

Opsummering  
af Medicinrådets  
evidensgennemgang  
vedrørende  
immunglobulinsubstitution  
ved primære immundefekter

*Medicinrådets behandlingsvejledning*

# Beh



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. 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. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter følgende dokumenter: Opsummering, evidensgennemgang, lægemiddelrekommandation og eventuelt en omkostningsanalyse.

I *Medicinrådets opsummering* (dette dokument) præsenteres hovedresultatet af den senest opdaterede evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* er datagrundlaget og analyserne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til,



om der er klinisk betydelige forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

#### Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 24. januar 2024

**Dokumentnummer** 184274

**Versionsnummer** 1.0

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 25. januar 2024



# 1. Baggrund

Denne opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende immunglobulinsubstitution ved primære immundefekter (PID) belyser følgende:

- Hvilke patienter skal tilbydes immunglobulinsubstitution?
- Hvilke subkutane og intravenøst administrerede immunglobuliner kan ligestilles?
- Kriterier for skift mellem forskellige immunglobuliner, dosisjustering og seponering.

Baggrunden herfor er et ønske fra Medicinrådet om at ensarte behandlingen på tværs af regionerne for udvalgte sygdomsområder, hvor der er et væsentligt forbrug af immunglobuliner.

Evidensgennemgangen for PID er tilgængelig via Medicinrådets hjemmeside.

## 1.1 PID og immunglobulinsubstitution

PID er en heterogen gruppe af medfødte sygdomme, der medfører mangel på funktionel immunglobulin og deraf svækket immunforsvar og øget infektionstendens med risiko for alvorlige infektioner. Nogle PID har et mildere forløb, mens andre er dødelige uden behandling med IgG.

Medicinrådet vurderer, at der i Danmark aktuelt er ca. 500-700 voksne patienter og ca. 60-70 børn med PID i behandling med immunglobulin, og at der kommer ca. 30-50 nye patienter om året.

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.

# 2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

I protokollen for udarbejdelse af evidensgennemgangen er det kliniske spørgsmål defineret som:

*Er der klinisk betydelige forskelle på immunglobuliner anvendt som substitution til primær immundefekt?*



– herunder også gennemgang af effekten af immunglobulinbehandling over for placebo (og andre alternativer).

#### Hvilke subkutane og intravenøst administrerede immunglobuliner kan ligestilles?

Medicinerådet 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.

I Medicinerådets kliniske rækkefølge af lægemidler til PID kategoriseres SCIG-præparater derfor i kategorien "anvend", mens IVIG-præparater kategoriseres i kategorien "overvej", jf. Tabel 2-1.

**Tabel 2-1. Medicinerådets kliniske rækkefølge af lægemidler til primære immundefekter**

	Lægemiddel	Ligestillede doser
Anvend til 70 % af populationen*	<b>SCIG og fSCIG</b> Hizentra 200 mg/ml Cutaquig 165 mg/ml HyQvia <sup>1</sup> 100 mg/ml	1 gram til 1 gram
Overvej	<b>IVIG</b> Kiovig 100 mg/ml Octagam 100 mg/ml Privigen 100 mg/ml	1 gram til 1 gram

IVIG: Intravenøs immunglobulin. SCIG: Subkutan immunglobulin. <sup>1</sup>fSCIG: Faciliteret subkutan immunglobulin.

\*Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekkommendationen.



## Anbefalinger for SCIG

### Voksne

Medicinrådet vurderer, at mindst 70 % af de voksne patienter med indikation for SCIG kan behandles med det billigste SCIG (almindeligt eller faciliteret), der bliver 1. valg i en lægemiddelrekommandation. Andre hensyn som adhærence, praktiske forhold og patientpræferencer kan dog medføre, at månedlig fremfor ugentlig behandling er mest hensigtsmæssig.

### Børn og unge

Hos børn < 12 år foretrækkes oftest SCIG givet ca. én gang om ugen fremfor faciliteret SCIG pga. den meget store volumen, der skal gives ad gangen.

For teenagere kan det dog i nogle tilfælde (fx udeboende, på efterskole mv.) og af hensyn til adhærence være mere hensigtsmæssigt at anvende en behandling, der gives månedligt fremfor ugentligt.

## 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).

# 3. Resultat af evidensgennemgang

Herunder opsummerer Medicinrådet kort resultaterne af evidensgennemgangen, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidler til behandling af PID.

### Om evidensgennemgangen

Der er meget få randomiserede studier på området. Fagudvalget har derfor inddraget systematiske reviews og internationale kliniske retningslinjer med observationelle data, som kan understøtte den kliniske konsensus på området.



### **Vægtning af effekt og sikkerhed mellem IVIG og SCIG**

To randomiserede studier fandt ikke signifikant forskel i infektioner og bivirkninger mellem IVIG og SCIG. Resultatet understøttes af retrospektive kohortestudier. Der er således ikke evidens for, at IVIG er mere effektivt end SCIG eller omvendt. Systemiske bivirkninger synes at være på samme niveau. Nogle patienter oplever reaktioner på indstiksstedet efter SCIG.

### **Andre overvejelser**

Medicinerådet vurderer, at de fleste patienter vil foretrække SCIG som hjemmebehandling frem for månedlige sygehusbesøg til administration af IVIG. Dette understøttes af de fundne systematiske reviews og internationale kliniske retningslinjer på området.

### **Effekten af immunglobulinsubstitution vs. placebo eller ingen behandling**

Effekten af IgG-substitution bygger alene på observationelle studier, der viser en lavere rate af infektioner, indlæggelser og antibiotikakure efter IgG-substitution sammenlignet med perioden før IgG-substitution. Disse resultater er forbundet med stor risiko for bias, der særligt skyldes manglende kontrolgruppe i studierne. Bivirkninger var hyppige, men typisk milde og/eller forbigående, og alvorlige bivirkninger sås hos 0-5 % af patienterne.

### **Effekten af immunglobulinsubstitution vs. antibiotikaproylaxe**

Det randomiserede studie, der sammenligner med IVIG og antibiotikaproylaxe, omfatter patienter med subklasse-defekt. Der var der ingen signifikant forskel i infektionsrate, men der var signifikant flere bivirkninger ved IVIG sammenlignet med antibiotikaproylaxe end IVIG, herunder også flere alvorlige bivirkninger. Studiet understøtter derfor i nogen grad, at antibiotikaproylaxe kan være relevant at forsøge, før immuns substitution påbegyndes.

## **4. Øvrige forhold**

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

### **4.1 Kriterier for opstart af behandling**

Diagnoser med indikation for immunglobulinbehandling omfatter:

- medfødte B-lymfocytdefekter (fx Brutons agammaglobulinæmi)
- almindelig variabel immundefekt (CVID)
- IgG-subklassedefekt og uklassificerbar hypogammaglobulinæmi
- andre primære immundefekter associeret med hypogammaglobulinæmi (fx SCID, hyper-IgM-syndrom og Goods syndrom).



På baggrund af gennemgang af evidens og kliniske retningslinjer har fagudvalget defineret følgende kriterier for opstart af IgG-substitution:

- Patienten er vaccineret iht. nationale anbefalinger (årlig influenza- og adækvat pneumokok-vaccination).
- Måltrettet antibiotikaproylakse bør være forsøgt hos patienter med recidiverende infektioner. Hos patienter med primær hypogammaglobulinæmi og bronkiektasier kan der være indikation for profylaktisk antibiotisk behandling.

#### **Primære immundefekter med absolut indikation for IgG-substitution**

Følgende PID-diagnoser medfører som udgangspunkt altid indikation for IgG-substitution:

- X-bundet agammaglobulinæmi/autosomal recessiv agammaglobulinæmi (XLA/ARA)
- svær kombineret immundefekt (SCID), hyper-IgM
- Goods syndrom
- almindelig variabel immundefekt (CVID) (oftest).

#### **Primære immundefekter med relativ indikation for IgG-substitution**

Følgende diagnoser medfører indikation for IgG-substitution, hvis et eller flere kriterier er opfyldt:

- Svær hypogammaglobulinæmi IgG < 2 g/L og øget infektionstendens
  - Et lavt IgG-niveau  $\leq 1,5$  g/L (1,5-2,5 g/L) kan ved CVID i sig selv være en indikation for umiddelbar behandlingsstart
- Patienter med vedvarende hypogammaglobulinæmi (IgG < 4 g/L) og svære eller tilbagevendende verificerede bakterielle infektioner
- I særlige tilfælde af opportunistiske infektioner efter individuel vurdering
- I helt særlige tilfælde patienter med specifik antistofmangel med normale total immunoglobulin niveauer og svære infektioner
- 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<sup>1</sup>.

Denne vurdering bør inddrage følgende:

- Er antibiotikaproylakse forsøgt?

---

<sup>1</sup> Hos voksne typisk vurderet over 1 år (dvs. 4 infektioner på et år).





- Immunglobulinsubstitution medfører primært forbedret immunitet mod infektioner forårsaget af kapselbærende bakterier som pneumokokker.
  - Vurdering af patientens totale immunitetskompetence ud over hypogammaglobulinæmi, fx samtidig anden immunsupprimerende behandling.
  - Funktionel B-celle-immunitet vurderet ud fra vaccinationsrespons for pneumokok- og difteri/tetanus-vaccination.
- Recidiverende ikke-alvorlige infektioner er ikke sufficient indikation.

I visse tilfælde kan immunglobuliner være dysfunktionelle. I disse tilfælde er det totale IgG-niveau ikke et retvisende udtryk for den humorale immunfunktion, og immunglobulinsubstitution kan blive nødvendigt.

## 4.2 Monitorering af behandling

Behandlingsmålet er at reducere hyppigheden af infektioner til niveau for raske jævnaldrende samt forbygge organskader, herunder hindre progredierende lungesygdom. Det er variabelt, hvilket IgG-niveau der skal til for at opnå infektionskontrol. Ifølge produktresuméer for Hizentra, Privigen og HyQvia bør doseringen føre til et IgG-dalniveau (målt inden den næste dosis) på mindst 6 g/L eller inden for det normale referenceområde for alderen, jf. Tabel 4-1.

**Tabel 4-1. Danske [referenceintervaller](#) for IgG**

Alder	Serumværdier
0-14 dage:	3,2-14,1 g/L
14 dage - 1 år:	1,1-7,0 g/L
1-4 år:	3,2-11,5 g/L
4-10 år:	5,4-13,6 g/L
10-18 år:	6,6-15,3 g/L
Kvinder 18-50 år:	6,9-15,7 g/L
Kvinder > 50 år:	6,1-14,9 g/L
Mænd > 18 år:	6,1-14,9 g/L

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

Serum IgG målt som dalværdi ved to forskellige tidspunkter med et interval på mindst 3 uger med mindst én prøve taget, når patienten ikke har en aktiv infektion.

Vurdering af patientens infektionshistorik omfatter:

- antal dokumenterede infektioner de seneste 12 måneder
- infektionstype (organ, mikroorganisme)



- sværhedsgrad (indlæggelseskrævende, livstruende, sepsis mv.).

Samme parametre og 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).

Effekt og bivirkninger bør vurderes ca. 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 over 6 g/l. IgG-dalniveauerne bør måles og vurderes i forening med patientens kliniske respons.

Hvis patienten fortsat oplever alvorlige infektioner (bakterielle eller særlige opportunistiske infektioner efter individuel vurdering), overvejes justering af dosis og/eller behandlingsintervallet. Hos voksne tilstræbes en IgG-dalværdi mellem 6 og 8 g/L. Hos børn kan der erfaringsmæssigt være behov for et højere IgG-niveau med dalværdier mellem 8 og 10 g/L. Der er ikke evidens for værdier over 10 g/L.

Dosisreduktion kan forsøges hos patienter, der ligger højt i dette interval og har været fri for bakterielle infektioner de sidste 6-12 måneder. Evaluering af dosisreduktion foretages efter 6-12 måneder. Hvis frekvensen af infektioner er steget ift. tidligere periode, gås tilbage til den oprindelige dosis.

### **4.3 Kriterier for seponering**

Patienter med PID-diagnoserne CVID, XLA/ARA, SCID, hyper-IgM og Goods syndrom skal som udgangspunkt ikke have seponeret deres behandling med IgG.

Hos børn med hypogammaglobulinæmi, hvor der ikke er en kendt genetisk variant, kan pausering overvejes efter en behandlingsperiode på minimum 1-2 år.

Hos voksne, hvor der er usikkerhed om diagnosen, og som i øvrigt er klinisk stabile, bør pausering af behandlingen med henblik på seponering overvejes, hvis patienten ikke oplever gentagne og/eller alvorlige bakterielle infektioner. Pausering af behandlingen kan især overvejes i sommerhalvåret.

### **4.4 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**

Mange patienter, som er opstartet med IVIG på sygehus, kan med fordel skifte til SCIG som vedligeholdelsesbehandling. Dette er oftest både til fordel for patienten og sygehusene, som derved kan frigive kapacitet, der ellers anvendes til IVIG.

### **Skift fra IVIG til IVIG**

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

### **Skift fra SCIG til andet SCIG eller faciliteret SCIG**

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 de almindelige 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. Derfor vurderer fagudvalget, at der skal en betydelig besparelse til at opveje de ressourcer og ulemper, der vil være ved at skifte behandling.

Udbudsaftalerne indgås typisk for 4 år ad gangen, da der er særlige omstændigheder vedr. disse aftaler. Det betyder, at patienterne potentielt kan risikere at skulle skifte til et billigere præparat hvert 4. år.

### **Børn og unge**

Hos mindre børn (< 12 år) er skift fra almindelig SCIG til faciliteret SCIG ikke hensigtsmæssigt, da der skal administreres en forholdsvis stor volumen.

For børn og unge (< 16 år) vil det give stor usikkerhed i behandlingsforløb for familien at skulle skifte præparat. Skift uden lægefaglig grund bør derfor som udgangspunkt undgås hos børn og unge (< 16 år). Hos de teenagere, som selv administrerer deres lægemiddel (fx udeboende, på efterskole mv.), skal man være opmærksom på adhærence ved skift fra månedlig til ugentlig behandling.



## 5. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
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](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)