

## Behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation: Immunmodulerende behandling med immunglobuliner

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 22. januar 2020.

Medicinrådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.

Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger.

<b>Gældende fra</b>	<b>1. april 2020</b>	Version: 1.4 Dok.nr: 74703 Offentliggjort: 16. marts 2020
---------------------	----------------------	---

### Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Juni 2014	Godkendt af RADS
1.1	August 2015	Ny lægemiddelrekommandation
1.2	November 2017	Nyt udbud. 1. valg er uændret Privigen. 2.valg er uændret Gammanorm. Herefter følger HyQvia, som nu er billigere end Hizentra, Subcuvia udgår (ingen kontrakt).
1.3	Januar 2020	Nyt udbud. 1. valg er uændret Privigen. Nyt 2. valg for CIDP er Hizentra. Cutaquig og HyQvia har ikke indikation til CIDP og kan derfor ikke anbefales af medicinerådet. Hizentra, Cutaquig og HyQvia har ikke indikation til MMN og kan derfor ikke anbefales af medicinerådet. Lægemidlet Gammanorm (SC) udgår fra 1/4-2020 og erstattes af lægemidlet Cutaquig (SC). Lægemidlet Subcuvia (SC) er udgået.
1.4	Marts 2020	Rettelse af fejl i version 1.3. Vedligeholdelsesbehandling for MMN var fejlagtigt blevet slettet. Vedligeholdelsesbehandling for MMN er nu genindført.

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for immunmodulerende behandling med immunglobuliner under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

Behandlingsvejledningen er udarbejdet på basis af baggrundsnotaterne for terapiområdet. Baggrundsnotaterne med referencer samt denne behandlingsvejledning kan downloades fra RADS' hjemmeside, [www.rads.dk](http://www.rads.dk)

### **Formål**

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, der anses for ligestillede.

### **Lægemidler**

ATC kode	Lægemidler	Adm.vej	Styrke
J06BA01	Hizentra	SC	200 mg/ml
J06BA01	Gammanorm (udgår 1/4-2020)	SC	165 mg/ml
J06BA01	Cutaquig	SC	165 mg/ml
J06BA02	Kiovig	IV	100 mg/ml
J06BA02	Octagam	IV	50 mg/ml 100 mg/ml
J06BA02	Privigen	IV	100 mg/ml
J06BA/B06AA03	HyQvia	SC	100 mg/ml

### **Kriterier for igangsætning af behandling**

Generelt bør dosis og administrationshyppighed tilpasses pakningsstørrelser således, at der aldrig kasseres immunglobulin.

IVIG: Immunglobulin indgivet intravenøst

SCIG: Immunglobulin indgivet subkutant

### **Immunmodulerende behandling af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) og Multifokal motorisk neuropati (MMN) med immunglobuliner.**

For CIDP og MMN er kriterierne for behandling, at der via klinisk og elektrofysiologisk undersøgelse findes klare tegn på nervepåvirkning. Nervepåvirkningerne skal opfylde de kriterier, som er opstillet af European Federation of Neurology Societies/Peripheral Nerve

RADS Fagudvalg vedr. immunmodulerende behandling med immunglobuliner:

Behandlingsvejledning med lægemiddelrekommendation

Society for begge sygdomme, og som er klinisk betydende i forhold til, at patienten er handicappet i hverdagen.

Kriteriet for initiering af IVIG behandling er for CIDP motorisk affektion. Således er der ikke indikation for behandling ved sensorisk CIDP. Ved MMN er der, efter diagnosen er stillet, indikation for behandling med IVIG.

Dosis for IVIG behandling ved CIDP og MMN er som udgangspunkt 2 g/kg legemsvægt. Intervallet mellem hver behandling er individuelt og bestemmes ud fra, hvornår effekten aftager. Fra studier er anbefalet 2 g/kg legemsvægt fordelt over 2 - 5 dage som initialdosis og efter 6 uger 1 g/kg legemsvægt fordelt over 1 - 2 dage hver 3. uge, alternativt 2 g/kg legemsvægt fordelt over 1 - 2 dage hver 6. uge.

Dosis ved SCIG behandling er 0,2-0,4 g pr. kg legemsvægt pr. uge. Dette er afhængigt af, hvad patienten tidligere har fået intravenøst.

