

Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende immunglobuliner til behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati

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	196756
Versionsnummer	1.0



Sagsoplysninger

Lægemiddel	Human normal immunglobulin (Gamunex)
Indikation	Immunmodulerende behandling hos voksne, børn og unge (0-18 år) med CIDP
Lægemiddelfirma	Grifols Nordic AB
ATC-kode	J06BA02

Sagsoplysninger

Lægemiddel	Human normal immunglobulin (Xembify)
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	27 dage (5 uger og 2 dage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende immunmodulerende behandling med immunglobuliner



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	4
1. Baggrund	5
1.1 Om Gamunex	5
1.2 Om Xembify	6
2. Metode.....	6
3. Resultater	6
3.1 Studie og populationskarakteristik	7
3.1.1 Studier af Gamunex (IVIG)	7
3.2 Resultater for effektmål.....	8
3.2.1 Funktionsniveau (kritisk).....	8
3.2.2 Livskvalitet (kritisk)	8
3.2.3 Symptomer målt ved muskelstyrke (vigtigt)	8
3.2.4 Bivirkninger (vigtigt).....	8
3.2.5 Risiko for bias	8
4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidlerne	9
5. Referencer	10
6. Sammensætning af fagudvalg	11
7. Versionslog	12

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

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



Begreber og forkortelser

- CI:** Konfidensinterval
- EPAR:** *European Public Assessment Report*
- RCT:** Randomiseret kontrolleret studie (*Randomised Controlled Trial*)
- CIDP:** Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati
- EMA:** *European Medicines Agency*
- INCAT:** *Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*
- IVIG:** Intravenøst immunoglobulin
- MRC:** *Medical Research Council*
- SCIG:** Subkutan immunoglobulin



1. Baggrund

Formålet med dette tillæg er at vurdere, om lægemidlerne Gamunex (IVIG) og Xembify (SCIG) kan ligestilles med de andre immunglobuliner i Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende immunglobuliner til behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP).

Tillægget er udarbejdet efter ansøgning fra Grifols Nordic AB om direkte indplacering af Gamunex i behandlingsvejledningen. Dertil har Medicinrådet af egen drift vurderet om Xembify også kan indplaceres i behandlingsvejledningen.

Tillægget tager udgangspunkt i Medicinrådets protokol (version 1.0.) og evidensgennemgangen i behandlingsvejledningen (version 1.2.). Dokumenter er tilgængelige via Medicinrådets [hjemmeside](#).

1.1 Om Gamunex

Gamunex er et immunglobulin til intravenøs injektion (IVIG). Styrke og dosering for initial- og vedligeholdelsesbehandling er den samme for Gamunex som for andre markedsførte IVIG, jf. Tabel 1-1.

Gamunex har, som de øvrige IVIG, indikation som immunmodulerende behandling hos voksne, børn og unge (0-18 år) med CIDP.

For øvrige indikationer henvises til Lægemiddelstyrelsens produktresumé og Medicinrådets tillæg vedr. direkte indplacering af Gamunex i behandlingsvejledningerne for hhv. immunglobulinsubstitution til primære immundefekter ([PID](#)) og sekundære immundefekter ([SID](#)).

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

Lægemidler	Administration og dosis	Styrke
<i>Kiovig</i>	Initialbehandling: Intravenøs injektion, 2 g/kg, givet over 2-5 dage hver 3. uge	100 mg/ml
<i>Octagam</i>		
<i>Privigen</i>	Vedligeholdelsesbehandling: 1 g/kg, givet over 1-2 dage hver 3. uge	
Gamunex		



1.2 Om Xembify

Xembify er et immunglobulin til subkutan injektion (SCIG), der lanceres i en styrke på 200 mg/ml. Styrke og dosering for vedligeholdelsesbehandling for Xembify og andre markedsførte SCIG er vist i Tabel 1-2.

Ingen SCIG (inkl. Xembify) har en specifik EMA-indikation til initialbehandling af CIDP, og Medicinrådets behandlingsvejledning anbefaler derfor, at 90 % af patienterne opstarter med IVIG, mens SCIG kan overvejes til de sidste 10 %. Xembify har ikke specifikt indikation til vedligeholdelsesbehandling, men da behandlingsvejledningen også omfatter andre SCIG uden denne indikation, er Xembify indplaceret i behandlingsvejledningen.

For øvrige indikationer henvises til Lægemiddelstyrelsens produktresumé og Medicinrådets tillæg vedr. direkte indplacering af Xembify i behandlingsvejledningerne for hhv. immunglobulinsubstitution til primære immundefekter ([PID](#)) og sekundære immundefekter ([SID](#)).

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

Lægemidler	Administration og dosis	Styrke
<i>Hizentra</i>	Vedligeholdelsesbehandling: 1 g/kg, givet over 1-2 dage hver 3. uge.	200 mg/ml
<i>Cutaquig</i>	Der anvendes gram til substitution ved skift fra IVIG til SCIG	165 mg/ml
<i>HyQvia</i>		100 mg/ml
Xembify		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.

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



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

3.1 Studie og populationskarakteristik

Vurderingen af Gamunex baseres på et klinisk studie (ICE-studiet), som allerede indgår i Medicinerådets tidligere behandlingsvejledning, jf. Tabel 3-1:

Tabel 3-1. Overblik over som indgår i vurderingen af Gamunex

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effekt mål
ICE-studiet [NCT00220740]	CIDP	Gamunex 10 % (n=59)	Placebo (n=58)	Funktionsniveau (INCAT ¹), livskvalitet (SF- 36 ²), muskelstyrke (MRC ³) og bivirkninger
Hughes et al. (2008) [1]				
Merkies et al. (2009) [2]				

¹Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale, ² Short Form-36 (SF-36) er et generisk måleredskab til måling af livskvalitet, som går fra 0-100, ³ Medical Research Council, MRC

3.1.1 Studier af Gamunex (IVIG)

ICE-studiet

Studiet er et randomiseret dobbelt-blindet multi-center studie gennemført på 33 centre i Europa, Nord- og Sydamerika og Israel. Efter en screeningsperiode på op til 10 dage blev egnede patienter med CIDP randomiseret til Gamunex eller placebo. Patienter modtog en initialdosis på 2 g/kg over 2-4 dage efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 1 g/kg over 1-2 dage hver tredje uge i op til 24 uger.

Patienterne kunne skifte behandling undervejs (fra Gamunex til placebo eller omvendt) ved manglende respons på funktionsniveau (vurderet ud fra INCAT-score) efter mindst 16 dage og op til 24 uger. Patienter med respons på funktionsniveau (enten med eller uden cross-over) i de 24 uger var egnede til et forlængelsesstudie, hvor patienterne blev re-randomiseret til enten Gamunex eller placebo i 24 uger.

117 patienter indgik i initialstudiet, mens 74 patienter deltog i forlængelsesstudiet.

I initialstudiet var der en lavere andel af mænd i Gamunex-gruppen sammenlignet med placebo (53 % versus 79 %). Gennemsnitsalderen var sammenlignelig i de to grupper på hhv. 50 år (SD 17 år) og 53 år (SD 16 år). Funktionsniveau og muskelstyrke var ens ved baseline i de to grupper.

Det primære effekt mål var andelen med respons på funktionsniveau (vurderet som en forbedring på mindst 1 point på en justeret INCAT-score) efter 24 uger.



3.2 Resultater for effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske (funktionsniveau, livskvalitet og bivirkninger) og vigtige effektmål (muskelstyrke) følger nedenfor. Der er ikke fundet resultater for de øvrige effektmål (gangfunktion og finmotorik) i det inkluderede studie.

3.2.1 Funktionsniveau (kritisk)

I initialstudiet (inden cross-over) oplevede 54 % af patienterne i Gamunex sammenlignet med 21 % placebo en forbedring på INCAT-scoren efter 24 uger svarende til en signifikant absolut forskel på 33,5 % (95 % CI: 15,4-5,7, $p=0,0002$). Resultaterne var sammenlignelige i cross-over perioden [1]. Dette er at betragte som en klinisk betydende forskel ift. placebo, jf. behandlingsvejledningen for [CIDP](#).

3.2.2 Livskvalitet (kritisk)

Der blev observeret forbedringer i både fysiske og mentale komponentscorer af SF-36 med Gamunex vs. placebo ved uge 24 (Merkies 2009). Forbedringen var statistisk signifikant for den fysiske komponentscore (forskul 4,4 point [0,7; 8,0]), men ikke i den mentale komponentscore. Forbedringer i alle SF-36-domæner favoriserede Gamunex over placebo [2].

3.2.3 Symptomer målt ved muskelstyrke (vigtigt)

Der blev også målt signifikante forbedringer i patienternes gribestyrke målt ved dynamometer og MRC for både den dominerende hånd (forskul på 10,9 kPa, 95 % CI: 4,6-17,2, $p=0,0008$) og ikke-dominerende hånd (forskul på 8,6 kPa, 95 % CI: 2,6-14,6, $p=0,005$) [1].

3.2.4 Bivirkninger (vigtigt)

Fem patienter forlod studiet pga. uønskede hændelser. Uønskede hændelser relateret til lægemidlet (vurderet af investigator) blev rapporteret hos 55 % af patienterne i Gamunex-gruppen sammenlignet med 17 % i placebo-gruppen. De fleste uønskede hændelser relateret til behandling med Gamunex var milde (typisk hovedpine, perifer neuropati og hypertension) [1].

Incidensen af alvorlige uønskede hændelser (herunder hændelser som medfører indlæggelse) per infusion var på 0,8 % (9 ud af 1.096 infusioner) i Gamunex-gruppen sammenlignet med 1,9 % (11 ud af 575 infusioner).

3.2.5 Risiko for bias

I forbindelse med behandlingsvejledningen for [CIDP](#) (se bilag 10) foretog Medicinrådet en vurdering af risikoen for bias ved de inkluderede studier (vha. *Cochrane risk of bias tool 1.0*).

For ICE-studiet blev den overordnede risiko for bias vurderet som "lav".



4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidlerne

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

Selvom der ikke er selvstændige studier af Xembify på indikationen CIDP, vurderer Medicinrådet på baggrund af farmakokinetik og studier på patienter med andre indikationer, at der er tale om en klasseeffekt, og Xembify kan derfor ligestilles med de eksisterende SCIG.

Den samlede indplacering af lægemidlerne kan ses i ”Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende immunglobuliner til behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) – version 1.1” på Medicinrådets [hjemmeside](#).



5. Referencer

1. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. 2008; Tilgængelig fra: <http://neurology.thelancet.com>
2. Merkies ISJ, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Donofrio P, Hanna K, et al. Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10% The ICE Study. 2009.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende immunmodulerende behandling med immunglobuliner

Formand

Thomas Harbo
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber

Medlemmer

Deltager ikke

Marit Otto
Overlæge

Udpegning i gang

Jesper Kaufmann Lindquist
Overlæge

Tina Dysgaard (næstformand)
Overlæge

Susanne Weng Rømer
Farmaceut

Kristian Karstoft
Overlæge

Svend Erik Dyrskov Hansen
Patient/patientrepræsentant

Udpeget af

Region Nordjylland

Region Midtjylland

Region Syddanmark

Region Sjælland

Region Hovedstaden

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Danske Patienter



7. 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