

Opsummering af Medicinrådets evidens- gennemgang vedrørende immunglobuliner til behandling af kronisk inflammatorisk demyelin- serende polyneuropati

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	196767
----------------	--------

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

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

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



Om opsummeringen

Medicinrådet har udarbejdet en opsummering vedrørende immunglobuliner til behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP), som indeholder den kliniske rækkefølge af immunglobuliner til CIDP og øvrige forhold vedrørende behandlingsvejledningen.

Formålet med behandlingsvejledningen er at undersøge, om der er klinisk betydende forskelle på immunglobuliner til hhv. initialbehandling (klinisk spørgsmål 1) og vedligeholdelsesbehandling (klinisk spørgsmål 2) af CIDP.

Opsummeringen er baseret på følgende dokumenter:

- Medicinrådets behandlingsvejledning (evidensgennemgang) vedrørende immunglobuliner til behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) – version 1.2.
- Tillæg til Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende immunglobuliner til behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) – *Direkte indplacering af Gamunex og Xembify*

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

Immunglobuliner til behandling af CIDP

Behandlinger findes som intravenøs immunglobulin (IVIG) eller subkutant immunglobulin (SCIG). Begge administrationsformer anvendes til behandling af CIDP.

SCIG-lægemidlerne har ikke EMA-indikation til initialbehandling af CIDP, mens SCIG i form af Hizentra og HyQvia har indikation til vedligeholdelsesbehandling.

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



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.

Immunglobuliner til initialbehandling af CIDP

Medicinrådet vurderer, at IVIG foretrækkes over SCIG til initialbehandling af CIDP, da det giver en klinisk betydende effekt på både funktionsniveau og muskelstyrke sammenlignet med placebo. IVIG-lægemidlerne er derfor indplaceret i kategorien "anvend", mens SCIG-lægemidlerne står i kategorien "overvej", jf. Tabel 1.

Medicinrådet vurderer, at 90 % af patienterne skal starte med et IVIG-lægemiddel, og at de sidste ca. 10 % vil kunne anvende SCIG. Et valg af SCIG foretages sammen med patienten ud fra individuelle hensyn.

Tabel 1. Medicinrådets indplacering af immunglobuliner til initialbehandling af CIDP

	Lægemiddel	Dosis og behandlingsvarighed
Anvend til 90 % af populationen	IVIG (samtlige præparater; Kiovig, Octagam, Privigen, Gamunex)	2 g/kg givet som 0,4 g/kg/dag fordelt over 5 dage Effekten evalueres 2 uger efter sidste injektion.
Overvej	SCIG (samtlige præparater; Cutaquiq, Hizentra, HyQvia, Xembify)	0,4 g/kg/uge fordelt over 2-3 injektioner pr. uge i 5 uger

Immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af CIDP

Medicinrådet vurderer, at SCIG foretrækkes over IVIG til vedligeholdelsesbehandling af CIDP, fordi der er færre bivirkninger ved SCIG end ved IVIG. SCIG-lægemidlerne er derfor her angivet i kategorien "anvend", mens IVIG-præparaterne står i kategorien "overvej", Tabel 2. IVIG er dog fortsat et godt alternativ, da det både er effektivt og sikkert.

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



Table 2. Medicinrådets indplacering af immunglobuliner til vedligeholdelsesbehandling af CIDP

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

Evidensgrundlaget

Behandlingsvejledningen inkluderer et systematisk review med data fra otte randomiserede studier samt ni øvrige randomiserede studier. I studierne sammenlignes immunglobulinbehandling (SCIG eller IVIG) versus placebo eller aktive komparatorer til CIDP. Studierne dækker over både initial- og/eller vedligeholdelsesbehandling med immunglobuliner.

Andre overvejelser

Patienternes præferencer er inddraget i vurderingen af fordele og ulemper ved brugen af hhv. SCIG og IVIG som initial- og vedligeholdelsesbehandling af CIDP.

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

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Kriterier for opstart af initialbehandling

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

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



begrundet mistanke om CIDP. Ved manglende respons seponeres behandlingen med det samme.

Monitorering af effekt

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

Funktionsniveau

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

Klinisk undersøgelse af muskelstyrke, gangfunktion og finmotorik

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

Hvis muligt:

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

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

Kriterier for dosisjustering og seponering

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

Tilpasning af dosis ved initialbehandling

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

Ved manglende respons bør behandlingen seponeres. Hvis der opnås tilstrækkeligt respons, tilpasses patientens behov for yderligere behandling på følgende måde:

Behandlingen pauseres.

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

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



skulle foretages yderlige dosisoptimering, hvor dosis må forhøjes for at opnå den bedst mulige effekt.

Tilpasning af dosis ved vedligeholdelsesbehandling

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

Dosisnedtrapning og seponering i vedligeholdelsesbehandlingen

Det er væsentligt at undgå overbehandling af patienterne, både af hensyn til ressourceforbrug og patienten, som kan opnå at blive helt fri for behandling.

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

Trinvis reduktion af dosis (fx 90 %-75 %-50 %-25 %-0 % af oprindelig dosis)

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

Fagudvalget vurderer, at der bør forsøges trinvis reduktion af dosis minimum hvert andet år.

Komplet seponering

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

Udover eventuelle planlagte besøg er det vigtigt, at patienter i perioden for nedtrapning og seponering altid kan henvende sig til behandlende afdeling og få en tid til vurdering af symptomer. Risikoen forbundet med underbehandling af CIDP er blivende skader på nervesystemet og dermed risiko for blivende handicaps. Det er fagudvalgets vurdering,



at denne risiko kan minimeres, hvis patienten i perioden overvåges som beskrevet nedenfor, og at dosis opjusteres igen inden for maks. 2 mdr. efter en sygdomsforværring.

Skift mellem præparater

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

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

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

Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse

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

Initialbehandling

Alle IVIG, jf. Tabel 1, er ligestillede som førstevalg til patienter med CIDP i dosis 1:1.

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

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 5 dage, da der er tale om initialbehandling. Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af tabellen nedenfor.

Klinisk sammenligningsgrundlag for IVIG til initialbehandling af CIDP

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

Gennemsnitsvægt for en patient er 85 kg.



Der er ingen forskelle mellem IVIG lægemidlerne, hvad angår dosis, antal doseringer, utensilier, administrationsomkostninger og monitorering, og der er derfor ikke udarbejdet en omkostningsanalyse. IVIG-lægemidler prioriteres derfor ud fra lægemiddelomkostninger.

Vedligeholdelsesbehandling

Alle SCIG, jf. Tabel 2, er ligestillede som førstevalg til vedligeholdelsesbehandling af patienter med CIDP. Medicinrådet vurderer, at ca. 200 CIDP-patienter er i vedligeholdelsesbehandling med immunglobuliner om året i Danmark.

Medicinrådet har 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 behandlingsvejledningen for CIDP.
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