Præparat	Dosering	Varighed
IVIG	2 g/kg legemsvægt fordelt over 2 - 5 dage	Initialdosis
IVIG	1 g/kg legemsvægt hver 3. uge fordelt over 1 - 2 dage <i>alternativt</i> 1 g/kg legemsvægt hver 6. uge fordelt over 1 - 2 dage	Vedligeholdelsesbehandling
<i>Eller</i>		
SCIG	0,2 - 0,4 g/kg legemsvægt hver uge	Vedligeholdelsesbehandling

Immunmodulerende behandling af **Guillain-Barré syndrom (GBS)** med immunglobuliner.

Generelt er de anbefalede behandlingskriterier ved GBS, at IVIG opstartes, når patientens sygdom gør, at gangfunktion uden hjælpemidler ikke længere er mulig. Dette kriterium er sat i de studier, som har dokumenteret effekten af IVIG, hvorfor det også er blevet standard i klinikken.

Præparat	Dosering	Varighed
IVIG	2 g/kg legemsvægt fordelt over 5 dage*	Engangsbehandling  Kan gentages, såfremt der opstår tilbagefald

\* Eller plasmaferese

Immunmodulerende behandling af **Immun trombocytopeni (ITP)** med immunglobuliner.

*Vedrørende børn:*

RADS anbefaler, at Dansk Pædiatrisk Selskabs guidelines følges.

- Milde blødningsmanifestationer → Ingen behandling, "watch and wait".
- Udtalt klinisk blødning → Monoterapi, f.eks. IVIG.
- Vedvarende eller livstruende blødning → Maksimal kombinationsterapi højdosis steroid og IVIG.

IVIG dosis er 0,8-1 g/kg legemsvægt én gang med eventuel gentagelse den efterfølgende dag ved fortsat blødning. Sammen med IVIG gives Solu-Medrol 1 mg/kg legemsvægt 2 gange dagligt.

Ved svær livstruende blødning kan der gives Solu-Medrol i højere doser op til 30 mg/kg legemsvægt og trombocyttransfusion.

Anti-D til ikke splenektomerede RhD positive børn er anden behandlingsmulighed.

*Vedrørende voksne:*

Behandling med IVIG er forbeholdt patienter med ITP med væsentlige blødningssymptomer. Der gives IVIG 1 g/kg legemsvægt én gang. Behandlingen kan gentages den efterfølgende dag ved manglende effekt. Hvis trombocytantal er over 20 mia./L, og der ikke er væsentlige blødningssymptomer, kan behandling undlades.

*Vedrørende gravide:*

Behandling af ITP hos gravide kan ske med både prednisolon og IVIG. Der er ingen fastsat anbefalet grænse for trombocytantal, der indikerer behandling. Den gravide følges med tæt kontrol af trombocytantal i samarbejde mellem hæmatologer og obstetrikere. I forbindelse med fødslen er det den obstetriske indikation, der afgør valg af fødselsmåde.

Præparat	Alder	Dosering	Varighed
IVIG	Børn	0,8 – 1 g/kg legemsvægt som engangsdosis	Engangsbehandling* Kan gentages på den efterfølgende dag ved fortsat blødning
IVIG	Voksne	1 g/kg legemsvægt som engangsdosis	Engangsbehandling* Kan gentages på den efterfølgende dag ved fortsat blødning

\* Sammen med Solu-Medrol 1 mg/kg legemsvægt 2 gange dagligt

Immunmodulerende behandling af **Kawasaki sygdom** med immunglobuliner.

For Kawasaki sygdom findes ingen diagnostisk test, hvorfor diagnosen baseres på internationalt anerkendte kliniske kriterier. Dette varetages af pædiatriske specialafdelinger.

Præparat	Dosering	Varighed
IVIG	2 g/kg legemsvægt som engangsdosis	Engangsbehandling

**RADS estimerede årlige potentielle patientantal:**

	CIDP+MMN	GBS	ITP	Kawasaki
Antal patienter i alt	500+200	75-125	200	<50
Antal patienter i immunglobulinbehandling	600	60-100	150	<50
Nye patienter	20+7	75-125	200	<50
Nye patienter i immunglobulin- Behandling	20+7	60-100	150	<50
Patienter i alt som denne vejledning vedrører	700	75-125	200	<50

**Lægemiddelrekommandation**

	CIDP#	MMN <sup>×</sup>	GBS	ITP	Kawasaki
<b>Initialbehandling</b>					
1. valg	Privigen IV	Privigen IV	Privigen IV	Privigen IV	Privigen IV
<b>Vedligeholdelsesbehandling*</b>					
1. valg	Privigen IV	Privigen IV			
2. valg	Hizentra SC				

\* IV eller SC prioriteret efter billigste pris.

# Cutaquig SC og HyQvia SC indgår i baggrundsnotatet fra RADS, men har ikke indikationen CIDP og kan derfor ikke anbefales af Medicinrådet.

<sup>×</sup> Hizentra SC, Cutaquig SC og HyQvia SC indgår i baggrundsnotatet fra RADS men har ikke indikationen MMN og kan derfor ikke anbefales af Medicinrådet.

### Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

RADS konklusioner vedr. lægemidlerne er implementeret i lægemiddelrekommandationen efter følgende principper:

- Beslutning om det endelige lægemiddelvalg tages ud fra den aktuelle lægemiddelpris, idet alle lægemidler sidestilles og kan substitueres 1 g : 1 g. Undtagelse til dette udgangspunkt kan ske, når et af følgende forhold gør sig gældende:
  - Volumen ikke er tilgængelig i den krævede størrelse
  - Infusionshastigheden ønskes maksimeret
  - Holdbarhed udenfor køleskab er påkrævet i længere periode.

Konkrete lægemidler og produkter er placeret i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under:

- Det billigste immunglobulin skal anvendes, medmindre administrationsformen er uhensigtsmæssig.

### **Monitorering af effekten**

#### CIDP+MMN:

Effekten monitoreres ved klinisk undersøgelse af neurolog før og efter en IVIG behandling. Der forventes en markant bedring i muskelstyrke over de involverede ekstremiteter. Desuden vil en forbedring i disability score over tid kunne bruges til monitorering. Enkelte steder foretages desuden dynamometrisk kraftmåling til monitorering af muskelstyrke. Desuden kan gribestyrke og gangtest være indiceret.

Et studie, hvor muskelstyrke hos CIDP efter IVIG-behandling vurderes, har vist, at muskelstyrke målt ved isokinetisk dynamometri er maksimal efter 10-14 dage og ikke stiger yderligere. Derfor kan dette være et mål for effekten af IVIG.

#### GBS:

Effekten monitoreres ved daglig vurdering af muskelstyrke og respiration. Sidstnævnte er essentiel, da sygdommen ofte rammer respirationsmuskulaturen, hvilket kan nødvendiggøre støtte af ventilation i form af respirator eller non-invasiv ventilationsstøtte. Symptomerne kan forventes at nå maksimum 4 uger efter symptomdebut for herefter at bedres.

#### ITP:

Effekten monitoreres ved klinisk undersøgelse og ved måling af thrombocytallet.

#### Kawasaki sygdom:

Effekten monitoreres ved klinisk undersøgelse udført af pædiatrisk kardiolog før og efter en IVIG behandling, hvor der forventes en bevaret normal tilstand af koronararterier.

## **Kriterier for skift af behandling**

### CIDP+MMN:

Kriterier for at skifte behandling dels mellem IVIG og SCIG, dels mellem de enkelte præparater vurderes af den enkelte læge på følgende kriterier:

Skift fra IVIG til SCIG:

Påvist effekt af IVIG på muskelstyrke.

Stabil muskelstyrke på vedligeholdelsesbehandling med IVIG.

Stabil dosis og interval af IVIG behandling.

Compliance til at kunne varetage hjemmebehandling med SCIG.

Skift af præparat:

Oplever patienten uacceptable bivirkninger eller manglende respons, kan præparatskift forsøges. Det formodes desuden, at ca. 5-10 % af CIDP og MMN patienter, der responderer på IVIG, ikke responderer på SCIG, hvorfor IVIG kan være eneste behandlingsmulighed.

### GBS:

Kriterier for at skifte behandling mellem IVIG præparaterne vurderes af den enkelte læge og baseres på respons og bivirkninger. Som hovedregel vælges det præparat, som er førstevalg i henhold til behandlingsvejledningen. Oplever patienten ikke respons på behandlingen eller uacceptable bivirkninger, kan præparatskift forsøges.

