

Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende immunglobulin- substitution ved primære immundefekter

Direkte indplacering af Gamunex og Xembify

Tillæg



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

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

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

Medicinrådets behandlingsvejledning og en evt. omkostningsanalyse kan danne baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde for yderligere information.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	20. juni 2024
Ikrafttrædelsesdato	20. juni 2024
Dokumentnummer	196754
Versionsnummer	1.0



Sagsoplysninger

Lægemiddel	Human normal immunglobulin (Gamunex)
Indikation	Primære immundefekter (PID) med nedsat antistofproduktion
Lægemiddelfirma	Grifols Nordic AB
ATC-kode	J06BA02

Sagsoplysninger

Lægemiddel	Human normal immunglobulin (Xembify)
Indikation	Primære immundefekter (PID) med nedsat antistofproduktion
Lægemiddelfirma	Grifols Nordic AB
ATC-kode	J06BA01

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger	11. marts 2024
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	13. maj 2024
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	17. maj 2024
Rådets godkendelse af tillæg	20. juni 2024
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	5 uger og 1 dag (26 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende immunglobulinsubstitution



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	4
1. Baggrund	5
1.1 Om Gamunex	5
1.2 Om Xembify	6
2. Metode.....	6
3. Resultater	7
3.1 Studie og populationskarakteristika	7
3.1.1 Studier af Gamunex (IVIG)	8
3.1.2 Studier om Xembify (SCIG).....	9
3.2 Resultater for effektmål.....	10
3.2.1 Alvorlige infektioner (kritisk) og infektioner (vigtigt).....	10
3.2.2 Bivirkninger (vigtigt).....	11
3.2.3 Risiko for bias.....	11
4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidlerne	12
5. Referencer	13
6. Sammensætning af fagudvalg.....	14
7. Versionslog	16
8. Bilag.....	17

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

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



Begreber og forkortelser

CVID: Almindelig (*common*) variabel immundefekt

EMA: *European Medicines Agency*

Ig: Immunglobulin

IgG: Immunglobulin G

IVIG: Intravenøst immunglobulin

PID: Primære immundefekter

SCIG: Subkutan immunglobulin

SID: Sekundære immundefekter



1. Baggrund

Formålet med dette tillæg er at vurdere, om lægemidlerne Gamunex (IVIG) og Xembify (SCIG) kan ligestilles med de andre immunglobuliner (Ig) i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende immunglobulinsubstitution til primære immundefekter. Tillægget er udarbejdet efter ansøgning fra Grifols Nordic AB om direkte indplacering af de to lægemidler i behandlingsvejledningen.

Tillægget tager udgangspunkt i Medicinrådets protokol (version 1.1.) og evidensgennemgang (version 1.0.). Dokumenter tilhørende behandlingsvejledningen er alle tilgængelige via Medicinrådets [hjemmeside](#).

1.1 Om Gamunex

Gamunex er et immunglobulin til intravenøs injektion (IVIG). Styrke og dosering svarer til andre markedsførte IVIG (se Tabel 1-1).

Gamunex har, som de øvrige IVIG, indikation som erstatningsterapi hos voksne, børn og unge (0-18 år) med primære immundefekter (PID) med nedsat antistofproduktion.

For øvrige indikationer henvises til Lægemiddelstyrelsens produktresumé og Medicinrådets tillæg vedr. direkte indplacering af Gamunex i behandlingsvejledningerne for hhv. immunglobulinsubstitution til sekundære immundefekter ([SID](#)) og immunmodulerende behandling ved kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati ([CIDP](#)).

Tabel 1-1. Overblik over de IVIG, der indgår i behandlingsvejledningen

Lægemidler	Administration	Styrke
<i>Kiovig</i>	<i>Intravenøs injektion, 0,2-0,8 g/kg/måned, givet hver 3. til 4. uge</i>	<i>100 mg/ml</i>
<i>Octagam</i>	<i>Intravenøs injektion, 0,2-0,8 g/kg/måned, givet hver 3. til 4. uge</i>	<i>100 mg/ml</i>
<i>Privigen</i>	<i>Intravenøs injektion, individuel dosis, varierende fra 0,2-0,8 g/kg/måned, givet hver 3. til 4. uge</i>	<i>100 mg/ml</i>
Gamunex	Intravenøs injektion, 0,2-0,8 g/kg hver 3. til 4. uge	100 mg/ml



1.2 Om Xembify

Xembify er et immunglobulin til subkutan injektion (SCIG), der lanceres i en styrke på 200 mg/ml. Dosering svarer til andre markedsførte SCIG (se Tabel 1-2).

Xembify har, som de øvrige SCIG, indikation som erstatningsterapi hos voksne, børn og unge (0-18 år) med primære immundefekter (PID) med nedsat antistofproduktion.

For øvrige indikationer henvises til Lægemiddelstyrelsens produktresumé og Medicinrådets tillæg vedr. direkte indplacering af Xembify i behandlingsvejledninger for hhv. immunglobulinsubstitution til sekundære immundefekter ([SID](#)) og immunmodulerende behandling ved kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati ([CIDP](#)).

Tabel 1-2. Overblik over de SCIG, der indgår i behandlingsvejledningen

Lægemidler	Administration	Styrke
<i>Hizentra</i>	<i>Subkutan injektion, 0,1-0,2 g/kg/uge, givet 1-2 gange pr. uge</i>	<i>200 mg/ml</i>
<i>Cutaquig</i>	<i>Subkutan injektion, 0,1-0,2 g/kg/uge, givet 1-2 gange pr. uge</i>	<i>165 mg/ml</i>
<i>HyQvia</i>	<i>Faciliteret subkutan injektion, 0,4-0,8 g/kg/måned, givet hver 3. til 4. uge</i>	<i>100 mg/ml</i>
Xembify	Subkutan injektion, 0,1-0,2 g/kg/uge, givet 1-2 gange pr. uge	200 mg/ml

2. Metode

Resultaterne for effektmålene er gennemgået deskriptivt, da ansøger ikke har foretaget analyser af det indsendte studiedata, herunder sammenligning med andre immunglobuliner.



3. Resultater

Ansøger har indsendt dokumentation i form af de tyske assessment reports¹ for hhv. Gamunex (Updated Public Assessment Report udgivet 7. februar 2024) og Xembify (Public Assessment Report udgivet 26. januar 2022) samt artikler om SCIG og IVIG.

Medicinerådet vurderer, at dokumentationen er fyldestgørende for at kunne foretage den direkte indplacering af hhv. Gamunex og Xembify i behandlingsvejledningen for PID.

3.1 Studie og populationskarakteristika

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet de tre kliniske studier, som indgår i vurderingen, jf. Tabel 3-1.

I vurderingen af Gamunex (IVIG) indgår et RCT med 172 patienter med PID, der sammenligner Gamunex med et andet IVIG [1].

I vurderingen af Xembify (SCIG) indgår to studier uden kontrolgrupper med hhv. 61 patienter [2] og 53 patienter med PID [3].

Tabel 3-1. Overblik over studier, som indgår i vurderingen af Gamunex og Xembify

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effektmål
Roifman et al. (2003) [1]	172 patienter i alderen 1-75 år	Gamunex 10 % (n=87)	Gamimune ² 10 % (n=85)	Primære: Akutte lungeinfektioner eller bakteriel akut eller kronisk bihulebetændelse ud fra validerede kriterier. Sekundære: Øvrige infektioner, tid til første infektion, årlig infektionsrate, lungefunktion, sikkerhed (infusion og viral).
Santamaria et al. (2022) [2] [NCT02806986]	61 patienter, heraf 19 børn ≤ 12 år, 10 unge	Xembify 20 %	Ingen	Primære: Alvorlige bakterielle infektioner.

¹ EPARs Udarbejdet af Paul-Ehrlich-Institut i Tyskland (svarende til Lægemiddelstyrelsen)

² Lægemidlet indgår ikke i Medicinerådets behandlingsvejledning for PID



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effektmål
	>12-16 år og 32 voksne			Sekundære: Infektioner, antibiotika behandling, indlæggelser pga. infektioner, fravær fra arbejde/skole/aktiviteter pga. infektioner og gennemsnitlig IgG.
Sleasman et al. [3] [NCT02604810]	53 patienter, heraf 9 børn ≤ 12 år, 6 unge >12-16 år og 38 voksne	Xembify 20 %	Ingen	Infektioner, antibiotika behandling (forebyggende og terapeutisk), fravær fra arbejde/skole/aktiviteter pga. infektioner, indlæggelser.

3.1.1 Studier af Gamunex (IVIG)

Roifman et al. (2003)

Studiet af Gamunex er et randomiseret, dobbeltblindet, multi-center studie gennemført i Canada og USA. I studiet undersøges, om effekten af Gamunex 10 % er mindst lige så god som komparator (Gamimune 10%). Der deltog 172 patienter med PID, som modtog behandling med et af de to lægemidler i 9 måneder. Dosis rangerede fra 100-600 mg IVIG/kg, som blev givet som en enkelt daglig dosis hver 3-4 uge. I alt 146 patienter (73 fra hver gruppe) indgik i per-protokol-analysen af lægemidlernes effekt.

Baggrundskarakteristika for patienterne i de to grupper var sammenlignelige mht. køn, alder, etc. Ud af de 172 patienter var 90 diagnosticeret med almindelig variabel immundefekt (CVID), som derved var den hyppigste form for PID.

Det primære effektmål var andelen af patienter med mindst ét klinisk dokumenteret tilfælde af lungeinfektion eller bihulebetændelse i løbet af de 9 måneder, behandlingen varede. Enhver diagnose med enten akut bihulebetændelse, akut forværring af kronisk bihulebetændelse eller lungebetændelse skulle valideres.



3.1.2 Studier om Xembify (SCIG)

Santamaria et al. (2022)

Det ene studie af SCIG Xembify er et multicenter-studie uden kontrolgruppe gennemført i 8 lande. Studiet bestod af to faser: I screeningfasen indgik 68 patienter med PID, som fortsatte med at tage deres eksisterende behandling (IVIG eller SCIG). De fleste patienter (66 %) var i IVIG-behandling.

I behandlingsfasen indgik de 61 patienter, der levede op til studiets inklusionskriterier, og som overgik til ugentlig subkutan behandling med Xembify i 52 uger (minimumsdosis var på 0,1 g/kg/uge). Behandlingen med Xembify blev administreret af patienten selv eller for mindre børn med hjælp fra pårørende. 55 patienter afsluttede studiet.

Mænd udgjorde 69 pct. af patienterne. Gennemsnitsalderen var 27,3 år (SD 19,97 år), og voksne over 18 år udgjorde 53 pct. af patienterne. Den mest hyppige form for PID blandt patienterne var CVID (64 %).

Det primære effektmål var antal og frekvens af alvorlige bakterielle infektioner som defineret i EMA og FDAs guidelines.

Sleasman et al. (2019)

Det andet studie af Xembify er også et multicenter-studie uden kontrolgruppe gennemført i USA og Canada. Det primære formål med studiet var at fastlægge den ugentlige dosis af Xembify som var non-inferiør til den normale administrerede dosis af IVIG blandt patienter med PID.

I screeningsfasen blev PID-patienterne inddelt i tre grupper:

1. Patienter, som havde modtaget en stabil dosis på 300-800 mg/kg af IVIG 10 % hver 3.-4. uge i mindst 3 måneder. Denne gruppe skulle fortsætte med IVIG-behandling i 4-5 uger inden opstart på Xembify 20 %. Xembify blev givet i en ugentlig dosis i størrelsesforholdet 1:1,4 af patienternes tidligere dosis IVIG.
2. Patienter, som havde modtaget en anden type IVIG-behandling end IVIG 10 % hver 3.-4. uge. Denne gruppe skulle først overgå til IVIG 10 % behandling i 3 måneder (i en sammenlignelig dosis med deres tidligere IVIG-behandling) inden opstart på Xembify 20 %, som beskrevet ovenfor.
3. Patienter, som tidligere havde modtaget subkutan behandling, skulle først overgå til IVIG 10 % behandling i 4 måneder (dosis på 300-800 mg/kg hver 3.-4. uge). Derefter kunne patienterne opstarte på Xembify 20 %, som beskrevet ovenfor.

53 patienter med PID blev inkluderet i studiet og modtog den indledende IVIG-behandling, jf. ovenstående. I alt 49 patienter opstartede herefter på den ugentlig SCIG-behandling med Xembify i ca. 24 uger, hvoraf 42 patienter afsluttede studiet.



Mænd udgjorde 51 pct. af patienterne. Gennemsnitsalderen var 36,8 år, og voksne udgjorde 72 pct. af patienterne. Den mest hyppige form for PID blandt patienterne var CVID (77 %).

I studiet blev patienternes infektionsrate og brug af antibiotika ved SCIG sammenlignet med IVIG. Klinisk validerede infektioner omfattede dokumenterede infektioner baseret på symptomer og diagnostiske tests som fx dyrkningsfund og røntgen.

3.2 Resultater for effektmål

Resultater og vurdering af effektmål for hhv. infektioner (herunder antibiotikaforbrug) og bivirkninger følger nedenfor. Der er ikke fundet resultater for de øvrige effektmål (overlevelse, livskvalitet og trivsel vedr. børn) i de inkluderede studier.

3.2.1 Alvorlige infektioner (kritisk) og infektioner (vigtigt)

Alvorlige infektioner er i protokollen defineret som indlæggelseskrævende, mens infektioner skal være klinisk dokumenterede.

IVIG (Gamunex)

I Roifman et al. [1] var det ikke angivet, om infektionerne var indlæggelseskrævende, men klinisk validerede akutte infektioner (lungeinfektioner eller bihulebetændelse) optrådte hos hhv. 12 % af patienterne i Gamunex-gruppen sammenlignet med 23 % af patienterne i Gamimune-gruppen. Forskellen var dog ikke statistisk signifikant ($p=0,06$).

Den årlige validerede infektionsrate var dog signifikant lavere ($p=0,023$) blandt patienter behandlet med Gamunex (0,18 per patient per år) sammenlignet med Gamimune (0,43 per patient per år). Dette er umiddelbart også en klinisk relevant forskel ift. mindste klinisk relevante forskel i protokollen for (gennemsnitligt relativ 15 % færre infektioner pr. år), men Medicinrådet har senere i behandlingsvejledningen for [SID](#) vurderet, at det ikke er klinisk relevant at tale om absolutte forskelle, som er mindre end én infektion per år.

Gamunex er samlet set en mindst lige så effektiv behandling ift. at forebygge akutte luftvejsinfektioner som Gamimune.

SCIG (Xembify)

I studiet af Santamaria et al. [2] var infektionsraten (defineret som alvorlige bakterielle infektioner) på 0,017 per patient per år under behandling med Xembify 20 %. Indlæggelser pga. infektioner var tilsvarende på 0,017 per patient per år. Det gennemsnitlige forbrug af antibiotika per person per år var på hhv. 44,4 dage (forebyggende) og 8,9 dage (behandlende). Studiet var *under-powered*, idet man før studiet havde beregnet *sample size* i forventning om en alvorlig indlæggelseskrævende infektionsrate på 0.25 per person per år. Kun 1 patient blev indlagt svarende til 0,017 per patient per år (defineret som alvorlig indlæggelseskrævende infektioner). De andre



infektioner, der ikke var indlæggelseskrævende, forklarer antibiotikaforbruget, denne rate var 2,397 per patient per år.

I Sleasman et al. [3] fik 16 % af patienterne mindst én verificeret infektion, mens de var i behandling med Xembify (sammenlignet med 15,1 % i perioden med IVIG-behandling). Der blev kun observeret to alvorlige bakterielle infektioner i alt. Den årlige infektionsrate var på samme niveau efter skift til Xembify sammenlignet med IVIG-behandling i perioden før (hhv. 0,493 og 0,658 per patient per år). Indlæggelsesraten pga. infektioner lå på hhv. 0,060 og 0,049 per patient per år før og efter behandling med Xembify. Det gennemsnitlige antal dage på antibiotika per person per år under behandling med Xembify var på hhv. 27,7 dage (forebyggende) og 28,9 dage (behandlende). I IVIG-perioden var tallene på hhv. 34,1 dage og 18,5 dage.

Alt i alt tyder resultaterne på, at subkutan Xembify er mindst lige så effektivt til at forebygge infektioner som IVIG.

3.2.2 Bivirkninger (vigtigt)

IVIG (Gamunex)

I Roifman et al. [1] oplevede hhv. 18,8 % (Gamunex) og 17,1 % (Gamimune) af patienterne gener ved infusion. Uønskede hændelser pga. lægemidlerne lå også på samme niveau i de to grupper på hhv. 5,5 % og 5,7 %. Disse inkluderede mavesmerter, astma, brystsmerte, diarre, svimmelhed, feber, etc.

SCIG (Xembify)

I Santamaria et al. [2] oplevede 85 % af patienterne en uønsket hændelse, som krævede behandling. I alt blev 49 % af de uønskede hændelser vurderet som relateret til lægemidlet. Uønskede hændelser ledte til behandlingsophør hos ca. 7 % af patienterne. Gener ved infusion var den hyppigste uønskede hændelse, og de fleste uønskede hændelser var milde eller moderate.

I Sleasman et al. [3] rapporterede 33 patienter (62 %) om i alt 79 uønskede hændelser i perioden med IVIG-behandling. Under behandling med Xembify rapporterede 42 patienter (84 %) om i alt 141 uønskede hændelser. Størstedelen var gener ved infusion, som i de fleste tilfælde var milde eller moderate.

Resultaterne for bivirkninger svarede til de resultater for de øvrige IVIG og SCIG, som er beskrevet i Medicinrådets evidensgennemgang af [PID](#), hvor der også primært blev observeret milde bivirkninger ved både IVIG og SCIG, og at der typisk var tale om gener ved infusion.

3.2.3 Risiko for bias

Medicinrådet har vurderet risikoen for bias ved *Cochrane risk of bias tool 2.0* for RCT-studiet [1] af Gamunex, som fremgår af Bilag 1. Studiets overordnede risiko for bias blev vurderet som "lav".



Der er ikke foretaget en risiko for bias vurdering af de to øvrige studier af Xembify [2,3]. Generelt er der dog stor risiko for bias i studier under kontrolgrupper.

4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidlerne

Medicinrådet vurderer, at Xembify kan ligestilles ift. effekt og bivirkninger med de øvrige SCIG, som indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning. Tilsvarende vurderer Medicinrådet, at Gamunex kan ligestilles med de eksisterende IVIG.

Den samlede indplacering af lægemidlerne kan ses i ”Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende immunglobulinsubstitution ved primære immundefekter – version 1.1” på Medicinrådets [hjemmeside](#).



5. Referencer

1. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, Sorensen R, Ballow M, Buckley RH, et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency: A randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol.* 2003;3(9):1325–33.
2. Santamaria M, Neth O, Douglass JA, Krivan G, Kobbe R, Bernatowska E, et al. A Multi-Center, Open-Label, Single-Arm Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety and Tolerability of IGSC 20% in Subjects with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2022;42(3):500–11.
3. Sleasman JW, Lumry WR, Hussain I, Wedner HJ, Harris JB, Courtney KL, et al. Immune globulin subcutaneous, human-klhw 20% for primary humoral immunodeficiency: An open-label, Phase III study. *Immunotherapy.* 2019;11(16):1371–86.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende immunglobulinsubstitution

Formand

Jannik Helweg-Larsen
Overlæge

Indstillet af

Region Hovedstaden som formand og udpeget som medlem af Region Hovedstaden og Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Medlemmer

Udpeget af

Udpegning i gang

Region Nordjylland

Mette Martinez Stærkind
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Trine Hyrup Mogensen
Overlæge

Region Midtjylland

Udpegning i gang

Region Midtjylland

Andriette Christiane Dessau-Arp
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Anne Øvrehus
Cheflæge

Region Syddanmark

Christian Bjørn Poulsen (næstformand)
Overlæge

Region Sjælland

Lene Surland Knudsen
Overlæge

Region Sjælland

Henrik Sengeløv
Professor, overlæge

Region Hovedstaden

Susanne Weng Rømer
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Kristian Karstoft
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Mette Holm
Overlæge, klinisk lektor

Dansk Pædiatrisk Selskab

Birgitte Smith
Overlæge

Dansk Pædiatrisk Selskab

Lisbeth Egeskov
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



Medicinrådets fagudvalg vedrørende immunglobulinsubstitution

Anja Pihl
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



7. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. juni 2024	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

Vurdering af risiko for bias – Roifman 2003

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseringen blev udført ved brug af en liste med unikke tilfældige blokkoder leveret af undersøgelsens sponsor til hver farmaceut.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Investigator, patient og personale var blindet for lægemiddel givet ved hver infusion.
Manglende data for effektmål	Lav	Der var ikke manglende data.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Investigator var blindet.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forventede effektmål blev rapporteret.
Overordnet risiko for bias	Lav	Ingen forbehold.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk