. Det er særligt vigtigt ved immunglobulinbehandling, fordi immunglobuliner er en knap ressource.

Tilpasning af dosis ved initialbehandling

Behandling opstartes med standarddosis initialbehandling IVIG 2 g/kg fordelt over 5 dage. Effekten af initialbehandlingen monitoreres 2-3 uger efter hver initialbehandling, hvor effekten kan observeres for de fleste patienter. Ved respons, som vurderes at være suboptimal, bør der forsøges med endnu 1-2 gange initialbehandling med samme dosering, og respons genevalueres derefter.



Ved manglende respons bør behandlingen seponeres.

Hvis der opnås tilstrækkeligt respons, tilpasses patientens behov for yderligere behandling på følgende måde:

Behandlingen pauseres. Patienten afventer et eventuelt tilbagefald af symptomer og kontakter klinikken for en vurdering af symptomerne. Alternativt aftales på forhånd en ny tid, hvor der foretages en vurdering af symptomerne.

Hvis det ved den kliniske undersøgelse kan verificeres, at der er tale om tilbagefald af symptomerne, gives igen en dosis IVIG-initialbehandling. Tidsrummet, hvor patienten har været symptomfri, bruges til at estimere den ugentlige dosis immunglobulin, der som udgangspunkt skal bruges i vedligeholdelsesperioden. For nogle patienter vil der herefter skulle foretages yderlige dosisojustering, hvor dosis må forhøjes for at opnå den bedst mulige effekt.

Tilpasning af dosis ved vedligeholdelsesbehandling

Vedligeholdelsesbehandling skal justeres individuelt ud fra patientens kliniske symptomer, som monitoreres ved undersøgelser beskrevet i afsnittet "Monitorering af effekt".

I opstartsfasen af vedligeholdelsesbehandlingen estimeres dosis oftest med IVIG som beskrevet ovenfor, og der skiftes 1:1 (g til g substitution) til SCIG.

Dosisnedtrapning og seponering i vedligeholdelsesbehandlingen

Det er væsentligt at undgå overbehandling af patienterne, både af hensyn til ressourceforbrug og patienten, som kan opnå at blive helt fri for behandling. Evidensen fra de kliniske studier og fagudvalgets kliniske erfaring viser, at ca. 30 % af patienterne responderer på placebo eller undgår sygdomsforværring ved skift til placebo, dvs. at de ikke længere har behov for immunglobulinbehandling, fordi deres behov er ændret over tid. Herudover kan nogle patienter nøjes med en reduceret dosis.

Hos patienter med tilfredsstillende respons, som er i vedligeholdelsesbehandling med stabil dosering, bør der derfor gøres jævnlige forsøg på dosisnedtrapning eller komplet seponering. Det er ikke muligt på forhånd at identificere, hvilke patienter der ikke længere har behov for behandling. Som udgangspunkt bør der gøres forsøg på dosisnedtrapning/seponering efter et halvt år. Herefter er det nødvendigt, at der forsøges nedtrapning/seponering på alle patienter minimum hvert andet år. Det er vigtigt, at der altid benyttes så objektive mål som muligt for at vurdere en eventuel betydning af dosisnedtrapningen/seponeringen.

Fagudvalget beskriver 2 måder, hvorpå man kan dosisnedtrappe vedligeholdelsesbehandling med SCIG: 1) trinvis reduktion af dosis, eller 2) komplet seponering. Det væsentligste er, at der gøres forsøg på nedtrapning. Metoden bør vælges i dialog med patienten.



1. Trinvis reduktion af dosis. F.eks. 90 %-75 %-50 %-25 %-0 % af oprindelig dosis:

Dosis SCIG nedtrappes i intervaller, og der monitoreres efter hvert nedtrapningstrin, om dosisedtrapningen har haft betydende negativ effekt. Monitoreringen bør foretages med objektive tests og med regelmæssigt interval. Et optimalt interval for monitorering er 6 uger. Fagudvalget vurderer dog, at det kan være et ressourcemæssigt problem, hvorfor intervallet i praksis kan være op til 12 uger, hvis patienten ikke har henvendt sig med tilbagefald. Patienten opfordres til at kontakte afdelingen ved tilbagefald af symptomer, hvor der i så fald aftales et monitoreringsbesøg. Hvis der ikke er sket forværring af sygdommen, nedtrappes endnu et niveau. Ved sygdomsforværring øges dosis til seneste stabile niveau. I sjældne tilfælde er det nødvendigt med supplerende IVIG.

Fordelene ved denne metode er, at man samtidig får identificeret patienter, som fortsat har behandlingsbehov, men kan nøjes med lavere dosis immunglobulin. Metoden kan også være mere acceptabel for patienter, som har en større mental barriere i forhold til at skulle undvære behandling, da de får en mere gradvis udtrapning. Ulemperne ved metoden er, at det tager længere tid og indebærer mange undersøgelser af patienten i perioden, hvor nedtrapning står på. Dette kræver mange ressourcer for afdelingen og patienten. Derfor vurderer fagudvalget, at der bør forsøges trinvis reduktion af dosis minimum hvert andet år.

2. Komplet seponering:

Vedligeholdelsesbehandlingen stoppes helt på aftalt tidspunkt. Der monitoreres igen optimalt set efter 6 uger. Patienten opfordres til at kontakte afdelingen ved tilbagefald af symptomer, hvor der i så fald aftales et monitoreringsbesøg. Ved sygdomsforværring loades med initialdosering, og den seneste virksomme dosis genoptages. I stedet gøres et forsøg med metoden trinvis dosisedtrapning, når patientens sygdom igen er stabil.

Fordelene ved den metode er, at man hurtigt får identificeret de patienter, som kan klare sig helt uden behandling. Dette er ressourcebesparende for både afdeling og patient.

Ulempen kan være, at det tager lidt længere tid at få identificeret de patienter, som fortsat har behov for immunglobulinbehandling, men kan klare sig med lavere dosis. Samtidig kan det også virke mere angstprovokerende for nogle patienter at skulle stoppe fra den ene dag til den anden fremfor at skulle nedtrappe trinvist.

Udover eventuelle planlagte besøg er det vigtigt, at patienter i perioden for nedtrapning og seponering altid kan henvende sig til behandlende afdeling og få en tid til vurdering af symptomer. Risikoen forbundet med underbehandling af CIDP er blivende skader på nervesystemet og dermed risiko for blivende handicaps. Det er fagudvalgets vurdering, at denne risiko kan minimeres, hvis patienten i perioden overvåges som beskrevet nedenfor, og at dosis opjusteres igen inden for maks. 2 mdr. efter en sygdomsforværring.



Skift mellem præparater

Ved manglende effekt af IVIG eller SCIG bør der ikke forsøges et skift til andet lægemiddel indenfor samme gruppe, da fagudvalget anser effekten af immunglobuliner for at være en klasseeffekt indenfor IVIG og SCIG.

Der kan være grund til at skifte mellem IVIG og SCIG grundet uacceptable bivirkninger.

Patienter, som har effekt af IVIG, anbefales at skifte til SCIG i vedligeholdelsesbehandlingen som beskrevet ovenfor.

Det vurderes, at 80 % af patienter i vedligeholdelsesbehandling kan skifte behandling indenfor samme lægemiddelklasse.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE



Medicinrådets evidensgennemgang

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE



Indholdsfortegnelse

1. Begreber og forkortelser	14
2. Baggrund	15
3. Introduktion	15
3.1 Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati	15
3.2 Behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati	16
3.2.1 Behandling med immunglobuliner	17
3.3 Lægemidlerne	20
4. Metoder	21
4.1 Kliniske spørgsmål	21
4.1.1 Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til initialbehandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati?	21
4.1.2 Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati?	22
4.1.3 Effektmål	22
4.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	23
4.2.1 Patientværdier og præferencer	23
4.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen	23
4.4 Klinisk sammenligningsgrundlag	24
4.5 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	24
4.5.1 Litteratursøgning	24
4.5.2 Udvalgelse af litteratur	24
4.6 Dataekstraktion	25
4.7 Kvalitetsvurdering af evidensen	25
4.8 Databehandling og analyse	25
5. Resultater	26
5.1 Klinisk spørgsmål 1	26
5.1.1 Identificeret litteratur	27
5.1.2 Studie- og populationskarakteristika	27
5.1.3 Evidensens kvalitet	28
5.1.4 Resultater IVIG vs. placebo som initialbehandling	29
5.1.5 Resultater SCIG vs. IVIG som initialbehandling	33
5.1.6 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	34
5.1.7 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler til initialbehandling af CIDP	35



5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	36
5.2.1	Identificeret litteratur	36
5.2.2	Studie- og populationskarakteristika	37
5.2.3	Evidensens kvalitet	39
5.2.4	Resultater IVIG vs. placebo som vedligeholdelsesbehandling	39
5.2.5	Resultater SCIG vs. placebo som vedligeholdelsesbehandling	42
5.2.6	Resultater SCIG vs. IVIG som vedligeholdelsesbehandling	49
5.2.7	SCIG vs. SCIG – dosering af vedligeholdelsesbehandling	50
5.2.8	IVIG vs. IVIG – dosering af vedligeholdelsesbehandling	50
5.2.9	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler til vedligeholdelsesbehandling.....	50
5.2.10	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler til vedligeholdelsesbehandling.....	51
6.	Øvrige forhold	53
6.1	Kriterier for opstart af behandling	53
6.2	Monitorering af effekt	54
6.3	Kriterier for dosisjustering og seponering	54
6.4	Skift mellem præparater.....	57
7.	Referencer.....	58
8.	Sammensætning af fagudvalg	61
9.	Versionslog.....	62
10.	Bilag	63
	Bilag 1: Søgestrengene	63
	Bilag 2: Prismadiagrammer	68
	Bilag 3: Liste over inkluderede studier	69
	Bilag 4: Liste over ekskluderede artikler efter fuldtjekstscrening.....	71
	Bilag 5: Studiekarakteristika	74
	Bilag 6: Baselinekarakteristika.....	81
	Bilag 7: Bivirkningsdata	83
	Bilag 9: Klinisk sammenligningsgrundlag.....	85
	Bilag 10: Risiko for bias.....	87
	Bilag 11: GRADE.....	91
	Bilag 12: AMSTAR-vurdering	100
	Bilag 13: Sammenligning af immunglobuliner med binyrebarkhormon og plasmafarese.....	102
	Studie- og populationskarakteristika.....	102
	Resultater IVIG vs. binyrebarkhormon	102
	Resultater IVIG vs. plasmafarese	104



1. Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
9-HPT:	<i>9 hole peg test</i>
10MWT:	10-meters gangtest
CIDP:	Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati
EFNS:	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D-5L:	<i>EuroQol-5 dimension questionnaire, 5-level version</i> (livskvalitetsspørgeskema vedr. 5 områder med hver 5 svarmuligheder)
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
INCAT:	<i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i>
I-RODS:	<i>Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale</i>
IVIG:	Intravenøst immunoglobulin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MMN:	Multifokal motorisk neuropati
MRC:	<i>Medical Research Council</i>
PNS:	<i>Peripheral Nerve Society</i>
RR:	Relativ risiko
SCIG:	Subkutan immunoglobulin



2. Baggrund

Dette er Medicinrådets fælles regionale behandlingsvejledning vedrørende immunglobuliner til behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP). Medicinrådet ønsker i behandlingsvejledningen at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt at angive retningslinjer for anvendelse af lægemidler på terapiområdet, herunder redegøre for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om 2 eller flere af lægemidlerne kan ligestilles. Medicinrådet har besluttet at gennemgå behandling med immunglobuliner inden for flere sygdomsområder: CIDP, multifokal motorisk neuropati (MMN) og 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.

Fagudvalget bemærker, at der i perioder er problemer med forsyningssikkerhed. Desuden bemærker fagudvalget, at det er vigtigt at få målrettet behandlingen til de patienter, der har behov for og gavn af immunglobuliner.

3. Introduktion

3.1 Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati

CIDP er en inflammatorisk tilstand (betændelsestilstand), hvor der sker en demyelinisering af de perifere nerver (nedbrydning af det beskyttende lag af fedtceller rundt om nerverne). CIDP er kendetegnet ved tiltagende, ofte symmetrisk fordelte føleforstyrrelser i hænder og fødder og lammelser af hænder og fødder, men også lår og overarme [2]. Smerter optræder mindre hyppigt. Årsagen til CIDP kendes ikke, men sygdommen formodes at være af autoimmun natur pga. nerveinflammationen, og fordi den kan behandles effektivt med immunmodulerende terapi [3]. Uden behandling kan nerveskaderne ved CIDP føre til betydelig funktionsnedsættelse og invaliditet med besværet eller ophævet gangfunktion, svært nedsat finmotorisk funktion af hænder og fingre med nedsat livskvalitet til følge og i sjældne tilfælde død. Da nerveskaderne rammer forskellige steder, er der nogen variation i, hvilke funktioner der nedsættes hos



den enkelte patient. Hos de fleste patienter rammes funktionen af musklerne, hvilket giver motoriske symptomer som nedsat muskelstyrke og besvær med at styre bevægelserne. Nogle patienter har udelukkende føleforstyrrelser (sensorisk CIDP). Symptomer debuterer ofte subakut, men der kan også ses langsomme debut (1-12 måneder). CIDP kan have enten et tiltagende forløb eller et mere svingende forløb med variation i symptomer svarende til et "relapsing-remitting-forløb" [3]. Ved rettidig behandling er der oftest en god prognose og et mindre tab af funktionsniveau.

CIDP er en sjælden sygdom. I Danmark er der ca. 300 patienter, hvoraf op mod 200 er i behandling. I andre lande er der påvist 0,15-1,6 nye tilfælde pr. 100.000 indbyggere om året [4], hvilket vil svare til 10-80 i Danmark. Fagudvalget anslår, at det faktiske antal er ~20 nye tilfælde om året. Sygdommen debuterer som regel i 50-60-årsalderen og rammer sjældent børn. Mænd rammes hyppigere end kvinder [5,6].

Diagnose og behandling er en højtspecialiseret opgave, som kun varetages på udvalgte neurologiske afdelinger. Diagnosen stilles på baggrund af anamnese og kliniske fund og bekræftes ved elektrofysiologisk undersøgelse (elektro-neurografi), hvor der påvises demyelinisering af de perifere nerver. 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. En prøve fra rygmarsvæsken kan også være nyttig for at understøtte diagnosen af CIDP. Rygmarsvæske fra CIDP-patienter viser typisk øget proteinindhold med et normalt antal hvide blodlegemer [3]. Diagnosen kan stilles efter 8 ugers vedvarende eller tilbagevendende pareser. De til enhver tid gældende europæiske retningslinjer følges [1].

I et studie over femårsprognosen er det rapporteret, at 11 % går i komplet remission (symptomfri) uden behandling, 20 % er i remission med lette symptomer i form af motoriske og sensoriske udfald og/eller påvirket funktionsniveau uden behandling, 44 % har hel eller delvis remission på fortsat medicinsk behandling, og 25 % har moderat til svært påvirket funktionsniveau på trods af medicinsk behandling [4].

3.2 Behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati

I Danmark behandles CIDP i overensstemmelse med de europæiske retningslinjer fra EAN/PNS [1]. CIDP behandles med immunmodulerende behandling, herunder intravenøst immunglobulin (IVIG), binyrebarkhormon og terapeutisk plasmaudskiftning (plasmaferese). Der er generelt højt respons på behandling, og ved manglende respons bør diagnosen genovervejes. Siden udarbejdelsen af retningslinjer fra EFNS/PNS i 2010 er subkutan immunglobulin (SCIG) i tiltagende grad blevet implementeret i dansk og international klinisk praksis.

Immunglobuliner er førstevalgspræparat i Danmark til behandling af patienter med CIDP pga. hurtigt respons og høj responsrate kombineret med få bivirkninger [3]. I tilfælde af utilstrækkeligt eller manglende respons vil man ofte forsøge at tillægge eller skifte til behandling med binyrebarkhormon og/eller plasmaferese. I sjældne tilfælde, hvor der er



svær påvirkning af funktionsniveau, hvor førligheden er truet, vil en kombination af alle 3 behandlinger kunne anvendes.

Immunglobuliner, binyrebarkhormon og plasmaferese anses alle for effektive behandlingsformer. Langvarig behandling med højdosis binyrebarkhormon er dog forbundet med en række bivirkninger som f.eks. diabetes, osteoporose og immunsuppression, hvorfor binyrebarkhormon ikke er førstevalgspræparat i Danmark.

Effekten af plasmaferese til vedligeholdelsesbehandling er mindre veldokumenteret, tilgængeligheden er nogle steder begrænset, og det er tidskrævende for patienterne. Plasmaferese anses derfor ikke som førstevalgsprocedure til behandling af CIDP i Danmark.

Da behandling med immunglobuliner anses som førstevalg, vil der ikke indgå øvrige behandlingsalternativer direkte i behandlingsvejledningen. Studier, hvor immunglobulinbehandling sammenlignes med andre alternativer, vil dog blive beskrevet for at have det fulde overblik over kliniske randomiserede studier, som undersøger immunglobuliner til indikationen.

3.2.1 Behandling med immunglobuliner

For CIDP er kriterierne for at påbegynde behandling med immunglobuliner, at der via klinisk og elektrofysiologisk undersøgelse findes klare tegn på nervepåvirkning, og at symptomerne er klinisk betydende, dvs. at patienten har nedsat funktion i hverdagen.

For de fleste patienter med CIDP, som har effekt af immunglobuliner, vil tidlig behandling begrænse omfanget af nerveskade og dermed forbedre funktionsniveau og livskvalitet.

Da opstart af behandling afhænger af funktionsniveau, vurderer fagudvalget, at der ved ren sensorisk CIDP kun vil være indikation for iværksættelse af immunglobulinbehandling ved funktionspåvirkning såsom sensorisk ataksi med balanceusikkerhed. Der er ikke indikation for brug af immunglobuliner som smertebehandling ved CIDP.

Initialbehandling

I Danmark anvendes aktuelt fortrinsvis IVIG som initialbehandling med følgende dosering:

- 2 g/kg fordelt over 5 dage

Inden opstart af behandling med immunglobuliner laves følgende undersøgelser:

1. Funktionsniveau:
 - 1.1. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability score
 - 1.2. Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS)
2. Muskelstyrke:
 - 2.1. Klinisk undersøgelse af muskelstyrke, kvalificeret ved Medical Research Council (MRC) sum score



3. Funktionstest, som udvælges ud fra patientens symptomer, f.eks. 10 meter gangtest (10 MWT), dynamometrisk måling af gribestyrke, og 9 hole peg test (9-HPT).

Hvis muligt:

4. isokinetisk styrke over minimum 2 andre svage led

Der forventes maksimal effekt af IVIG efter 2-3 uger. Patienter følges med ovenstående undersøgelser for at vurdere effekt og varighed af den initiale behandling, før der igangsættes yderligere behandling. Fagudvalget beskriver, at nogle patienter (5-30 %) kun behøver denne initiale behandling. De fleste får dog tilbagefald af symptomer efter nogle uger, hvorfor de har brug for fortsat behandling. Ved manglende initial effekt eller alvorlige bivirkninger skiftes til anden behandling. Ved respons, som vurderes at være suboptimalt, kan der forsøges med endnu 1-2 gange initialbehandling eller tillæg af øvrige behandlingsmuligheder for at opnå tilstrækkeligt respons. Tilstrækkelig respons defineres som en klinisk betydende ændring på én af førnævnte undersøgelser.

Anvendte undersøgelser

Funktionsniveau: INCAT består af en lægefaglig vurdering af funktionen af arme og ben, som begge kan scores med 0-5. 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 klinisk betydende [7]. 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. ODSS-skalaen anvendes også, og denne svarer til INCAT for armenes funktion, men går fra 0-7 på benenes funktion, hvor 7 svarer til 5 på INCAT-skalaen.

I-RODS er et patientrapporteret måleredskab [8]. Det er en skala, som består af 24 spørgsmål, som opfanger, hvordan patienten klarer forskellige hverdagsaktiviteter af forskellig sværhedsgrad som f.eks. at børste tænder, tage tøj på, læse avis, gå en kort tur og tage ud at handle. Skalaen går fra 0-48. Patienten besvarer hvert spørgsmål ud fra 3 kategorier: 0 = umuligt, 1 = med besvær, eller 2 = nemt.

Muskelstyrke: Symptomer på forringet muskelstyrke vurderes ved klinisk scoring af muskelstyrken (Medical Research Council (MRC) Sum Score) [9] og dynamometrisk måling af gribestyrke [10]. MRC sum score er en klinisk vurdering af muskelstyrken. Ved CIDP vurderes muskelstyrken som regel over skulder, albue, håndled, hofte, knæ og ankel i både højre og venstre side. Hver muskel scores ved MRC på en skala fra 0-5, hvor 5 er normal styrke. Muskelstyrken vurderes også objektivt ved dynamometrisk måling af gribestyrke og kan suppleres med isokinetiske målinger.

Gangfunktion: Gangfunktion kan vurderes ved en kort gangtest som f.eks. 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.



Finmotorik: Finmotorik i overekstremiteterne måles ved "9 hole peg test". Testen måler den tid, det tager patienten at indsætte og fjerne 9 pinde på et bræt med den dominerende og ikke-dominerende hånd [11].

Vedligeholdelsesbehandling

Ved tilstrækkelig effekt af initialbehandling med immunglobuliner fortsættes behandlingen som vedligeholdelsesbehandling. Det bør tilstræbes at give vedligeholdelsesbehandling subkutan (SCIG) som hjemmebehandling. Alternativt kan der administreres intravenøst (IVIG) som ambulant behandling.

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 SCIG blevet mere udbredt i behandlingen af CIDP, og de fleste patienter i Danmark hjemmebehandles i dag med SCIG. Det skyldes, at SCIG har færre bivirkninger, kan foregå i hjemmet, og at nogle patienters funktionsniveau bliver mere stabilt. 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.

Dosisjusteringer

Da en andel af patienterne oplever hel eller delvis remission ved behandling, kan behandlingsbehovet blive mindre over tid, eller der kan være patienter, som ikke længere har gavn af yderligere behandling. Behovet for fortsat behandling bør derfor vurderes regelmæssigt ved dosisjusteringer.

Nedtrapning til lavest mulige dosis, hvor der fortsat er god effekt, bør forsøges, når der gennem en periode har været tilfredsstillende og stabilt respons. Revurdering af dosis bør ske én gang årligt. Dosisjustering vil i praksis foregå med gradvis forlængelse af intervallerne mellem behandlingerne og/eller reduktion af dosis pr. behandling. Det er vigtigt at monitorere behandlingsresponsen tæt, f.eks. ved hyppigere regelmæssige kliniske kontrolbesøg og/eller ved mulighed for, at patienter selv kan henvende sig ved oplevet forværring. Ved vurdering af symptomer og funktion bør anvendes objektive effektparametre. Der er ikke store risici forbundet med dosisjustering, idet langt de fleste patienter vil opleve symptomforbedring, hvis man genoptager den højere dosis efter et mislykket nedtrapningsforsøg.



3.3 Lægemidlerne

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

Lægemidler med indholdsstoffet humant normalt immunglobulin medtages i evidensgennemgangen. Herunder ses de nuværende markedsførte lægemidler. Lægemidlerne 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 øger permeabiliteten i bindevævet, så immunglobuliner optages hurtigere end ved de andre subkutane præparater.

Tabel 3. Oversigt over registrerede lægemidler indeholdende human immunglobulin

Lægemidler	Administrationsvej	Styrke
IVIG		
Kiovig	IV	100 mg/ml
Octagam	IV	100 mg/ml
Privigen	IV	100 mg/ml
SCIG#		
Hizentra	SC	200 mg/ml
Cutaquig*	SC	165 mg/ml
HyQvia *	SC	100 mg/ml

*Ingen SCIG-lægemidler har EMA-indikation til initialbehandling af CIDP. Hizentra er godkendt af EMA til vedligeholdelsesbehandling af CIDP. *Cutaquig og HyQvia har ikke EMA-indikation til CIDP.

Medicinrådet er opmærksom på, at ingen SCIG-lægemidler har EMA-indikation til initialbehandling af CIDP, men i dansk klinisk praksis anvendes subkutan administration også til disse patienter som initialbehandling (off-label).

Medicinrådet er opmærksom på, at ikke alle SCIG-lægemidler har EMA-indikation til vedligeholdelsesbehandling af CIDP, men i dansk klinisk praksis anses alle SCIG-lægemidler som værende mulige behandlingsvalg og anvendes til patienter som vedligeholdelsesbehandling.

Fagudvalget vurderer, at de intravenøse lægemidler på forhånd kan betragtes som ligeværdige, og evidensen for disse lægemidler kan derfor gennemgås samlet. Fagudvalget vil derfor ikke specifikt undersøge igen, om der er forskelle imellem de enkelte IVIG, men alene forholde sig om der er forskel på gruppen IVIG og SCIG. 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-lægemiddel.



4. Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde, version 1.1*, og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 2. september 2020.

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i de kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen, og som fremgår af afsnit 4.1. Med udgangspunkt i disse har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur, hvilket er beskrevet i afsnit 4.5. Ekstraktion af data for de valgte effektmål af de undersøgte lægemidler er beskrevet i afsnit 4.6, og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 4.8. Resultaterne for hvert klinisk spørgsmål danner grundlag for den endelige kliniske rækkefølge af lægemidler. Medicinrådet har desuden for hvert klinisk spørgsmål vurderet evidensens kvalitet (afsnit 4.7).

4.1 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 (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), samt de effektmål, som lægemidlernes virkning skal vurderes på (outcomes). De kliniske spørgsmål skal afdække, om der er klinisk betydende forskelle på behandlingerne til de beskrevne populationer.

4.1.1 Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til initialbehandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati?

- herunder også en gennemgang af effekten af immunglobulinbehandling over for placebo og andre alternativer.

Population

Patienter med CIDP, som opfylder kriterier for opstart af behandling med immunglobuliner.

Intervention

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

Komparator

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

Effektmål

Se tabel 1.



4.1.2 Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati?

- herunder også en gennemgang af effekten af immunglobulinbehandling over for placebo og andre alternativer.

Population

Patienter med CIDP, som har responderet tilstrækkeligt på initial immunglobulinbehandling.

Intervention

Lægemidler indeholdende humant normalt 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-lægemidler undersøges enkeltvis.

Komparator

Komparator er for hver intervention de øvrige interventioner.

Effektmål

Se tabel 1.

4.1.3 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af tabel 4. Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af disse effektmål. I protokollen er effektmålene beskrevet nærmere.

Tabel 4. Effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel (MKRF)	Grundlag for MKRF
Funktionsniveau	Kritisk	Ændring på skalaer for funktionsniveau: - Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) og	I-RODS: 5 point	I-RODS: klinisk faglig vurdering
		- Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale)	INCATadjusted: 1 point	INCAT: [12]
Livskvalitet	Kritisk	Ændring på EQ-5D-5L index value	0,1	[13,14]



Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel (MKRF)	Grundlag for MKRF
Symptomer målt ved: - muskelstyrke - gangfunktion - finmotorik	Vigtig	Muskelstyrke: Gribestyrke målt ved dynamometer og Medical Research Council (MRC) Sum Score	Dynamometer: 15 % MRC sum score: 2	Klinisk faglig vurdering
		Gangfunktion: 10 m gangtest (10 MWT)	10 m gangtest: 15 %	
		Finmotorik: 9 hole peg test	9 hole peg test: 15 %	
Bivirkninger	Vigtig	Andel patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser	5 %-point	Klinisk faglig vurdering
		Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	-	

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

4.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Medicinerådet har i protokollen beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for den kliniske rækkefølge af lægemidler. I dette afsnit er det beskrevet, hvordan Medicinerådet har håndteret at belyse disse overvejelser.

4.2.1 Patientværdier og præferencer

Medicinerådet har ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, der beskriver patienters værdier og præferencer for immunglobulinbehandling af CIDP. Medicinerådet vurderede i protokollen, at evidensen for patientværdier og præferencer inden for dette behandlingsområde er sparsom. Medicinerådet inddrager i stedet viden fra patienter og klinikere i fagudvalget.

4.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Medicinerådet har i protokollen beskrevet øvrige forhold vedrørende immunglobulinbehandling af CIDP, som skal indgå i behandlingsvejledningen. Disse forhold har ikke påvirket den kliniske rækkefølge af lægemidler, men beskriver fagudvalgets vurdering af hensigtsmæssig klinisk praksis vedrørende kriterier for opstart, skift, monitorering af effekt, dosisjustering og seponering.

Medicinerådet har ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold. I beskrivelsen af de øvrige forhold inddrager fagudvalget i stedet klinisk viden og erfaringer samt data fra den fulde evidensgennemgang.



4.4 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede, har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne. Vurderingen er sammenfattet i det kliniske sammenligningsgrundlag, som fremgår af bilag 9.

4.5 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

4.5.1 Litteratursøgning

Medicinrådet har udført systematiske litteratursøgninger efter systematiske litteraturgennemgange og primærartikler. Der er ikke søgt efter retningslinjer inden for området.

Systematiske litteraturgennemgange

Der findes et Cochrane review fra 2013, som dækker over RCTs, der undersøger immunglobulinbehandling vs. placebo og aktive komparatorer til CIDP [15]. Fagudvalget har vurderet, at data og vurderinger af evidensens kvalitet fra Cochrane 2013 kan anvendes i Medicinrådets behandlingsvejledning (se bilag 12 for AMSTAR-vurdering). Der er derfor søgt efter systematiske litteraturgennemgange fra 2013 og frem. Søgningen blev foretaget den 19. november 2020.

Primærartikler

Der er søgt efter primærartikler fra 2012 og frem, da Cochrane 2013 [15] inkluderer studier fra før 2012. Søgningen blev foretaget den 19. november 2020.

4.5.2 Udvalgelse af litteratur

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ved nedenstående kriterier.

Inklusionskriterier

- Population: CIDP
- Intervention med immunglobuliner
- Alle komparatorer er inkluderet for at få et fuldt overblik over kliniske randomiserede studier, hvori immunglobulinbehandling indgår
- Randomiseret klinisk studie eller systematisk litteraturgennemgang af RCTs, der som minimum opfyldte følgende kriterier: søgning i mindst 2 databaser, screening af mindst 2 personer uafhængigt af hinanden og vurdering af risiko for bias.

Eksklusionskriterier

- Andre sygdomme (inkl. tilstande med neuropati, hvor det er uklart, om neuropatien primært skyldes CIDP eller anden sygdom)
- Andre lægemidler
- Ikke-randomiserede kliniske studier (f.eks. observationelle studiedesign)
- Ingen prædefinerede effektmål (kun ved fuldtekst-screening).

Abstracts indeholdende data, der ikke er publiceret i peer-reviewed fuldtekstformat, blev vurderet jf. Medicinrådets principppapir for anvendelse af upubliceret data.



2 personer screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl om egnethed blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtekstniveau af 2 personer. Tvivlsspørgsmål vedr. inklusion blev afgjort ved tredje part.

Lægemedelfirmaer med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

For et overblik over søgningen se bilag 1-4.

4.6 Dataekstraktion

Data blev ekstraheret uafhængigt af 2 personer. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 4.1.

Hvor der ikke er fundet data i den udvalgte litteratur, er fagudvalgets vurdering baseret på klinisk erfaring.

4.7 Kvalitetsvurdering af evidensen

2 personer har uafhængigt af hinanden vurderet kvaliteten af evidensen. Relevante systematiske oversigtsartikler er vurderet vha. AMSTAR og primærartikler ved Cochranes Risk of Bias Tool. De parvise analyser er vurderet vha. GRADE.

4.8 Databehandling og analyse

Tabel 5. Oversigt over analysemetoder anvendt for klinisk spørgsmål 1 og 2

Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Referencer (klinisk studie)
Klinisk spørgsmål 1 initialbehandling	IVIG vs. placebo Direkte sammenligninger og metaanalyse. Der er flere direkte sammenlignende studier for nogle af interventionerne, som derfor er analyseret med en metaanalyse, hvor dette er muligt.	Cochrane 2013 [15] - Hughes 2008 (ICE - primær artikel) [16] - Hahn 1996 [17] - Mendell 2001 [18] - Vermeulen 1993[19] - Thompson 1996 [20] Merkies 2009 (ICE - livskvalitet) [21] Vanhoutte 2013 (ICE - ekstra analyser) [10]
	IVIG vs. steroidbehandling 2 direkte sammenligninger, som ikke er kombineret i metaanalyse pga. forskel i design.	Cochrane 2013 [15] - Hughes 2001 (IVIG vs. oral prednisolon) [22] - Nobile-Orazio 2012 (IVIG vs. iv methylprednisolon) [23]
	IVIG vs. plasmaferese 1 direkte sammenligning	Cochrane 2013 [15] - Dyck 1994 [24]



Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Referencer (klinisk studie)
Klinisk spørgsmål 2 vedligeholdelses- behandling	SCIG vs. IVIG 1 direkte sammenligning	Markvardsen 2017 [25]
	IVIG vs. Placebo 1 direkte sammenligning	Hughes 2008 (ICE - primær artikel) [16] Merkies 2009 (ICE - livskvalitet) [21] Vanhoutte 2013 (ICE - ekstra analyser) [10]
	IVIG vs. steroid 1 direkte sammenligning	Nobile-Orazio 2012 [23]
	SCIG vs. placebo 2 direkte sammenligninger, som ikke er kombineret i metaanalyse pga. forskel i design	Markvardsen 2013 [26] Van Schaik 2018 (PATH) [27] Hartung 2020 (PATH - livskvalitet) [28]
	SCIG vs. IVIG Der foreligger data, hvor nogle interventioner har fælles komparator, men grundet forskelle i design foretages ikke en statistisk sammenligning.	-
	SCIG vs. SCIG – dosering 1 direkte sammenligning	Van Schaik 2018 (PATH) [27] Hartung 2020 (PATH - livskvalitet) [28]
	IVIG vs. IVIG – dosering 1 direkte sammenligning	Kuitward 2020 (DRIP) [29]

5. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den kliniske rækkefølge af lægemidler for hvert klinisk spørgsmål beskrevet. Den kliniske rækkefølge af lægemidler bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til initialbehandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati?

- herunder også en gennemgang af effekten af immunglobulinbehandling over for placebo og andre alternativer.

Medicinerådet er opmærksom på, at ingen SCIG-lægemidler har EMA-indikation til initialbehandling af CIDP, men i dansk klinisk praksis anvendes subkutan administration også til disse patienter som initialbehandling (off-label).

På baggrund af fagudvalgets kliniske erfaring anses effekten af SCIG-lægemidler, som værende en klasseeffekt, ligesom det er tilfældet for IVIG-lægemidlerne. Derfor beskrives resultaterne ikke med præparatnavn men beskrives som den klasse, der er undersøgt hhv. SCIG og IVIG.



5.1.1 Identificeret litteratur

Der er identificeret et systematisk review (Cochrane 2013), som inkluderer i alt 8 studier: 5 randomiserede studier, som sammenligner IVIG med placebo (Hughes 2008 (ICE-studiet), Hahn 1996, Mendell 2001, Vermeulen 1993, Thompson 1996), 2 studier, som sammenligner IVIG med binyrebarkhormonbehandling (henholdsvis IV methylprednisolone og oral prednisolon), og 1 studie, som sammenligner IVIG med plasmaferese (Dyck 1994).

Der blev identificeret yderligere en artikel, som rapporterer ekstra effektmål fra ICE-studiet (Vanhoutte 2013), og yderligere 1 studie, der sammenligner SCIG med IVIG til initialbehandling (Markvardsen 2017). Fagudvalget bidrog yderligere med en artikel, der rapporterer livskvalitetsdata fra ICE-studiet (Merkies 2009).

Studier der sammenligner immunglobuliner med binyrebarkhormonbehandling og plasmaferese er medtaget for at få en fuld gennemgang af RCT studier, hvor immunglobulinbehandling indgår. Rapporteringen af studiedesign og resultater fra disse studier kan findes i bilag 13.

5.1.2 Studie- og populationskarakteristika

Studiekarakteristika fremgår af bilag 5. Baselinekarakteristik er kun opgjort for sammenligninger mellem immunglobuliner og placebo samt for immunglobuliner indbyrdes (bilag 6).

IVIG vs. placebo

Design: 2 studier havde et parallel-group design (Vermeulen 1993 og Mendell 2001), mens 2 andre havde et crossover design (Thompson 1996 og Hahn 1996). Det største studie (Hughes 2008) havde et design med crossover betinget af respons. Alle studier er blindede og placebokontrollerede.

Dosering: Dosering varierede således, at 2 g/kg blev administreret over 2 dage (Mendell 2001), 2-4 dage (Hughes 2008) eller over 5 dage (Vermeulen 1993, Hahn 1996 og Thompson 1996). I Hughes 2008 blev den første dosering efterfulgt af en dosering på 1g/kg hver 3. uge.

Effektmål: Effektmål, som anvendes til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, blev opgjort efter 14 dage (Thompson 1996), mellem dag 16-21 (Vermeulen 1993), efter 28 dage (Hahn 1996) og efter 42 dage (Mendell 2001 og Hughes 2008). Studierne rapporterer forskellige mål for funktion og symptomer. Eventuelle betydende forskelle gennemgås under de enkelte effektmål.

SCIG vs. IVIG

Design: Randomiseret crossover design, singleblindet (investigator).

Dosering: SCIG (Subcuvia) 0,4 g/kg/uge i 5 uger, IVIG 0,4 g/kg/dag i 5 dage.



Effektmål: Opgjort efter 2, 5 og 10 uger ved begge behandlinger: Isokinetisk muskelstyrke, MRC, gribestyrke ved brug af dynamometer, 9 hole peg test, 40 m walk test og overall disability sum score.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Systematiske litteraturgennemgange

Medicinerådet har anvendt AMSTAR-2 til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen af systematiske litteraturgennemgange. Cochrane reviewet fra 2013 er vurderet at være af høj kvalitet (se bilag 12 for AMSTAR-vurderingen) og er fundet velegnet til at indgå i evidensgennemgangen. Da det samtidig er den nyeste systematiske litteraturgennemgang, er den øvrige sekundære litteratur ikke vurderet og ikke inddraget i evidensgennemgangen.

Primær litteratur

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 11).

For studier, som indgår i Cochrane 2013 [15], er risk of bias-vurderingen herfra anvendt. Disse er vurderet ved Cochrane Risk of bias tool, version 1.0. For øvrige studier har 2 personer uafhængigt af hinanden udarbejdet en vurdering af risk of bias ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool, version 2.0. Herefter har de sammen lavet en endelig vurdering ved konsensus. Vurdering af evidensens kvalitet er overført fra Cochrane 2013 for sammenligninger, hvor dette er muligt.

Der er lavet vurdering af evidensens kvalitet for studier, der sammenligner immunglobulinbehandling indbyrdes eller med placebo. Der er således ikke lavet en vurdering af evidenskvalitet for studier, der undersøger steroidbehandling og plasmafærese som komparatorer.

IVIG vs. placebo

Evidenskvaliteten for sammenligning mellem IVIG og placebo vedr. effektmålene funktionsniveau og SAEs er af høj kvalitet [15].

For effektmålene livskvalitet og symptomer er der ikke tilstrækkeligt data for initialbehandling rapporteret i Cochrane reviewet. Fagudvalget anvender i stedet data ved 24 uger fra ICE-studiet. Da der kun foreligger data fra ét studie, nedgraderes for inkonsistens for disse 2 effektmål.

SCIG vs. IVIG

Evidenskvaliteten for sammenligningen mellem SCIG og IVIG er meget lav. Der foreligger ét mindre studie, og der er derfor nedgraderet for inkonsistens. Konfidensintervallerne for studiets resultater er brede og kan lede til forskellige konklusioner, og der er derfor nedgraderet for unøjagtighed. Der er forbehold for risiko for bias grundet manglende blinding og crossover design, hvilket medfører risiko for en carry-over-effekt.



5.1.4 Resultater IVIG vs. placebo som initialbehandling

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

Funktionsniveau (kritisk)

Da CIDP er kendetegnet ved føleforstyrrelse og lammelser, som kan føre til invaliditet og funktionstab, er det mest vigtige ved behandlingen at opnå et forbedret funktionsniveau. Funktionsniveau måles hyppigst med måleredskaberne justeret Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCATadj)-skala og Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS).

I Cochrane revideret fra 2013 rapporteres metaanalyser for funktionsniveau på 3 forskellige måder: 1) andel, der opnår forbedring i funktionsniveau defineret i de originale studier (alle 5 studier indgår), 2) forbedring i funktionsniveau ved transformation til Rankin-skalaen (3 studier indgår, 2 kunne ikke transformeres), og 3) gennemsnitlig ændring på den skala, som blev brugt i de originale studier analyseret som *standardised mean difference* (5 studier).

Fagudvalget vurderer, at den første analyse – andel, der opnår forbedring i funktionsniveau – er mest anvendelig, da den indeholder mest data og svarer på, hvor stor en patientandel der har gavn af behandlingen.

Tabel 6 viser resultaterne, som de er rapporteret i Cochrane 2013.

Tabel 6. Effekt på funktionsniveau ved IVIG vs. placebo [15]

Klinisk studie	Måling af funktionsniveau	IVIG	Placebo	RR [95 % CI]
ICE Hughes 2008	INCATadjusted: andel, der har forbedring på mindst 1 point; dag 42	71 % (42/59)*	34 % (20/58)*	2,06 [1,4; 3,05]
Vermeulen 1993	Rankin Disability Scale; dag 16 til 21	26 % (4/15)	23 % (3/13)	1,16 [0,32; 4,24]
Mendell 2001	HFDS; dag 42	37 % (11/30)	9 % (2/23)	4,22 [1,03; 17,19]
Thompson 1996	Rankin Disability Scale^; dag 14	29 % (2/7)	0 % (0/7)	5 [0,28; 88,53]
Hahn 1996	Modified Neurological Disability Scale; dag 28	63 % (19/30)	19 % (5/27)	3,42 [1,48; 7,9]

HFDS: the Hughes Functional Disability Scale.

* I artiklen af Hughes 2008 er andelen angivet som henholdsvis 32/59 (54 %) og 12/58 (21 %) ved uge 24.

^ I metaanalysen fra Cochrane 2013 er der anvendt data på individniveau rekvireret fra forfatterne.

Metaanalysen viser en relativ effekt (*risk ratio*) for IVIG vs. placebo på 2,40 (95 % CI 1,72; 3,36). Der er ikke tegn på statistisk heterogenitet, selvom der er forskel på responsraterne, som ses i tabel 6. Fagudvalget vurderer, at en forklaring kan være, at der er forskel på de anvendte måleredskaber, herunder at de ældre studier måler respons på en anden måde, end man gør i dag. Resultaterne peger dog alle i samme retning og stemmer overens med resultater i det største studie (ICE), som også er det studie, fagudvalget har størst tiltro til, både pga. størrelsen og fordi funktionsniveauet opgøres med et af de foretrukne redskaber (INCATadjusted, herefter benævnt INCATadj). Dette studie vægter højt i metaanalysen (64,2 %). Af samme grund giver anvendelse af



forskellige måleredskaber ikke anledning til særlig bekymring. Separate analyser af studier med henholdsvis parallel-group design og crossover design viste tilsvarende resultat.

Samlet set er der rapporteret en forbedring af funktionsniveauet hos 78 ud af 141 (55 %) patienter i IVIG-behandling og spontan forbedring hos 30 ud af 128 (23 %) i placebobehandling. Dette svarer til en forskel på ~30 %-point i andel, der oplever en forbedring.

Vurdering af funktionsniveau

Den mindste klinisk relevante forskel på INCATadj er 1. Fagudvalget har ikke i protokollen vurderet, hvor stor en andel der skal opnå forbedring i funktionsniveau, for at det er klinisk relevant.

Fagudvalget vurderer, at effektforskellen, hvor ca. 30 %-point flere opnår forbedring af funktionsniveauet med IVIG fremfor placebo, er klinisk betydende. Fagudvalget bemærker, at effekten i dansk klinisk praksis er højere.

Fagudvalgets kliniske erfaring viser, at 70-80 % af behandlingsnaive patienter kan opnå respons med IVIG. Dette stemmer overens med et større retrospektivt studie af hollandske og canadiske patienter, hvor responsraten med IVIG var 76 % [30]. Responsraten på ~55 % for IVIG-behandlede patienter i de kliniske studier vurderes derfor at være lavere, end hvad man normalt kan opnå i dansk praksis.

Fagudvalget vurderer, at den lavere responsrate i de kliniske studier kan opstå pga. den mere stringente protokol for dosering og "discontinuation", som generelt anvendes i kliniske studier. I dansk praksis ville man ved suboptimalt respons forsøge at give 1-2 ekstra kure med initialbehandling, efterfulgt af en tilpasset vedligeholdelsesdosering, og dermed kunne bringe flere patienter i respons.

Effekten af IVIG kan desuden være underestimeret i ICE-studiet, fordi patienterne ikke er behandlingsnaive, hvilket adskiller sig fra patienter i dansk klinisk praksis. I ICE-studiet er tid siden diagnose 1,8 til 2,4 år, mens tid siden første symptom er 4,8-5,8 år. INCAT-scoren er i gennemsnit 4,1-4,2. Patienterne har således haft symptomer på sygdommen i mange år og kan derfor have større funktionsnedsættelse end danske patienter, der opstarter behandling med IVIG som førstevalg. Fagudvalget vurderer, at patienter i dansk klinisk praksis i gennemsnit ville have haft symptomer i kortere tid inden behandling, og at deres udgangspunkt i INCATadj-score ville være mellem 3 og 4 og typisk forbedres til INCATadj-score på 1-2. Et dansk tværsnitstudie af patienter med CIDP viser, at forsinket behandling medfører risiko for tab af funktionsniveau på langt sigt, og at disse patienters funktion kan være sværere at forbedre med behandling [30].