### ITP:

Kriterier for at skifte behandling mellem IVIG præparaterne vurderes af den enkelte læge og baseres på respons og bivirkninger. Som hovedregel vælges det præparat, som er førstevalg i henhold til behandlingsvejledningen. Oplever patienten ikke respons på behandlingen eller uacceptable bivirkninger, kan præparatskift forsøges.

### Kawasaki sygdom:

Dette er ikke relevant for Kawasaki sygdom, undtaget er dog ved gentagen behandling, grundet manglende klinisk respons, og hvor patienten oplever uacceptable bivirkninger. Her kan præparatskift forsøges.

## **Kriterier for seponering af behandling**

### CIDP+MMN:

Behandlingsvarigheden er afhængig af ændringer i patientens disability. Det anbefales, at man under IVIG behandling ved CIDP årligt forsøger at forlænge intervallet mellem infusionerne, for at vurdere om patienten fortsat har adækvat respons, da 30 % af patienterne vil remittere og ikke længere have behov for behandling. Ved SCIG ved CIDP vil en reduktion af den ugentlige dosis ligeledes kunne være en indikator for, om der fortsat er respons på behandlingen.

Ved MMN ses der sjældent remission, hvorfor der ikke skal udvises den samme årvågenhed med hensyn til forsøgsvis seponering eller dosisreduktion. Dog kan man, hvis patienten er i stabil fase, forsøge at forlænge intervallerne mellem IVIG infusioner eller reducere ugentlig SCIG dosis.

GBS:

Der er kun evidens for IVIG behandling ved GBS ved en behandlingssession på 2 g/kg legemsvægt givet over 5 dage. Klinisk praksis er, at der ofte forsøges en ny behandling efter uger, både hos patienter, der har responderet på IVIG, men eventuelt også på dem, der ikke har. Der findes ikke evidens for, at en gentagelse af behandling hos patienter, der ikke havde effekt i første forsøg, skulle være gavnligt. Gentagelse af IVIG hos responder(s) anbefales af American Academy of Neurology.

Sygdomsforløbet er ofte langvarigt med rehabiliteringsforløb, men behandlingsvarighed med IVIG og/eller plasmaferese er kortvarig (5-7 dage). Der er ikke evidens for, at neurologisk status ved slutningen af rehabiliteringsforløbet påvirkes af IVIG eller plasmaferese.

ITP:

Dosis for IVIG ved ITP er som udgangspunkt 2 g/kg legemsvægt. Ofte vil patienten kun modtage behandling én gang, men ved manglende klinisk respons kan behandlingen gentages. Behandlingsvarigheden er 1 til 2 behandlinger inden for 48 timer.

Kawasaki sygdom:

Dosis for IVIG ved Kawasaki sygdom er som udgangspunkt 2 g/kg legemsvægt. Ofte vil patienten kun modtage behandling en gang, men ved manglende klinisk respons kan behandlingen gentages.



## Fagudvalgets sammensætning

<p><b>Fagudvalgets sammensætning</b></p>	<p><b>Formand Flemming Winther Bach</b>, Klinisk professor, overlæge, dr.med., udpeget af Dansk Neurologisk Selskab</p> <p><b>Næstformand Torben Plesner</b>, Professor, overlæge, dr.med., udpeget af Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p><b>Carsten Heilmann</b>, Overlæge, dr.med., udpeget af Region Hovedstaden / Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p><b>Klas Raaschou-Jensen</b>, Overlæge, udpeget af Region Sjælland</p> <p><b>Niels Fisker</b>, Specialeansvarlig overlæge, ph.d., udpeget af Region Syddanmark</p> <p><b>Carsten Schade Larsen</b>, Overlæge, lektor, dr.med., udpeget af Region Midtjylland</p> <p><b>Henrik Ib Nielsen</b>, Ledende overlæge, professor, dr.med., udpeget af Region Nordjylland</p> <p><b>Terese Katzenstein</b>, Overlæge, dr.med., ph.d., udpeget af Dansk Selskab for Infektionsmedicin</p> <p><b>Eva Aggerholm Sædder</b>, Overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)</p> <p><b>Susanne Weng Rømer</b>, cand. Pharm., udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelsen (DSS)</p> <p><b>Lars Høj Markvardsen</b>, Læge, ph.d.-studerende, inviteret af formanden</p>
--	---