

Opsummering af Medicinrådets evidens- gennemgang vedrørende immunglobulinsubstitution ved primære immundefekter

Medicinrådets behandlingsvejledning

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- *Rådet* indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- *Sekretariatet* er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- *Fagudvalgene* består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. ligeværdige ift. effekt og bivirkninger til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart, skift og stop af behandling

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Behandlingsvejledningerne angiver kliniske vurderinger af de inkluderede lægemidler, hvor lægemidlerne indplaceres i en eller flere af følgende kategorier:

Anvend

Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer er klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater som standardbehandling til patientpopulationen i det kliniske spørgsmål.

Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

Overvej

Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer *ikke* er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler/behandlingsregimer, som er angivet under "anvend". Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler/behandlingsregimer angivet under "overvej", hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede lægemidler under "anvend".



Anvend ikke rutinemæssigt

Medicinerådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer angivet er forbundet med flere ulemper og færre positive effekter end lægemidlerne under "anvend" (og "overvej"). Derfor anbefaler Medicinerådet, at lægemidlerne angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" kun anvendes i særlige tilfælde.

Anvend ikke

Medicinerådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer er forbundet med væsentlige ulemper. Derfor anbefaler Medicinerådet, at lægemidlerne angivet under "anvend ikke" ikke anvendes.

Medicinerådets behandlingsvejledning inkluderer som udgangspunkt følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang, og opsummering. Dertil kommer en eventuel omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Medicinerådets opsummering (dette dokument) baseres på den senest opdaterede evidensgennemgang. Heri indgår den kliniske vurdering af lægemidlerne samt det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinerådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinerådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinerådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 20. juni 2024

Dokumentnummer 196757

Versionsnummer 1.1

© Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 20. juni 2024



Om opsummeringen

Denne opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende immunglobulinsubstitution ved primære immundefekter (PID) belyser følgende:

- Hvilke lægemidler kan ligestilles?
- Hvilke patienter skal tilbydes immunglobulinsubstitution?
- Kriterier for skift mellem forskellige immunglobuliner, dosisjustering og seponering.

Baggrunden herfor er et ønske fra Medicinrådet om at ensarte behandlingen på tværs af regionerne for udvalgte sygdomsområder, hvor der er et væsentligt forbrug af immunglobuliner.

Opsummeringen er baseret på følgende dokumenter:

- Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende immunglobulinsubstitution ved primære immundefekter – version 1.0.
- Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende immunglobulinsubstitution ved primære immundefekter – Direkte indplacering af Gamunex og Xembify

Dokumenterne er tilgængelige via [Medicinrådets hjemmeside](#).

PID og immunglobulinsubstitution

PID er en heterogen gruppe af medfødte sygdomme, der medfører mangel på funktionel immunglobulin og deraf svækket immunforsvar og øget infektionstendens med risiko for alvorlige infektioner. Nogle PID har et mildere forløb, mens andre er dødelige uden behandling med Immunglobulin G (IgG).

Medicinrådet vurderer, at der i Danmark aktuelt er ca. 500-700 voksne patienter og ca. 60-70 børn med PID i behandling med immunglobulin, og at der kommer ca. 30-50 nye patienter om året.

Immunglobulin er tilgængelig i intravenøs (IVIG) eller subkutan form (SCIG). Begge administrationsformer anvendes til behandling af PID. Effekten af IVIG og SCIG kan ligestilles med anvendelse af gram til gram substitution ved skift mellem de to formuleringer. De to administrationsformer adskiller sig dog på flere områder, bl.a. med hensyn til den praktiske anvendelse, bivirkninger og patientpræferencer.

SCIG findes både i en almindelig og faciliteret form (fSCIG), hvor man kan give en større dosis ad gangen. fSCIG gives kun én gang om måneden, hvor almindelig SCIG typisk skal gives ca. én gang om ugen.



Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler

Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler er baseret på en samlet gennemgang af lægemidlernes effekt og sikkerhed og andre overvejelser om valg mellem lægemidlerne.

Medicinrådet anbefaler SCIG fremfor IVIG, da de fleste patienter vil foretrække SCIG som hjemmebehandling frem for månedlige sygehusbesøg til administration af IVIG. Samtidig kræver hjemmebehandling med SCIG mindre kapacitet på sygehusene end behandling med IVIG.

SCIG-præparater til PID indplaceres derfor i kategorien "anvend", mens IVIG-præparater indplaceres i kategorien "overvej", jf. Tabel 1.

Tabel 1. Medicinrådets indplacering af lægemidler til primære immundefekter

	Lægemiddel og dosis	Ligestillede doser
Anvend til 70 % af populationen	SCIG og fSCIG Hizentra 200 mg/ml Cutaquig 165 mg/ml HyQvia ¹ 100 mg/ml Xembify 200 mg/ml	1 gram til 1 gram
Overvej	IVIG Kiovig 100 mg/ml Octagam 100 mg/ml Privigen 100 mg/ml Gamunex 100 mg/ml	1 gram til 1 gram

IVIG: Intravenøs immunglobulin. SCIG: Subkutan immunglobulin. ¹fSCIG: Faciliteret subkutan immunglobulin.

Anbefalinger for SCIG

Voksne

Medicinrådet vurderer, at mindst 70 % af de voksne patienter med indikation for PID kan behandles med et af de ligestillede SCIG (almindeligt eller faciliteret). Andre hensyn som adhærence, praktiske forhold og patientpræferencer kan dog medføre, at månedlig fremfor ugentlig behandling er mest hensigtsmæssig.

Børn og unge

Hos børn < 12 år foretrækkes oftest SCIG givet ca. én gang om ugen fremfor faciliteret SCIG pga. den meget store volumen, der skal gives ad gangen.



For teenagere kan det dog i nogle tilfælde (fx udeboende, på efterskole mv.) og af hensyn til adhærence være mere hensigtsmæssigt at anvende en behandling, der gives månedligt fremfor ugentligt.

Anbefalinger for IVIG

IVIG kan overvejes fremfor SCIG i følgende situationer:

- forventning om kort behandlingsvarighed
- behov for meget høje doser immunglobulin, der er vanskelige at administrere subkutant
- hudproblemer, der gør, at lægemidlet ikke kan anvendes subkutant
- problemer eller utryghed ved selvinjektion (fx hos skrøbelige patienter).

Evidensgrundlaget

Der er meget få randomiserede studier på området. Medicinrådet har derfor inddraget systematiske reviews og internationale kliniske retningslinjer med observationelle data, som kan understøtte den kliniske konsensus på området.

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Herunder opsummerer Medicinrådet kriterierne for anvendelse af IgG-substitution baseret på resultater af evidensgennemgangen og klinisk praksis.

Kriterier for opstart

Diagnoser med indikation for immunglobulinbehandling omfatter:

- medfødte B-lymfocytdefekter (fx Brutons agammaglobulinæmi)
- almindelig variabel immundefekt (CVID)
- IgG-subklassedefekt og uklassificerbar hypogammaglobulinæmi
- andre primære immundefekter associeret med hypogammaglobulinæmi (fx SCID, hyper-IgM-syndrom og Goods syndrom).

På baggrund af gennemgang af evidens og kliniske retningslinjer har fagudvalget defineret følgende kriterier for opstart af IgG-substitution:

- Patienten er vaccineret iht. nationale anbefalinger (årlig influenza- og adækvat pneumokok-vaccination).
- Målrettet antibiotikaproylakse bør være forsøgt hos patienter med recidiverende infektioner. Hos patienter med primær hypogammaglobulinæmi og bronkiektasier kan der være indikation for profylaktisk antibiotisk behandling.

Primære immundefekter med absolut indikation for IgG-substitution

Følgende PID-diagnoser medfører som udgangspunkt altid indikation for IgG-substitution:



- X-bundet agammaglobulinæmi/autosomal recessiv agammaglobulinæmi (XLA/ARA)
- svær kombineret immundefekt (SCID), hyper-IgM
- Goods syndrom
- almindelig variabel immundefekt (CVID) (oftest).

Primære immundefekter med relativ indikation for IgG-substitution

Følgende diagnoser medfører indikation for IgG-substitution, hvis et eller flere kriterier er opfyldt:

- Svær hypogammaglobulinæmi IgG < 2 g/L og øget infektionstendens
 - Et lavt IgG-niveau $\leq 1,5$ g/L (1,5-2,5 g/L) kan ved CVID i sig selv være en indikation for umiddelbar behandlingsstart.
- Patienter med vedvarende hypogammaglobulinæmi (IgG < 4 g/L) og svære eller tilbagevendende verificerede bakterielle infektioner.
- I særlige tilfælde af opportunistiske infektioner efter individuel vurdering.
- I helt særlige tilfælde patienter med specifik antistofmangel med normale total immunoglobulinniveauer og svære infektioner.
- Patienter med IgG < 6 g/L (eller under den nedre grænse for det aldersrelaterede referenceområde), hvor klinikerne skønner, at lavt IgG har været en afgørende enkeltfaktor for udvikling af infektion, og patienten inden for de sidste 6 måneder har haft:
 - mindst to alvorlige indlæggelseskrævende bakterielle infektioner, eller
 - mindst ét tilfælde af livstruende bakteriel sepsis, eller
 - mindst to verificeret antibiotikakrævende bakterielle infektioner¹.

