

## **Oversigt over hørings svar og peer review**

### **Nationale kliniske anbefalinger for brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19**

1. Medicinrådet
2. Dansk Selskab for Almen Medicin
3. Lægemiddelindustri foreningen
4. Udvalget for Intensiv Medicin, DASAIM
5. Peer review af Lars Skov

Til Sundhedsstyrelsen, att. Jutta Møller Jensen

Medicinerådet har ingen bemærkninger til høringen vedr. nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler til forebyggelse og behandling af covid-19.

Med venlig hilsen

Medicinerådet

**Medicinerådet**

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

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

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



[Medicinerådets behandling af personoplysninger](#)

Når du har kontakt med Medicinerådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinerådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinerådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Til NKR Sekretariatet

Tak for muligheden for at kommentere på denne nationale kliniske anbefaling.

Vi har fra DSAM's side ikke kommentarer til høringen, der udelukkende omhandler behandling og medicinering, som foregår på sygehus.

Dog et enkelt lille praktisk spørgsmål: Det tilsendte starter med kapitel 5. Mangler der kapitel 1-4, eller er det en del af en større udgivelse?

Venlig hilsen

Anne Møller  
Praktiserende læge og lægefaglig konsulent, DSAM

(Denne mail er fremsendt på vegne af Anne Møller)



Dansk Selskab for Almen Medicin  
Stockholmsgade 55, 2100 København Ø  
Telefon: 7070 7431  
[dsam@dsam.dk](mailto:dsam@dsam.dk) - [www.dsam.dk](http://www.dsam.dk)

Følg os på   og abonner på vores nyhedsbreve

Vi passer godt på dine oplysninger. Du kan læse mere om vores behandling af dine personoplysninger på [dsam.dk/privatlivspolitik](http://dsam.dk/privatlivspolitik).



[NKRsekretariat@sst.dk](mailto:NKRsekretariat@sst.dk)

07-07-2022

## Høring om "Nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler til forebyggelse og behandling af covid-19"

Lægemedelindustriforeningen (Lif) ønsker indledningsvist at takke for muligheden for at komme med bemærkninger til *Nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler til forebyggelse og behandling af covid-19*. Lif har alene bemærkninger af principiel karakter, idet eventuelle produktspecifikke bemærkninger må komme fra anden side.

Med det formål at sikre, at nationale kliniske anbefalinger giver den mest optimale støtte til det kliniske arbejde, finder Lif det vigtigt, at det beskrives, hvordan og hvor ofte det forventes, at anbefalingerne skal opdateres. Det bør således sikres, at anbefalingerne afspejler nyeste viden om nye og eksisterende behandlinger, herunder at relevante indikationsudvidelser for lægemidler inddrages, og at der løbende inkluderes ny erhvervet viden om behandlingseffekt på nye virusvarianter eller lignende, jf. også anbefalingernes afsnit 9.

Det fremgår af de kliniske anbefalinger, at anbefalingerne er udarbejdet med udgangspunkt i "Australian guidelines for the critical care of people with COVID-19" udarbejdet af Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Det fremgår dog ikke af anbefalingerne, om man har valgt at medtage alle de behandlingsformer, som denne retningslinje forholder sig til, og hvorfor man eventuelt har valgt *ikke* at medtage alle de nævnte behandlingsformer. Dette, mener Lif, bør fremgå af de danske kliniske anbefalinger.

Det fremgår af afsnit 5.1, at man anbefaler (stærkt) at gøre brug af et produkt uden for myndighedsgodkendelsen (*off label*). Helt principielt finder Lif som udgangspunkt, at myndighederne bør respektere de myndighedsgodkendte "labels" og kun undtagelsesvis give anbefalinger *off label*. Der kan således være situationer, hvor *off label*-anvendelse kan være berettiget. Dette kan eksempelvis være i en akut sundhedskrise, og/eller hvis der ikke er relevante godkendte alternativer til patientgruppen. *Off label*-anbefalinger bør aldrig være økonomisk begrundet.

