

# Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende immunglobulinsubstitution til sekundær immundefekt



## 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 rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin rangering af lægemidlerne på. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler Medicinrådet vurderer og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	25. august 2022
Dokumentnummer	150825
Versionsnummer	1.1

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 31. august 2022



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>4</b>
3.1	Sekundær immundefekt .....	4
3.1.1	Incidens og prævalens .....	5
3.2	Behandling af sekundær immundefekt.....	5
3.2.1	Administration og dosering.....	6
3.2.2	Monitorering af effekt .....	7
3.2.3	Seponeringskriterier/behandlingsvarighed .....	7
3.3	Lægemidlerne .....	7
<b>4.</b>	<b>Medicinrådets kliniske spørgsmål.....</b>	<b>8</b>
4.1	Kliniske spørgsmål.....	9
4.2	Valg af effektmål .....	9
4.2.1	Kritiske effektmål .....	10
4.2.2	Vigtige effektmål.....	11
4.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	12
4.3.1	Patientværdier og præferencer .....	12
<b>5.</b>	<b>Øvrige forhold vedrørende behandlingen .....</b>	<b>12</b>
5.1	Monitorering af effekt .....	12
5.2	Kriterier for opstart, skift og seponering .....	12
<b>6.</b>	<b>Klinisk sammenligningsgrundlag.....</b>	<b>13</b>
<b>7.</b>	<b>Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....</b>	<b>13</b>
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	13
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier .....	13
7.3	Udvælgelse af litteratur .....	14
<b>8.</b>	<b>Kvalitetsvurdering .....</b>	<b>15</b>
<b>9.</b>	<b>Databehandling og analyse.....</b>	<b>15</b>
<b>10.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>16</b>
<b>11.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>17</b>
<b>12.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>19</b>



# 1. Begreber og forkortelser

<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>CIDP:</b>	Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati
<b>EMA:</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>fSCIG:</b>	faciliteret subkutant immunglobulin
<b>GRADE:</b>	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>Ig:</b>	Immunglobulin
<b>IVIG:</b>	Intravenøst immunglobulin
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>MMN:</b>	Multipel motorisk neuropati
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PID:</b>	Primære immundefekter
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SCIG:</b>	Subkutant immunglobulin
<b>SID:</b>	Sekundære immundefekter



## 2. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende immunglobulinsubstitution, fordi Medicinrådet den 10. oktober 2018 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende behandling med immunglobuliner inden for flere sygdomsområder: kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP), multifokal motorisk neuropati (MMN), primære og sekundære immundefekter. Medicinrådet besluttede dette, fordi terapiområdet er en stor udgiftspost, og forbruget er fortsat stigende, samt at der er potentiale for mere ensartet behandling på tværs af regioner.

Medicinrådet udtrykte samtidig ønske om, at fagudvalget i arbejdet med behandlingsvejledningen skal belyse 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.

Arbejdet med området "Behandling med immunglobuliner" er opdelt i to fagudvalg:

- Fagudvalget for immunmodulerende behandling med immunglobuliner udarbejder behandlingsvejledninger for CIDP og MMN. Fagudvalget for immunglobulinsubstitution udarbejder behandlingsvejledninger for primære og sekundære immundefekter.

Denne protokol er grundlaget for Medicinrådets arbejde med den fælles regionale behandlingsvejledning vedrørende immunglobuliner til behandling af **sekundære immundefekter**. Medicinrådet ønsker i behandlingsvejledningen at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af lægemidler på terapiområdet. Herunder redegøre for om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles

## 3. Introduktion

### 3.1 Sekundær immundefekt

Sekundær immundefekt kan optræde som følge af hæmatologiske sygdomme (f.eks. kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) eller knoglemarvskræft (myelomatose)) eller som følge af behandlinger, der påvirker B-cellerne i immunsystemet f.eks. kemoterapi, B-celle depleterende antistoffer og stamcelletransplantation. Tilstanden er karakteriseret ved nedsat evne til at danne virksomt immunglobulin G (IgG), hvilket fører til øget infektionstendens hos patienterne. Tilstanden er ofte permanent, men patientens evne til at danne immunglobuliner kan i nogle tilfælde bedres med tiden, som f.eks. ved



bedring af underliggende sygdom eller ved seponering af behandling, som påvirker immunsystemet.

På grund af den øgede infektionstendens har patienter med sekundær immundefekt risiko for alvorlige infektioner, flere hospitalsindlæggelser, påvirkning af livskvalitet og potentielt øget risiko for død som følge af infektioner [1].

### 3.1.1 Incidens og prævalens

Fagudvalget vurderer, at antallet af patienter med sekundær immundefekt og behov for substitutionsbehandling er stigende i takt med bedre behandlingsmuligheder og dermed længere overlevelse, og fordi sygdommene behandles mere aggressivt med en dertilhørende større påvirkning af immunsystemet. Fagudvalget bemærker, at der især ses et stigende antal patienter, der udvikler hypogammaglobulinæmi efter behandling med rituximab og tilsvarende antistof typer. De største patientgrupper udgøres af patienter med myelomatose eller CLL. Dertil kommer patienter inden for andre diagnoser, som pga. deres grundsygdom eller behandling har behov for forbigående eller længerevarende behandling med immunglobuliner, f.eks. grundet behandling med rituximab eller ved stamcelletransplantation. Fagudvalget vurderer, at der er 600-1000 voksne patienter med sekundær immundefekt, der får behandling med immunglobuliner. Fagudvalget vurderer, at der er 25-30 børn, med sekundær immundefekt, der får behandling med immunglobuliner.

## 3.2 Behandling af sekundær immundefekt

Sekundær immundefekt med subnormalt niveau af serum IgG og klinisk betydende infektioner kan behandles med immunglobulin substitution, hvor alene IgG-niveauer korrigeres. Formålet med immunglobulinbehandling er at reducere antallet af infektioner med særligt fokus på de alvorlige og indlæggelseskrævende infektioner, således at livskvaliteten kan forbedres, og der potentielt kan opnås forbedret overlevelse for patienterne. Immunglobulinbehandling har vist sig at kunne reducere antallet af infektioner inden for disse patientgrupper, mens en overlevelsesgevinst ikke er påvist inden for det hæmatologiske område i det seneste Cochrane review fra 2008 [1]. Behandlingsbehovet afgøres ved måling af lavt IgG (under referenceniveauet) samt ved dokumentation for øget infektionstendens. Hos patienter, hvor en IgG-M-komponent betyder, at det totale IgG-niveau ikke er et retvisende udtryk for den humorale immunfunktion, kan dokumentation af en generel immunparese træde i stedet for lavt IgG. Et alternativ til immunglobulin substitution kan være forebyggende behandling med bredspektret antibiotika, hvilket også er effektivt til at nedbringe antallet af infektioner. Ved langvarigt brug indebærer det dog risiko for udvikling af resistente bakteriestammer, gennembrudsinfektioner med alvorlige antibiotikaresistente mikroorganismer, allergiske reaktioner samt påvirkning af tarmfloraen. Derfor er der national konsensus om, at patienter med sekundær immundefekt (IgG under referenceniveau eller general immunparese) og klinisk betydende infektioner bør tilbydes substitutionsbehandling med immunglobuliner. Inden opstart af behandling med immunglobulin måles IgG-niveau. Sværhedsgraden og antallet af klinisk betydende infektioner dokumenteres.



I Dansk Lymfomgruppes retningslinje for CLL-behandling [2] beskrives, at patienter med > 1 antibiotikakrævende infektion inden for 3 mdr. og IgG under 6 mmol/l behandles med immunglobuliner. Herudover beskrives, at for patienter med hypogammaglobulinæmi og to antibiotikakrævende infektioner uden kendt fokus inden for 3 måneder kan overvejes at give behandlingen i 6-12 måneder og herefter pause. Ofte kan der holdes pause i sommerhalvåret. Ved recidiv af infektionerne kan der være indikation for livslang behandling. Der nævnes ikke, hvilke typer af infektioner der skal medregnes [2].

I DMSGs retningslinje for myelomatosebehandling beskrives, at immunglobulin substitution kan overvejes hos patienter med gentagne infektioner især forårsaget af kapselbærende bakterier og med verificeret hypogammaglobulinæmi [3].

### 3.2.1 Administration og dosering

Immunglobuliner kan gives intravenøst (IVIG) eller subkutan (SCIG, herunder faciliteret subkutan (fSCIG)). Subkutan administration foretrækkes ofte, da det er forbundet med færre bivirkninger, og det kan selvadministreres, men hvis tilstanden kræver hurtig respons, kan man opstarte med IVIG.

IVIG gives ambulant på sygehuset af læge eller sygeplejerske hver 3. til 6. uge. SCIG administreres via en lille infusionspumpe eller via en infusions sprøjte 1-2 gange om ugen. Ved faciliteret subkutan administration (fSCIG), hvor der præinjiceres med rekombinant hyaluronidase, er der mulighed for at administrere et større volumen. Dette har den fordel, at fSCIG kun skal gives hver 3-4 uge. SCIG (herunder fSCIG) kan efter oplæring administreres af patienten selv eller pårørende og dermed foregå i eget hjem. SCIG (inklusive fSCIG) kan anvendes til både børn og voksne.

Der anvendes gram:gram-substitution mellem de forskellige typer af immunglobulin-lægemidler, således at den samlede dosis immunglobulin vil være den samme, men der er forskelle i administrationstype og doseringshyppigheden.

Fagudvalget vurderer, at de hyppigst anvendte doseringer til både børn og voksne er (*anbefalede doseringer i parentes*):

- IVIG 0,4 g/kg/4. uge (individuel dosis, varierende fra 0,2-0,8 g/kg hver 3. til 6. uge)
- SCIG 0,1 g/kg/uge (0,1- 0,2 g/kg/uge givet som 1-2 dosis pr. uge)
- fSCIG 0,4 g/kg/4. uge (0,4-0,8 g/kg/måned givet hver 3. til 4. uge)

Behandlingen kan indledes med den dosis immunglobulin, som man planlægger at give som vedligeholdelsesbehandling.

Fagudvalget bemærker, at dosis og administrationshyppighed tilpasses pakningsstørrelser, således at der aldrig kasseres immunglobulin. SCIG gives derfor som regel 1 gang om ugen, men dette kan variere af hensyn til at få brugt åbne hætteglas (f.eks. hver 5.-10. dag).



Ifølge produktresuméerne for Hizentra, Privigen og HyQvia bør doseringen føre til et IgG-dalniveau (målt inden den næste infusion) på mindst 5 til 6 g/L [4–6]. Dalniveauerne bør måles og vurderes i forening med patientens kliniske respons. Afhængigt af det kliniske respons (f.eks. infektionshyppighed) kan der overvejes justering af dosis og/eller behandlingsintervallet for at tilstræbe højere dalniveauer, da nogle patienter har brug for at ligge højere i serumkoncentration for at opnå tilstrækkelig beskyttelse.

### 3.2.2 Monitorering af effekt

Det vurderes løbende, om behandlingen har den ønskede effekt mht. beskyttelse mod infektioner og opretholdelse af IgG-niveau. Der opstartes ofte på standarddosis, og det kan herefter være nødvendigt at justere dosis og/eller behandlingsintervaller. Patienternes ses typisk med 3-6 måneders interval, hvor behandlingseffekten og fortsat behandlingsbehov vurderes ud fra en klinisk vurdering af patienten, infektionsstatus for patienten, måling af IgG samt evt. måling af IgM-, IgA- og IgG-subklasser.

### 3.2.3 Seponeringskriterier/behandlingsvarighed

Patienternes livskvalitet bedres, når alvorlige infektioner kan forebygges, men også senere, hvis den forebyggende behandling med immunglobulin kan aftrappes og bringes til ophør, så afhængigheden af behandlinger og sygehuskontakter minimeres. Det er vigtigt løbende at vurdere, om den sekundære immundefekt er remitteret efter en behandlingspause eller som følge af anden behandling af grundsygdom, så substitutionsbehandlingen med immunglobulin kan bringes til ophør.

Serumkoncentrationerne af IgA og IgM kan være vejledende for, om der er sket remission af generel immunparese, da immunparesen afficerer alle immunglobulinklasser (og serum IgG holdes ”kunstigt” oppe af behandlingen med IgG).

Ud fra en klinisk vurdering kan et individualiseret klinisk forsøg med forlængelse af behandlingsintervaller og/eller dosisreduktion af immunglobulin under observation af patientens infektionstendens forsøges. Pausering henover sommeren kan også forsøges efter en klinisk vurdering og aftale mellem behandlende læge og patient.

## 3.3 Lægemidlerne

I det følgende beskrives de lægemidler og kombinationer, som vil indgå i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. immunglobulinbehandling af sekundær immundefekt.

Lægemidler med indholdsstoffet humant normal immunglobulin medtages i evidensgennemgangen. Af tabel 1 fremgår de nuværende markedsførte lægemidler. Lægemidlerne har samme aktive stof, men administrationsvejen varierer. HyQvia indeholder i tillæg til humant normalt immunglobulin også rekombinant humant hyaluronidase. Humant normalt immunglobulin udøver den terapeutiske virkning, mens rekombinant humant hyaluronidase er et enzym, der ved hydrolyse af hyaluronan midlertidigt forøger bindevævetts permeabilitet. Ved indgivelse af hyaluronidase inden





immunglobulin opnås således hurtigere dispersion og absorption af immunglobulin. Der kan herved indgives et større volumen og dermed større dosis immunglobulin ad gangen, hvilket betyder, at intervallet mellem doseringerne kan forlænges. Der kan være forskel i IgG-subklasseindhold mellem de forskellige produkter.

**Tabel 1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen**

Lægemidler	Administration	Styrke
<b>IVIG</b>		
Kiovig	Intravenøs injektion, individuel dosis, varierende fra 0,2-0,8 g/kg hver 3. til 6. uge	100 mg/ml
Octagam	Intravenøs injektion, individuel dosis, varierende fra 0,2-0,8 g/kg hver 3. til 6. uge	50 mg/ml 100 mg/ml
Privigen	Intravenøs injektion, individuel dosis, varierende fra 0,2-0,8 g/kg hver 3. til 6. uge	100 mg/ml
<b>SCIG</b>		
Hizentra	Subkutan injektion, individuel dosis, varierende fra 0,1-0,2 g/kg/uge, givet som 1-2 dosis pr. uge	200 mg/ml
Cutaquig	Subkutan injektion, individuel dosis, varierende fra 0,1-0,2 g/kg/uge, givet som 1-2 dosis pr. uge	165 mg/ml
HyQvia	Faciliteret subkutan, injektion individuel dosis, varierende fra 0,4-0,8 g/kg/måned, givet hver 3. til 4. uge	100 mg/ml

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

## 4. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.



## 4.1 Kliniske spørgsmål

*Er der klinisk betydende forskelle på immunglobuliner anvendt som substitutionsterapi til sekundær immundefekt?*

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

### *Population*

Patienter med sekundær immundefekt. Fagudvalget vurderer, at patienter med sekundær immundefekt på tværs af de specifikke diagnoser – med visse forbehold - kan analyseres samlet.

### *Interventioner*

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

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 1, afsnit 3.3.

### *Komparator*

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

### *Effektmål*

Se afsnit 4.2.

## 4.2 Valg af effektmål

Medicinerådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 2.

**Tabel 2. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel**

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Ved forventet median > 5 år: Samlet overlevelseshastighed efter 10 år  Ved forventet median overlevelse < 5 år: Samlet overlevelseshastighed ved 3 år	5 %-point	Klinisk faglig vurdering



Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Alvorlige infektioner (indlæggelseskrævende)	Kritisk	Alvorlige infektioner/patient/år	Forskel på 5 %-point, i andelen af patienter, der opnår 1 alvorlig infektion mindre pr. år	Klinisk faglig vurdering
Infektioner	Vigtig	Klinisk dokumenterede infektioner/patient/år	Gennemsnitligt 15 % færre infektioner per år	Klinisk faglig vurdering
		Kvalitativ vurdering af antibiotikaforbrug	Ikke relevant	
Livskvalitet	Kritisk	Ændring på EQ-5D-5L, SF-36 eller anden skala	Gennemsnitlig ændring på 5 %	Klinisk faglig vurdering
Bivirkninger	Kritisk	Andel af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser	5 %-point	Klinisk faglig vurdering
		Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	Ikke relevant	Klinisk faglig vurdering

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

#### 4.2.1 Kritiske effektmål

##### Overlevelse

Fagudvalget vurderer, at det er relevant at se på overlevelsen, da sekundær immundefekt kan medføre forkortet levetid særligt grundet risiko for alvorlige fatale infektioner. Patientgruppen med sekundær immundefekt er heterogen og består af patienter med forskellig forventet overlevelse. Fagudvalget vurderer derfor, at for patientgrupper med forventet lang median overlevelse (median > 5 år) skal overlevelseshraten opgøres efter 10 år, mens for patientgrupper med kortere forventet median overlevelse (< 5 år) skal overlevelsen opgøres efter 3 år. For begge disse vurderer fagudvalget, at en forskel på 5 %-point er klinisk relevant.



#### *Alvorlige infektioner*

Da SID er karakteriseret ved en øget infektionstendens, herunder alvorlige infektioner, er dette et kritisk effektmål. Alvorlige indlæggelseskrævende infektioner medfører nedsat livskvalitet og udgør en risiko for komplikationer, erhvervelse af andre sygehusinfektioner og død. Fagudvalget ønsker alvorlige infektioner opgjort som andelen, der opnår en reduktion på 1 indlæggelseskrævende infektioner pr. år pr. patient. Da hver alvorlig infektion indebærer en risiko for organskade og død, vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er 1 alvorlig infektion per år, og at det er klinisk relevant med en forskel på 5%-point, svarende til NNT = 20 for at undgå 1 alvorlig infektion om året.

#### *Livskvalitet*

Fagudvalget ønsker at vurdere livskvalitet ved EQ-5D-5L, som er et velvalideret spørgeskema til general vurdering af livskvalitet. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Der findes ikke en valideret mindste klinisk relevant forskel for EQ-5D-5L til patienter med SID. Hvis der ikke findes data for EQ-5D-5L, kan andre mål for livskvalitet, f.eks. SF-36, anvendes efter en konkret vurdering. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 % er klinisk relevant på tværs af de forskellige mål for livskvalitet.

#### *Bivirkninger*

Effektmålet *bivirkninger* ønskes belyst ved 1) andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events*), og 2) en kvalitativ gennemgang af alle bivirkninger (*adverse reactions*). Den kvantitative analyse ønskes opgjort på baggrund af uønskede hændelser, da disse oftest er rapporteret ensartet på tværs af kliniske studier, og fordi der ikke har været en vurdering af sammenhæng med lægemidlet indover. Der forventes ved immunglobulinbehandling ikke en stor mængde alvorlige bivirkninger, men der kan forekomme sjældne alvorlige bivirkninger som f.eks. blodpropper og anafylaktiske reaktioner. Derfor vurderer fagudvalget, at en forskel på 5 %-point i andel, der oplever en alvorlig uønsket hændelse, er klinisk relevant. Fagudvalget vægter den kvalitative gennemgang af alle bivirkninger højt, da det i denne gennemgang er muligt at adressere type, varighed, håndterbarhed og alvorlighed af de enkelte bivirkninger. Gennemgangen foretages ved brug af hændelsesdata fra de kliniske studier samt EMAs produktresuméer.

### **4.2.2 Vigtige effektmål**

#### *Infektioner*

Fagudvalget ønsker i tillæg til alvorlige infektioner også at vurdere antallet af klinisk dokumenterede infektioner og antibiotikaforbruget. Antallet og varigheden af infektioner har betydning for patienternes dagligdag og livskvalitet. Antallet af infektioner er ligeledes et udtryk for behandlingens effektivitet og anvendes i monitoreringsøjemed. Fagudvalget vurderer, at det er klinisk relevant med gennemsnitligt 15 % færre infektioner per år.

Årligt antibiotikaforbrug og -type er vigtigt, da det siger noget om sygdomsbyrden ved infektioner. Dermed kan det betragtes som et mål for alvorlighed. Det er herudover



vigtigt at kunne skære ned på antibiotikaforbruget for at undgå generel udvikling af resistente bakteriestammer og infektioner med Clostridium Difficile, som kan være dødeligt for den enkelte patient. Der er forskelle på praksis for antibiotikaforbrug mellem lande og ved forskellige alders- og patientgrupper. Fagudvalget vil derfor vurdere, om der er forskel i antibiotikaforbrug ved en kvalitativ gennemgang af data.

### 4.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som, Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

#### 4.3.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

Medicinrådet søger ikke efter specifik litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. Medicinrådet vurderer, at evidensen for patientværdier og præferencer inden for dette behandlingsområde er sparsom. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget og fra den litteratur, der anvendes til at besvare de kliniske spørgsmål.

## 5. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

### 5.1 Monitorering af effekt

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

### 5.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Medicinrådet vil komme med detaljerede anbefalinger for hvornår, der bør opstartes behandling, hvordan patienter behandlet med immunglobuliner bør følges i klinisk praksis, og hvordan dosis af immunglobuliner bør justeres. Fagudvalget vil udarbejde anbefalinger i forhold til skift, der både omhandler skift ved manglende effekt eller bivirkninger samt skift af behandling, når der



kommer en ny lægemiddelrekommandation. Medicinrådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

## 6. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i behandlingsvejledningen.

## 7. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som kan findes på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder. Det er de(t) kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICOs), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

### 7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Medicinrådet forventer ikke, at der foreligger opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrører terapiområdet. Derfor søger Medicinrådet ikke efter kliniske retningslinjer.

### 7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Medicinrådet vil søge efter oversigts- og primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.