Denne vurdering bør inddrage følgende:

- Er antibiotikaproylakse forsøgt?
- Immunoglobulinsubstitution medfører primært forbedret immunitet mod infektioner forårsaget af kapselbærende bakterier som pneumokokker.
- Vurdering af patientens totale immunitetskompetence ud over hypogammaglobulinæmi, fx samtidig anden immunsupprimerende behandling.
- Funktionel B-celle-immunitet vurderet ud fra vaccinationsrespons for pneumokok- og difteri/tetanus-vaccination.
- Recidiverende ikke-alvorlige infektioner er ikke sufficient indikation.

I visse tilfælde kan immunoglobuliner være dysfunktionelle. I disse tilfælde er det totale IgG-niveau ikke et retvisende udtryk for den humorale immunfunktion, og immunoglobulinsubstitution kan blive nødvendigt.

¹ Hos voksne typisk vurderet over 1 år (dvs. 4 infektioner på et år).



Monitorering af behandling

Behandlingsmålet er at reducere hyppigheden af infektioner til niveau for raske jævnaldrende samt forebygge organskader, herunder hindre progredierende lungesygdom. Det er variabelt, hvilket IgG-niveau der skal til for at opnå infektionskontrol.

Ifølge produktresuméer for Hizentra, Privigen og HyQvia bør doseringen føre til et IgG-dalniveau (målt inden den næste dosis) på mindst 6 g/L (for Xembify mindst 5 til 6 g/L) eller inden for det normale referenceområde for alderen, jf. Tabel 2.

Tabel 2. Danske [referenceintervaller](#) for IgG

Alder	Serumværdier
0-14 dage:	3,2-14,1 g/L
14 dage - 1 år:	1,1-7,0 g/L
1-4 år:	3,2-11,5 g/L
4-10 år:	5,4-13,6 g/L
10-18 år:	6,6-15,3 g/L
Kvinder 18-50 år:	6,9-15,7 g/L
Kvinder > 50 år:	6,1-14,9 g/L
Mænd > 18 år:	6,1-14,9 g/L

Før stillingtagen til opstart af immunglobulinsubstitution måles IgG-niveau, og IgA og IgM samt infektionshistorik vurderes og dokumenteres.

Serum IgG målt som dalværdi ved to forskellige tidspunkter med et interval på mindst 3 uger med mindst én prøve taget, når patienten ikke har en aktiv infektion.

Vurdering af patientens infektionshistorik omfatter:

- antal dokumenterede infektioner de seneste 12 måneder
- infektionstype (organ, mikroorganisme)
- sværhedsgrad (indlæggelseskrævende, livstruende, sepsis mv.).

Samme parametre og bivirkninger vurderes og dokumenteres efter 3 og 6 måneder, hvor der tages stilling til, om behandlingen skal fortsætte, evt. med dosisjustering iht. mål for IgG-niveau, eller pauseres (se afsnit om seponering).

Effekt og bivirkninger bør vurderes ca. hver 6. måned.

Dosisjustering

Dosis justeres med henblik på at opnå en kumulativ månedlig dosis i størrelsesordenen 0,4 til 0,8 g/kg (2,0 til 4,0 ml/kg) legemsvægt med henblik på at stile mod en IgG-dalværdi over 6 g/l. IgG-dalniveauerne bør måles og vurderes i forening med patientens kliniske respons.



Hvis patienten fortsat oplever alvorlige infektioner (bakterielle eller særlige opportunistiske infektioner efter individuel vurdering), overvejes justering af dosis og/eller behandlingsintervallet. Hos voksne tilstræbes en IgG-dalværdi mellem 6 og 8 g/L. Hos børn kan der erfaringsmæssigt være behov for et højere IgG-niveau med dalværdier mellem 8 og 10 g/L. Der er ikke evidens for værdier over 10 g/L.

Dosisreduktion kan forsøges hos patienter, der ligger højt i dette interval og har været fri for bakterielle infektioner de sidste 6-12 måneder. Evaluering af dosisreduktion foretages efter 6-12 måneder. Hvis frekvensen af infektioner er steget ift. tidligere periode, gås tilbage til den oprindelige dosis.