Data viser, at en andel af patienterne (20-30 %) forbedrer deres funktion med placebobehandling (spontan remission). Ud fra klinisk erfaring vurderer fagudvalget, at placeborespons på omkring 30 % er sammenligneligt med, hvad man observerer i dansk klinisk praksis, og er et udtryk for, at en del patienter ikke har gavn af yderligere behandling.



- Fagudvalget konkluderer, at der er klinisk betydende effekt af IVIG vs. placebo vedr. funktionsniveau.

Livskvalitet (kritisk)

Der findes ikke data for livskvalitet vurderet ved EQ-5D-5L, som fagudvalget i protokollen vurderede ville være det bedste mål for livskvalitet. Data for livskvalitet er indsamlet med SF-36 i ICE-studiet ved uge 24 og rapporteres i Merkies 2009. SF-36 er et generisk måleredskab til måling af livskvalitet, som går fra 0-100.

Der blev observeret forbedringer i både fysiske og mentale komponentscorer med IVIG vs. placebo. Forbedringen var statistisk signifikant for den fysiske komponentscore (forskel 4,4 point [0,7; 8,0]), men ikke i den mentale komponentscore. Forbedringer i alle SF-36-domæner favoriserede IVIG over placebo [21].

Vurdering af livskvalitet

Fagudvalget har ikke defineret en mindste klinisk relevant forskel for livskvalitet målt ved SF-36. Fagudvalget beskriver, at patienterne i praksis vil opleve forbedring af livskvaliteten i forlængelse af, at deres funktionsniveau forbedres. Ændringen af livskvalitet forventes ikke at ske i løbet af den kortvarige initialbehandling, hvor behandlingsmålet er at få patientens sygdom hurtigt under kontrol.

Symptomer målt ved muskelstyrke, gangfunktion og finmotorik (vigtig)

Fagudvalget vurderer, at det er relevant med effektmål, som opfanger de forskellige underliggende symptomer, patienter med CIDP kan have. Dette gælder:

- muskelstyrke målt ved MRC sum score og dynamometrisk måling af gribestyrke
- gangfunktion målt ved 10 MWT
- finmotorik målt ved 9 hole peg test.

Muskelstyrke målt ved MRC

I Cochrane 2013 opgøres resultater for muskelstyrke udelukkende ved MRC. 2 studier (med til sammen 35 patienter) opgør data, som kan indgå (Vermeulen 1993 og Thompson 1996). Thompson 1996 brugte en udvidet MRC sum score. Der var ingen effektforskel i den gennemsnitlige ændring i MRC-score (0,78 (95 % CI -1,04; 2,60).

I ICE-studiet ses efter 24 uger en forskel i forbedring i MRC-score på 3,1 (1,3; 4,9) (Hughes 2008), hvilket fagudvalget anser som en klinisk relevant ændring (MKRF=2).

Fagudvalget vurderer, at data ved 24 uger kan anvendes som mål for initialbehandling, når der ikke foreligger data på tidligere måletidspunkter. I dansk klinisk praksis måles efter 2-3 uger, hvor fagudvalget vurderer, at de fleste ville have opnået et respons. Der kan dog være en anelse akkumuleret respons efter længere tids behandling. Fagudvalget har størst tiltro til resultater fra ICE-studiet, da dette er det største studie, som også er af nyere dato og dermed mere sammenligneligt med nutidig praksis.



Gribestyrke

I ICE-studiet ses en forskel i forbedring af gribestyrke for IVIG vs. placebo for både den dominante (10,9 kPa (4,6; 17,2)) og nondominante hånd (8,6 kPa (2,6; 14,6)) efter 24 uger [10]. Der kunne måles en statistisk forskel i gribestyrke på den dominante hånd allerede ved dag 16 og ved uge 3 på den non-dominante hånd.

Da de rapporterede resultater er opgjort i absolutte værdier, kan den mindste klinisk relevante forskel på 15 % ikke anvendes i vurderingen. I litteraturen er foreslået 8 kPa som MKRF for gribestyrke [31], og denne anvendes også i ICE-studiet. Fagudvalget bemærker, at 8 kPa kan anvendes som mindste klinisk relevante forskel, og at forbedringen med IVIG dermed er klinisk betydende. Dog vil en vurdering ved procentvis forbedring foretrækkes i dansk praksis.

Vurdering af symptomer

Studierne viser, at IVIG har en bedre effekt på muskelstyrke målt ved MRC sum score sammenlignet med placebo, og at forskellen er klinisk relevant. Dette er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaring.

Der er forbehold ved ICE-studiet vedr. populationen og studiedesign (beskrevet under funktionsniveau), hvilket fagudvalget vurderer kan underestimere effekten af IVIG sammenlignet med placebo.

Der er ikke data for gangfunktion og finmotorik. Ud fra fagudvalgets kliniske erfaring vil patienter, der opnår en effekt af immunglobulinbehandling, typisk opleve en forbedring generelt målt ved de forskellige tests, inkl. gangfunktion og finmotoriske tests.

- Fagudvalget konkluderer, at der er klinisk betydende effekt af IVIG vs. placebo vedr. reduktion af symptomer. Effekten er påvist ved en forbedring af muskelstyrken.

Bivirkninger (vigtig)

Bivirkninger ønskes belyst ved 1) andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser, og 2) en kvalitativ gennemgang af alle bivirkninger (adverse reactions - AR). Det er opgjort forskelligt i studierne som præsenteret i følgende afsnit.

I Cochrane 2013 er bivirkninger opgjort som andel, der oplever "side effects" og "serious side effects". Der var ingen forskel i andel, der oplever "serious side effects" mellem behandling med IVIG og placebo, RR: 0,82 (0,36; 1,87).

I ICE-studiet blev der rapporteret alvorlige uønskede hændelser hos hhv. 5 % med IVIG og 8 % med placebo, og der var dermed ingen forskel. Der var henholdsvis 55 % i IVIG-behandling og 17 % i placebobehandling, der oplevede minimum én bivirkning (alle grader) [16]. I analysen, hvor alle grader af bivirkninger indgår, ses flere bivirkninger ved IVIG vs. Placebo, RR 2,61 (1,80; 3,78). De mest almindelige bivirkninger ved IVIG var hovedpine og pyreksi (feber).

Fagudvalget beskriver, at nogle patienter kan være plaget af gentagne episoder af hovedpine og influenzalignende symptomer i forbindelse med deres infusioner, hvilket kan være meget generende for den enkelte patient, selvom det ikke er alvorligt.



Symptomer kan vare fra timer til et par dage og går derefter over. Ved initialbehandling skal eventuelle bivirkninger tolereres kortvarigt.

Fagudvalget beskriver, at meget sjældne bivirkninger kan forekomme. Det er hovedsageligt hæmolytisk anæmi, generaliseret hudaffektion og venøse og arterielle tromboser, men det er ikke noget, som fylder i klinisk praksis. Man bør dog være særligt opmærksom på risikoen for dyb venetrombose hos patienter, som er immobile og får IVIG.

- Fagudvalget konkluderer, at der forekommer flere bivirkninger ved IVIG sammenlignet med placebo, men at de sjældent er alvorlige. Da initialbehandling er kortvarig, er bivirkningerne generelt acceptable.

Delkonklusion IVIG vs. placebo som initialbehandling

IVIG har en klinisk betydende effekt på både funktionsniveau og muskelstyrke sammenlignet med placebo. De hyppigste bivirkninger ved IVIG er hovedpine og influenzalignende symptomer, inkl. feber.

5.1.5 Resultater SCIG vs. IVIG som initialbehandling

Der er fundet et studie, som undersøger SCIG (Hizentra) vs. IVIG som initialbehandling [25]. Studiet er lavet på danske patienter, og fagudvalget vurderer at populationen stemmer godt overens med dansk praksis. Studiet inkluderer dog få patienter og er derfor forbundet med usikkerhed.

Funktionsniveau (kritisk)

Overall disability sum score er opgjort. Der er ikke lavet formelle statistiske sammenligninger mellem de 2 behandlinger. For SCIG ses numerisk forbedring fra baseline (3,5) til uge 2 (3,3) til uge 5 (2,8). Ved uge 5 er forbedringen statistisk signifikant ($p < 0,05$). For IVIG ses tilsvarende numeriske forbedringer fra baseline (3,5 til 3,1 til 2,9), men forskellene er ikke statistisk signifikante.

Vurdering af funktionsniveau

Datagrundlaget for SCIG er sparsomt og består af ét studie med 20 personer. Der ses ingen forskelle i funktionsniveau mellem IVIG og SCIG.

Livskvalitet (kritisk)

Der findes ikke data for livskvalitet.

Symptomer målt ved muskelstyrke, gangfunktion og finmotorik (vigtig)

MRC, gribestyrke, 40-MWT og 9-HPT er målt i studiet.

Der er ikke lavet formelle statistiske sammenligninger mellem de 2 behandlinger. MRC og 40-MWT var forbedret fra baseline til uge 5 i begge behandlingsarme. For gribestyrke og 9-HPT var der ingen statistiske forskelle fra baseline til uge 2 og 5, hverken med IVIG eller SCIG.



For det primære effektmål i studiet, isokinetisk muskelstyrke, var der ingen forskel mellem de 2 behandlingsarme. Der var en forbedring sammenlignet med baseline ved begge behandlinger, men denne sås tidligere ved IVIG (efter 2 uger) i forhold til SCIG (efter 5 uger). Forfatterne bag studiet konkluderer, at der kan være en tidligere indsættende effekt af IVIG.

Vurdering af symptomer

Datagrundlaget er lille og består af ét studie med 20 personer. Der ses ingen forskelle i symptomer mellem IVIG- og SCIG-behandling. Fagudvalget vurderer, at det er sandsynligt, at effekten af IVIG vil kunne måles tidligere end ved SCIG, idet den fulde dosis af SCIG først er opnået efter 5 ugers behandling.

Bivirkninger (vigtig)

Effektmålet er opgjort som bivirkninger. Ved IVIG oplevede 1 patient en alvorlig hæmolytisk anæmi, som førte til hospitalisering. 2 andre patienter fik milde tilfælde af hæmolytisk anæmi, 2 tilfælde af feber og kvalme, 2 tilfælde af mild hudreaktion og 6 tilfælde af hovedpine. Ved SCIG var der 3 tilfælde af lokale hudreaktioner og 2 tilfælde af kvalme.

Vurdering af bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at man i klinisk praksis ser en halvering af de systemiske bivirkninger (hovedpine, feber og sygdomsfølelse) ved SCIG vs. IVIG. Ved SCIG ses generelt flere kortvarige hudreaktioner på indstiksstedet i forhold til IVIG, hvor der kan forekomme generaliseret hudreaktion.

Delkonklusion SCIG vs. IVIG som initialbehandling

Fagudvalget konkluderer, at IVIG og SCIG sandsynligvis har lige god effekt, dog kan effekten ved IVIG indsætte tidligere. SCIG har færre bivirkninger end IVIG.

5.1.6 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Ingen SCIG har indikation til initialbehandling af CIDP. Kun Hizentra er undersøgt som initialbehandling i et randomiseret studie. Fagudvalget beskriver, at effekten af immunglobuliner betragtes som en klasseeffekt indenfor IVIG og SCIG, og de vurderer derfor, at alle SCIG præparater indeholdende humant immunglobulin vil kunne anvendes i forholdet 1:1. Initialbehandling gives som fast dosis på 2g/kg. Man vil samlet set give samme dosis immunglobulin til initialbehandling, uanset hvilken type der vælges.

Patientpræferencer

Der er ikke søgt systematisk efter litteratur inden for patientpræferencer. Fagudvalget har i stedet inddraget egen erfaring og viden inden for området. Fagudvalget beskriver, at det vigtigste for patienterne ved initialbehandling er at opnå et respons i form af forbedret funktionsniveau. De ikke-alvorlige systemiske bivirkninger, som kendes fra IVIG-behandling, har mindre betydning i initialbehandling, da der er tale om kortvarig behandling.



5.1.7 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler til initialbehandling af CIDP

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen og andre overvejelser er omsat til en samlet rækkefølge for behandlingsvalg ved initialbehandling af CIDP.

Medicinerådet vurderer, at IVIG foretrækkes over SCIG til initialbehandling af CIDP, da det giver en klinisk betydende effekt på både funktionsniveau og muskelstyrke sammenlignet med placebo. Et mindre studie, som undersøger SCIG i form af Hizentra, vs. IVIG indikerer, at SCIG også kan anvendes som initialbehandling, men datagrundlaget er sparsomt. Medicinerådet vurderer, at 90 % af patienterne skal starte med et IVIG-lægemiddel, og at de sidste ca. 10% vil kunne anvende SCIG. Et valg af SCIG foretages sammen med patienten ud fra individuelle hensyn. Effekten af IVIG kan måles efter 2-3 uger, mens det kræver længere tid før effekten af SCIG kan måles. IVIG vil altid være det foretrukne førstevalg til patienter med meget nedsat funktionsniveau, da det er væsentligt, at effekten indsættes hurtigst muligt.

Fagudvalget vurderer, at i nuværende dansk klinisk praksis opnår ~ 70-80 % af behandlingsnaive patienter med CIDP en forbedring af deres funktionsniveau ved initialbehandling med IVIG. Dette estimat er højere end observeret i randomiserede kliniske studier, men understøttes af en større retrospektiv opgørelse af 281 patienter fra Holland og Canada.

De hyppigste bivirkninger ved IVIG er hovedpine og influenzalignende symptomer, inkl. feber. Bivirkningerne opleves ofte i forbindelse med injektioner og er forbigående. Der er rapporteret sjældne alvorlige bivirkninger ved IVIG, men det er ikke noget, som fylder meget i klinisk praksis. Bivirkninger ved SCIG består hovedsageligt af forbigående hudreaktioner ved indstiksstedet.

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

Initialbehandlingen er kortvarig og har til formål at få patientens sygdom hurtigt under kontrol og forbedre funktionsniveauet. Derfor har effektmålet funktionsniveau vægtet højest i vurderingen, herefter reduktion af symptomer. Livskvalitet har ikke vægtet højt, da en forbedring af denne ikke forventes på kort sigt, men i stedet forventes som en følge af forbedret funktion. I sammenligningen mellem IVIG og SCIG til initialbehandling har bivirkninger ikke haft en afgørende betydning. Det skyldes, at der meget sjældent er alvorlige bivirkninger – uanset administrationsvej – og at initialbehandlingen er kortvarig.

Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for studier, der sammenligner IVIG med placebo, er høj for funktionsniveau og alvorlige bivirkninger, og moderat for symptomer og livskvalitet. Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem IVIG og SCIG til initialbehandling er meget lav.

Andre overvejelser

Fagudvalget anser effekten af immunglobulinbehandling af CIDP for at være en klasseeffekt inden for både IVIG og SCIG. Fagudvalget vurderer derfor, at alle lægemidler



indeholdende humant immunglobulin vil kunne anvendes. Denne vurdering er baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Patientværdier og præferencer

Det vigtigste for patienterne ved initialbehandling er at opnå et forbedret funktionsniveau. De ikke-alvorlige bivirkninger ved IVIG (hovedpine, feber og sygdomsfølelse) har mindre betydning i initialbehandling, da behandlingen er kortvarig.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskel på immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati?

- herunder også en gennemgang af effekten af immunglobulinbehandling over for placebo og andre alternativer.

Medicinerådet er opmærksom på, at ikke alle SCIG-lægemidler har EMA-indikation til vedligeholdelsesbehandling af CIDP, men. Kun Hizentra har indikationen. I dansk klinisk praksis anses alle SCIG-lægemidler som værende mulige behandlingsvalg. På baggrund af fagudvalgets kliniske erfaring anses effekten af SCIG-lægemidler, som værende en klasseeffekt, ligesom det er tilfældet for IVIG-lægemidlerne. Derfor beskrives resultaterne ikke med præparatnavn men beskrives som den klasse, der er undersøgt hhv. SCIG og IVIG.

5.2.1 Identificeret litteratur

I Cochrane reviewet fra 2013 er identificeret 2 studier (ICE-studiet [16] og Nobile-Orazio 2012 [23]), som undersøger vedligeholdelsesbehandling med IVIG. De øvrige studier, som indgår i Cochrane 2013, har for kort opfølgningstid til at vurdere vedligeholdelsesbehandling. ICE-studiet undersøger IVIG vs. placebo med opfølgning efter 24 uger. Nobile-Orazio 2012 undersøger IVIG vs. IV methylprednisolon med opfølgning efter 6 mdr.

En søgning fra 2012 og frem identificerede yderligere 1 artikel, der rapporterer data fra ICE-studiet (Vanhoutte 2013 [10]), og 2 randomiserede studier, der undersøger vedligeholdelsesbehandling med SCIG vs. placebo til patienter, som tidligere er behandlet med IVIG: 1) PATH (Van Schaik 2018 [27] og Hartung 2020 [28]) og 2) Markvardsen 2013 [26]. Fagudvalget bidrog med yderligere 1 artikel, der rapporterer livskvalitetsdata fra ICE-studiet (Merkies 2009 [21]).

Søgningen identificerede også 2 artikler, som rapporterer på ekstensionsdelene af Markvardsen 2013 og PATH-studiet (Markvardsen 2014 [32] og Van Schaik 2019 [33]). Fagudvalget inkluderer disse til at perspektivere resultaterne fra de randomiserede studier.

2 studier rapporterer resultater fra forskellig doseringer af IVIG og SCIG. PATH-studiet undersøger 0,2 g/kg/uge vs. 0,4 g/kg uge. Kuitward 2020 undersøger samme dosis IVIG,



men om der er forskelle på, om det gives med lavere dosis i hyppigere frekvens vs. normal dosering [29].

Sammenligningen mellem IVIG vs. IV methylprednisolon kan ses i bilag 14.

5.2.2 Studie- og populationskarakteristika

Studiekarakteristika fremgår af bilag 5. Baselinekarakteristik er kun opgjort for sammenligninger mellem immunglobuliner og placebo og immunglobuliner indbyrdes og fremgår af bilag 6.

IVIG vs. placebo (data fra ICE-studiet: Hughes 2008, Vanhoutte 2013 og Merkies 2009)

Design: Dobbeltblindet crossover design betinget af respons.

Dosering: Initial dosis 2 g/kg over 2-4 dage efterfulgt af en dosering på 1g/kg hver 3. uge.

Effektmål: INCATadj, MRC, gribestyrke, livskvalitet og bivirkninger anvendes til besvarelse af klinisk spørgsmål 2. Data blev opgjort efter 24 uger.

SCIG vs. placebo (data fra PATH-studiet: (van Schaik 2018 og Hartung 2020) og Markvardsen 2013)

Design: Begge studier er parallel design, dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede studier hos patienter defineret som IVIG-responders. Markvardsen inkluderer 30 patienter i 2 studiearme (1:1) SCIG (Subcuvia) vs. placebo. PATH-studiet inkluderer 179 patienter i 3 studiearme (1:1:1), hvor der undersøges lav dosis SCIG (Hizentra) vs. høj dosis SCIG (Hizentra) vs. placebo.

I Markvardsen 2013 er patienter defineret som IVIG-responders af den behandlende læge. PATH-studiet inkluderer en immunglobulin *dependency test*-periode (op til 12 uger), hvori det fastslås, at patienten er afhængig af at få IVIG-behandling for at opretholde funktionsniveau, således at kun patienter, som har behov for behandling, indgår i studiet. Herefter gennemgår patienterne en IVIG re-stabiliseringsperiode (op til 13 uger), så det tabte funktionsniveau i testperioden kan genvindes, før randomisering til SCIG/placebo finder sted. Patienter, der ikke er afhængige af immunglobulin, og patienter, der ikke kan re-stabiliseres, indgår ikke i studiet. Dermed er patienterne i PATH-studiet mere selekteret end patienterne i Markvardsen 2013 i forhold til at være nylige IVIG-responders og være afhængige af IVIG-behandling, før de skifter til SCIG/placebo.

Dosering

- Markvardsen 2013: SCIG i form af Subcuvia® 2-3 gange ugentlig med dosis svarende til den enkelte patients tidligere IVIG-dosis (1:1), gns. 0,31 g/kg/uge.
- PATH: SCIG i form af IgPro20 (Hizentra) i 2 forskellige faste doseringer 0,2 g/kg/uge og 0,4 g/kg/uge, begge doseret over 1-2 på hinanden følgende dage.

Effektmål

- Markvardsen 2013: overall disability sum score, MRC, gribestyrke, 40MWT, og 9 hole peg test og isokinetisk muskelstyrke målt efter 12 uger.



- PATH: tilbagefald (1 points forværring på INCATadj), INCATadj, I-RODS, MRC, gribestyrke og EQ-5D.

Øvrig baseline karakteristik

- Markvardsen 2013: danske patienter. Baselinekarakteristika er velbalanceret mellem behandlingsarmene, dog er patienterne lidt ældre i placeboarmen (henholdsvis 61 og 53 år).
- PATH: multicenterstudie. Baselinekarakteristika er velbalanceret mellem behandlingsarmene, dog er der flere mænd i lavdosis SCIG-armen. IVIG-dosis gennem 3 mdr. før screening 2,3-2,7 g/kg.

Fagudvalget vurderer, at studierne er for forskellige til at kunne analyseres samlet i en metaanalyse. Forskelle består både i studiedesign, rapportering af effektmål og definitionen af IVIG-responders i patientpopulationerne. Resultaterne fra studier rapporteres derfor separat under de valgte effektmål.

Indirekte sammenligning af SCIG vs. IVIG via placebo

Der findes ingen studier, som sammenligner SCIG og IVIG til vedligeholdelsesbehandling. Der findes studier (ICE, PATH og Markvardsen 2013), som muliggør en indirekte sammenligning via en fælles komparator, som er placebo.

Fagudvalget vurderer dog, at der ikke bør laves en formel statistisk sammenligning grundet store forskelle i design.

De vigtigste forskelle er populationerne, som er forskelligt selekteret ift. behandling frem til randomisering. I ICE-studiet må patienterne ikke have modtaget behandling i 3 mdr. op til studiestart. 20-34 % har dog tidligere modtaget IVIG. I PATH indgår en test af IVIG-afhængighed, og der indgår en stabiliseringsfase inden behandlingsstart, som medfører en selektion af patienter, der mere sandsynligt vil have gavn af immunglobulinbehandling. Funktionsniveauet ved baseline er også forskelligt, hvilket kan påvirke muligheden for at opnå respons. I ICE-studiet har patienterne i gennemsnit et dårligere funktionsniveau end i PATH med en INCATadj på henholdsvis 4 og 2. Måling af effekten adskiller sig også, idet der måles på andel, der opnår forbedring i ICE, og andel, der får tilbagefald i PATH. I Markvardsen måles på overall disability sum score (ODDS).

I stedet for en statistisk analyse vil fagudvalget sammenstille de 2 behandlingsformer ud fra resultaterne i studier, der undersøger IVIG vs. placebo, og studier, der undersøger SCIG vs. placebo, suppleret med fagudvalgets egen kliniske erfaring.

SCIG vs. SCIG dosering af vedligeholdelsesbehandling

I PATH undersøges 2 doser SCIG 0,2 g/kg/uge vs. 0,4 g/kg/uge – doseret over 1-2 dage. Se ovenfor for en beskrivelse af PATH-studiet.

IVIG vs. IVIG dosering af vedligeholdelsesbehandling

Design: Kuitward 2020 (DRIP study, crossover design) undersøger, om hyppigere dosering af lavere dosis IVIG er mere effektiv end en normal dosering (større dosis med længere intervaller). Den samlede dosis er ens. Patienterne er IVIG-afhængige verificeret op til 9 mdr. før studiet. De fortsætter deres egen individualiserede dosis.



5.2.3 Evidensens kvalitet

Primær litteratur

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 11).

For studier, som indgår i Cochrane 2013, er risk of bias-vurderingen fra denne artikel anvendt. Disse er vurderet ved Cochrane Risk of bias tool, version 1.0. For øvrige studier har 2 personer uafhængigt af hinanden udarbejdet en vurdering af risk of bias ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool, version 2.0. Herefter har de sammen lavet en endelig vurdering ved konsensus. Vurdering af evidensens kvalitet er ligeledes overført fra Cochrane 2013 for sammenligninger, hvor dette er muligt.

IVIG vs. placebo

Den samlede kvalitet af evidensen er vurderet at være moderat.

SCIG vs. placebo

Den samlede kvalitet af evidensen er vurderet at være moderat.

SCIG vs. IVIG

Der kan ikke udarbejdes en statistisk sammenligning af effekt mellem SCIG og IVIG. Dette betyder automatisk, at evidensen for denne sammenligning er af meget lav kvalitet.

5.2.4 Resultater IVIG vs. placebo som vedligeholdelsesbehandling

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinerådets vurdering heraf.

Funktionsniveau (kritisk)

Hughes 2008 rapporterer data for INCATadj fra ICE-studiet [16]. Efter 24 uger var der en klinisk relevant forbedring på mindst 1 på INCATadj hos 54 % med IVIG-behandling vs. 21 % med placebobehandling (absolut effektforskel: 33,5 %-point, 95 % CI 15,4; 51,7).

Tabel 7. Effekt på funktionsniveau ved IVIG vs. placebo [16]

Klinisk studie	Måling af funktionsniveau	IVIG	Placebo	Forskel [95 % CI]
ICE Hughes 2008	INCATadj-forbedring på mindst 1 efter 24 uger	32/59 (54,2 %)	12/58 (20,7 %)	33,5 % (15,4; 51,7)

Vurdering af funktionsniveau

Den mindste klinisk relevante forskel på INCATadj er 1. I protokollen har fagudvalget ikke vurderet, hvor stor en andel der skal opnå forbedring i funktionsniveau, for at det er klinisk relevant. I ICE-studiet opnår ~33 % flere en forbedring af funktionsniveau med IVIG vs. placebo.



Fagudvalget vurderer, at 30 %-point er klinisk betydende effekt af IVIG vs. placebo vedr. funktionsniveau. Dog beskriver fagudvalget, at effekten i dansk klinisk praksis er højere. De samme overvejelser vedr. ICE-studiet gør sig gældende, når effekten opgøres efter 24 uger. Se afsnit 5.1.4 Funktionsniveau for en beskrivelse af dette.

Fagudvalgets kliniske erfaring viser, at 70-80 % af behandlingsnaive patienter kan opnå initialt respons med IVIG. Ud af disse patienter vurderer fagudvalget, at der ses meget få tilbagefald under vedligeholdelsesbehandling med immunglobuliner.

- Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende effekt af IVIG vs. placebo vedr. funktionsniveau.

Livskvalitet (kritisk)

Der findes ikke data for livskvalitet vurderet ved EQ-5D-5L, som fagudvalget i protokollen vurderede ville være det bedste mål for livskvalitet. Data for livskvalitet er indsamlet med SF-36 i ICE-studiet ved uge 24 [21]. SF-36 er et generisk måleredskab til måling af livskvalitet, som går fra 0-100.

Tabel 8. Effekt på livskvalitet ved IVIG vs. placebo [21]

Klinisk studie	Måling af livskvalitet	IVIG	Placebo	Forskel [95 % CI]
ICE Merkies 2009	SF-36 PCS LSM-ændring efter 24 uger	5,7	1,3	4,4 (0,7;8,0)
ICE Merkies 2009	SF-36 MCS LSM-ændring efter 24 uger	3,3	0,9	NA p=0,24

LSM: Least squares mean.

SF-36 PCS: Short-Form 36 Physical component summary score; SF-36 MCS: Short-Form 36 Mental component summary score.

Der blev observeret forbedringer i både fysiske og mentale komponentscorer med IVIG vs. placebo. Forbedringen var statistisk signifikant for den fysiske komponentscore (forskel 4,4 point [0,7; 8,0]), men ikke i den mentale komponentscore. Forbedringer i alle SF-36-domæner favoriserede IVIG over placebo (ref. Merkies).

Vurdering af livskvalitet

Fagudvalget har ikke defineret en mindste klinisk relevant forskel for livskvalitet målt ved SF-36. Fagudvalget beskriver, at patienterne i praksis vil opleve forbedring af livskvaliteten i forlængelse af, at deres funktionsniveau forbedres. Ændringen af livskvalitet forventes ikke at ske i løbet af den kortvarige initialbehandling, hvor behandlingsmålet er at få patientens sygdom hurtigt under kontrol.

- Fagudvalget konkluderer, at der er en effekt af IVIG vs. placebo vedr. livskvalitet, som hænger sammen med en forbedring af den fysiske funktion.

Symptomer målt ved muskelstyrke, gangfunktion og finmotorik (vigtig)

Fagudvalget vurderer, at det er relevant med nogle effektmål, som opfanger de forskellige underliggende symptomer, patienter med CIDP kan have. Dette gælder:

- muskelstyrke målt ved MRC sum score og dynamometrisk måling af gribestyrke
- gangfunktion målt ved 10MWT
- finmotorik målt ved 9 hole peg test.



Tabel 9. Effekt på symptomer ved IVIG vs. placebo [10,16]

Klinisk studie	Måling af muskelstyrke (MKRF)	IVIG n=59	Placebo n=58	Forskel [95 % CI]
ICE Hughes 2008 Vanhoutte 2013	MRC score mean-ændring (SD) fra baseline efter 24 uger (MR MKRF: 2 point)	3,3 (5,6)	0,2 (4,5)	3,1 (1,3; 4,9)
ICE Hughes 2008 Vanhoutte 2013	Mean-ændring i gribestyrke (SD) kPa (Vigorimeter) dominante hånd og nondominante hånd (MR MKRF: 15 %)	13,2 (19,3) 13,3 (17,4)	1,5 (15,6) 4,3 (14,9)	10,9 (4,6; 17,2) 8,6 kPa (2,6; 14,6)

I ICE-studiet ses efter 24 uger en gennemsnitlig forbedring i MRC-score på 3,3 fra baseline ved IVIG, mens patienter i placebobehandling ikke oplevede nogen ændring fra baseline (0,2). Forskellen mellem de 2 grupper er 3,1 point (1,3; 4,9) [16], hvilket er en klinisk relevant forskel.

I ICE-studiet ses også en forskel i forbedring af gribestyrke for IVIG vs. placebo for både den dominante (10,9 kPa (4,6 to 17,2)) og nondominante hånd (8,6 kPa (2,6 to 14,6)) efter 24 uger [10]. En statistisk forskel i gribestyrke på den dominante hånd kunne måles allerede ved dag 16 og ved uge 3 på den nondominante hånd.

Da de rapporterede resultater er opgjort i absolutte værdier, kan den mindste klinisk relevante forskel på 15 % ikke anvendes i vurderingen. I litteraturen er foreslået 8 kPa som MKRF for gribestyrke [31], og denne anvendes også i ICE-studiet. Fagudvalget bemærker, at 8 kPa kan anvendes som mindste klinisk relevante forskel, og at forbedringen med IVIG dermed er klinisk betydende. Dog vil en vurdering ved procentvis forbedring foretrækkes i dansk praksis.

Vurdering af symptomer

ICE-studiet viser, at IVIG har en bedre effekt på muskelstyrke målt ved MRC sum score sammenlignet med placebo, og at forskellen er klinisk relevant. Dette er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaring.

Der er forbehold ved ICE-studiet (beskrevet under funktionsniveau), hvilket fagudvalget vurderer kan underestimere effekten af IVIG sammenlignet med placebo.

Der er ikke data for gangfunktion og finmotorik. Ud fra fagudvalgets kliniske erfaring vil patienter, der opnår en effekt af immunglobulinbehandling, typisk opleve en forbedring generelt målt ved de forskellige tests, inkl. gangfunktion og finmotoriske tests.

- Fagudvalget konkluderer, at der er klinisk betydende effekt af IVIG vs. placebo vedr. reduktion af symptomer. Effekten er påvist ved en forbedring af muskelstyrken.



Bivirkninger (vigtig)

I ICE-studiet blev der rapporteret alvorlige uønskede hændelser hos hhv. 5 % med IVIG og 8 % med placebo, og der var dermed ingen forskel. Der var henholdsvis 55 % i IVIG-behandling og 17 % i placebobehandling, der oplevede minimum én bivirkning (alle grader) [16]. De mest almindelige bivirkninger var hovedpine og pyreksi (feber).

Tabel 10. Bivirkninger ved IVIG vs. placebo [16]

Klinisk studie	Måling af bivirkninger (MKRF)	IVIG n=113 (%)	Placebo n=95 (%)	Forskel [95 % CI]
ICE Hughes 2008	Alvorlige uønskede hændelser (MR MKRF: 5 %)	6 (5)	8 (8)	-3 % (-6,5; 6,3)
ICE Hughes 2008	Alle bivirkninger	62 (55)	16 (17)	38 % (22; 53)

Fagudvalget beskriver ud fra deres kliniske erfaring, at der er bivirkninger ved IVIG, hvoraf de hyppigste er systemiske bivirkninger i forbindelse med infusioner i form af hovedpine og sygdomsfølelse. Disse bivirkninger opleves af ca. halvdelen af patienterne. Nogle patienter kan være plaget af gentagne episoder af hovedpine og influenzalignende symptomer forbindelse med deres infusioner, hvilket kan være meget generende for den enkelte patient, selvom det ikke er alvorligt. Symptomer kan vare fra timer til et par dage og går derefter over.

Fagudvalget beskriver, at meget sjældne bivirkninger kan forekomme. Det er hovedsageligt hæmolytisk anæmi, generaliseret hudaffektion og venøse og arterielle tromboser, men det er ikke noget, som fylder i klinisk praksis. Man bør dog være særligt opmærksom på risikoen for dyb venetrombose hos patienter, som er immobile og får IVIG.

- Fagudvalget konkluderer, at der forekommer flere bivirkninger ved IVIG sammenlignet med placebo, men at de sjældent er alvorlige.

Delkonklusion IVIG vs. placebo som vedligeholdelsesbehandling

IVIG har en klinisk betydende effekt på både funktionsniveau og muskelstyrke sammenlignet med placebo. De hyppigste bivirkninger ved IVIG er hovedpine og influenzalignende symptomer, inkl. feber. Bivirkninger kan være generende ved lang tids behandling men er sjældent alvorlige.

5.2.5 Resultater SCIG vs. placebo som vedligeholdelsesbehandling

Funktionsniveau (kritisk)

Funktionsniveau er rapporteret med ODSS i Markvardsen 2013 [26] og med INCATadj og I-RODS i PATH [27].



I Markvardsen 2013 ses en gennemsnitlig forbedring på 0,4 med SCIG og en forværring på 0,7 i placebogruppen efter 12 uger (forskul på 1,1 point (0,26; 1,94), $P=0,04$).

I PATH-studiet ses et tilbagefald (inkl. behandlingsophør) for hhv. 63 %, 39 % og 33 % med placebo, lav dosis og højdosis SCIG. Den absolutte risikoreduktion (ARR) var 25 % for lavdosis vs. placebo og 30 % for højdosis vs. placebo.

Hvis man sammenligner andel, der får tilbagefald, med andel, der ikke får tilbagefald, og ekskluderer patienter, der ophører behandling af andre årsager, er de tilsvarende tilbagefald-andele 60 %, 35 % og 22 % for placebo, lavdosis SCIG og højdosis SCIG.

I PATH-studiet er også analyseret I-RODS som en centile score. Der ses en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel ved højdosis SCIG vs. placebo (5,0 (2,0-9,9)), mens forskellen mellem lavdosis og placebo ikke var statistisk signifikant (3,0 (0,0-9,0)).

Tabel 11. Effekt på funktionsniveau ved SCIG vs. placebo [26,27]

Klinisk studie	Måling af funktionsniveau (MKRF)	SCIG	Placebo	Forskel [95 % CI]
Markvardsen 2013	Mean-ændring i overall disability sum score (ODSS) efter 12 uger (SD)	n=14 0,4 (0,7)	n=15 -0,7 (1,5)	1,1 (0,26; 1,94)
PATH van Schaik 2018	Antal tilbagefald (1 point på INCATadj) efter 24 uger MKRF: 1 point	Low dose n=57 22 (39 %) High dose n=58 19 (33 %)	n=57 36 (63 %)	Low dose: -25 % (-41;-6) High dose: -30 % (-46;-12)
PATH van Schaik 2018	Median ændring i I-RODS score i 24 uger (IQR) MKRF: 5 points	Low dose n=57 -2,0 (-7,0; 2,0) High dose n=58 0,0 (-2,0; 3,5)	n=57 -3,0 (-16,0; 0,0)	3 Moses 95 % CI (0; 9) 5 Moses 95 % CI (2; 9)

IQR: Inter Quartile Range.

Vurdering af funktionsniveau

Den mindste kliniske relevante forskel på INCATadj er 1. I protokollen har fagudvalget ikke vurderet, hvor stor en andel der skal opnå denne forskel i funktionsniveau, for at det er klinisk relevant. I PATH-studiet opnår ~25-30 % flere en forværring af funktionsniveau med placebo vs. SCIG. På I-RODS-skalaen opnås klinisk relevans for højdosis SCIG vs. Placebo, men dette opnås ikke for den lave SCIG-dosis.

Fagudvalget vurderer, at 25-30 %-point er en klinisk betydende forskel mellem SCIG og placebo vedr. funktionsniveau. Dog beskriver fagudvalget, at effekten i dansk klinisk praksis er højere.

Fagudvalget beskriver, at ODSS-skalaen er sammenlignelig med INCATadj-skalaen, når det handler om de lave værdier, som disse patienter ligger på i gennemsnit. Derfor er den mindste klinisk relevante forskel for ODSS også 1. I Markvardsen 2013 er forskellen mellem SCIG og placebo større end 1 for ODSS og er derfor klinisk relevant.



Fagudvalgets kliniske erfaring viser, at 70-80 % af behandlingsnaive patienter kan opnå initialt respons med IVIG, og at der ud af disse patienter ses meget få tilbagefald under vedligeholdelsesbehandling med immunglobuliner, herunder også behandling med SCIG.

Fagudvalget beskriver, at ud fra deres kliniske erfaring er det muligt at få en større andel patienter skiftet fra IVIG til SCIG, uden at de får tilbagefald, end hvad man ser i PATH-studiet. Fagudvalget vurderer, at omkring 90 % af patienterne kan skiftes fra IVIG til SCIG med succes. For de 10 %, som må tilbage til IVIG, er det oftest ikke pga. manglende respons, men hyppigere pga. problemer med at administrere immunglobulin subkutant. Fagudvalget beskriver, at årsagerne til det højere tilbagefald i PATH-studiet kan skyldes, at dosis er fast, og at der dermed ikke gøres forsøg på dosisjustering, samtidig med at der ikke skiftes 1:1 med den tidligere IVIG-dosis, hvilket ville være normal praksis. Herudover er den laveste dosering i PATH på 0,2 g/kg/uge, hvilket er lavere end den gennemsnitlige dosering, som er på 0,33 g/kg/uge. Disse forhold betyder, at den effekt af SCIG, der er vist i PATH-studiet, kan være underestimeret. Hertil kommer, at den mere subjektive vurdering af tilbagefald vha. INCATadj score i dansk praksis ofte vil suppleres med andre mere objektive mål som muskelstyrke og gangtest, før man kan verificere et tilbagefald.

Data viser også, at der findes en andel patienter, der ikke får tilbagefald ved placebobehandling i 24 uger (37 %). Dette stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring, som er, at for ca. 1/3 af patienterne er deres sygdom bragt i remission, og de kan stoppe vedligeholdelsesbehandlingen uden at opleve sygdomsforværring.

- Fagudvalget konkluderer, at der for effektmålet funktionsniveau er en klinisk betydende effekt af SCIG vs. placebo.

Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitet er rapporteret i PATH (Hartung 2019) ved EQ-5D VAS score efter 24 uger.

Der var en forværring i median VAS score på 10 point i placebogruppen fra baseline. Med højdosis SCIG-behandling var der ingen forskel fra baseline, dvs. at patienterne bevarede deres livskvalitet på samme niveau som ved tidligere IVIG-behandling. Ved lav dosis SCIG sås en forværring fra baseline på 5 point. Forskellen fra både høj- og lavdosis SCIG til placebo var statistisk signifikant.

Tabel 12. Effekt på livskvalitet ved SCIG vs. placebo [28]

Klinisk studie	Måling af livskvalitet	SCIG	Placebo n=44	Forskel
		Low dose n=53 High dose n=52		
PATH Hartung 2019	Median ændring i EQ-5D VAS score* i 24 uger (IQR)	Low dose		5
		-5,0 (-15,0; 6,0)	-10,0	(p ≤ 0,05) [#]
		High dose	(-25,0; 0,0)	10
		0,0 (-7,5; 5,5)		(p ≤ 0,05) [#]

* EQ-5D utility score var ikke rapporteret.

[#] Data for 95 % CI eller p value var ikke noteret.

IQR: Inter Quartile Range.



Vurdering af livskvalitet

Fagudvalget har ikke forholdt sig til MKRF på VAS score. Fagudvalget vurderer, at det er positivt, at der ses en forbedring af livskvalitet for SCIG vs. placebo.

Fagudvalget beskriver, at patienterne i praksis vil opleve forbedring af livskvaliteten i forlængelse af, at deres funktionsniveau forbedres. Derfor forventer man en forbedring af livskvaliteten hos patienter, der har effekt af immunglobulinbehandlingen. Fagudvalget bemærker dog, at under vedligeholdelsesbehandling kan livskvaliteten også påvirkes af bivirkninger og behandlingsmæssige aspekter såsom administrationsform, hyppighed af hospitalsbesøg og doseringshyppighed.

- Fagudvalget konkluderer, at for effektmålet livskvalitet, er der påvist en effekt af SCIG vs. placebo.

Symptomer målt ved muskelstyrke, gangfunktion og finmotorik (vigtig)

I Markvardsen 2013 er målt MRC, gribestyrke, 40MWT, og 9-HPT efter 12 ugers behandling. De 3 førstnævnte blev signifikant forbedret ved SCIG vs. placebo; 5,7 %'s forbedring af MRC, 28 %'s forbedring af gribestyrke og 17 %'s forbedring af gangfunktion målt ved 40-MWT. Effekten på 9-HPT var på 21 %, men denne var ikke statistisk signifikant.

I PATH er målt MRC og gribestyrke efter 24 ugers behandling. Der ses forværring i placebogruppen fra baseline til 24 uger (MRC: -2,0; gribestyrke: -6,6 (dominant), -8,3 (nondominant)). Med SCIG-behandling ses ingen ændring, hvilket giver en forskel på 2,0 (1,0-4,0) på MRC sum score for højdosis SCIG vs. placebo. En tilsvarende forskel ses for lavdosis vs. placebo (2,0 (1,0-4,0)). Forskellene er klinisk relevante (MKRF=2). For gribestyrken ses en forskel på 5,7 (0,7-11,7) ved højdosis SCIG vs. placebo og på 7,6 kPa (2,0-14,0) ved lavdosis SCIG vs. placebo på den dominante hånd. På den nondominante hånd sås tilsvarende forskelle (højdosis vs. placebo: 8,3 (2,4-15,6); lavdosis vs. placebo (8,3 (1,7-15,0)). Disse forskelle for gribestyrke ligger omkring grænsen for klinisk relevans (8 kPa).



Tabel 13. Effekt på symptomer ved SCIG vs. placebo [26,27]

Klinisk studie	Måling af Muskelstyrke (MKRF)	SC IG	Placebo	Forskel
MRC				
Markvardsen 2013	MRC score gennemsnitlig ændring (SD) fra baseline efter 12 uger (MKRF: 2 point)	n=14 0,5 (3,4)	n=15 -4,0 (7,0)	5,7 % (p=0,04)
PATH van Schaik 2018	MRC score median ændring (IQR) fra baseline efter 24 uger (MKRF: 2 point)	Low dose n=57 0 (-2; 0) High dose n=58 0 (-2; 1)	Placebo n=57 -2 (-6; 0)	2 (1; 4) 2 CI (1; 4)
Gribestyrke				
Markvardsen 2013	Gennemsnitlig ændring i gribestyrke (SD) (JAMAR) kg (MKRF: 15 %)	n=14 1,2 (2,8)	n=15 -4,4 (7,6)	28 % (p=0,01)
PATH van Schaik 2018	Median ændring i gribestyrke (IQR) fra baseline efter 24 uger dominante hånd (Vigorimeter) kPa (MKRF: 15 %)	Low dose n=57 -0,6 (-8,9; 7,0) High dose n=58 -2,7 (-6,6; 2,0)	Placebo n=57 (-21,6; 0,3)	7,6 (2,0; 14) 5,7 (0,7; 11,7)
PATH van Schaik 2018	Median ændring i gribestyrke (IQR) fra baseline efter 24 uger nondominante hånd (Vigorimeter) kPa (MKRF: 15 %)	Low dose n=57 -0,4 (-10,3; 7,0) High dose n=58 -1,7 (-6,0; 4,6)	Placebo n=57 -8,3 (-24,7; 1,7)	8,3 (1,7; 15,0) 8,3 (2,4; 15,6)
Gangfunktion				
Markvardsen 2013	Gennemsnitlig (SD) ændring i 40 m gangfunktion test (MKRF: 15 %)	n=14 -1,9 (2,8)	n=15 2,2 (6,5)	17 % (p=0,04)
9 hole peg test				
Markvardsen 2013	Gennemsnitlig (SD) ændring i 9 hole peg test (MKRF: 15 %)	n=14 -2,7 (6,5)	n=15 7,4 (27,5)	21 % (ikke signifikant)

Vurdering af symptomer

Studierne viser, at IVIG har en bedre effekt på muskelstyrke målt ved MRC sum score sammenlignet med placebo, og at forskellen er klinisk relevant. Dette er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaring. Effekten på gribestyrken ligger i omegnen af, hvad der betragtes som klinisk betydende. Patienter behandlet med SCIG bevarer deres muskelstyrke, mens den forværres med placebo. Dette er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaring. Samme forbehold ved PATH-studiet, som er beskrevet under funktionsniveau, gælder for dette effektmål. Forskellene



mellem PATH-studiet og dansk praksis betyder, at den effekt af SCIG, der er vist i PATH-studiet, kan være underestimeret.

Data for gangfunktion og finmotorik er usikkert. Ud fra fagudvalgets kliniske erfaring vil patienter, der opnår en effekt af SCIG, typisk opleve en forbedring på tværs af de forskellige symptomer. Dermed forventes, at der også vil være effekt af SCIG på gangfunktion og finmotorik, hvilket dog ikke er overbevisende underbygget af den foreliggende evidens.

- Fagudvalget konkluderer, at der er klinisk betydende effekt af IVIG vs. placebo vedr. symptomer. Effekten er påvist ved en forbedring af muskelstyrken.

Bivirkninger (vigtig)

I Markvardsen 2013 blev der kun observeret milde bivirkninger. 6 patienter i SCIG-gruppen rapporterede om bivirkninger sammenlignet med 2 i placebogruppen. Bivirkningerne var milde og lokaliseret til injektionsstederne uden generaliserede symptomer. Rødme forekom hos 6 SCIG-behandlede patienter, udslæt hos 2 og kløe hos 1 sammenlignet med 2 tilfælde af rødme i placebogruppen.

I PATH-studiet var der meget få patienter, der oplevede alvorlige, uønskede hændelser. Der var 11 tilfælde fordelt på 6 personer. Henholdsvis 2, 3 og 1 patient med højdosis, lavdosis og placebo oplevede én eller flere alvorlige uønskede hændelser. Forskellene er ikke statistisk signifikante. De hyppigste bivirkninger var lokale reaktioner ved indstiksstedet.

Tabel 14. Bivirkninger ved SCIG vs. placebo [26,27]

Klinisk studie	Måling af bivirkninger (MKRF)	SCIG	Placebo	Forskel [95 % CI]
Markvardsen 2013	Alle uønskede hændelser efter 12 uger	n=14 6	n=15 2	3,21 (0,77; 13,36)*
Markvardsen 2013	Alvorlige uønskede hændelser efter 12 uger	n=14 0	n=15 0	Ingen alvorlige hændelser er rapporteret
PATH van Schaik 2018	Alle uønskede hændelser efter 24 uger	n=115 63	n=57 21	Begge doseringer tilsammen 1,49 (1,02; 2,17)*
		Low dose n=57 33		1,57 (1,05; 2,32)
		High dose n=58 30		1,4 (0,92; 2,14)
PATH van Schaik 2018	Alvorlige uønskede hændelser efter 24 uger	n=115 5	n=57 1	Begge doseringer tilsammen 3 (-1; 35)

* Udregnet af Medicinrådet.



Vurdering af bivirkninger

Fagudvalget beskriver ud fra deres kliniske erfaring, at bivirkninger ved SCIG ofte er milde og lokaliseret til injektionsstedet. Nogle patienter kan have problemer med injektion af et stort volumen under huden. Dette kan sædvanligvis løses ved opdeling i flere mindre portioner. Nogle patienter kan også opleve hovedpine og generel sygdomsfølelse med SCIG-behandling, men det er markant mindre udtalt end med IVIG-behandling.

Ved behandling med lægemidlet HyQvia, som gives ved faciliteret SCIG (fSCIG), er det muligt at injicere højere doser ad gangen og dermed øge intervallet mellem doseringer. Fagudvalget vurderer, at flere patienter formentlig vil opleve de systemiske bivirkninger, hovedpine og sygdomsfølelse ved fSCIG vs. anden SCIG.

- Der er flere bivirkninger ved SCIG sammenlignet med placebo. Der er meget få alvorlige bivirkninger. Bivirkninger ved SCIG er oftest milde og lokaliseret til injektionsstedet.

Delkonklusion SCIG vs. placebo som vedligeholdelsesbehandling

SCIG har en klinisk betydende effekt på både funktionsniveau og muskelstyrke sammenlignet med placebo. Bivirkninger ved SCIG er oftest milde og lokaliseret til injektionsstedet.

Ekstensionsstudier

Fagudvalget vurderer, at ekstensionsstudier er relevante at gennemgå i forhold til bivirkninger og tilbagefald. Tilbagefald er kun undersøgt i PATH.

Markvardsen 2014 (1 års ekstension) [32]: 20 ud af 29 patienter valgte at forblive på SCIG-behandling, mens 9 valgte at skifte tilbage til IVIG. 3 patienter blev ekskluderet, fordi de havde responderet på placebobehandling og således ikke behøvede behandling. 1 var lost to follow-up. Patienter fortsatte deres nuværende dosis med mulighed for dosisjustering, jf. klinisk praksis. Efter 1 år var den gennemsnitlige dosis SCIG steget med 12 %, fordi 17 patienter havde fået en højere dosis end ved baseline. 7 af disse fik øget dosis pga. forværring af muskelstyrken. Patienterne bibeholdt i gennemsnit deres muskelstyrke, gangfunktion, finmotorik og funktionsniveau. En nyere dansk opgørelse over 44 patienter viser, at den mediane dosisøgning over tid for disse patienter var 0 % (range: -57,0 til 61,5) over 30 mdr [34].

Ingen nye bivirkninger blev rapporteret. Bivirkningerne var milde og lokaliseret til indstiksstedet. Der blev ikke rapporteret nogle systemiske bivirkninger.

PATH (48 ugers ekstension) [33]: Patienter, som har gennemført PATH-studiet, eller som er blevet restabiliseret efter et tilbagefald i PATH, kunne deltage i open-label ekstensionsstudiet. De fleste patienter fik behandling med IVIG mellem PATH og ekstensionsstudiet, fordi ekstensionsdelen ikke startede lige efter afslutningen af PATH. Patienter opstartede i ekstensionsdelen på 0,2 g/kg (23 %) eller 0,4 g/kg (77 %). Ved klinisk stabilitet skiftede patienter fra 0,4 g/kg til 0,2 g/kg efter 24 uger. Ved tilbagefald (1 point på INCATadj) på 0,2 g/kg skiftede patienterne til 0,4 g/kg. 81 % gennemførte 48 ugers behandling.



Tilbagefaldsraterne var 10 % ved behandling med 0,4 g/kg og 48 % ved behandling med 0,2 g/kg. Ved dosisreduktion fra 0,4 g/kg til 0,2 g/kg var der 27/53 (51 %), som fik tilbagefald. 92 % af disse kunne restabiliseres ved at genoptage 0,4 g/kg dosering. Fagudvalget vurderer, at den manglende blinding i ekstensionsdelen kan påvirke resultatet, da man i andre studier har set tydelige placeboeffekter. En sådan bias ville betyde, at forskellen mellem doserne i studiet vil være større, end de vil være i klinisk praksis.

76 % af patienterne rapporterede uønskede hændelser, hvoraf de fleste var milde eller moderate. 1 patient oplevede en alvorlig hudreaktion. 9 % oplevede alvorlige uønskede hændelser, men ingen af disse blev vurderet som værende relateret til behandlingen med SCIG.

Lokale hudreaktioner blev rapporteret hos hhv. 9,6 % og 18,1 % med lav- og højdosis. Hovedpine blev rapporteret af 4/72 patienter på højdosis og 0/73 patienter ved den lave dosis. Kvalme blev rapporteret af 2/72 patienter på højdosis.

Vurdering af ekstensionsstudier

Ekstensionsstudierne viser, at vedligeholdelsesbehandling med SCIG er effektiv og sikker i perioden, som er undersøgt. Dette stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaringer. Der er meget få alvorlige bivirkninger og få systemiske bivirkninger. De mest hyppige bivirkninger er lokale hudreaktioner.

PATH-ekstension viser også, at op mod halvdelen af patienterne har effekt ved den lave dosis. Fagudvalget beskriver, at der også vil være en del patienter, som kan klare sig helt uden immunglobulinbehandling, men at dette ikke er undersøgt i disse 2 studier. Den længerevarende vedligeholdelsesbehandling skal justeres individuelt.

- Fagudvalget konkluderer, at langvarig behandling med SCIG er effektiv og sikker. Dog bør man dosisjustere, da en del patienter har effekt ved lavere doser, og behandlingen hos nogle patienter vil kunne seponeres.

5.2.6 Resultater SCIG vs. IVIG som vedligeholdelsesbehandling

Ingen studier har sammenlignet IVIG med SCIG i et randomiseret design. Fagudvalget vurderer, at de studier, der sammenligner IVIG med placebo og SCIG med placebo, er for forskellige til, at de kan kombineres i en indirekte statistisk analyse.

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag er klinisk betydende effekt af både IVIG og SCIG sammenlignet med placebo. Der er ikke data, som kan belyse, om den ene behandlingsmulighed er bedre end den anden, hvad angår effekt. Ud fra fagudvalgets kliniske erfaring har de 2 behandlingsmuligheder ligeværdig effekt som vedligeholdelsesbehandling af CIDP.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er betydende forskel på alvorlige bivirkninger, men at der er en betydende forskel mellem bivirkningstyperne for IVIG og SCIG. Ved IVIG er de mest betydende bivirkninger hovedpine, feber og sygdomsfølelse i forbindelse med injektioner som opleves af ~50% af patienterne [35]. Fagudvalget beskriver, at nogle



patienter kan være plaget af gentagne episoder af hovedpine og influenzalignende symptomer forbindelse med deres infusioner, hvilket kan være meget generende for den enkelte patient, selvom det ikke er alvorligt. Symptomerne kan vare fra timer til et par dage og går derefter over. Bivirkninger ved SCIG er mere beskedne end ved IVIG og er næsten udelukkende hudreaktioner ved indstiksstedet. Der vil være patienter, som kun oplever bivirkninger ved den ene type behandling og ikke ved den anden.

De 2 administrationsformer anses derfor ikke som ligeværdige til vedligeholdelsesbehandling, hvad angår bivirkninger. SCIG foretrækkes fremfor IVIG pga. en mere fordelagtig bivirkningsprofil.

5.2.7 SCIG vs. SCIG – dosering af vedligeholdelsesbehandling

I PATH er undersøgt 2 doseringer SCIG: 0,2 vs. 0,4 g/kg/uge [27].

Der er ikke fundet signifikante forskelle mellem de 2 doseringer vedr. effekt eller safety. For de fleste effektmål er der numerisk bedre resultater med den høje dosis SCIG. Der var flere hudreaktioner med den høje vs. den lavere dosis (29 % vs. 19 %). Klinisk erfaring viser, at nogle patienter kan klare sig med en lav dosis, mens andre behøver højere dosis. Fagudvalget beskriver, at vedligeholdelsesbehandling skal justeres individuelt ud fra patientens kliniske symptomer, og der bør gøres jævnlige forsøg på dosisnedtrapning eller seponering, da patientens behov kan ændres over tid.

Dette beskrives nærmere under afsnittet "Kriterier for dosisjustering og seponering".

5.2.8 IVIG vs. IVIG – dosering af vedligeholdelsesbehandling

DRIP-studiet undersøgte 2 IVIG-doseringsregimer i et placebokontrolleret crossover design (n=25) [29]. Der blev givet samme dosis IVIG, men i interventionsarmen blev der givet halv dosis dobbelt så hyppigt.

Studiet fandt ingen forskelle på de 2 doseringsregimer vedr. effektmålene funktionsniveau (I-RODS), livskvalitet (SF-36) og gribestyrke.

Begge behandlinger tolereres godt, og der opstod ingen alvorlige uønskede hændelser. Der var ingen signifikante forskelle mellem behandlingsregimerne i antallet af patienter, der rapporterede en af de 10 mest almindelige bivirkninger. De fleste patienter havde ingen præference for nogen af de 2 behandlinger, men 2 patienter foretrak interventionsbehandlingsregimet (hyppigere og lavere dosering), og 3 patienter foretrak kontrolregimet.

5.2.9 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler til vedligeholdelsesbehandling

SCIG i form af Hizentra har indikation til vedligeholdelsesbehandling af CIDP. Fagudvalget anser effekten af immunglobulinbehandling af CIDP for at være en klasseeffekt inden for både IVIG og SCIG. Fagudvalget vurderer derfor, alle SCIG-præparater indeholdende



humant immunglobulin vil kunne anvendes ligeværdigt, selvom de ikke alle er undersøgt i klinisk randomiserede studier. Denne vurdering er baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Patientpræferencer

Der er ikke søgt systematisk efter litteratur inden for patientpræferencer. Fagudvalget har anvendt data vedr. patientpræferencer i de studier, som indgår i besvarelsen af det kliniske spørgsmål, og inddraget egen erfaring og viden inden for området.

I Markvardsen 2013 og PATH er der spurgt til patientens valg eller præference for SCIG eller IVIG [26,27]. Data kan være påvirket af, at patienter, som indgår i studierne, på forhånd har været positive over for et skift fra IVIG til SCIG, da det er en forudsætning for at deltage i studierne i første omgang, at man laver dette skift.

I PATH foretrækker 53 % af dem, der fik SCIG, dette lægemiddel, mens 18 % foretrækker IVIG. Årsagerne til, at patienterne foretrak SCIG over IVIG, var mere uafhængighed og færre bivirkninger.

Efter Markvardsen 2013 måtte patienterne vælge, om de ville have SCIG eller IVIG i ekstensionsdelen. 20 valgte SCIG (heraf havde 8 fået placebo), mens 9 valgte IVIG (heraf havde 7 fået placebo i det originale studie). Årsagerne til, at patienter valgte SCIG over IVIG, var mere uafhængighed og/eller en oplevelse af bedre effekt på muskelstyrke.

Et dansk prospektivt open label-studie har undersøgt variation i symptomer ved IVIG vs. skift til SCIG. I dette studie fandtes ingen forskel i variation af muskelstyrken målt ved MRC og isokinetik, men studiet fandt mindre variation og dermed mere stabil performance ved 40MWT og 9-HPT ved skift til SCIG-behandling [36].

Fagudvalget beskriver, at langt de fleste patienter får SCIG som vedligeholdelsesbehandling og er tilfredse med dette. De har færre bivirkninger og opnår med hjemmebehandling en større uafhængighed i forhold til hyppige hospitalsbesøg med IVIG (15-30 om året), og nedsætter samtidig risiko for smitte ved de mange hospitalsbesøg. Fagudvalget beskriver, at der for nogle patienter kan være en barriere ved at skulle skifte fra en velfungerende behandling (IVIG) til ny behandling (SCIG). Efter skiftet er langt de fleste dog tilfredse med den nye behandling og for at kunne tage behandlingen hjemme. Fagudvalget vurderer, at 70-80 % foretrækker SCIG grundet færre bivirkninger og mulighed for hjemmebehandling.

5.2.10 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler til vedligeholdelsesbehandling

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen og andre overvejelser er omsat til en samlet rækkefølge for behandlingsvalg for det kliniske spørgsmål.

Medicinrådet vurderer, at SCIG foretrækkes over IVIG til vedligeholdelsesbehandling af CIDP, fordi der er færre bivirkninger ved SCIG end ved IVIG. IVIG er dog fortsat et godt alternativ, da det både er effektivt og sikkert.



Medicinrådet vurderer at 80 % af patienterne skal starte med et SCIG-lægemiddel, og at de andre ca. 20% vil kunne anvende IVIG ud fra individuelle hensyn. Ved behov for meget høje doser foretrækkes normalt IVIG, da antallet af selvinjektioner pr. uge bliver meget højt ved SCIG. Faciliteret SCIG (HyQvia) kan også være et godt alternativ ved høje doser, fordi det er muligt at give større doser ad gangen og dermed nedbringe antallet af injektioner. HyQvia har ikke EMA-indikation til behandling af CIDP.

Medicinrådet vurderer, at både SCIG og IVIG som vedligeholdelsesbehandling til CIDP har ligeværdig og klinisk relevant effekt på funktionsniveau og muskelstyrke sammenlignet med placebo. Vedligeholdelsesbehandlingen kan opretholde den effekt patienten har opnået under initialbehandlingen.

IVIG og SCIG anses ikke som ligeværdige, hvad angår bivirkninger. SCIG foretrækkes fremfor IVIG pga. en mere fordelagtig bivirkningsprofil. De hyppigste bivirkninger ved IVIG er hovedpine og influenzalignende symptomer, inkl. feber. Bivirkningerne opleves oftest i forbindelse med infusionerne og kan ved gentagne episoder være meget generende for den enkelte patient. Bivirkninger ved SCIG består hovedsageligt af forbigående hudreaktioner ved indstiksstedet. Der vurderes ikke at være en betydende forskel på alvorlige bivirkninger mellem IVIG og SCIG.

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne
Effektmålet funktionsniveau har vægtet højest i vurderingen af effekt, herefter livskvalitet og reduktion af symptomer.

I sammenligningen mellem IVIG og SCIG til vedligeholdelsesbehandling har bivirkningerne haft en afgørende betydning, fordi eventuelle bivirkninger skal tolereres over en lang periode. De systemiske bivirkninger som hovedpine, feber og sygdomsfølelse, der opleves af omkring 50 % af patienter ved IVIG, er markant mindre udtalte i både antal og intensitet ved SCIG. SCIG vurderes derfor at være et bedre behandlingsvalg for størstedelen af patienterne.

Evidensens kvalitet

Evidensen for sammenligningen mellem IVIG vs. placebo og SCIG vs. placebo til vedligeholdelsesbehandling af CIDP er af moderat kvalitet.

Der er ikke data som muliggør en statistisk sammenligning af effekt mellem SCIG og IVIG. Det betyder, at evidensen for denne sammenligning automatisk er af meget lav kvalitet.

Andre overvejelser

Fagudvalget anser effekten af immunglobulinbehandling af CIDP for at være en klasseeffekt inden for både IVIG og SCIG. Fagudvalget vurderer derfor, at alle præparater indeholdende humant immunglobulin vil kunne anvendes.

Patientværdier og præferencer

Det vigtigste for patienterne er at bevare eller forbedre deres funktionsniveau. Ved vedligeholdelsesbehandling er det også vigtigt, at bivirkningerne er acceptable, da de skal tolereres over lang tid. De fleste patienter foretrækker SCIG grundet færre bivirkninger og mulighed for hjemmebehandling, hvilket giver en større frihed for



patienten og nedsætter risiko for smitte ved de mange hospitalsbesøg som led i IVIG behandling. IVIG indebærer 15-30 årlige hospitalsbesøg. Endnu en fordel ved SCIG er, at nogle patienter oplever mere stabilitet i deres symptomer pga. en mere stabil dosering af immunglobuliner ved denne administrationsform.

6. Øvrige forhold

6.1 Kriterier for opstart af behandling

Medicinrådet vurderer, at der er indikation for at opstarte initial behandling med immunglobulin hos patienter med diagnosen CIDP (CIDP og *probably* CIDP), som har aktiv sygdom med et motorisk funktionstab (INCATaid ≥ 1) og patientens symptomer påvirker patientens funktioner i hverdagen. Der er ikke indikation for at opstarte behandling med immunglobuliner ved ren sensorisk CIDP, medmindre denne medfører svær sensorisk ataksi

Diagnosen CIDP stilles ud fra de til enhver tid gældende europæiske retningslinjer. Aktuelt anvendes retningslinje for CIDP publiceret af European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) i juni 2021 [1].

Diagnosen stilles ved kliniske og neurofysiologiske undersøgelser, som viser klare tegn på nervepåvirkning. Eventuelt suppleres med lumbalpunktur.

Størstedelen af evidensen for IVIG og SCIG er baseret på patienter, som er diagnosticeret med *definite* eller *probable* CIDP ud fra de på det tidspunkt gældende kriterier fra EFNS/PNS. Kriterierne til diagnosen er lempet over årene. I de nyeste retningslinjer fra EAN/PNS er kun 2 diagnosekategorier: 1) CIDP, eller 2) *probable* CIDP.

Behandlingsrespons indgår nu som diagnostisk kriterie for CIDP i den nye opdatering. Det vil sige, at i praksis forsøges initialbehandling med IVIG til flere patienter, hvor de kliniske undersøgelser viser en begrundet mistanke om CIDP. Ved manglende respons seponeres behandlingen med det samme. Fagudvalget vurderer, at 10-20 % af patienterne har manglende respons.

Fagudvalget beskriver, at det er vigtigt at igangsætte behandlingen hurtigst muligt, da patienten risikerer varig skade eller handicap, hvis der afventes for længe. Et dansk tværsnitstudie har vist, at forlængelse af tid indtil behandlingsstart var associeret med en øget risiko for langvarigt handicap [30].



6.2 Monitorering af effekt

Behandling af CIDP med immunglobuliner monitoreres inden opstart og i løbet af behandlingen ved følgende undersøgelser i dansk klinisk praksis (klinisk betydende ændring i parentes):

Funktionsniveau

- INCATadj score (1 point)
- I-RODS (5 point)

Klinisk undersøgelse af muskelstyrke, gangfunktion og finmotorik

- MRC sum score (2 point)
- Gribestyrke (15 %)
- Gangtest (15 %)
- 9-HPT (15 %)

Hvis muligt:

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

Det er altid nødvendigt at undersøge funktionsniveauet. De øvrige undersøgelser tilpasses ud fra, hvilken effekt patienten har af immunglobulinbehandlingen, og hvilken funktionsnedsættelse patienten har.

Tilstrækkelig respons defineres som en klinisk betydende ændring på funktionsniveau (INCAT eller I-RODS) og en de kliniske ovennævnte undersøgelser af muskelstyrke, gangfunktion eller finmotorik.

Det er vigtigt, at der altid benyttes objektive mål for at vurdere respons og betydning af dosisedtrapning/seponering.

Der monitoreres 2-3 uger efter hver initialbehandling, og herefter løbende ud fra klinisk vurdering, hvis dosis skal tilpasses yderligere. Ved skift til SCIG monitoreres efter 6 uger, og herefter løbende ud fra klinisk vurdering, hvis dosis skal tilpasses yderligere.

Fagudvalget anbefaler, at patienter i stabil vedligeholdelsesbehandling monitoreres hvert halve år de første 2-3 år i behandling og derefter 1 gang hvert år.

Ved dosisedtrapning af SCIG monitoreres 6-12 uger efter hver justering. Ved komplet seponering af SCIG monitoreres efter 6 uger. Ved nedtrapnings- og seponeringsforsøg bør det altid være muligt for patienten at henvende sig og få en hurtig tid til en klinisk vurdering af de oplevede symptomer.

6.3 Kriterier for dosisjustering og seponering

For at kunne justere dosis og undgå overbehandling er det væsentligt at monitorere effekten præcist og regelmæssigt ud fra de gældende kriterier. Det er især vigtigt ved immunglobulinbehandling, fordi immunglobuliner er en knap ressource.



Tilpasning af dosis ved initialbehandling

Behandling opstartes med standarddosis initialbehandling IVIG 2 g/kg fordelt over 5 dage. Effekten af initialbehandlingen monitoreres 2-3 uger efter hver initialbehandling, hvor effekten kan observeres for de fleste patienter. Ved respons, som vurderes at være suboptimal, bør der forsøges med endnu 1-2 gange initialbehandling med samme dosering, og respons genevalueres derefter.

Ved manglende respons bør behandlingen seponeres.

Hvis der opnås tilstrækkeligt respons, tilpasses patientens behov for yderligere behandling på følgende måde:

Behandlingen pauseres. Patienten afventer et eventuelt tilbagefald af symptomer og kontakter klinikken for en vurdering af symptomerne. Alternativt aftales på forhånd en ny tid, hvor der foretages en vurdering af symptomerne.

Hvis det ved den kliniske undersøgelse kan verificeres, at der er tale om tilbagefald af symptomerne, gives igen en dosis IVIG-initialbehandling. Tidsrummet, hvor patienten har været symptomfri, bruges til at estimere den ugentlige dosis immunglobulin, der som udgangspunkt skal bruges i vedligeholdelsesperioden. For nogle patienter vil der herefter skulle foretages yderlige dosisoptimering, hvor dosis må forhøjes for at opnå den bedst mulige effekt.

Tilpasning af dosis ved vedligeholdelsesbehandling

Vedligeholdelsesbehandling med immunglobuliner bør tilstræbes at gives som subkutan behandling (SCIG), som er hjemmebehandling, men kan ved lægefaglig vurdering være nødvendig at give som IVIG ambulant. Vedligeholdelsesbehandling skal justeres individuelt ud fra patientens kliniske symptomer, som monitoreres ved undersøgelser beskrevet i afsnittet "Monitorering af effekt".

I opstartsfasen af vedligeholdelsesbehandlingen estimeres dosis oftest med IVIG som beskrevet ovenfor, og der skiftes 1:1 (g til g substitution) til SCIG.

Vedligeholdelsesbehandling kan doseres 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 afhængig af respons, bivirkninger og tilbagevenden af symptomer.

Den gennemsnitlige dosis i Danmark vurderes at være ~0,33 g/kg/uge SCIG svarende til 1 g/kg hver 3. uge IVIG. Dette stemmer overens med de kliniske studier.

Dosisnedtrapning og seponering i vedligeholdelsesbehandlingen

Hos patienter med tilfredsstillende respons, som er i vedligeholdelsesbehandling med stabil dosering, bør der gøres jævnlige forsøg på dosisnedtrapning eller komplet seponering, da patientens behov kan ændres over tid. Evidensen fra de kliniske studier viser, at ca. 30 % af patienterne responderer på placebo eller ikke får sygdomsforværring



ved skift til placebo, dvs. at de ikke længere har behov for immunglobulinbehandlingen. Dette stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring. Et nyligt dansk forsøg har vist, at 36 % af patienterne helt kunne undvære immunglobulinbehandling uden sygdomsforværring (Markvardsen abstract). Patienterne havde i gennemsnit været i SCIG-behandling i ~3,5-4 år og fik en dosis ~0,34 g/kg/uge. Kun 13 % af patienterne kunne ikke tåle nogen grad af dosisreduktion.

Fagudvalget beskriver, at det er væsentligt at undgå overbehandling af patienterne, både af hensyn til ressourceforbrug og patienten, som kan opnå at blive helt fri for behandling, hvilket er en stor positiv gevinst. Dosisnedtrapning er dermed ønskeligt for både læger og patienter, men kræver mange ressourcer til monitorering. Der er behov for mange besøg og for ressourcer til at foretage alle de relevante undersøgelser pr. besøg, hvilket er en forudsætning for dosisreduktion/seponering.

Det er ikke muligt på forhånd at identificere, hvilke patienter der ikke længere har behov for behandling. Derfor er det nødvendigt, at der forsøges nedtrapning/seponering på alle patienter henover tid. Fagudvalget beskriver dog, at der for nogle patienter kan være en barriere forbundet med at nedtrappe dosis, hvilket kan lede til en negativ forventning og ængstelighed, som kan smitte af på oplevelsen af eget velbefindende og sygdomsoplevelsen (nocebo-effekt). Det er derfor vigtigt, at der altid benyttes objektive mål for at vurdere en eventuel betydning af dosisnedtrapningen/seponeringen.

Udover de planlagte besøg er det vigtigt, at patienter i perioden for nedtrapning og seponering altid kan henvende sig til behandlende afdeling og få en tid til vurdering af symptomer. Risikoen forbundet med underbehandling af CIDP er blivende skader på nervesystemet og dermed risiko for blivende handicaps. Det er fagudvalgets vurdering, at denne risiko kan elimineres, hvis patienten i perioden overvåges som beskrevet nedenfor, og at dosis opjusteres igen inden for maks. 2 mdr. efter en sygdomsforværring.

Som udgangspunkt bør der gøres forsøg på dosisnedtrapning/seponering efter et halvt år.

Fagudvalget beskriver 2 måder, hvorpå man kan dosisnedtrappe vedligeholdelsesbehandling med SCIG: 1) trinvis reduktion af dosis, eller 2) komplet seponering. Det væsentligste er, at der gøres forsøg på nedtrapning, og metoden, der vælges, kan afhænge af forhold hos behandlende læge eller patient. Metoden bør vælges i dialog med patienten.

1. Trinvis reduktion af dosis. F.eks. 90 %-75 %-50 %-25 %-0 % af oprindelig dosis:

Dosis SCIG nedtrappes i intervaller, og der monitoreres efter hver nedtrapningstrin, om dosisnedtrapningen har haft betydende negativ effekt. Trinene kan tilpasses individuelt. Monitoreringen bør foretages med objektive tests og med regelmæssigt interval. Et optimalt interval for monitorering er 6 uger. Fagudvalget vurderer dog, at det kan være et ressourcemæssigt problem, hvorfor intervallet i praksis kan være op til 12 uger, hvis patienten ikke har henvendt sig med tilbagefald. Patienten opfordres til at kontakte afdelingen ved tilbagefald af symptomer, hvor der i så fald aftales et monitoreringsbesøg. Hvis der ikke er sket forværring af sygdommen, nedtrappes endnu



et niveau. Ved sygdomsforværring loades med initialdosering, og dosis tilpasses det trin, hvor der sidst var god effekt.

Fordelene ved denne metode er, at man samtidig får identificeret patienter, som fortsat har behandlingsbehov, men kan nøjes med lavere dosis immunglobulin. Metoden kan også være mere acceptabel for patienter, som har en større mental barriere i forhold til at skulle undvære behandling, da de får en mere gradvis udtrapning. Ulemperne ved metoden er, at det tager længere tid og indebærer mange undersøgelser af patienten i perioden, hvor nedtrapning står på. Dette kræver mange ressourcer for afdelingen og patienten. Derfor vurderer fagudvalget, at der bør forsøges trinvis reduktion af dosis minimum hvert andet år.

2. Komplet seponering:

Vedligeholdelsesbehandlingen stoppes helt på aftalt tidspunkt. Der monitoreres igen optimalt set efter 6 uger. Patienten opfordres til at kontakte afdelingen ved tilbagefald af symptomer, hvor der i så fald aftales et monitoreringsbesøg. Ved sygdomsforværring loades med initialdosering, og den seneste virksomme dosis genoptages. I stedet gøres et forsøg med metoden trinvis dosisnedtrapning, når patientens sygdom igen er stabil.

Fordelene ved den metode er, at man hurtigt får identificeret de patienter, som kan klare sig helt uden behandling. Dette er ressourcebesparende for både afdeling og patient.

Ulempen kan være, at det tager lidt længere tid at få identificeret de patienter, som fortsat har behov for immunglobulinbehandling, men kan klare sig med lavere dosis. Samtidig kan det også vække mere bekymring for nogle patienter at skulle stoppe fra den ene dag til den anden fremfor at skulle nedtrappe trinvist.

6.4 Skift mellem præparater

Ved manglende effekt af IVIG eller SCIG bør der ikke forsøges et skift til andet lægemiddel indenfor samme gruppe, da fagudvalget anser effekten af immunglobuliner for at være en klasseeffekt indenfor IVIG og SCIG.

Der kan være grund til at skifte mellem IVIG og SCIG grundet uacceptable bivirkninger.

Patienter, som har effekt af IVIG, anbefales at skifte til SCIG i vedligeholdelsesbehandlingen som beskrevet ovenfor.

Det vurderes, at 80 % af patienter i vedligeholdelsesbehandling kan skifte behandling indenfor samme lægemiddelklasse.



7. Referencer

1. Van den Bergh PYK, Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force — Second Revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2021;jns.12455.
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. Markvardsen L, Harbo T, Holbech J, Tankisi H, Christiansen I, Olsen N, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ugeskr Læger.* 2019;181:V02190079.
4. Gorson KC, van Schaik IN, Merkies ISJ, Lewis RA, Barohn RJ, Koski CL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(4):326–33.
5. Kuitwaard K, Hahn AF, Vermeulen M, Venance SL, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin response in treatment-naïve chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(12):1331–6.
6. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung H-P, Lewis RA, Sobue G, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2018;17(1):35–46.
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. van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, Hermans M, Bakkers M, Kuitwaard K, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology.* 2011;76(4):337–45.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. Chen P, Lin K-C, Liang 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.
15. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12).
16. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(2):136–44.
17. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain*. 1996;119(4):1067–77.
18. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2001;56(4):445–9.
19. Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Jennekens FG, Busch HF. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(1):36–9.
20. Thompson N, Choudhary P, Hughes RAC, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol*. 1996;243(3):280–5.
21. Merkies ISJ, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Donofrio P, Hanna K, et al. Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10%: the ICE Study. *Neurology*. 2009;72(15):1337–44.
22. Hughes R, MedSci F, Bensa S, Willison H, Van Bergh P, Den, Comi G, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 2001;50(2):195–201.
23. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):493–502.
24. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 1994;36(6):838–45.
25. Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Olsen NK, Jakobsen J, Andersen H. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients



- with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol*. 2017;24(2):412–8.
26. Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol*. 2013;20(5):836–42.
 27. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):35–46.
 28. Hartung HP, Mallick R, Bril V, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, et al. Patient-reported outcomes with subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: the PATH study. *Eur J Neurol*. 2019;
 29. Kuitwaard K, Brusse E, Jacobs BC, Vrancken AFJE, Eftimov F, Notermans NC, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin maintenance treatment regimens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol*. 2021;28(1):286–96.
 30. Al-Zuhairy A, Sindrup SH, Andersen H, Jakobsen J. A population-based study of long-term outcome in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2020;61(3):316–24.
 31. Allen JA, Merkies ISJ, Lewis RA. Monitoring Clinical Course and Treatment Response in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy During Routine Care: A Review of Clinical and Laboratory Assessment Measures. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1159–66.
 32. Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup SH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2014;21(12):1465–70.
 33. Van Schaik IN, Mielke O, Bril V, Van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2019;6(5).
 34. Ryltoft A, Al-Zuhairy A, Sindrup SH, Andersen H, Markvardsen LK. Quality of life in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients treated with subcutaneous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(6):637–40.
 35. Markvardsen LH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J. Headache and Nausea after Treatment with High-Dose Subcutaneous versus Intravenous Immunoglobulin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(6):409–12.
 36. Christiansen I, Markvardsen LH, Jakobsen J. Comparisons in fluctuation of muscle strength and function in patients with immune-mediated neuropathy treated with intravenous versus subcutaneous immunoglobulin. *Muscle Nerve*. 2018;57(4):610–4.



8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende immunmodulerende behandling med immunglobuliner	
Formand	Indstillet af
Thomas Harbo <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Lars Kjøbsted Markvardsen <i>1. reservelæge</i>	Region Nordjylland
Marit Otto <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Søren Hein Sindrup <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Jesper Nørregaard <i>Speciallæge</i>	Region Sjælland
Tina Dysgaard Jeppesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Susanne Weng Rømer <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Søren Hein Sindrup <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Johannes Klitgaard Jakobsen <i>Professor, overlæge</i>	Inviteret af formanden
Svend Erik Dyrskov Hansen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lars Nørgaard Sørensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Lisa Bürgel Pedersen <i>Speciallæge i klinisk farmakologi</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi



9. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	17. januar 2022	Grundet Medicinrådets beslutning den 15. december 2021 om ikke at lave lægemiddelrekommandationer indenfor immunglobulinområdet er teksten i behandlingsvejledningen tilpasset.
1.0	23. juni 2021	Godkendt af Medicinrådet.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE



10. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Systematiske reviews og primærlitteratur

Dato for søgning: 19.11.2020

Databaser: Embase <1974 to 2020 November 18>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 17, 2020>

Afgrænsning på publikationsår: 2012

Afgrænsning på sprog: engelsk, dansk, norsk og svensk

- 1 Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating/ use medall (1548)
- 2 (chronic adj3 (inflammatory or demyelinating or relapsing) adj6 (polyradiculopath* or polyradiculoneuropath* or polyneuropath*)).ti,ab,kf. use medall (2829)
- 3 cidp.ti,ab,kf. use medall (1829)
- 4 (inflammatory adj3 demyelinating).ti,ab,kf. use medall (5763)
- 5 (polyradiculoneuropath* or polyneuropath*).ti,ab,kf. use medall (16165)
- 6 (Polyneuropathies/ or Polyradiculoneuropathy/) use medall (8865)
- 7 (polyneuritis or polyradiculoneuritis).ti,ab,kf. use medall (2404)
- 8 (chronic.ti,ab,kf. or Chronic Disease/) use medall (1264482)
- 9 4 and (5 or 6 or 7) and 8 (2670)
- 10 1 or 2 or 3 or 9 (3308)
- 11 Immunoglobulins, Intravenous/ use medall (13470)
- 12 Immunization, Passive/ use medall (17763)
- 13 Immunoglobulins/ use medall (43517)
- 14 (immunoglobulin* or immune globulin*).ti,ab,kf. use medall (161438)
- 15 (IVIG* or SCIG* or IV-IG* or SC-IG*).ti,ab,kf. use medall (8258)
- 16 or/11-15 (202324)
- 17 10 and 16 (1143)
- 18 (mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use medall (1548047)
- 19 (exp Animals/ not Humans/) use medall (4757420)
- 20 (Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt. use medall (4043281)
- 21 case report.ti. use medall (245640)
- 22 or/18-21 (9080832)
- 23 17 not 22 (755)
- 24 (systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use medall (204565)



Databases: Embase <1974 to 2020 November 18>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 17, 2020>

- 25 (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt. use medall (73565)
- 26 systematic review.pt. use medall (139256)
- 27 Meta-Analysis.pt. use medall (122463)
- 28 Network Meta-Analysis/ use medall (1845)
- 29 (data adj2 extract*).ab. use medall (63035)
- 30 (hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use medall (50600)
- 31 (search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab. use medall (37625)
- 32 ("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use medall (16169)
- 33 or/24-32 (317535)
- 34 23 and 33 (43)
- 35 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or trial.ti,ab. or groups.ab.) use medall (4774221)
- 36 23 and 35 (394)
- 37 chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy/ use oomezd (3830)
- 38 (chronic adj3 (inflammatory or demyelinating or relapsing) adj6 (polyradiculopath* or polyradiculoneuropath* or polyneuropath*)).ti,ab,kw. use oomezd (4686)
- 39 cidp.ti,ab,kw. use oomezd (3809)
- 40 (inflammatory adj3 demyelinating).ti,ab,kw. use oomezd (9574)
- 41 (polyradiculoneuropath* or polyneuropath*).ti,ab,kw. use oomezd (25428)
- 42 (polyneuropathy/ or polyradiculoneuropathy/) use oomezd (19599)
- 43 (polyneuritis or polyradiculoneuritis).ti,ab,kw. use oomezd (1678)
- 44 (chronic.ti,ab,kw. or chronic disease/) use oomezd (1721357)
- 45 40 and (41 or 42 or 43) and 44 (4429)
- 46 37 or 38 or 39 or 45 (6510)
- 47 exp immunoglobulin/ use oomezd (496993)
- 48 (immunoglobulin* or immune globulin*).ti,ab,kw. use oomezd (201683)
- 49 (IVIG* or SCIG* or IV-IG* or SC-IG*).ti,ab,kw. use oomezd (19186)
- 50 or/47-49 (564477)
- 51 46 and 50 (3429)
- 52 (mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. use oomezd (1724474)
- 53 ((exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)) use oomezd (6611779)
- 54 (books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st. use oomezd (7383662)
- 55 (practice guideline/ or case report/ or case report.ti.) use oomezd (3001388)



Databases: Embase <1974 to 2020 November 18>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to November 17, 2020>

56	or/52-55 (15846586)
57	51 not 56 (1314)
58	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. use oomezd (253505)
59	((systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.) use oomezd (72035)
60	(systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/) use oomezd (372847)
61	(data adj2 extract*).ab. use oomezd (87049)
62	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab. use oomezd (62937)
63	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab. use oomezd (48665)
64	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. use oomezd (16240)
65	or/58-64 (493743)
66	57 and 65 (65)
67	(crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.) use oomezd (2432036)
68	57 and 67 (200)
69	34 or 66 (108)
70	(36 or 68) not 69 (519)
71	limit 69 to (english or danish or norwegian or swedish) (105)
72	limit 71 to yr="2012-current" (54)
73	remove duplicates from 72 (30) [final systematiske reviews]
74	limit 70 to (english or danish or norwegian or swedish) (464)
75	limit 74 to yr="2012-current" (226)
76	remove duplicates from 75 (174) [final RCT]

Cochrane Database of Systematic Reviews

#1	[mh "Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating"]	64
#2	(chronic and (inflammatory or demyelinating or relapsing) and (polyradiculopath* or polyradiculoneuropath* or polyneuropath* or polyneuritis or polyradiculoneuritis)):ti,ab,kw	281
#3	cidp:ti,ab,kw	228
#4	#1 or #2 or #3	303
#5	(immunoglobulin* or immunization near/1 passive or immune next globulin*):ti,ab,kw	14146



Cochrane Database of Systematic Reviews

#6 #4 and #5 in Cochrane Reviews

5

CENTRAL (Trials), Cochrane Library

Afgrænsning på publikationsår: 2012

#1	[mh "Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating"]	64
#2	(chronic and (inflammatory or demyelinating or relapsing) and (polyradiculopath* or polyradiculoneuropath* or polyneuropath* or polyneuritis or polyradiculoneuritis)):ti,ab,kw	281
#3	cidp:ti,ab,kw	228
#4	#1 or #2 or #3	303
#5	(immunoglobulin* or immunization near/1 passive or immune next globulin*):ti,ab,kw	14146
#6	#4 and #5 in Cochrane Reviews	5
#7	("conference abstract" or review):pt	180293
#8	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	344120
#9	NCT*:au	198147
#10	#7 or #8 or #9	524579
#11	(#4 and #5) NOT #10 with Publication Year from 2012 to 2020, in Trials	50

Konferenceabstracts

Dato for søgning: 03.01.2021

Embase <1974 to 2020 December 31>

Afgrænsning på publikationsår: 2012

1	chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy/	3841
2	(chronic adj3 (inflammatory or demyelinating or relapsing) adj6 (polyradiculopath* or polyradiculoneuropath* or polyneuropath*)):ti,ab,kw.	4696
3	cidp.ti,ab,kw.	3817
4	(inflammatory adj3 demyelinating).ti,ab,kw.	9615
5	(polyradiculoneuropath* or polyneuropath*).ti,ab,kw.	25539
6	polyneuropathy/ or polyradiculoneuropathy/	19694
7	(polyneuritis or polyradiculoneuritis).ti,ab,kw.	1685
8	chronic.ti,ab,kw. or chronic disease/	1739235



Embase <1974 to 2020 December 31>

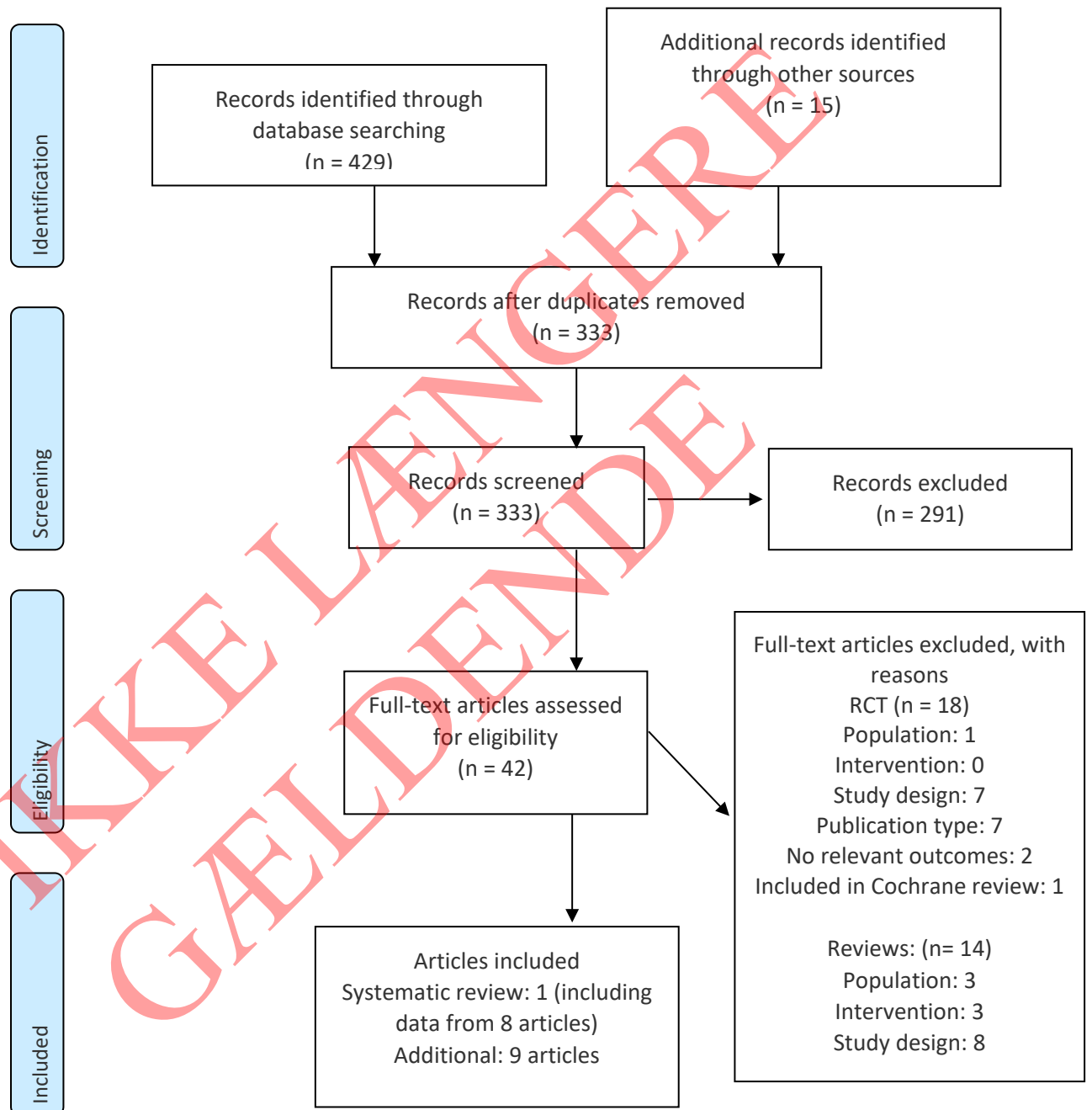
9	4 and (5 or 6 or 7) and 8	4437
10	1 or 2 or 3 or 9	6526
11	exp immunoglobulin/	501504
12	(immunoglobulin* or immune globulin*).ti,ab,kw.	203344
13	(IVIG* or SCIG* or IV-IG* or SC-IG*).ti,ab,kw.	19400
14	or/11-13	569505
15	10 and 14	3447
16	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti. (exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	6628702
17	15 not (16 or 17)	3343
18	crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	2448550
19	18 and 19	366
20	conference abstract.pt,st.	3984184
21	20 and 21	134
22	limit 22 to (english or danish or norwegian or swedish)	134
23	limit 23 to yr="2012-current"	107
24	remove duplicates from 24	105

CENTRAL (Trials), Cochrane Library

#1	[mh "Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating"]	65
#2	(chronic and (inflammatory or demyelinating or relapsing) and (polyradiculopath* or polyradiculoneuropath* or polyneuropath* or polyneuritis or polyradiculoneuritis)):ti,ab,kw	283
#3	cidp:ti,ab,kw	231
#4	#1 or #2 or #3	306
#5	(immunoglobulin* or immunization near/1 passive or immune next globulin*):ti,ab,kw	14330
#6	#4 and #5	205
#7	conference abstract:pt,kw	165818
#8	(meeting or abstract or proceeding*):ti,so	38793
#9	#6 and (#7 or #8) with Publication Year from 2012 to 2021, in Trials	65



Bilag 2: Prismadiagrammer





Bilag 3: Liste over inkluderede studier

Systematiske reviews
Cochrane review: Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;(12):CD001797. Inkluderer artiklerne: - Hughes 2008 (ICE primær artikel) - Hahn 1996 - Mendell 2001 - Vermeulen 1993 - Thompson 1996 - Hughes 2001 - Nobile-Orazio 2012 - Dyck 1994
RCT fulde artikler
Hartung H P, Mallick R, Bril V, Lewis R A, Sobue G, Lawo J P, Mielke O, Durn B L, Cornblath D R, Merkies I S.J, and van Schaik I N. Patient-reported outcomes with subcutaneous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: the PATH study. European Journal of Neurology 2020;27(1):196-203
Kuitwaard K, Brusse E, Jacobs B C, Vrancken A F.J.E, Eftimov F, Notermans N C, van der Kooi A J, Fokkink W J.R, Nieboer D, Lingsma H F, Merkies I S.J, and van Doorn P A. Randomized trial of intravenous immunoglobulin maintenance treatment regimens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. European Journal of Neurology 2021;28(1):286-96
Markvardsen L H, Debost J C, Harbo T, Sindrup S H, Andersen H, Christiansen I, Otto M, Olsen N K, Lassen L L, and Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. European Journal of Neurology 2013;20(5):836-42
Markvardsen L H, Harbo T, Sindrup S H, Christiansen I, Andersen H, and Jakobsen J. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. European Journal of Neurology 2014;21(12):1465-70



Markvardsen L H, Sindrup S H, Christiansen I, Olsen N K, Jakobsen J, and Andersen H. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. <i>European Journal of Neurology</i> 2017;24(2):412-18
Merkies I S J, Bril V, Dalakas M C, Deng C, Donofrio P, Hanna K, Hartung H P, Hughes R A C, Latov N, van Doorn P A, ICE Study Group Health-related quality-of-life improvements in CIPD with immune globulin IV 10%: the ICE Study. <i>Neurology</i> 2009 Apr 14;72(15):1337-44
van Schaik I N, Bril V, van Geloven N, Hartung H P, Lewis R A, Sobue G, Lawo J P, Praus M, Mielke O, Durn B L, Cornblath D R, and Merkies I S. J. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet Neurology</i> 2018;17(1):35-46
van Schaik I N, Mielke O, Bril V, van Geloven N, Hartung H P, Lewis R A, Sobue G, Lawo J P, Praus M, Durn B L, Cornblath D R, and Merkies I S. J. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIPD: PATH ekstension study. <i>Neurology, Neuroimmunology & Neuroinflammation</i> 2019;6(5):e590
Vanhoutte E K, Latov N, Deng C, Hanna K, Hughes R A C, Bril V, Dalakas M C, Donofrio P, van Doorn P A, Hartung H P, and Merkies I S.J. Vigorimeter grip strength in CIPD: A responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG - the ICE study. <i>European Journal of Neurology</i> 2013;20(5):748-55



Bilag 4: Liste over ekskluderede artikler efter fuldtekstscrening

Artikler	Eksklusionsårsag
Breiner A, Barnett TC , Lovblom LE, Perkins BA, Katzberg HD, Bril V. Randomized, controlled crossover study of IVIg for demyelinating polyneuropathy and diabetes. Neurology, neuroimmunology & neuroinflammation 2019;6(5):e586	Population
Bril V, Hartung H P, Lawo J P, Durn B L, and Mielke O. Electrophysiological testing in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients treated with subcutaneous immunoglobulin: The Polyneuropathy And Treatment with Hizentra (PATH) study. Clinical Neurophysiology 2021;132(1):226-31	Ingen relevante effektmål
Cocito D, Peci E, Rigaldo S, Canavese C, Migliaretti G, and Cossa F M. Manual push technique, an alternative route of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A proof-of-concept study. Clinical Neurology and Neurosurgery 2020;198:106240	Studiedesign
Otto M, Markvardsen L, Tankisi H, Jakobsen J, and Fuglsang-Frederiksen A. The electrophysiological response to immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Acta Neurologica Scandinavica 2017;135(6):656-62	Ingen relevante effektmål
Sommer C, England J, Jakobsen J, Reeve R, Oh MS, and Ngo LY (2015) A phase III study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of recombinant human hyaluronidase (rhuph20)-facilitated subcutaneous (sc) infusion of immunoglobulin (ig) (ighy) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (cidp). Journal of the peripheral nervous system : JPNS 20(2), 235	Publikationstype
Harbo T, Markvardsen LH, Sindrup S, Andersen H, Christiansen I, and Olsen NK (2012) A randomised, double-blinded, placebo-controlled trial of the effect of subcutaneous immunoglobulin on muscular performance in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Journal of neurology 259(Suppl 1), S41, Abstract no: O271	Publikationstype



Artikler	Eksklusionsårsag
Cornblath D R, Hartung H P, Katzberg H D, Merkies I S.J, and van Doorn P A (2018) A randomised, multi-centre phase III study of 3 different doses of intravenous immunoglobulin 10% in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ProCID trial): Study design and protocol. Journal of the Peripheral Nervous System 23(2), 108-114	Kun design og protokol
Markvardsen LH, Harbo T, Sindrup S, Andersen H, Christiansen I, and Olsen NK (2012) A randomized, double-blind, placebo controlled trial of the effect of subcutaneous immunoglobulin on muscular performance in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. European journal of neurology 19(Suppl 1), 793, Abstract no: P2930 [no abstract]	Studiedesign
Deng C, Hanna K, Bril V, Dalakas M C, Donofrio P, Van Doorn P A, Hartung H P, and Merkies I S.J (2012) Challenges of clinical trial design when there is lack of clinical equipoise: Use of a response-conditional crossover design. Journal of Neurology 259(2), 348-352	Studiedesign
Anonymous (2018) Corrections: Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (The Lancet Neurology (2017) 18(1) (35-46) (S1474442217303782) (10.1016/S1474-4422(17)30378-2)). The Lancet Neurology 17(1), 26	Publikationstype
Kuitwaard K, Vrancken A, Brusse E, Eftimov F, Notermans N, and van der Kooi A (2016) Dose response trial of IV immunoglobulin in CIDP (drip study). Inflammatory neuropathy consortium of the peripheral nerve society meeting programme , 186, Abstract no: PO1.34	Studiedesign
Eftimov F, Adrichem ME, de Haan RJ, Dijkgraaf MGW, Merkies ISJ, and Vrancken AFJ (2015) Intravenous immunoglobulin overtreatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, randomized controlled non-inferiority trial (ioc trial). Journal of the peripheral nervous system : JPNS 20(2), 135	Publikationstype
Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Messina P, and Beghi E (2012) Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulins	Publikationstype



Artikler	Eksklusionsårsag
versus methyl prednisolone in chronic demyelinating polyradiculoneuropathy (IMC Study). Journal of the peripheral nervous system : JPNS 17(2), 263	
van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung H-P, Lewis RA, and Sobue G (2016) Randomized, double-blind placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of two different doses of IGPRO20 (subcutaneous immunoglobulin) for the treatment of CIDP: IGG dependency and restabilization phase. Inflammatory neuropathy consortium of the peripheral nerve society meeting programme , 76-77, Abstract no: PO1.18	Publikationstype
Cocito D, Merola A, Romagnolo A, Peci E, Toscano A, Mazzeo A, Gentile L, Russo M, Fazio R, Filosto M, Siciliano G, Schirinzi E, Nobile-Orazio E, and Lopiano L (2016) Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a different long-term clinical response?. J Neurol Neurosurg Psychiatry 87(7), 791-3	Studiedesign
Rubin M (2013) Subcutaneous IVIG for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. Neurology alert 31(7), 54-55	Studiedesign
Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, Jakobsen J, and Andersen H (2016) Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in drug-naïve patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)-a randomised, single-blind, cross-over trial. European journal of neurology 23(Suppl 2), 876, Abstract no: P32252	Publikationstype



Bilag 5: Studiekarakteristika

Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede studier

Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effekt mål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære	
Cochrane 2013			Systematic review	(as defined by review authors)	(not differentiated by review authors, noted where available)		
Vermeulen 1993	IV Ig IV Ig 0.4 g/kg/day for 5 days n=15	placebo placebo (60 mg/ml albumin solution) n=13	Double-blind, parallel group RCT	CIDP according to well defined criteria; N = 28	Rankin scale, MRC sum score, Electrophysiological studies		mellem dag 16 og 21
Hahn 1996	IV Ig 0.4 g/kg/day for 5 days, n=25	placebo (10% dextrose i.v.), n=25	Double-blind cross-over design RCT	CIDP according to Ad hoc subcom 1991; N = 30	Modified Neurological Disability Scale, Clinical grading scale, Grip strength, Electrophysiological studies		dag 28
Thompson 1996	IV Ig 0.4 g/kg/day for 5 days, n=7	placebo (albumin solution); n=7	Double-blind cross-over design RCT	CIDP according to Ad hoc subcom 1991; N = 7	Hammersmith Motor Ability Score, Ambulation index, 10-m walk time, Expanded MRC sum score, Myometry, 9-hole Peg Test		2 uger
Mendell 2001	IVIg 1.0 g/kg/day for 2 days and at day 21, n=29	placebo (5% albumin i.v.), n=21	Double-blind, parallel group RCT	CIDP according to Ad hoc subcom 1991, N= 50; IVIg; placebo	Hughes functional disability scale; Average muscle score; Forced vital capacity; Electrophysiological studies		dag 10, 21 og 42
Hughes 2008 (ICE)	IVIg 2.0 g/kg over 2 to 4 days and maintenance 1.0 g/kg over	placebo, n=58	Double-blind, response-	CIDP according to INCAT criteria N = 117	INCAT disability scale; Maximum grip strength; CMAP amplitude of the most severely affected motor nerve; Time to relapse		dag 42 og uge 24



Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede studier

Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effekt mål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære	
	1 to 2 days every 3 weeks for up to 24 weeks, n=59		conditional, cross-over design with extension phase				
Dyck 1994	IV Ig IVIg 0.4 g/kg/week for 3 weeks, 0.2 g/kg/week for another 3 weeks, n=15	Plasma exchange plasma exchange, (PE) 2/week for 3 weeks, and then 1/week for 3 weeks n= 17	Single-blind, cross-over design RCT	CIDP according to Dyck 1993 N = 20;	Neuropathy Disability Score, Summated compound muscle action potential of median, ulnar and peroneal nerve (sumCMAP), Summated sensory nerve action potentials of median and sural nerve (sumSNAP), Vibration detection threshold great toe		6 uger
Hughes 2001	IV Ig IVIg 1.0 g/kg/day for 2 days or 2.0 g/kg over 24 hours, n = 24	steroids prednisolone 60 mg for 2 weeks, 40 mg for 1 week, 30 mg for 1 week, 20 mg for 1 week, 10 mg for 1 week, n= 24	Double-blind cross-over design RCT	CIDP according to well defined criteria, N = 32	INCAT disability scale; Timed 10-meters walk; 9-hole pegboard test; MRC sum score; Maximum grip strength; Rotterdam Handicap scale; Rankin scale SF-36 quality of life scale, Electrophysiological studies		2 uger og 6 uger
Nobile-Orazio 2012	IV Ig (2 g/kg) and intravenous methylprednisolone (IVMP)	IVMP (2 g) and IVIg placebo over four consecutive	Double-blind, parallel group RCT	CIDP according to European Federation of Neurological Societies (EFNS)/Peripheral	Primary outcome: proportion of participants discontinuing treatment due to inefficacy,		dag 15, 2 mdr., 6 mdr.



Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede studier

Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effekt mål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære	
	over four consecutive days, every month for 6 months, n = 25	days, every month for 6 months, n=21		Nerve Society (PNS) criteria, N=45	intolerance or adverse events during a 6-month follow-up	Secondary: Overall Neuropathy Limitation scale (ONLS, disability scale), Rankin score, MRC sum score, grip strength, INCAT sensory sum score, vibratory score, time on 10 m walk, Rotterdam score, SF-36 quality of life	
Markvardsen 2013	16% SCIg timing of intervention Dose divided over two to three times weekly, 0.5-2h infusion period per week dose of intervention total dose corresponding to individual patient's prior dose of IVIg (4.8–48 g immunoglobulin) frequency of intervention weekly n=14	Placebo (0.9% saline) timing of intervention Dose divided over two to three times weekly, 0.5-2h infusion period per week dose of intervention Volume corresponding to a weekly volume of SCIg	Randomized controlled trial Neurology departments of 5 university hospitals in Denmark Study duration: April 2010 to June 2011	Fulfilling EFNS criteria for CIDP and IVIG-responsive gender: SCIg: 11 male, 4 female Placebo: 11 male, 4 female age: SCIg: 53.4±11.9 years Placebo: 61.4±9.4 years number of originally selected individuals: 30	Motor function: Muscle strength with isokinetic dynamometry (compared to normal) Change in muscle strength evaluated at isokinetic dynamometry	Disability: Overall disability sum score (ODSS) Motor function: - MRC sum score - Grip strength (kg) - 9-hole peg test (sec) - 40 m walk test (sec) Adverse events	Two weeks before the start, the day before the start, after 10 weeks and after 12 weeks



Overview of study characteristics for included studies

Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære	
		frequency of intervention weekly n=15			(Biodex System 3) of four pre-selected muscle groups according to the weakness in each subject.		
PATH NCT01545076 Van Shaik 2016 [ref], Van Shaik 2018 [ref] Hartung 2020 [ref]	High dose SCIg timing of intervention 24 weeks, maintenance therapy dose of intervention 0.4 g/kg 20% SCIg (IgPro20) frequency of intervention 1/week, infusion on 1 or 2 days	Placebo timing of intervention 24 weeks, maintenance therapy dose of intervention 2% human albumin frequency of intervention 1/week, infusion on 1 or 2 days	Randomized controlled trial 67 neuromuscular centres in North-America, Europe, Israel, Australia & Japan Study duration:	Probable or definite CIDP, Responsive to IVIg within 8 weeks gender: Placebo: 37 male, 20 female Low dose SCIg: 42 male, 15 female High dose SCIg: 31 male, 27 female age: Placebo: 57.6 (46.7-65.9) years Low dose SCIg: 58.9 (50.5-66.5) years	The percentage of patients who have a CIDP relapse during SC treatment or who are withdrawn from the study during SC treatment for any reason. <i>CIDP relapse is defined as a deterioration (i.e., increase) by at least 1 point in</i>	Frequency of relapse Time to relapse Disability (I-RODS) Disability (INCAT) Motor function (grip strength) Motor function (MRC sum score) Quality of life (EQ-5D)	24 weeks



Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede studier

Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære	
			March 2012 – Sept 2016	High dose SCIg: 55.2 (49.2-66.4) years number of originally selected individuals: 172	<i>the total adjusted INCAT score during the SC treatment period visit compared with baseline.</i>		
Markvardsen 2017	SCIg timing of intervention Weekly, spread over 2-3 infusions dose of intervention 0.4 g/kg/week frequency of intervention Weekly	IVIg timing of intervention 5 days dose of intervention 0.4 g/kg per day frequency of intervention Weekly	Randomized controlled trial - cross over Neurology departments of 4 university hospitals in Denmark Study duration: September 2013 to	Fulfilling EFNS criteria for CIDP and Naïve to immune modulatory therapy gender: IVIg-SCIg group: 8 male, 2 female SCIg-IVIg group: 9 male, 1 female age: IVIg-SCIg group: 52.3±12.8 years SCIg-IVIg group: 56.7±8.1 years	Motor function: Muscle strength with isokinetic dynamometry (compared to normal) Change in muscle strength evaluated at isokinetic	Disability: Overall disability sum score (ODSS) Motor function: - MRC sum score - Grip strength (kg) - 9-hole peg test (sec) - 40 m walk test (sec) Adverse events	Baseline, 2, 5 and 10 weeks in each study period



Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede studier

Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære	
			November 2015	number of originally selected individuals: 20	dynamometry (Biodex System 3) of four pre-selected muscle groups according to the weakness in each subject.		
DRIP Netherlands Trial Register) as NTR3705 (NL3555) Kuitwaard 2020	Each patient was treated at baseline according to their own individually adjusted dose and interval of IVIg. During the double-blind phases, their half of their normal dose first and then their normal dose (Group B). - intervention With intermittent placebo infusions to maintain the blinding. A low dose of albumin 0.5% was chosen as the placebo.	Each patient was treated at baseline according to their own individually adjusted dose and interval of IVIg. During the double-blind phases, normal individual dose and then half of their normal	Randomized controlled trial - cross over Three neuromuscular disease centres in Netherlands Study duration: Between 2015 and 2018	Fulfilling EFNS/ Peripheral Nerve Society diagnostic criteria for CIDP and who were receiving a stable dose and interval of 10% liquid IVIg maintenance treatment, 25 patients, 22 patients completed both treatment regimens of this crossover trial, (49 screened). The trial consisted of one baseline infusion, four blinded infusions, two wash-out infusions and thereafter another four blind infusions	the score on the Martin Vigorimeter (handgrip strength)	Clinical: (i) Disability: the Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) (ii) fatigue: the modified Rasch-built Fatigue Severity Scale (R-FSS) (iii) QoL - 36-item Short-Form Health Survey (SF-36), Dutch language acute version 2. Lab: serum IgG level as determined by turbidimetry Plus Serious Adverse effects and all side effects	26 weeks Questionnaires were completed after every infusion (except for the SF-36, which was administered only four times).



Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede studier

Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effekt mål		Opfølgningstid
					Primære	Sekundære	
	intervals ranged from 14 to 35 days.	dose after washout and cross over (Group A). - control With intermittent placebo infusions to maintain the blinding. A low dose of albumin 0.5% was chosen as the placebo.		gender: 16/22 were male (73%) age: median 67 (27–81) number of originally selected individuals: 25			



Bilag 6: Baselinekarakteristika

Oversigt over baselinekarakteristik for inkluderede studier						
Studie	Intervention	Alder	Køn	Sygdomsvarighed	Funktionsniveau	Tidligere IVIG-behandling
	Komparator	År (gns.)	Mand/kvinde	År/mdr. (mean)	mean	
Vermeulen 1993	IVIG	45	11/4	14 mdr.	Rankin (0-5): 3 moderat handicappet	NA
	Placebo	50	9/4	21 mdr.	Rankin (0-5): 3	NA
Hahn 1996	IVIG	52	11/19	12 mdr. (median)	Klinisk gradering (1-10): 4,4 svært handicappet	Nej
	Placebo					
Thompson 1996	IVIG	Range (26-65)	6/1	Range (66-161 mdr.)	Ambulation index 0-9: Range (1-7)	NA
	Placebo					
Mendell 2001	IVIG	54	16/13	NA	NA	NA
	Placebo	50	10/11			
Hughes 2008 (ICE)	IVIG	50	31/28	2,4 år	INCAT (0-10): 4,2	34 %
	Placebo	53	46/12	1,8 år	INCAT (0-10): 4,1	21 %
Markvardsen 2017	SCIG-IVIG	52	8/2	23 mdr.	NA	Nej
	IVIG-SCIG	57	9/1	8,5 mdr.	NA	Nej
Markvardsen 2013	SCIG	53	11/4	4,6 år	ODSS (0-12): 3	Ja, 0,31g/kg/uge



Oversigt over baselinekarakteristik for inkluderede studier

	Placebo	61	11/4	5,4 år	ODSS (0-12): 3	Ja, 0,31 g/kg/uge
van Schaik 2018 (PATH)	Lav dosis SCIG	59	42/15	2,8 år	INCAT (0-10): 2	2,3 g/kg/3 mdr.
	Høj dosis SCIG	55	31/27	3,3 år	INCAT (0-10): 2	2,7 g/kg/3 mdr.
	Placebo	58	37/20	2,7 år	INCAT (0-10): 2	2,3 g/kg/3 mdr.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE



Bilag 7: Bivirkningsdata

Oversigt over rapporterede bivirkninger i de inkluderede studier									
Studie*	Hughes 2008 (ICE)		Markvardsen 2017		Markvardsen 2013		van Schaik 2018		
Behandling	IVIG	placebo	SCIG	IVIG	SCIG	Placebo	SCIG lav dosis	SCIG høj dosis	placebo
Antal patienter	113	95	17	15	15	15	57	58	57
GRAD	Alle		Alle		Alle		Alle		
Hyppighed	≥ 5 %		Alle		Alle		≥5 %		
Hovedpine	36 (32 %)	8 (8 %)		6			4 (7 %)	4 (7 %)	2 (4 %)
Pyreksi	15 (13 %)	0		3					
Hypertension	10 (9 %)	4 (4 %)							
Asteni	9 (8 %)	3 (3 %)							
Chills	9 (8 %)	0		3					
Rygsmerte	9 (8 %)	3 (3 %)					3 (5 %)	1 (2 %)	1 (2 %)
Smerter i ekstremiteter							1 (2 %)	3 (5 %)	0
Artralgi	8 (7 %)	1 (1 %)					3 (5 %)	1 (2 %)	1 (2 %)



Oversigt over rapporterede bivirkninger i de inkluderede studier

Kvalme	7 (6 %)	3 (3 %)	2	3					
Svimmelhed	7 (6 %)	1 (1 %)							
Influenza	6 (5 %)	2 (2 %)							
Hæmolytisk anæmi				3					
Træthed									
Lokale hudreaktioner			3	2	6	2	11 (19 %)	27 (29 %)	4 (7 %)
Udslæt	8 (7 %)	1 (1 %)			2		1 (2 %)	0	0
Træthed							5 (9 %)	0	1 (2 %)
Fald							3 (5 %)	1 (2 %)	0
Infektioner							13 (23 %)	6 (10 %)	8 (14 %)

* I studierne Vermeulen 1993 og Thompson 1996 nævnes ikke bivirkninger. I Hahn 1996 nævnes et tilfælde af aseptisk meningitis i en patient behandlet med IVIG. I Mendell 2001 opgøres det løst, at hovedpine, feber, kvalme og forbigående hypertension var rapporteret ofte med IVIG vs. placebo.



Bilag 9: Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population i de kliniske spørgsmål.

Klinisk spørgsmål 1

IVIG-lægemidlerne Kiovig, Octagam og Privigen er ligestillede som førstevalg til initialbehandling til patienter med CIDP i dosis 1:1. Medicinrådet vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder pga. f.eks. bivirkninger eller kontraindikationer. Her bør i stedet forsøges med SCIG fremfor et andet IVIG-præparat. Medicinrådet vurderer, at denne gruppe højst udgør 10 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 90 % af patienterne.

Medicinrådet vurderer, at en gennemsnitlig patient vejer 85 kg baseret på fagudvalgets skøn.

Medicinrådet vurderer, at der er ca. 20 CIDP-patienter, der får initialbehandling med IVIG om året i Danmark.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 5 dage, da der i klinisk spørgsmål 1 er tale om initialbehandling.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af tabellen nedenfor. Der er ingen forskelle mellem IVIG lægemidlerne, hvad angår dosis, antal doseringer, utensilier, administrationsomkostninger og monitorering. IVIG-lægemidler prioriteres derfor ud fra lægemiddelpriisen.

Klinisk sammenligningsgrundlag for intravenøse immunglobuliner til initialbehandling af CIDP

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
IVIG	2 g/kg	0,4 g/kg/dag i 5 dage	170 g
- Kiovig			
- Octagam			
- Privigen			

Gennemsnitssvægt for en patient er 85 kg.

Klinisk spørgsmål 2

SCIG-lægemidler Cutaquiq, HyQvia, Hizentra er ligestillede som førstevalg til vedligeholdelsesbehandling af patienter med CIDP. Medicinrådet vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder pga. f.eks. kontraindikationer eller bivirkninger. Medicinrådet vurderer, at denne gruppe højst udgør 20 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor minimum 80 % af patienterne. IVIG-lægemidlerne er også ligestillede som et alternativ til SCIG.

Medicinrådet vurderer, at en gennemsnitlig patient vejer 85 kg.



Medicinrådet vurderer, at ca. 200 CIDP-patienter er i vedligeholdelsesbehandling med immunglobuliner om året i Danmark. Fagudvalget vurderer, at der er ca. 20 nye CIDP-patienter, der opstartes i vedligeholdelsesbehandling med immunglobuliner om året i Danmark.

Medicinrådet vurderer, at ca. 10-15 % af patienterne stopper med SCIG pr. år i Danmark.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 52 ugers behandling, da alle forskelle forventes at kunne blive opfanget med denne tidsperiode. Behandlingen kan for nogle patienter være livslang.

Hizentra er eneste SCIG-lægemiddel, som har EMA-indikation til vedligeholdelsesbehandling af CIDP. Derfor opstilles ikke et klinisk sammenligningsgrundlag for SCIG-lægemidlerne.

Det kliniske sammenligningsgrundlag for IVIG fremgår af tabellen nedenfor. Der er ingen forskelle mellem lægemidlerne, hvad angår dosis, antal doseringer, utensilier, administrationsomkostninger og monitorering. IVIG-lægemidler prioriteres derfor ud fra lægemiddelprisen.

Klinisk sammenligningsgrundlag for intravenøse immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af CIDP

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
IVIG	1 g/kg hver 3. uge	52 uger	1.473 g
- Privigen			
- Octagam			
- Kiovig			

Gennemsnitsvægt for en patient er 85 kg.



Bilag 10: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Klinisk spørgsmål 1

Der er kun lavet risk of bias for studier, der sammenligner immunglobulinbehandling indbyrdes eller med placebo. Der er således ikke lavet en RoB for studier, der undersøger binyrebarkhormonbehandling og plasmaferese som komparatorer.

Risk of bias-vurderinger er overført fra Cochrane 2013, som har anvendt RoB 1.0.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dyck 1994	?	?	+	?	+	?
Hahn 1996	?	+	+	+	+	?
Hughes 2001	+	+	+	+	+	?
Hughes 2008	+	+	+	+	+	+
Mendell 2001	+	+	+	+	+	?
Nobile-Orazio 2012	+	+	+	+	+	+
Thompson 1996	?	?	+	+	+	?
Vermeulen 1993	+	+	+	+	+	?



Vurdering af risiko for bias – Markvardsen 2017

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Computergenreret randomisering 1:1 i blokke af 4.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Deltagerne er ikke blinde. Mange effektmål er ikke helt objektive. Mulig crossover-effekt.
Manglende data for effektmål	Forbehold	Der er nogen forskel i behandlingsophør mellem armene
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Outcome assessors var blinde for behandling.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forventede effektmål er rapporteret.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Deltagerne er ikke blinde. Mange effektmål er ikke helt objektive. Mulig crossover-effect, og der er forskel i behandlingsophør mellem grupper.

Klinisk spørgsmål 2

Vurdering af risiko for bias (1.0) fra Cochrane for ICE-studiet (Hughes 2008)

Bias	Risiko for bias*	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Cochranes vurdering: Randomiseringsprocessen var tilstrækkelig.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Cochranes vurdering: Måden, hvorpå interventionen blev tildelt, var tilstrækkelig.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Cochranes vurdering: Indsamlingen af data var tilstrækkelig.



Bias	Risiko for bias*	Uddybning
Manglende data for effektmål	Lav	Cochranes vurdering: Der var ingen manglende data.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Cochranes vurdering: Alle effektmål fra metodesektionen var rapporteret i resultater.
Andre risiko for bias	Lav	Cochranes vurdering: Der ser ikke ud til at være andre risiko for bias.
Overordnet risiko for bias	Lav	Ingen forbehold.

*Risiko for bias 1.0 fra Cochranes vurdering (Eftimov 2013).

Vurdering af risiko for bias – Markvardsen 2013

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseringen blev gennemført i blokke af 4 af hospitalsapoteket. Ingen forskelle i baselinekarakteristik.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Alle patienter og personale var blindede.
Manglende data for effektmål	Lav	Det var ingen manglende data.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Patienter var i gennemsnit lidt ældre i placeboarmen end i SCIG-armen.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Protokol og analyseplan ikke tilgængelig, og studiet var ikke på clinicaltrials.gov, men alle effektmål fra metoder var rapporteret i resultaterne i artiklen.
Overordnet risiko for bias	Lav	De nævnte forbehold fører ikke til generelle forbehold for risiko for bias.



Vurdering af risiko for bias – Van Schaik 2018 (PATH)

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseringen blev gennemført vha. interactive response technology.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Alle patienter og personale var blændede.
Manglende data for effektmål	Lav (Forbehold)	Det var ingen manglende data. (for EQ-5D VAS score var der manglende data)
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Alle indsamlinger af data var tilstrækkelige.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	I både protokollen og på clinicaltrials.gov er der ikke ændret på det primære effektmål. Alle effektmål fra metodesektionen var rapporteret i resultater.
Overordnet risiko for bias	Lav	Risiko for bias er lav for alle domæner, så det vurderes, at studiet samlet set har lav risiko for bias.



Bilag 11: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – Er der klinisk betydende forskelle på immunglobuliner til initialbehandling af CIDP?

GRADE-tabel for IVIG vs. placebo til initialbehandling

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	IVIG	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Funktionsniveau – forbedring på skalaen, som er anvendt i de originale studier (2-6 uger)												
5	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	269		RR 2,4 (1,72; 3,36)	NNT: 3,03 (2,33; 4,55)	⊕⊕⊕⊕ HØJ	KRITISK
Livskvalitet – mean-ændring i SF-36 efter 24 uger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	59	58			⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Muskelstyrke – MRC score mean-ændring (SD) fra baseline efter 24 uger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	59	58	-	3,1 (1,2-4,9)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Muskelstyrke, mean-ændring i gribestyrke (SD), kPa (vigorimeter), dominante hånd												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	IVIG	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	59	58	-	10,9 (4,6-17,2)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Mean-ændring i gribestyrke (SD), kPa (vigorimeter), nondominante hånd												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	59	58	-	8,6 (2,6-14,6)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Alvorlige bivirkninger												
3	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	315	315	RR 0,82		⊕⊕⊕⊕ HØJ	VIGTIG
							8/100	vs. 7/100	(0,36; 1,87)			

Kvalitet af den samlede evidens HØJ^c

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da det ikke kan vurderes, om ændringen er klinisk relevant.

^c Den samlede evidens kvalitet er høj, fordi det vigtigste for patienten i initialbehandling er at opnå forbedret funktionsniveau uden alvorlige bivirkninger. Livskvalitet vægtes lavere i dette spørgsmål.



GRADE-tabel for SCIG vs. IVIG til initialbehandling

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	SCIG	IVIG	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Funktionsniveau – ODDS efter 2, 5 og 10 uger												
1	RCT	Alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	15	15	Ikke opgjort sammenlignende data – men ikke signifikant		⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Muskelstyrke – MRC score mean-ændring (SD) fra baseline												
1	RCT	Alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	15	15	Ikke opgjort sammenlignende data – men ikke signifikant		⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Muskelstyrke – mean-ændring i gribestyrke												
1	RCT	Alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	15	15	Ikke opgjort sammenlignende data – men ikke signifikant		⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Gangfunktion – 40MWT												
1	RCT	Alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	15	15	Ikke opgjort sammenlignende data – men ikke signifikant		⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	SCIG	IVIG	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
9-HPT												
1	RCT	Alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	15	15	Ikke opgjort sammenlignende data – men ikke signifikant		⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Alvorlige bivirkninger												
1	RCT	Alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	15	15	Få tilfælde		⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Alle bivirkninger*												
1	RCT	Alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	15	15	Få tilfælde		⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV												

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er ikke opgjort data for sammenlignende analyse, så det er ikke muligt at vurdere unøjagtighed. Studiet har få patienter og er derfor formentlig unøjagtigt.



Klinisk spørgsmål 2 – Er der klinisk betydende forskelle på immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af CIDP?

GRADE-tabel for IVIG vs. placebo til vedligeholdelsesbehandling

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	IVIG	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Funktionsniveau – INCATadj efter 24 uger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	59	58	RR: 2,62 (1,5-4,57)	33,5 % (15,4-51,7)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Livskvalitet – mean-ændring efter 24 uger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen					⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Muskelstyrke – MRC score mean-ændring (SD) fra baseline efter 24 uger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	59	58	-	3,1 (1,2-4,9)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Muskelstyrke, mean-ændring i gribestyrke (SD), kPa (vigorimeter), dominante hånd												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	59	58	-	10,9 (4,6-17,2)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	IVIG	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Mean-ændring i gribestyrke (SD), kPa (vigorimeter), nondominante hånd												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	59	58	-	8,6 (2,6-14,6)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Alvorlige uønskede hændelser*												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	113	95	RR: 0,63 (0,23-1,75)	-3 % (-6,5- 6,3)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Alle bivirkninger*												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	113	95	RR: 6,00 (3,13-11,53)	38 % (22-53)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens			MODERAT									

CI: Konfidensinterval, RR: Relativ risiko, *Data er også fra extension-fasen.

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

SCIG vs. placebo



GRADE-tabel for SCIG vs. placebo til vedligeholdelsesbehandling

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	SCIG	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Funktionsniveau – mean-ændring i ODSS efter 12 uger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	14	15		1,1 (0,26 - 1,94)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Funktionsniveau – antal tilbagefald (i 1 point i INCATadj) efter 24 uger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Dosis-respons-gradient	High dose 58	57	Begge dosering 0,56 (0,41 - 0,77)	High dose: -30 (-42 - -13)	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	KRITISK
							Low dose 57			Low dose: -25 (-37 - -6)		
Funktionsniveau – median ændring i I-RODS efter 24 uger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Dosis-respons-gradient	High dose 58	57	Placebo: Median -3 (-16 - 0) High dose: Median 0 (-2 - 3,5) Median diff.: 5 (2 - 9) (p=0.0002)		⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	KRITISK
					Alvorlig ^b		Low dose 57		Low dose: Median -2 (-7 - 0) Median diff.: 3 (0 - 9) (p=0.03)		⊕⊕⊕○ MODERAT	
Livskvalitet – EQ-5D VAS efter 24 uger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	dosisresponsgradient	High dose 58	57	Placebo: Median -10 (-25 - 0) High dose: Median 0 (-7,5 - 5,5) Median diff.: 10 (p≤0,05)		⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
					Alvorlig ^b		Low dose 57		Low dose: Median -5 (-15 - 6,0) Median diff.: 5 (p≤0,05)		⊕⊕○○ LAV	



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	SCIG	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Muskelstyrke – MRC score-ændring (mean i 12 uger og median i 24 uger)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	14	15	-	12 uger 5,7 (p=0,04)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	High dose 58 Low dose 57	57	24 uger Placebo: Median -2 (-6 - 0) High dose: Median 0 (-2 - 1) Median diff.: 2 (1 - 4) Low dose: Median 0 (-2 - 0) Median diff.: 2 (1 - 4)		⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	VIGTIG
Ændring i gribestyrke (mean i 12 uger og median i 24 uger for dominante hånd og nondominante hånd)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	14	15	-	12 uger 28 % (p=0.01)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	High dose 58 Low dose 57	57	Dominante hånd efter 24 uger Placebo: Median (-21,6 - 0,3) High dose: Median -2,7 (-6,6 - 2,0) Median diff.: 5,7 (0,7 - 11,7) Low dose: Median -0,6 (-8,9 - 7,0) Median diff.: 7,6 (2,0 - 14)		⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	High dose 58 Low dose 57	57	Nondominante hånd efter 24 uger Placebo: Median -8,3 (-24,7 - 1,7) High dose: Median -1,7 (-6,0 - 4,6) Median diff.: 8,3 (2,4 - 15,6) Low dose: Median -0,4 (-10,3 - 7,0) Median diff.: 8,3 (1,7 - 15,0)		⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	VIGTIG



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	SCIG	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Mean-ændring i 40 m gangfunktion-test efter 12 uger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	14	15	-	17 % (p=0.04)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Mean-ændring i 9 hole peg test efter 12 uger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	14	15	-	21 % (ikke signifikant)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Alvorlige uønskede hændelser efter 12 og 24 uger												
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	14	15	Ingen alvorlige hændelser er rapporteret		⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
1	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Meget alvorlig ^c	Ingen	115	57	2,48 (0,30 - 20,72)	3 (-1 - 35)	⊕⊕○○ LAV	
Alle ønskede hændelser efter 12 og 24 uger												
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	129	72	1,60 (1,11 - 2,3)	19 (4 - 42)	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens							MODERAT					

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse.

^c Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.



Bilag 12: AMSTAR-vurdering

Domain/reference	Cochrane 2013
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No ^a
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes



Domain/reference	Cochrane 2013
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No ^b
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes
Comments (see below)	1
Level of confidence in results of meta-analysis	High
Alle metoder er beskrevet med detaljer i forhold til Cochrane-metoder, ^a men der var ikke data om finansieringskilder til de undersøgelser, der indgår i dette Cochrane-review, og ^b de har ikke lavet små studier bias vurdering.	



Bilag 13: Sammenligning af immunglobuliner med binyrebarkhormon og plasmaferese

Studie- og populationskarakteristika

IVIG vs. binyrebarkhormonbehandling

Design: 1 studie sammenligner IVIG med intravenøs methylprednisolon i et dobbeltblindet parallel-group design (Nobile-Orazio 2012), mens 1 andet studie sammenligner IVIG med oral prednisolon i et dobbeltblindet crossover design (Hughes 2001).

Dosering: IVIG 2 g/kg blev administreret over 2 dage (Hughes 2001) eller over 2-4 dage (Nobile Orazio 2012). I sidstnævnte studie blev samme dosering IVIG givet hver 4. uge i 6 mdr. og sammenlignet med 0,5 g/dag i 4 dage intravenøs methylprednisolon givet hver 4. uge i 6 mdr.

Effektmål: For sammenligningen mellem IVIG og IV methylprednisolon blev data opgjort efter 15 dage, 2 mdr. og 6 mdr. For sammenligningen mellem IVIG og oral prednisolon blev data opgjort efter 2 og 6 uger. Studierne rapporterer forskellige mål for funktionsniveau og symptomer.

IVIG vs. plasmaferese

Design: 1 studie sammenligner IVIG med plasmaferese i et enkeltblindet (investigator) randomiseret crossover design.

Dosering: IVIG 1,8 g/kg over 6 uger, (0,4 g/kg/uge i 3 uger og derefter 0,2 g/kg/uge i 3 uger). Plasmaferese blev givet 2 gange om ugen i 3 uger og derefter 1 gang om ugen i 3 uger (Dyck 1994).

Effektmål: Funktionsniveau er opgjort efter 6 uger.

Resultater IVIG vs. binyrebarkhormon

Fagudvalget inkluderer en gennemgang af evidensen for IVIG vs. binyrebarkhormon, da dette er en del af den samlede evidens for behandling med immunglobuliner til CIDP. Data er gengivet fra Cochrane 2013.

IVIG vs. oral prednisolon

IVIG sammenlignes med oral prednisolon i et studie (Hughes 2001) med et crossover design. 32 patienter fik 2 ugers behandling med enten IVIG eller prednisolon og skiftede derefter behandlingsarm. I alt 24 patienter i hver behandlingsarm kunne analyseres vedr. funktionsniveau og 23 i hver arm for MRC-score.

Andelen af patienter, som opnåede signifikant forbedring (mindst 1 point) på INCAT disability scale, var 56 % (9/16) med IVIG og 62 % (8/13) med prednisolonbehandling. Dermed var der ikke signifikant forskel mellem behandlingerne (RR 0,91 [95 % CI 0,50; 1,68]) vedr. funktionsniveau.



Den gennemsnitlige MRC sum score blev forbedret med 2,3 point (SD 3,2) med IVIG og med 1,8 point (SD 3,2) med prednisolonbehandling. Dermed var der ikke signifikant forskel mellem behandlingerne med en gennemsnitlig forskel på 0,50 [95 % CI -1,35; 2,35].

Alvorlige bivirkninger blev rapporteret for én person behandlet med IVIG og 2 personer behandlet med prednisolon. Dermed var der meget få events og ikke signifikant forskel mellem behandlingerne (RR 0,45 [95 % CI 0,44; 4,69]).

De rapporterede bivirkninger var hovedpine, fordøjelsesbesvær, feber, udslæt, lavt blodtryk, nældefeber og psykose, som samlet forekom hos 60 % (18/30) i IVIG-behandling og 41 % (11/27) i prednisolonbehandling. Dermed var der ikke signifikant forskel mellem behandlingerne (RR 1,47 [95 % CI 0,86; 2,53]).

IVIG vs. intravenøs methylprednisolon (IVMP)

IVIG sammenlignes med IVMP i et studie med parallel-group design. 45 patienter fik behandling med enten IVIG eller IVMP givet hver måned i 6 måneder. IVIG blev givet som 0,5 g/kg i 4 dage, og IVMP blev givet som 0,5 g pr. dag i 4 dage. Det primære effektmål var forskellen i andelen, der stopper behandling ved 6 mdr., hvilket kan ses som et kombineret mål for manglende effekt og bivirkninger/intolerans. Manglende effekt blev defineret som forværring ved dag 15 eller ingen forbedring efter 2 mdr. Studiet målte også, hvor mange der får sygdomsforværring i løbet af de følgende 6 mdr. (1 point på ONLS eller Modified Rankin-skala) efter at have opnået respons i de første 6 mdr.

Efter 15 dage var der ingen forskel mellem de 2 behandlinger vedr. funktionsniveau og muskelstyrke (Cochrane 2013). 5 ud af 24 opnåede et respons med IVIG efter 15 dage, og 3 ud af 21 opnåede det med IVMP (RR 1,46 (0,4; 5,38)).

I løbet af 6 mdr. var der en større andel patienter, der havde stoppet behandling med IVMP i forhold til IVIG. 3 ud af 24 (13 %) stoppede IVIG, mens 11 ud af 21 (52 %) stoppede IVMP (RR=0,52 (0,34; 0,87)). Ved 6 mdr. var der ingen signifikante forskelle i INCAT sensory sum score, MRC, gribestyrke, 10MWT og SF-36, som måler livskvalitet. For alle disse effektmål var der numeriske fordele for IVIG vs. IVMP.

Ved behandlingsophør (efter 6 måneders behandling) var der flere patienter, som oplevede forværring (tilbagefald), hvis de havde fået IVIG i forhold til, hvis de havde fået IVMP (38 % vs. 0 %).

2 SAEs blev rapporteret i IVIG vs. 0 i IVMP-armen. Dermed var der ikke forskel mellem de 2 behandlinger.

Bivirkninger ved behandling med binyrebarkhormon

Fagudvalget beskriver, at ved CIDP skal binyrebarkhormon gives i høje doser, og det anbefales, at behandlingen gives i maks. 6 mdr. pga. risiko for betydende langtidsbivirkninger. Velkendte bivirkninger ved binyrebarkhormonbehandling er: sukkersyge, osteoporose, mavesår, måneansigt, muskelatrofi, øget infektionstendens og pergamenthud. Ved høj dosis ses også alvorlige psykiske bivirkninger for en mindre andel patienter (paranoia, depression og mani).



Samlet vurdering

Fagudvalget anser binyrebarkhormonbehandling for at være lige så effektivt som IVIG til behandling af CIDP. Binyrebarkhormon foretrækkes dog generelt ikke grundet betydende bivirkninger ved længerevarende højdosisbehandling.

Resultater IVIG vs. plasmaferese

Fagudvalget inkluderer en gennemgang af evidensen for IVIG vs. plasmaferese, da dette er en del af den samlede evidens for behandling med immunglobuliner til CIDP. Data er gengivet fra Cochrane 2013.

IVIG sammenlignes med plasmaferese i et studie (Dyck 1994) med et crossover design. 17 patienter fik enten IVIG (15 gange) eller plasmaferese (17 gange) og skiftede derefter behandlingsarm. Det var ikke muligt at rapportere andelen med signifikant effekt.

Den gennemsnitlige Neurological Disability Scale (NDS) blev forbedret med 36,1 point (SD 32) med IVIG og med 38,3 point (SD 34,6) med plasmaferese. Dermed var der ikke signifikant forskel mellem behandlingerne med en standardiseret gennemsnitlig forskel på -0,06 [95 % CI -0,76; 0,63].

De rapporterede bivirkninger ved plasmaferese var problemer med katetre (2 episoder), og mindre bivirkninger som svimmelhed, kvalme og udslæt. Der blev ikke rapporteret om bivirkninger ved IVIG i dette studie. Fagudvalget vurderer, at der sjældent er bivirkninger ved plasmaferese. Der kan være komplikationer i forbindelse med anlæggelse af katetre, og der kan ses forbigående elektrolyt- og blodtryksforstyrrelser.

Samlet vurdering

Fagudvalget anser effekten af plasmaferese for at være mindre veldokumenteret, tilgængeligheden er nogle steder begrænset, og det er tidskrævende for patienterne. Det foretrækkes derfor ikke som behandling til CIDP.

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk