

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Human normal immunglobulin (Hizentra) til behandling av symptomatisk sekundær immunsvikt uansett årsak

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: J06B A01

Virkestoffnavn: Human normal immunglobulin

Handelsnavn: Hizentra (1)

Legemiddelform: injeksjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: CSL Behring GmbH (1)

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Immunologi

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
 Juridiske konsekvenser
 Etiske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Om MedNytt.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Sekundær immunsvikt (SID), ervervet nedsatt infeksjonsforsvar, kan oppstå som følge av annen underliggende sykdom eller som følge av legemiddelbehandling. SID, også kalt hypogammaglobulinemi, resulterer i en tilstand hvor pasienten lager for lite gammaglobulin i forhold til det som brytes ned, noe som resulterer i en økt infeksjonstendens. Tilstanden ses ved ulike kreftsykdommer, kroniske lungesykdommer, cystisk fibrose, Downs syndrom, nyre- eller leversvikt og AIDS (2). SID kan også utløses av smittsomme sykdommer, rusmidler, stoffskiftesykdommer og forhold relatert til miljø (3). Medikamenter som kan utløse SID er særlig immunsuppressiva. Vi kjenner ikke til prevalensen av SID i Norge.

Dagens behandling

Substitusjonsbehandling med immunglobuliner gis i dag ved SID. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer gir retningslinjer for bruk av substitusjonsterapi med immunglobuliner ved disse tilstandene (4). Det forventes ingen endring i behandlingspraksis som følge av indikasjonsutvidelsen.

Virkningsmekanisme

Normaliserer lave IgG-nivåer (immunglobulin G) ved tilførsel av IgG (substitusjonsbehandling).

Tidligere godkjent indikasjon

Substitusjonsterapi for voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- Primær immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som profylaktisk antibiotikabehandling ikke har fungert for eller der dette er kontraindisert
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende infeksjoner hos pasienter med multipelt myelom (MM)
- Hypogammaglobulinemi hos pasienter før og etter allogene hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

Immunmodulerende terapi hos voksne, barn og ungdom (0-18 år):

- behandling av pasienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsterapi etter stabilisering med IVIg.

Mulig indikasjon

Utvidelse av allerede godkjente indikasjoner for sekundær immunsvikt (hypogammaglobulinemi) til å omfatte enhver symptomatisk sekundær immunsvikt (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Søknad om indikasjon utvidelse er ikke basert på nye kliniske data, men på en gjennomgang av data fra tidligere studier. Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en fase III-studie og to fase IV-studier i pasienter med SID. Ingen av studiene har kontrollarm i tråd med EMAs retningslinjer for kliniske studier av humant normalt immunglobulin til subkutan bruk (5).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med dokumentert primær- eller sekundær immunsvikt, alder 2-84 år (n=26)	Hizentra dosert i henhold til preparatomtalen; ukentlig i 12 uker (periode 1) og annenhver uke i opptil 52 uker (periode 2)	Ingen	Max serum IgG, tid til max serum IgG, min serum IgG, areal under konsentrasjonskurven, akutte behandlingstrengende alvorlige infeksjoner (TEAE)	EudraCT no 2015-004977-34 , NCT02711228 , fase IV	Studien var avsluttet i 2018, resultater finnes på EU Clinical Trial Register .
Pasienter med KLL >18 år (n=20)	Hizentra 0,4 mg/kg subkutan en gang per uke i 24 uker	Ingen	Identifiserte pasienter med humoral immunsvikt på tross av serum IgG > 500mg/dL, økning i serum IgG over 700 mg/dL	NCT03730129 , fase II/III	Studien var avsluttet i 2020. Resultater er ikke publisert.
Pasienter >18 år, minst 100 dager etter en allogene hematopoietisk celletransplantasjon, med IgG < 7 mg/L (n=20)	Hizentra, ukentlig i 24 uker	Ingen	Toleranse for SCIg med kvalitative spørreskjema	NCT03401268 , pilotstudie	Resultater er publisert: Pasic et al 2021 .

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2020_114). - Andre preparater med humant immunglobulin er metodevurdert for primært og sekundært immunsviktsyndrom (for status se NyeMetoder ID2019_134).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (6, 7).
Metodevarsel	-Det foreligger ingen relevante metodevarsel.

4. Referanser

1. EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP): Agenda for meeting on 17 – 20 May 2021. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-may-2021-meeting_en.pdf
2. Primær immunsvikt., Pediatriveileder fra Norsk Barnelegeforening. Tilgjengelig på: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965&key=144460>
3. Infeksjonstendens. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Tilgjengelig på: <https://legehåndboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/symptomer-og-tegn/infeksjonstendens/>
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Tilgjengelig på: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
5. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg). Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-subcutaneous/intramuscular-administration-scig/imig_en.pdf
6. Monleón Bonet C, Waser N, Cheng K, Tzivelekis S, Edgar JDM, Sánchez-Ramón S. [A systematic literature review of the effects of immunoglobulin replacement therapy on the burden of secondary immunodeficiency diseases associated with hematological malignancies and stem cell transplants](#). Expert Rev Clin Immunol. 2020 Sep;16(9):911-921.
7. Wijetilleka S, Mukhtyar C, Jayne D, Ala A, Bright P, Chinoy H, Harper L, Kazmi M, Kiani-Alikhan S, Li C, Misbah S, Oni L, Price-Kuehne F, Salama A, Workman S, Wrench D, Karim MY. [Immunoglobulin replacement for secondary immunodeficiency after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease: Systematic literature review](#). Autoimmun Rev. 2019 May;18(5):535-541.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.