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

Medicinrådet inkluderer stoffernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings,



MeSH), inkluderer Medicinrådet disse i søgningen, ligesom Medicinrådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Hvis Medicinrådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinrådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 8), indeholder brugbare, opdaterede effektestimater eller de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinrådet denne/disse.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data jf. Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data<sup>1</sup>. Medicinrådet kan overveje at inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

### 7.3 Udvalgelse af litteratur

Medicinrådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r).

Medicinrådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål:

- Systematisk udførte meta-analyser
- Randomiserede kontrollerede studier
- Abstracts, editorials og letters mv.

To personer vil uafhængigt af hinanden og på titel- og abstractniveau screene de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurdere, hvorvidt de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinrådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldttekstniveau.

<sup>1</sup> For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



## 8. Kvalitetsvurdering

To personer vil uafhængigt af vurdere kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR og udarbejde en vurdering af risk of bias for alle inkluderede studier ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0. Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.

Medicinerådet vil anvende GRADE til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført parvise metaanalyser, og CINeMA til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført netværksmetaanalyser.

Hvis Medicinerådet anvender effektestimater fra eksisterende meta-analyser eller kliniske retningslinjer i resultatgennemgangen, vil vurderingen af evidensens kvalitet blive baseret på den eksisterende vurdering under forudsætning af, at denne er tilstrækkelig.

## 9. Databehandling og analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinerådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinerådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinerådets behandlingsvejledninger er beskrevet mere detaljeret på Medicinerådets hjemmeside under [Metoder](#).





## 10. Referencer

1. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;
2. Dansk Lymfomgruppe. *Klinisk Retningslinje, Kræft, Kronisk Lymfatisk Leukæmi.* 2019.
3. Dansk Myelomatose Study Group. *Diagnostik og behandling af myelomatose.* 2017.
4. European Medicines Agency (EMA). *Hizentra - Produktresumé.* 2011.
5. European Medicines Agency (EMA). *Privigen - Produktresumé.* 2014.
6. European Medicines Agency (EMA). *HyQvia - Produktresumé.* 2013.



# 11. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende immunglobulinsubstitution

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jannik Helweg-Larsen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden og Dansk Selskab for Infektionsmedicin
Medlemmer	Udpeget af
Kasper Røjkær Jensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Mette Martinez Stærkind <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Trine Hyrup Mogensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Udpegning i gang	Region Midtjylland
Anne Øvrehus <i>Cheflæge</i>	Region Syddanmark
Maja Hinge <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Christian Bjørn Poulsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lene Surland Knudsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Henrik Sengeløv Professor	Region Hovedstaden
Susanne Weng Rømer <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kristian Karstoft <i>Afdelingslæge, dr. med.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mette Holm <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab



## Sammensætning af fagudvalg

Birgitte Smith  
*Overlæge*

Dansk Pædiatrisk Selskab

*Deltager ikke*

Dansk Sygepleje Selskab

Lisbeth Egeskov  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

*Udpejning i gang*

Danske Patienter

### Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

### Udpeget af

Fagudvalgsformand

Lægevidenskabelige Selskaber

Tobias Ramm Eberlein  
*Afdelingslæge*

Thyge Lynghøj Nielsen  
*Ledende overlæge*

Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Kirsten Bech  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

Susanna Deutch  
*Overlæge*

Region Nordjylland

Carsten Schade Larsen  
*Overlæge*

Region Midtjylland

Klas Raaschou-Jensen  
*Overlæge*

Region Syddanmark

Rasmus Heje Thomsen  
*Afdelingslæge*

Region Sjælland

Terese Katzenstein  
*Overlæge*

Region Hovedstaden

Lisa Bürgel Pedersen  
*Speciallæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	25. august 2022	<p>Protokollen er opdateret til version 1.1 da Rådet ønskede at få tydeliggjort, at det skal undersøges, om der er evidens for behandling med immunglobuliner.</p> <p><b>I afsnit 4.1 er der under det kliniske spørgsmål tilføjet "Herunder også gennemgang af effekten af immunglobulinbehandling over for placebo (og andre alternativer)"</b></p> <p><b>I afsnit 4.1 er der under "population" tilføjet (tilføjelse med streg under):</b> Patienter med sekundær immundefekt. Fagudvalget vurderer, at patienter med sekundær immundefekt på tværs af de specifikke diagnoser – <u>med visse forbehold</u> - kan analyseres samlet.</p>
1.0	27. januar 2021	Godkendt af Medicinrådet