

# Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende immunglobulinsubstitution til primære immundefekter



## 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 for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin rangering af lægemidlerne på. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler Medicinrådet vurderer og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.*

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	25. august 2022
-------------------------	-----------------

<b>Dokumentnummer</b>	150826
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.1
-----------------------	-----

© Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 31. august 2022



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion</b> .....	<b>4</b>
3.1	Primære immundefekter med antistofmangel .....	4
3.2	Behandling af primær immundefekt med antistofmangel .....	6
3.2.1	Administration og dosering.....	7
3.2.2	Monitorering af effekt .....	8
3.2.3	Seponeringskriterier/behandlingsvarighed .....	8
3.3	Lægemidlerne .....	9
<b>4.</b>	<b>Medicinrådets kliniske spørgsmål</b> .....	<b>10</b>
4.1	Kliniske spørgsmål.....	10
4.2	Valg af effektmål .....	10
4.2.1	Kritiske effektmål .....	11
4.2.2	Vigtige effektmål .....	12
4.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	13
4.3.1	Patientværdier og præferencer .....	13
<b>5.</b>	<b>Øvrige forhold vedrørende behandlingen</b> .....	<b>13</b>
5.1	Monitorering af effekt .....	13
5.2	Kriterier for opstart, skift og seponering .....	13
<b>6.</b>	<b>Klinisk sammenligningsgrundlag</b> .....	<b>14</b>
<b>7.</b>	<b>Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur</b> .....	<b>14</b>
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	14
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier .....	14
7.3	Udvælgelse af litteratur .....	15
<b>8.</b>	<b>Kvalitetsvurdering</b> .....	<b>15</b>
<b>9.</b>	<b>Databehandling og analyse</b> .....	<b>16</b>
<b>10.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>17</b>
<b>11.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet</b> .....	<b>18</b>
<b>12.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>20</b>



# 1. Begreber og forkortelser

<b>AIHA:</b>	Autoimmun hæmolytisk anæmi
<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>CIDP:</b>	Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati
<b>CVID</b>	<i>common variable immunodeficiency</i>
<b>EMA:</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>fSCIG:</b>	faciliteret subkutant immunglobulin
<b>GRADE:</b>	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>HRCT:</b>	<i>High-resolution computed tomography</i>
<b>Ig:</b>	Immunglobulin
<b>ITP:</b>	Idiopatisk (immun) trombocytopenisk purpura
<b>IVIG:</b>	Intravenøst immunglobulin
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>MMN:</b>	Multipel motorisk neuropati
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PID:</b>	Primære immundefekter
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SCIG:</b>	Subkutant immunglobulin



## 2. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende immunglobulinsubstitution, fordi Medicinrådet den 10. oktober 2018 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende behandling med immunglobuliner inden for flere sygdomsområder: kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP), multifokal motorisk neuropati (MMN), primære og sekundære immundefekter. Medicinrådet besluttede dette, fordi terapiområdet er en stor udgiftspost, og forbruget er fortsat stigende, samt at der er potentiale for mere ensartet behandling på tværs af regioner.

Medicinrådet udtrykte samtidig ønske om, at fagudvalget i arbejdet med behandlingsvejledningen skal belyse følgende:

- Hvilke patienter skal tilbydes behandling med immunglobulin (præcisering af målgruppen)?
- Hvilke subkutane og intravenøst administrerede immunglobuliner kan ligestilles til behandling af målgruppen og i hvilke doser? Vurdering af kriterier for skift mellem lægemidler, dosisjustering og seponering.

Arbejdet med området "Behandling med immunglobuliner" er opdelt i to fagudvalg:

- Fagudvalget for immunmodulerende behandling med immunglobuliner udarbejder behandlingsvejledninger for CIDP og MMN.
- Fagudvalget for immunglobulinsubstitution udarbejder behandlingsvejledninger for primære og sekundære immundefekter.

Denne protokol er grundlaget for Medicinrådets arbejde med den fælles regionale behandlingsvejledning vedrørende immunglobuliner til behandling af **primære immundefekter**. Medicinrådet ønsker i behandlingsvejledningen at redegøre for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed samt angive retningslinjer for anvendelse af lægemidler på terapiområdet. Herunder redegøre for om der er klinisk betydningsfulde forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles.

## 3. Introduktion

### 3.1 Primære immundefekter med antistofmangel

Der findes mere end 400 kendte primære immundefekter (PID) [1], hvoraf nogle klassificeres som primære antistofmangelsyndromer. Disse medfører reduceret mængde immunglobulin eller reduceret funktionalitet af immunglobulin, hvilket svækker immunforsvaret. Nogle immundefekter kan ubehandlet være dødelige, mens andre er mildere i deres forløb.

PID viser sig ved en øget infektionstendens, herunder hyppige eller tilbagevendende infektioner, der er vanskelige at behandle, eller infektioner med atypiske mikroorganismer. Patienter med PID har ofte flere hospitalsindlæggelser og øget risiko for alvorlige infektioner i forhold til den generelle befolkning. De hyppige og alvorlige



luftvejsinfektioner kan medføre kroniske lungeforandringer, såsom bronkiektasier. Patienter med PID har desuden øget forekomst af maligne og autoimmune sygdomme, hyppigst malignt lymfom samt autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA) eller idiopatisk (immun) trombocytopenisk purpura (ITP) [2]. Grundet den øgede infektionstendens, eventuelle lungeforandringer og risiko for andre sygdomme har patienter med PID nedsat livskvalitet og reduceret levetid [3]. Hos børn medfører PID i tillæg til ovenstående dårlig trivsel med aftagende vægt og/eller højdetilvækst og mulig påvirket psykomotorisk udvikling [2].

Diagnosen primær immundefekt stilles jævnfør ”Retningslinjer for diagnostik og behandling af primær immundefekt”, udgivet i 2018 [1]. De fleste PID er sjældne. PID er formentlig underdiagnosticeret, fordi patienterne får andre diagnoser på baggrund af det uspecifikke sygdomsbillede. Fagudvalget beskriver, at især hos børn kan diagnosen være svær at stille, og derfor er der i Danmark i 2020 indført neonatal screening for en af de alvorligste typer - severe combined immunodeficiency. Nationale kliniske retningslinjer anbefaler, at udredning for PID bør overvejes, hvis et eller flere af advarselstegnene oplyst i tabel 1 er til stede for henholdsvis børn og voksne.

**Tabel 1: Advarselstegn, som bør medføre overvejelse om udredning for PID (som angivet i Dansk Selskab for Infektionsmedicins Retningslinjer for diagnostik og behandling af primær immundefekt, 2018 [1])**

HOS BØRN	HOS VOKSNE
<b>SYMPTOMER</b>	<b>SYMPTOMER</b>
Kendt primær immundefektsygdom i familien og beslægtede forældre	Kendt primær immundefektsygdom i familien
Dårlig trivsel hos børn	Infektioner med usædvanligt forløb
Infektioner med usædvanligt forløb	Mere end 2 antibiotikakrævende luftvejsinfektioner pr. år, eksempelvis otitis, sinusitis, bronkitis eller pneumoni
Kronisk oral eller kutan candidiasis	To eller flere invasive infektioner som osteomyelitis, meningitis, sepsis eller organabscess
Invasiv infektion som osteomyelitis, meningitis, sepsis eller organabscess	Infektioner, som ikke responderer på antibiotisk behandling
Svære pneumonier, hyppigt tilbagevendende nedre luftvejsinfektioner eller uforklarede kroniske lungeforandringer	
Infektioner, som ikke responderer på antibiotisk behandling	
Mere end 6 otitistilfælde pr. år eller komplikationer som kronisk perforation eller mastoidit	
Mere end 2 sinuitistilfælde pr. år	
<b>TRIN 1</b>	<b>TRIN 1</b>
Forslag til udredning	Forslag til udredning
Hæmoglobin, leukocyt- og differentialetælling, trombocytælling	Hæmoglobin, leukocyt- og differentialetælling, trombocytter



HOS BØRN	HOS VOKSNE
Immunglobuliner: IgM, IgG, IgA, IgE	Immunglobulin: IgM, IgG, IgA
Dokumentation af infektionshyppighed – infektionsdagbog	IgG subklasser: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 Dokumentation af infektionshyppighed – infektionsdagbog
Herefter:	Herefter:
TRIN 2	TRIN 2
Kontakt specialist inden for området.	Kontakt specialist inden for området.

PID med antistofmangel kan behandles med substitutionsbehandling med immunglobuliner.

Den hyppigst forekommende PID med antistofmangel er almindelig variabel immundefekt (*common variable immunodeficiency, CVID*), som er en heterogen sygdomsgruppe, der er kendetegnet ved defekt i relation til B-celler. De fleste patienter med CVID har behov for livslang behandling med immunglobulinsubstitution. Der er få patienter med X-bunden agammaglobulinæmi (Brutons agammaglobulinæmi) eller anden genetisk entydigt defineret B-celledefekt, og disse patienter behandles ligeledes med livslang immunglobulinsubstitution. Hos nogle børn med alvorlige undertyper af PID, som f.eks. svær kombineret immundefekt, anvendes immunglobulinsubstitution som forbigående behandling i ventetiden op til en kurativ behandling med stamcelletransplantation. Der kan også være behandlingsindikation hos patienter med lettere humoral immundefekt som f.eks. IgG-subklassedefekt, selektiv IgA-mangel, specifik antistofdefekt og hypogammaglobulinæmi, hvor kriterierne for CVID ikke er opfyldt [1]. Herudover er der få patienter med en lang række mere eller mindre klart definerede kombinerede immundefekter. For disse patienter kan der være tale om enten livslang behandling eller forbigående behandling.

Behandlingsindikationen for alle nævnte PID forudsætter dokumenteret patologisk infektionstendens eller samtidige tegn til komplikationer som f.eks. kronisk lungesygdom. Fagudvalget anslår, at der i Danmark er ca. 500-700 voksne i behandling med immunglobulinsubstitution for PID og ca. 50-60 børn. Der er samlet set ca. 30-50 nye tilfælde om året.

## 3.2 Behandling af primær immundefekt med antistofmangel

Der har gennem en lang årrække været national og international konsensus om, at patienter med PID med antistofmangel og dokumenteret væsentlig infektionstendens kan behandles med immunglobulinsubstitution som forebyggelse mod infektioner.

Dette gælder patienter med:

- Medfødte B-lymfocytdefekter (f.eks. Brutons agammaglobulinæmi)
- "Common variable immunodeficiency" (CVID)



- IgG-subklassedefekt og uklassificerbar hypogammaglobulinæmi
- Andre primære immundefekter associeret med hypogammaglobulinæmi.

Patienter med medfødte B-lymfocytdefekter eller CVID vil oftest have behov for immunglobulinsubstitution, mens patienter med IgG-subklassedefekt, uklassificerbar hypogammaglobulinæmi eller andre primære immundefekter associeret med hypogammaglobulinæmi ikke alle vil have et behov for immunglobulinsubstitution.

Behandlingen i Danmark foregår ved pædiatriske og infektionsmedicinske afdelinger med regions- og/eller højtspecialiseret funktion.

Ifølge ”Retningslinjer for diagnostik og behandling af primær immundefekt (2018)”[1] skal infektionstendensen og dermed behandlingsbehovet dokumenteres før behandling med immunglobuliner kan igangsættes. Patienten skal føre infektionsdagbog, og der lægges hovedsageligt vægt på det samlede kliniske billede. Infektionstendensen dokumenteres ved et eller flere af nedenstående punkter:

- Mere end 4 antibiotikakrævende luftvejsinfektioner om året i mindst to år hos voksne
- Bagvedliggende tegn på lungesygdom (bronkiektasi) forudgået af lungeudredning inkl. *high-resolution computed tomography* (HRCT)-scanning, udvidet lungefunktionsundersøgelse og reversibilitetsundersøgelse forstærker behandlingsindikationerne
- I øvrigt efter individuel vurdering, herunder frekvens og type af særligt alvorlige infektioner.

Formålet med immunglobulinbehandling er at reducere hyppigheden af infektioner, antibiotikaforbruget, antal indlæggelser og mortaliteten. Desuden er det vigtigt at forebygge organskader, specielt kronisk lungefunktionsnedsættelse. Derved kan der opnås færre indlæggelser og kontakter med sundhedsvæsenet samt en generelt forbedret livskvalitet med potentiale for en øget overlevelse for patienterne.

Behandlingsmålet er infektionssygelighed på niveau med raske jævnaldrende. 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 infusion) på mindst 5 til 6 g/L [4–6]. Dalniveauerne bør måles og vurderes i forening med patientens kliniske respons. Afhængigt af det kliniske respons (f.eks. infektionshyppighed) kan der overvejes justering af dosis og/eller behandlingsintervallet for at tilstræbe højere dalniveauer, da nogle patienter har brug for at ligge højere i serumkoncentration for at opnå tilstrækkelig beskyttelse.

Ifølge ”Retningslinjer for diagnostik og behandling af primær immundefekt” er målet at øge serum IgG til over 8 g/L. Totalt IgG-niveau kan ikke anvendes til monitorering af patienter med IgG-subklassedefekt [1].

### 3.2.1 Administration og dosering

Immunglobuliner kan gives intravenøst (IVIG) eller subkutant (SCIG, herunder faciliteret subkutant (fSCIG)). Subkutan administration foretrækkes ofte, da det er forbundet med





færre bivirkninger og kan selvadministreres. I enkelte tilfælde, hvor tilstanden kræver hurtig respons, kan man opstarte med IVIG.

IVIG gives ambulant på sygehuset af læge eller sygeplejerske hver 3. til 6. uge. SCIG administreres via en lille infusionspumpe eller via en infusionsprøjte 1-2 gange om ugen. Ved faciliteret subkutan administration (fSCIG), hvor der præinjiceres med rekombinant hyaluronidase, er der mulighed for at administrere et større volumen. Dette har den fordel, at fSCIG kun skal gives hver 3–4 uge. SCIG (herunder fSCIG) kan efter oplæring administreres af patienten selv eller pårørende og dermed foregå i eget hjem. SCIG (inklusive fSCIG) kan anvendes til både børn og voksne.

Der anvendes gram:gram-substitution mellem de forskellige typer af immunglobulinlægemidler, således at den samlede dosis immunglobulin vil være den samme, men der er forskelle i administrationstype og doseringshyppigheden.

Fagudvalget vurderer, at de hyppigst anvendte doseringer til både børn og voksne er (*anbefalede doseringer i parentes*):

- IVIG 0,4 g/kg/4. uge (individuel dosis, varierende fra 0,2-0,8 g/kg hver 3. til 6. uge)
- SCIG 0,1 g/kg/uge (0,1-0,2 g/kg/uge givet som 1-2 dosis pr. uge)
- fSCIG 0,4 g/kg/4. uge (0,4-0,8 g/kg/måned givet hver 3. til 4. uge)

Fagudvalget bemærker, at dosis og administrationshyppighed tilpasses pakningsstørrelser, således at der aldrig kasseres immunglobulin. SCIG gives derfor som regel 1 gang om ugen, men dette kan variere af hensyn til at få brugt åbne hætteglas (f.eks. hver 5.-10. dag).

### 3.2.2 Monitorering af effekt

Det bør vurderes løbende, om behandlingen har den ønskede effekt mht. beskyttelse mod infektioner og opretholdelse af IgG-niveau. Der opstartes ofte på standarddosis, og det kan herefter være nødvendigt at justere dosis og/eller behandlingsintervaller. Dosis kan øges, hvis der er nedsat lungefunktion med fortsat høj infektionsfrekvens. Ved øget tab af IgG, særligt ved inflammatorisk tarmsygdom, skal dosis evt. øges yderligere.

Behandlingseffekten monitoreres på art og omfang af infektionssygelighed og supplerende måling af IgG. Jævnfør "Retningslinjer for diagnostik og behandling af primær immundefekt" ses patienterne med 3-12 måneders interval, hvor der foretages en klinisk vurdering af patienten, infektionsstatus for patienten, måling af IgG samt evt. måling af IgM-, IgA- og IgG-subklasser. På klinisk indikation eller med fast interval monitoreres patienten herudover for eventuel udvikling af tilstødende komplikationer, herunder lungesygdom, kombineret immundefekt, autoimmune tilstande og maligne sygdomme [1].

### 3.2.3 Seponeringskriterier/behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden afhænger af den specifikke immundefekt, men er ofte livslang. I nogle tilfælde foretages seponeringsforsøg med observation af infektionssygelighed [1]. Hvis IgG er normal, vil man typisk fortsætte behandlingen. Men hvis der ikke er infektioner, og IgG er høj, kan man dosisjustere og eventuelt forsøge seponering.



Ligeledes, hvis der behandles med høje doser, kan man forsøge at dosisreducere for ikke at overbehandle patienterne. For børn sker der en automatisk relativ dosisreduktion, i takt med at de vokser. Man observerer infektionstendens og IgG-niveau løbende. Hos børn kan seponeringsforsøg også foretages, hvis der ikke er en genetisk verificeret primær immundefekt, samt man kan foretage en vaccineresponsundersøgelse.

### 3.3 Lægemidlerne

I det følgende beskrives de lægemidler og behandlingskombinationer, som vil indgå i Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. immunglobulinbehandling af primær immundefekt.

Lægemidler med indholdsstoffet humant normal immunglobulin medtages i evidensgennemgangen. Af tabel 2 fremgår de nuværende markedsførte lægemidler. Lægemidlerne har samme aktive stof, men administrationsvejen varierer. HyQvia indeholder i tillæg til humant normalt immunglobulin også rekombinant humant hyaluronidase. Humant normalt immunglobulin udøver den terapeutiske virkning, mens rekombinant humant hyaluronidase er et enzym, der ved hydrolyse af hyaluronan midlertidigt forøger bindevævetts permeabilitet. Ved indgivelse af hyaluronidase inden immunglobulin opnås således hurtigere dispersion og absorption af immunglobulin. Der kan herved indgives et større volumen og dermed større dosis immunglobulin ad gangen, hvilket betyder, at intervallet mellem doseringerne kan forlænges. Der kan være forskel i IgG-subklasseindhold mellem de forskellige produkter.

**Tabel 2: Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen**

Lægemidler	Administration	Styrke
<b>IVIG</b>		
Kiovig	Intravenøs injektion, individuel dosis, varierende fra 0,2-0,8 g/kg hver 3. til 6. uge	100 mg/ml
Octagam	Intravenøs injektion, individuel dosis, varierende fra 0,2-0,8 g/kg hver 3. til 6. uge	50 mg/ml 100 mg/ml
Privigen	Intravenøs injektion, individuel dosis, varierende fra 0,2-0,8 g/kg hver 3. til 6. uge	100 mg/ml
<b>SCIG</b>		
Hizentra	Subkutan injektion, individuel dosis, varierende fra 0,1-0,2 g/kg/uge, givet som 1-2 dosis pr. uge	200 mg/ml
Cutaquig	Subkutan injektion, individuel dosis, varierende fra 0,1-0,2 g/kg/uge, givet som 1-2 dosis pr. uge	165 mg/ml
HyQvia	Faciliteret subkutan injektion, individuel dosis, varierende fra 0,4-0,8 g/kg/måned, givet hver 3. til 4. uge	100 mg/ml

Fagudvalget vurderer, at de intravenøse lægemidler på forhånd kan betragtes som ligeværdige, og evidensen for disse lægemidler kan derfor gennemgås samlet. Der er lidt større forskel mellem de subkutane lægemidler, hvor især HyQvia skiller sig ud ved at være faciliteret injektion. Evidensen vil derfor blive gennemgået for hvert SCIG-lægemiddel for sig.



## 4. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

### 4.1 Kliniske spørgsmål

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

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

#### *Population*

Patienter med primær immundefekt. Fagudvalget vurderer, at patienter med PID på tværs af de specifikke diagnoser – med visse forbehold - kan analyseres samlet.

#### *Interventioner*

Lægemidler indeholdende humant normal immunglobulin til intravenøs eller subkutant brug. De intravenøse lægemidler betragtes som en samlet klasse, hvorfor data for hvert IVIG-præparat i princippet belyser effekten af IVIG-lægemidler generelt. SCIG-lægemidler undersøges enkeltvis.

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 2, afsnit 3.3.

#### *Komparator*

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

#### *Effektmål*

Se afsnit 4.2.

### 4.2 Valg af effektmål

Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 3.

**Tabel 3: Effektmål.** For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Samlet overlevelseshastighed efter 10 år	5 %-point	Klinisk faglig vurdering



Alvorlige infektioner (indlæggelseskrævende)	Kritisk	Alvorlige infektioner/patient/år	Forskel på 5 %-point, i andel patienter, der opnår 1 alvorlig infektion mindre pr. år	Klinisk faglig vurdering
Infektioner	Vigtig	Klinisk dokumenterede infektioner/patient/år	Gennemsnitligt 15 % færre infektioner per år	Klinisk faglig vurdering
		Kvalitativ vurdering af antibiotikaforbrug	Ikke relevant	
Livskvalitet	Kritisk	Ændring på EQ-5D-5L, SF-36 eller anden skala	Gennemsnitlig ændring på 5 %	Klinisk faglig vurdering
Bivirkninger	Kritisk	Andel af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser	5 %-point	Klinisk faglig vurdering
		Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	Ikke relevant	Klinisk faglig vurdering
<b>Yderligere effektmål vedr. børn</b>				Klinisk faglig vurdering
Trivsel (passende vægt- og højdetilvækst)	Kritisk	Andel, der opnår normal vækst	5 %-point	Klinisk faglig vurdering

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

#### 4.2.1 Kritiske effektmål

##### *Overlevelse*

Fagudvalget vurderer, at det er relevant at se på overlevelsen, da PID uden behandling medfører reduceret levetid grundet infektioner og non-infektiose komplikationer. Fagudvalget vurderer, at det er klinisk relevant med en forskel på 5 %-point i samlet overlevelseshastighed efter 10 år.

##### *Alvorlige infektioner*

Da PID er karakteriseret ved en øget infektionstendens, herunder alvorlige infektioner, er dette et kritisk effektmål. Alvorlige indlæggelseskrævende infektioner medfører nedsat livskvalitet og udgør et risiko for komplikationer og død. Fagudvalget ønsker alvorlige infektioner opgjort som andelen, der opnår en reduktion på 1 indlæggelseskrævende infektion pr. år pr. patient. Da hver alvorlig infektion indebærer en risiko for organskade og død, vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er 1 alvorlig infektion per år, og at det er klinisk relevant med en forskel på 5 %-point, svarende til NNT = 20 for at undgå 1 alvorlig infektion om året.



#### *Livskvalitet*

Fagudvalget ønsker at vurdere livskvalitet ved EQ-5D-5L, som er et velvalideret spørgeskema til general vurdering af livskvalitet. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Der findes ikke en valideret mindste klinisk relevant forskel for EQ-5D-5L til patienter med PID. I den eksisterende litteratur inden for området, er der anvendt en række forskellige skalaer til at måle livskvalitet. Hvis der ikke findes data for EQ-5D-5L, kan andre mål for livskvalitet, f.eks. SF-36, anvendes efter en konkret vurdering. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 % er klinisk relevant på tværs af de forskellige mål for livskvalitet.

#### *Bivirkninger*

Effekt målet *bivirkninger* ønskes belyst ved 1) andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events*), og 2) en kvalitativ gennemgang af alle bivirkninger (*adverse reactions*). Den kvantitative analyse ønskes opgjort på baggrund af uønskede hændelser, da disse oftest er rapporteret ensartet på tværs af kliniske studier, og fordi der ikke har været en vurdering af sammenhæng med lægemidlet indover. Der forventes ved immunglobulinbehandling ikke en stor mængde alvorlige bivirkninger, men der kan forekomme sjældne alvorlige bivirkninger som f.eks. blodpropper og anafylaktiske reaktioner. Derfor vurderer fagudvalget, at en forskel på 5 %-point i andel, der oplever en alvorlig uønsket hændelse, er klinisk relevant. Fagudvalget vægter den kvalitative gennemgang af alle bivirkninger højt, da det i denne gennemgang er muligt at adressere type, varighed, håndterbarhed og alvorlighed af de enkelte bivirkninger. Gennemgangen foretages ved brug af hændelsesdata fra de kliniske studier samt EMAs produktresuméer.

#### *Trivsel (kun vedr. børn)*

Trivsel vurderes ofte ud fra, om barnet har passende vægt og højdetilvækst, hvilket har stor betydning for barnets psykomotoriske udvikling. Vækstproblemer hos børn med primære immundefekt er et klassisk genkendelses-symptom ved diagnosen. Den sande prævalens for vækstproblemer hos børn med PID kendes ikke og vil være variabel afhængig af typen af primær immundefekt. Et studie fra 2018 fra USA viser at børn med PID inkl. flere PID undertyper hyppigere lider af undervægt end børn uden PID [7]. Det antages, at årsager til vækstproblemer i forbindelse med PID kan være diarré, hyppige infektioner, etc. Trivsel ønskes opgjort som andel af patienter, der opnår normal vækst. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point.

### **4.2.2 Vigtige effektmål**

#### *Infektioner*

Fagudvalget ønsker i tillæg til alvorlige infektioner også at vurdere antallet af klinisk dokumenterede infektioner og antibiotikaforbruget. Antallet og varigheden af infektioner har betydning for patienternes dagligdag og livskvalitet. Fagudvalget ønsker at se på antallet af infektioner, hvilket anvendes i monitoreringsøjemed, og som dermed ligeledes er et udtryk for behandlingens effektivitet. Fagudvalget vurderer, at det er klinisk relevant med gennemsnitligt 15 % færre infektioner per år.



Årligt antibiotikaforbrug og -type er vigtigt, da det siger noget om sygdomsbyrden ved infektioner. Dermed kan det betragtes som en mål for alvorlighed. Det er herudover vigtigt at kunne skære ned på antibiotikaforbruget for at undgå udvikling af resistente bakteriestammer. Der er forskelle på praksis for antibiotikaforbrug mellem lande og ved forskellige aldersgrupper. Fagudvalget vil derfor vurdere, om der er forskel i antibiotikaforbrug ved en kvalitativ gennemgang af data.

### 4.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som, Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

#### 4.3.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

Medicinrådet søger ikke efter specifik litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. Medicinrådet vurderer, at evidensen for patientværdier og præferencer inden for dette behandlingsområde er sparsom. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget og fra den litteratur, der anvendes til at besvare de kliniske spørgsmål.

## 5. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

### 5.1 Monitorering af effekt

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

### 5.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Medicinrådet vil komme med detaljerede anbefalinger for hvornår, der bør opstartes behandling, hvordan patienter behandlet med immunglobuliner bør følges i klinisk praksis, og hvordan dosis af immunglobuliner bør justeres. Fagudvalget vil udarbejde anbefalinger i forhold til skift, der både omhandler skift ved manglende effekt eller bivirkninger samt skift af behandling, når der kommer en ny lægemiddelrekommandation. Medicinrådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring.



Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

## 6. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i behandlingsvejledningen.

## 7. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som kan findes på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder. Det er de(t) kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICOs), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

### 7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Medicinrådet forventer ikke, at der foreligger opdaterede kliniske retningslinjer, der vedrører terapiområdet. Derfor søger Medicinrådet ikke efter kliniske retningslinjer.

### 7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Medicinrådet vil søge efter oversigts- og primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

Medicinrådet inkluderer stoffernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderer Medicinrådet disse i søgningen, ligesom Medicinrådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.



Hvis Medicinrådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinrådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 8), indeholder brugbare, opdaterede effektestimater eller de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinrådet denne/disse.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data jævnfør Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data<sup>1</sup>. Medicinrådet kan overveje at inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

### 7.3 Udvalgelse af litteratur

Medicinrådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype.

Medicinrådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål:

- Systematisk udførte meta-analyser
- Randomiserede kontrollerede studier
- Abstracts, editorials og letters mv.

To personer vil uafhængigt af hinanden og på titel- og abstractniveau screene de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurdere, hvorvidt de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinrådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldtekstniveau.

## 8. Kvalitetsvurdering

To personer vil uafhængigt af hinanden vurdere kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR og udarbejde en vurdering af risk of bias for alle inkluderede studier ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0. Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.

<sup>1</sup> For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)





Medicinerådet vil anvende GRADE til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført parvise metaanalyser, og CINeMA til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført netværksmetaanalyser.

Hvis Medicinerådet anvender effektestimater fra eksisterende meta-analyser eller kliniske retningslinjer i resultatgennemgangen, vil vurderingen af evidensens kvalitet blive baseret på den eksisterende vurdering under forudsætning af, at denne er tilstrækkelig.

## 9. Databehandling og analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinerådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinerådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinerådets behandlingsvejledninger er beskrevet mere detaljeret på Medicinerådets hjemmeside under [Metoder](#).



## 10. Referencer

1. Marquart H V. Retningslinier for diagnostik og behandling af primær immundefekt. 2018.
2. Larsen CS, Katzenstein TL. Diagnostik og behandling af primære antistofmangelsyndromer. Ugeskr Læger. 2018;180:V07170548.
3. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood. 2012;119(7):1650–7.
4. European Medicines Agency (EMA). Hizentra - Produktresumé. 2011.
5. European Medicines Agency (EMA). HyQvia - Produktresumé. 2013.
6. European Medicines Agency (EMA). Privigen - Produktresumé. 2014.
7. Ruffner MA, Sullivan KE. Complications Associated with Underweight Primary Immunodeficiency Patients: Prevalence and Associations Within the USIDNET Registry. J Clin Immunol. 2018;38(3):283–93.



# 11. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende immunglobulinsubstitution

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jannik Helweg-Larsen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden og Dansk Selskab for Infektionsmedicin
Medlemmer	Udpeget af
Kasper Røjkær Jensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Mette Martinez Stærkind <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Trine Hyrup Mogensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
Anne Øvrehus <i>Cheflæge</i>	Region Syddanmark
Maja Hinge <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Christian Bjørn Poulsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lene Surland Knudsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Henrik Sengeløv Professor	Region Hovedstaden
Susanne Weng Rømer <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kristian Karstoft <i>Afdelingslæge, dr. med.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi



## Sammensætning af fagudvalg

Mette Holm  
*Overlæge, klinisk lektor*

Dansk Pædiatrisk Selskab

Birgitte Smith  
*Overlæge*

Dansk Pædiatrisk Selskab

*Deltager ikke*

Dansk Sygepleje Selskab

Lisbeth Egeskov  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

*Udpejning i gang*

Danske Patienter

### Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

### Udpeget af

Fagudvalgsformand

Lægevidenskabelige Selskaber

Tobias Ramm Eberlein  
*Afdelingslæge*

Thyge Lynghøj Nielsen  
*Ledende overlæge*

Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Kirsten Bech  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

Susanna Deutch  
*Overlæge*

Region Nordjylland

Carsten Schade Larsen  
*Overlæge*

Region Midtjylland

Klas Raaschou-Jensen  
*Overlæge*

Region Syddanmark

Rasmus Heje Thomsen  
*Afdelingslæge*

Region Sjælland

Terese Katzenstein  
*Overlæge*

Region Hovedstaden

Lisa Bürgel Pedersen  
*Speciallæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.th.  
2100 København Ø



+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	25. august 2022	<p>Protokollen er opdateret til version 1.1 da Rådet ønskede at få tydeliggjort, at det skal undersøges, om der er evidens for behandling med immunglobuliner.</p> <p><b>I afsnit 4.1 er der under det kliniske spørgsmål tilføjet "Herunder også gennemgang af effekten af immunoglobulinbehandling over for placebo (og andre alternativer)"</b></p> <p><b>I afsnit 4.1 er der under "population" tilføjet (tilføjelse med streg under):</b> Patienter med primær immundefekt. Fagudvalget vurderer, at patienter med PID på tværs af de specifikke diagnoser – <u>med visse forbehold</u> - kan analyseres samlet.</p>
1.0	27. januar 2021	Godkendt af Medicinrådet