Da der i den nuværende situation er godkendte behandlingsalternativer, og vi i Danmark ikke længere er i en akut sundhedskrise i forhold til behandling af COVID-19, savner Lif en grundigere og mere udbygget forklaring på, hvorfor man i en national anbefaling ønsker at anvende et produkt uden for sit godkendelsesområde.

Skulle ovenstående give anledning til spørgsmål, kommentarer eller ønske om yderlige dialog, står Lif naturligvis til rådighed herfor.

Med venlig hilsen



Henrik Vestergaard  
Viceadministrerende direktør

Til Sundhedsstyrelsens NKR sekretariat

Udvalget for Intensiv Medicin, DASAIM, har følgende svar til høring vedr. brug af Baricitinib og Tocilizumab til patienter med COVID-19 og anbefalingen af brug af disse præparater til patienter med alvorlig/kritisk sygdom.

Vi mener, at resultater fra tidligere studier bør tolkes med en vis varsomhed, da den aktuelle virus variant er en anden, ligesom baggrundspopulationens immunitet og vaccinationsstatus har ændret sig. Balancen mellem fordele og ulemper i forbindelse med behandlingen i den nuværende situation er formentlig anderledes end i de nævnte studier, hvilket vi mener bør beskrives.

Desuden undrer det, at man giver en stærk anbefaling af brug af et off-label præparat som Baricitinib til en patientpopulation, der potentielt har øget tromboserendens, når det fremføres at præparatet skal anvendes med forsigtighed ved kendte risici for DVT/PE.

På det foreliggende kan vi ikke understøtte brugen af Baricitinib og Tocilizumab til kritisk syge patienter med COVID-19 og behov for intensiv terapi.

Med venlig hilsen og på vegne af Udvalget For Intensiv Medicin

**Nanna Reiter**

Formand for Udvalget For Intensiv Medicin (UFIM), DASAIM  
Overlæge, Intensiv Terapi Afsnit, Anæstesiologisk afdeling  
Bispebjerg og Frederiksberg Hospital  
Bispebjerg bakke 23  
2400 København NV  
Tlf: 21 77 89 22  
Email: [nanna.reiter@regionh.dk](mailto:nanna.reiter@regionh.dk)

Vedrørende sag: 05-0000-115

Titel: Brug af lægemidler til forbyggelse og behandling af covid-19  
(Baricitinib+tocilizumab)

Til rette vedkommende

Mange tak for fremsendte materiale som jeg med interesse har studeret. Overordnet set er dokumentet velskrevet og overskueligt. Det bygger på passende vis bro mellem de australske guidelines og de danske forhold, hvor det er relevant.

I forhold til de rejste spørgsmål har jeg følgende kommentarer

**Spørgsmål 1:**

***” Om de fokuserede spørgsmål er dækkende for den kliniske problemstilling formuleret i kommissoriet:***

***Vurderingen skal omfatte de forskellige elementer i PICO spørgsmålene. ”***

Patient population:

Ift. kommissoriet for udvalget har arbejdsgruppen valgt at udvide patientpopulationen med patienter, som har alvorlig sygdom, hvilket bifaldes.

Man har tilpasset definitioner af sværhedsgrad, så de harmonerer med gældende klinisk praksis i Danmark (de danske saturationsgrænser flugter med de amerikanske NIH-anbefalinger). Jeg mener dog, at det er hensigtsmæssigt, at de væsentligste tilpasninger nævnes i teksten, da det kan opfattes som adaptation af guidelines og har en vis- omend beskeden- betydning for hvor mange der kategoriseres som henholdsvis svær/mild/moderat/kritisk. I forhold til litteraturudvalg og konklusioner vurderes dette ikke at ændre konklusioner.

Intervention:

Man har valgt at udelade PICO spørgsmål for sarilumab i anbefalingerne og dermed gennemgang for dette præparat. Imidlertid nævnes dette præparat flere steder som alternativ til tocilizumab/baricitinip. Jeg anbefaler, at man enten tilføjer et afsnit med fokuserede spørgsmål med sarilumab som intervention, således at evidensgrundlaget for dette stof også fremgår, eller at man undlader at nævne det som alternativ til de nævnte præparater.

Kontrol gruppe:

Relevant at sammenligne med standardbehandling. En gennemgående udfordring for COVID-19 behandlingsstudier i den henseende er at indholdet af "standardbehandling" må anses for en relativt dynamisk størrelse – særligt i pandemiens første år.

Standardbehandling er således en passende komparator i det enkelte studie men må ikke forveksles med den aktuelle standardbehandling, som ofte vil være forskellig fra studierne. Man kan overveje at anføre dette da dette er et forhold som i særlig grad er udtalt for denne pandemi ift. Mange andre sygdomme, hvor "standardbehandling" er væsentlig mere ensartet og mindre dynamisk (hvilket er væsentlig for læseren at være opmærksom på da det kan give fortolkningsproblemer). Eksempelvis er dexamethason+remdesivir behandling standardbehandling for iltkrævende voksne i Danmark aktuelt, men det er ikke tilfældet i et af nøglestudierne omkring tocilizumab (studiet svarer altså ikke nødvendigvis på hvad tillægseffekten til vores standard behandling måtte være)

Outcomes:

De valgte outcomes er relevante til at belyse de kliniske problemstillinger. Ændringen af respiratorisk svigt/ARDS fra kritisk til vigtig bifaldes.

### **Spørgsmål 2:**

***"Om den systematiske litteratursøgning er dækkende for de fokuserede spørgsmål"***

Ja. Supplerende kan oplyses, at der netop er udgives nyt systematisk review for baricitinip som muligvis kan være relevant ift. det i anbefalingen medtage: [Baricitinib in hospitalised patients with COVID-19: A meta-analysis of randomised controlled trials - eClinicalMedicine \(thelancet.com\)](#)

Reference 65 mangler link /data

Reference 73 er ikke publicerede data – anbefales anført

Reference 67 er publiceret nu – anbefales rettet

### **Spørgsmål 2**

***" Om udvalgt litteratur er relevant og udtømmende - Om de statistiske metoder til at opsummere evidens per outcome er egnet."***

Den udvalgte litteratur er relevant og udtømmende – se dog kommentar ovenfor. De anvendte statistiske metoder vurderes egnede til formålet



### **Spørgsmål 3**

***” - Om GRADE evidens vurderinger per outcome er i henhold med GRADE metoden. - Om der er sammenhæng mellem evidensgrundlaget (nøgleinformationer) og anbefalingerne samt om det er præcist beskrevet i rationalet. –”***

Overordnet er svaret ja til disse spørgsmål. Dog følgende kommentarer:

De steder, hvor rekommandationen adskiller sig fra det, der anføres i de australske guidelines, bør det anføres tydeligt at der er sket en ”adaption”. Det anføres der også, at man har til hensigt i læsevejledningen (s.32+33). Eksempelvis er der i fremsendte stærk anbefaling for baricitinip og tocilizumab til voksne indlæggelses og ilt krævende – hvor de australske retningslinier anfører ”conditional recommendation”, hvilket som jeg læser det svarer til svag anbefaling for.

For gravide/ammende vælges at give svag anbefaling for tocilizumab (som australske) og svag anbefaling imod baricitinib. Under ”feasability” angiver man, at man ved mangel på tocilizumab kan anvende sarilumab/baricitinib. Baricitinib anføres imidlertid som kontraindiceret for gravide under afsnittet for baricitinib og der anføres en svag anbefaling mod for ammende. Herved opstår der et element af værdispring da man i en mangelsituation anbefaler anvendelse af et stof man ellers laver anbefaling mod på baggrund af mangel på viden om risiko. Jeg anbefaler man enten reviderer anbefalingen eller tydeliggør, hvorfor de nævnte præparater kan anbefales i den ene situation fremfor den anden trods de anførte anbefalinger.

### **Spørgsmål 4:**

***”Om manuskriptet er sprogligt forståeligt - Om indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering er relevant og aktuelt.”***

Ja manuskriptet er forståeligt og de ubevarede forskningsområder som rejses er yderst relevante

### **Spørgsmål 5**

***”Indstilling til statistisk peer review, hvis det findes nødvendigt i forhold til anvendte metoder”***

Findes ikke nødvendig