Skift mellem præparater

Ved skift mellem forskellige IVIG og/eller SCIG anvendes gram til gram-substitution.

Manglende effekt

Ved manglende effekt, som ikke skyldes inadækvat stigning i IgG ved anvendelse af et specifikt præparat, bør der ikke skiftes til et andet præparat, da der er tale om en klasseeffekt. Det gælder også mellem IVIG og SCIG.

Bivirkninger

Bivirkninger kan være indikation for at skifte mellem IVIG og SCIG, da bivirkningsprofilerne er forskellige. Ved IVIG ses typisk bivirkninger som feber, kulderystelser og rygsmerter, mens bivirkninger ved SCIG typisk er lokale reaktioner som ødemer og andre reaktioner på injektionsstedet, og mindre hyppigt systemiske infektioner.

Praktiske forhold

Mange patienter, som er opstartet med IVIG på sygehus, kan med fordel skifte til SCIG som vedligeholdelsesbehandling. Dette er oftest både til fordel for patienten og sygehusene, som derved kan frigive kapacitet, der ellers anvendes til IVIG.

Skift fra IVIG til IVIG

Skift kan umiddelbart foretages imellem de forskellige IVIG-præparater, der administreres på sygehus.

Skift fra SCIG til andet SCIG eller faciliteret SCIG

Ved skift hos patienter i hjemmebehandling med SCIG skal der tages højde for forskelle i styrker, injektionsvolumen, infusionshastighed og håndtering af de forskellige præparater og pumper. Det gælder både ved skift mellem de almindelige SCIG og særligt ved skift mellem almindelig og faciliteret SCIG, hvor injektionsvolumen er meget større.

Skift mellem SCIG-præparaterne kræver derfor betydelige ressourcer, da patienten skal oplæres i at anvende et nyt præparat. Ved skift af rene økonomiske årsager skal der derfor tages højde for de ekstra omkostninger og besvær for patient og sygehus, som skiftet er forbundet med. Derfor vurderer fagudvalget, at der skal en betydelig besparelse til at opveje de ressourcer og ulemper, der vil være ved at skifte behandling.



Udbudsaftalerne indgås typisk for 4 år ad gangen, da der er særlige omstændigheder vedr. disse aftaler. Det betyder, at patienterne potentielt kan risikere at skulle skifte til et billigere præparat hvert 4. år.

Børn og unge

Hos mindre børn (< 12 år) er skift fra almindelig SCIG til faciliteret SCIG ikke hensigtsmæssigt, da der skal administreres en forholdsvis stor volumen.

For børn og unge (< 16 år) vil det give stor usikkerhed i behandlingsforløb for familien at skulle skifte præparat. Skift uden lægefaglig grund bør derfor som udgangspunkt undgås hos børn og unge (< 16 år). Hos de teenagere, som selv administrerer deres lægemiddel (fx udeboende, på efterskole mv.), skal man være opmærksom på adhærence ved skift fra månedlig til ugentlig behandling.

Kriterier for seponering

Patienter med PID-diagnoserne CVID, XLA/ARA, SCID, hyper-IgM og Goods syndrom skal som udgangspunkt ikke have seponeret deres behandling med IgG.

Hos børn med hypogammaglobulinæmi, hvor der ikke er en kendt genetisk variant, kan pausering overvejes efter en behandlingsperiode på minimum 1-2 år.

Hos voksne, hvor der er usikkerhed om diagnosen, og som i øvrigt er klinisk stabile, bør pausering af behandlingen med henblik på seponering overvejes, hvis patienten ikke oplever gentagne og/eller alvorlige bakterielle infektioner. Pausering af behandlingen kan især overvejes i sommerhalvåret.

Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse

Medicinrådet har allerede ved udarbejdelsen af protokollen taget stilling til, at immunglobulinerne kan ligestilles i dosisforholdet 1:1, og der kan anvendes gram til gram-substitution ved skift mellem IVIG og SCIG. Vurderingen er baseret på de tidligere RADS-vejledninger og Medicinrådets behandlingsvejledning for CIDP.

Medicinrådet har efterfølgende udarbejdet en [omkostningsanalyse](#) for de ligestillede subkutane immunglobuliner. Heri findes det kliniske sammenligningsgrundlag. Omkostningsanalysen vil senere blive opdateret med det nye subkutane lægemiddel.



Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	20. juni 2024	Opsummeringen er opdateret på baggrund af Medicinrådets direkte indplacering af lægemidlerne Gamunex (intravenøs) og Xembify (subkutan) i behandlingsvejledning for PID.
1.0	24. januar 2024	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk