

Opsummering af Medicinrådets evidens- gennemgang vedrørende immunglobulinsubstitution ved sekundære 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 sikkerhed 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, opsummering, 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	196758
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----

© 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 sekundære immundefekter (SID) belyser følgende:

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

Medicinrådet har besluttet at udarbejde behandlingsvejledninger for anvendelse af immunglobuliner inden for sygdomsområder, hvor der er et væsentligt forbrug og potentiale for mere ensartet behandling på tværs af regioner.

Opsummeringen er baseret på følgende dokumenter:

- Medicinrådets behandlingsvejledning (evidensgennemgang) vedrørende immunglobulinsubstitution ved sekundær immundefekt – version 1.0
- Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende immunglobulinsubstitution ved sekundære immundefekter – Direkte indplacering af Gamunex og Xembify

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

SID og immunglobulinsubstitution

SID defineres som immundefekt, der skyldes udefra kommende faktorer som fx kemoterapi, transplantation og HIV-1. En vigtig gruppe af SID er patienter med lavt niveau af serum IgG (hypogammaglobulinæmi) og hyppige infektioner.

Fagudvalget vurderer, at der er ca. 1.000 voksne og 25-30 børn med sekundær immundefekt, der får behandling med immunglobuliner.

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

Tabel 1. Medicinrådets indplacering af lægemidler til sekundære 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

Medicinrådet vurderer, at alle SCIG i Tabel 1 som udgangspunkt er klinisk ligestillede gram til gram til 70 % af nystartede patienter i SCIG-behandling.

Hos små børn er det dog vanskeligt at anvende fSCIG (HyQvia) pga. det meget store volumen, der skal gives ad gangen. Derfor foretrækkes almindelig SCIG givet ca. en gang om ugen til disse patienter. Herudover kan der være hensyn til compliance eller andre hensyn til patienten, herunder patientpræferencer, der gør, at det er mere hensigtsmæssigt at anvende en behandling, der gives månedlig, fremfor ugentlig.

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).

Medicinerådet vurderer, at alle IVIG i Tabel 1, er klinisk ligestillede gram til gram til alle patienter, hvor der er indikation for at anvende IVIG fremfor SCIG.

Evidensgrundlaget

Medicinerådet har gennemgået evidensen for henholdsvis patienter med maligne hæmatologiske sygdomme (herunder CLL, MM, non-Hodgkins lymfom) og for patienter, der gennemgår allogene hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

De inkluderede randomiserede studier er typisk af ældre dato og afspejler på mange måder ikke nuværende praksis. Observationelle data er derfor også inddraget for at understøtte konklusionerne for området.

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

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

Kriterier for opstart

Inden stillingtagen til opstart af immunglobulinsubstitution bør følgende være opfyldt:

- Patienten er vaccineret iht. nationale anbefalinger for patienter med sekundær immundefekt (årlig influenza- og adækvat pneumokok-vaccination).
- Antibiotikaproylaks med målrettet antibiotika er overvejet hos patienter med kendt organspecifik fokus (fx fokus i urinveje, kendte bronkiektasier og gentagne lungeinfektioner).

Opstartskriterier for immunglobulin ved hæmatologisk sygdom

- Patienter med vedvarende hypogammaglobulinæmi (IgG < 4 g/L) og svære eller tilbagevendende verificerede bakterielle infektioner.

Herudover vurderer fagudvalget, at immunglobulin kan overvejes til:

- 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 verificerede antibiotikakrævende bakterielle infektioner.

Denne vurdering bør inddrage følgende:

- Er antibiotika profylakse forsøgt?
 - Immunglobulinsubstitution medfører primært forbedret immunitet mod infektioner forårsaget af kapselbærende bakterier som pneumokokker.
 - Vurdering af patientens totale immunitetskompetence ud over hypogammaglobulinæmi, fx samtidig intensiv immunsupprimerende behandling, og kemoterapi-associeret mucositis.
 - Mulighed for reversibilitet af hypogammaglobulinæmi og anden immunparese.
 - Funktionel B-celleimmunitet vurderet ud fra vaccinationsrespons for pneumokok- og difteri/tetanus-vaccination.
- Recidiverende ikke- alvorlige infektioner er ikke sufficient indikation.
 - Primær profylakse med immunglobulin anbefales ikke.

Hos patienter, der har en IgG-M-komponent, er det totale IgG-niveau ikke et retvisende udtryk for den humorale immunfunktion. Her kan dokumentation af en generel immunparese træde i stedet for lavt IgG. Det totale IgG-niveau som markør for reel immunparese bør vurderes kritisk, da normal eller høj IgG også kan skyldes monoklonal IgG-forhøjelse og/eller inflammation. I disse tilfælde kan niveauet af IgM, IgA, kappa/lambda-kæde-ratio og b-lymfocytantal samt andre immunologiske undersøgelser bidrage til vurdering af IgG-niveauet som markør for B-celle-funktion.

Opstartskriterier for immunglobulin efter alloge HSCT

- Patienter, der gennemgår alloge HSCT med betydelig hypogammaglobulinæmi (IgG < 4 g/L) uanset hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner.

Opstartskriterier for immunglobulin hos patienter med hypogammaglobulinæmi, der ikke har hæmatologisk sygdom eller har gennemgået HSCT

- Immunglobulinsubstitution kan overvejes i særlige situationer til patienter med sekundær immundefekt og hypogammaglobulinæmi, der ikke er relateret til hæmatologisk sygdom eller HSCT.

Vurdering af disse patienter fordrer specialiseret udredning i samarbejde indbefattende undersøgelse af vaccinationsrespons og udvidet immunologisk undersøgelse i samarbejde med klinisk immunologi.

Herudover gælder som udgangspunkt de samme kriterier for opstart af immunglobulin som for patienter med hæmatologisk sygdom, dvs.:

- Patienter med vedvarende hypogammaglobulinæmi (IgG < 4 g/L) og svære eller tilbagevendende verificerede bakterielle infektioner.



Herudover vurderer fagudvalget, at immunglobulin kan overvejes til:

- 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 infektioner.

Denne vurdering bør inddrage følgende:

- Er antibiotika profylakse forsøgt?
- Immunglobulinsubstitution medfører primært forbedret immunitet mod infektioner forårsaget af kapselbærende bakterier som pneumokokker.
- Vurdering af patientens totale immunitetskompetence ud over hypogammaglobulinæmi, fx samtidig intensiv immunsupprimerende behandling, og kemoterapi-associeret mucositis.
- Mulighed for reversibilitet af hypogammaglobulinæmi og anden immunparese.
- Funktionel B-celleimmunitet vurderet ud fra vaccinationsrespons for pneumokok- og difteri/tetanus-vaccination.
- Recidiverende ikke-alvorlige infektioner er ikke sufficient indikation.
- Primær profylakse med immunglobulin anbefales ikke.

Monitorering af effekt

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

Serum IgG målt ved to forskellige tidspunkter med et interval på mindst 3 uger med mindst én prøve taget, når patienten ikke har en aktiv infektion. Serumniveauer af IgA og IgM bør også måles, da de 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).

Vurdering af patientens infektionshistorik omfatter:

- Antal dokumenterede infektioner de seneste 12 måneder
- Infektionstype (organ, mikroorganisme)
- Sværhedsgrad (indlæggelseskrævende, livstruende, sepsis mv).

Samme parametre samt 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).



Ved fortsat behandling ud over 6 måneder vurderes effekt og bivirkninger 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 på 6 g/l. IgG-dalniveauerne bør måles og vurderes i forening med patientens kliniske respons. Hvis patienten fortsat oplever alvorlige infektioner, overvejes justering af dosis og/eller behandlingsintervallet for at tilstræbe en IgG-dalværdi mellem 6 og 8 g/L. Højere værdier anbefales ikke. Dosisreduktion kan forsøges hos patienter, der ligger højt i dette interval og har været fri for bakterielle infektioner de sidste 6-12 måneder.

Kriterier for seponering

Opfølgning på effekt og bivirkninger skal indledningsvis ske hhv. 3 og 6 måneder efter behandlingen med immunglobulin er iværksat. Ved denne opfølgning tages stilling til, om behandlingen skal fortsætte, pauseres eller seponeres.

Hvis behandlingen fortsætter ud over 6 måneder, skal opfølgning herefter ske hver 6. måned, hvor der hver gang tages stilling til, om behandlingen skal fortsætte, pauseres eller seponeres.

Pausering

Pausering af behandlingen med immunglobulin kan med fordel overvejes i sommerperioden (fx 1. maj til 1. oktober), da risikoen for luftvejsinfektioner er lavere i denne periode sammenlignet med vinterhalvåret. Ved recidiv af infektioner kan opstart af antibiotika-profylakse overvejes som alternativ fremfor at genopstarte behandlingen med immunglobulin (se afsnit 6.1).

Seponering

Seponering af behandlingen med immunglobulin bør forsøges 6-12 måneder efter, behandlingen er opstartet. Det er vigtigt, at vintermånederne, hvor luftvejsinfektioner er hyppigere, indgår i behandlingsperioden, for at effekten af behandlingen kan vurderes. Ved recidiv af infektioner kan behandlingen genoptages.

Under immunglobulinsubstitution kan IgG ikke anvendes isoleret som markør for B-celle-niveau/funktion. Immunglobulinpræparater indeholder minimale mængder af IgM og IgA, og monitorering heraf i kombination med måling af antal B-celler kan derfor anvendes som markør for B-celle-funktion/antal. Stigning i IgA og/eller IgM kan således understøtte forsøg på seponering/pausering af immunglobulin.

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

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

Mange patienter, som er opstartet med IVIG på sygehus, kan med fordel skifte til SCIG som vedligeholdelsesbehandling.

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 almindelig 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.

Udbudsaftalerne indgås typisk for 4 år ad gangen, da der er særlige omstændigheder vedr. disse aftaler.

Set i lyset af at man tilstræber kortvarig behandling, seponeringsforsøg efter 6-12 måneder, og ved fortsat behandling, fornyet stillingtagen hver 6. måned, vurderer fagudvalget, at der skal en betydelig besparelse til at opveje de ressourcer og ulemper, der vil være ved at skifte patienterne.

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
1.0	20. juni 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