

Nationale kliniske anbefalinger for brug af lægemidler til behandling og forebyggelse af covid-19

Quick guide for anbefalinger om brug af tocilizumab

Anbefalinger

Tocilizumab til voksne

- Anvend tocilizumab til voksne patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Tocilizumab til gravide

- Overvej at anvende tocilizumab til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Tocilizumab til ammende

- Overvej at anvende tocilizumab til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Tocilizumab til børn og unge

- Overvej at anvende tocilizumab til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)



Tocilizumab til voksne

Anvend tocilizumab til voksne patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Stærk anbefaling for

Anbefalingen gælder personer fra 16 år med systemisk inflammation, som er tidligt i forløbet af covid-19.

Det anbefales at anvende tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min.

Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

I Rehabilitering og adaptering forsøget blev der administreret yderligere én dosis tocilizumab hos cirka en tredjedel af patienterne grundet klinisk mistanke om behandlingsvigtpefter. I overensstemmelse med dette, kan det overvejes at gentage dosis (8 mg/kg IV) indenfor 12-24 timer.

I de inkluderede forsøg blev behandlingen med tocilizumab påbegyndt tidligt. Det vurderes, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af tocilizumab overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet.

Det anbefales at anvende sarilumab 400 mg intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min. Behandlingen bør påbegyndes tidligst muligt og i kombination med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og tocilizumab bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt. Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni ($<50 \times 10^9/L$), og neutropeni ($<2 \times 10^9/L$).

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Arbejdsgruppen anbefaler, at valget. Hvilket af disse tre lægemidler der vælges baseres på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold. Tocilizumab bør som udgangspunkt foretrækkes frem for sarilumab eller baricitinib, da tocilizumab er godkendt til brug ved covid-19 med behov for ilt hvorimod sarilumab og baricitinib ikke er godkendt.



Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

Sarilumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med sarilumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med sarilumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni ($<50 \times 10^9/L$), og neutropeni ($<2 \times 10^9/L$).

Rationale for anbefalingen

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tocilizumab reducerer dødelighed og behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for intervention.

Det vurderes, at der er en klinisk relevant gavnlig effekt af tocilizumab, og at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af immunitet, vaccinationsstatus og virusvariant.

Tocilizumab til gravide

Overvej at anvende tocilizumab til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Svag anbefaling for

Det anbefales at anvende tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min.

Doseringen af tocilizumab bør baseres på den gravides aktuelle kropsvægt. Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

I RECOVERY forsøget blev der administreret yderligere én dosis tocilizumab hos cirka en tredjedel af patienterne grundet klinisk mistanke om behandlingssvigt. I overensstemmelse med dette, kan det overvejes at gentage dosis (8 mg/kg IV) indenfor 12-24 timer. I de inkluderede forsøg blev behandlingen med tocilizumab påbegyndt tidligt.

Det vurderes, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af tocilizumab overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og tocilizumab bør anvendes til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni ($<50 \times 10^9/L$), og neutropeni ($<2 \times 10^9/L$).

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Arbejdsgruppen anbefaler, at valget af lægemiddel træffes på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

Rationale for anbefalingen

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tocilizumab reducerer dødelighed og behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt



(alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

På den baggrund vurderes det, at der sandsynligvis er en klinisk relevant gavnlig effekt af tocilizumab hos gravide.

Gravide med covid-19 med behov for ilt er kritisk syge og tilhører en patientgruppe med risiko for et alvorligt forløb, hvorfor der var enighed om en svag anbefaling for tocilizumab til denne population, til trods for at der savnes data og erfaring med anvendelsen af tocilizumab til gravide.

Det vurderes, at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af immunitet, vaccinationsstatus og virusvariant.

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for interventionen.

Der er klinisk erfaring med behandling med tocilizumab til gravide på andre indikationer, herunder reumatologiske sygdomme.

Tocilizumab til ammende

Overvej at anvende tocilizumab til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Svag anbefaling for

Det anbefales at anvende tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min.

Doseringen af tocilizumab bør baseres på den ammendes aktuelle kropsvægt. Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

I RECOVERY forsøget blev der administreret yderligere én dosis tocilizumab hos cirka en tredjedel af patienterne grundet klinisk mistanke om behandlingssvigt. I overensstemmelse med dette, kan det overvejes at gentage dosis (8 mg/kg IV) indenfor 12-24 timer.

I de inkluderede forsøg blev behandlingen med tocilizumab påbegyndt tidligt. Det er arbejdsgruppens vurdering, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af tocilizumab overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og tocilizumab bør anvendes til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT $>1.5 \times$ øvre normalgrænse, trombocytopeni ($<50 \times 10^9/L$), og neutropeni ($<2 \times 10^9/L$).

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Arbejdsgruppen anbefaler, at valget af lægemiddel træffes på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

Rationale for anbefalingen

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tocilizumab reducerer dødelighed og behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

På den baggrund vurderes det, at der sandsynligvis er en klinisk relevant gavnlig effekt af tocilizumab hos ammende.

Ammende med covid-19 med behov for ilt er kritisk syge og tilhører en patientgruppe med risiko for et alvorligt forløb, hvorfor der var enighed om en svag anbefaling for tocilizumab til denne population, til trods for at der savnes data og erfaring med anvendelsen af tocilizumab til ammende.

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for interventionen.

Det vurderes, at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af immunitet, vaccinationsstatus og virusvariant.

Der er klinisk erfaring med behandling med tocilizumab til ammende på andre indikationer, herunder reumatologiske sygdomme.

Tocilizumab til børn og unge

Overvej at anvende tocilizumab til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Svag anbefaling for

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år, og bør foregå efter forudgående tværfaglig konference med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19.

Det anbefales at anvende tocilizumab intravenøst (IV) som éngangsinfusion over 60 min. i henhold til følgende som baserer sig på doseringen i RECOVERY forsøget og på doseringen hos børn med juvenil idiopatisk arthritis:

- Børn \leq 1 år: 12 mg/kg [32]
- Børn $<$ 30 kg: 12 mg/kg [35]
- Børn \geq 30 kg: 8 mg/kg (max 800 mg)

I rehabilitering og adaptering forsøget blev der administreret yderligere én dosis tocilizumab hos cirka en tredjedel af patienterne grundet klinisk mistanke om behandlingssvigt. I overensstemmelse med dette, kan det overvejes at gentage dosis indenfor 12-24 timer.

I de inkluderede forsøg blev behandlingen med tocilizumab påbegyndt tidligt. Det er arbejdsgruppens vurdering, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation og betydelig sygdomsbyrde har gavn af behandlingen.

Man bør i forbindelse med opstart af IL-6 hæmmere screene for HBV og TB, helst før, men ellers umiddelbart efter opstart af behandlingen.

I RECOVERY og REMAP-CAP forsøgene var effekten af tocilizumab overvejende til stede hos patienter, der blev behandlet med systemisk glukokortikoid, hvorfor kombinationsbehandling med systemisk glukokortikoid og tocilizumab bør anvendes til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Tocilizumab hæmmer produktionen af CRP i leveren, hvorfor det kan være vanskeligt at anvende CRP til monitorering af behandlingseffekten og i udredningen af infektioner i øvrigt.

Efter endt behandling med tocilizumab bør funktion af lever og knoglemarv kontrolleres.

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT >1.5 x øvre normalgrænse, trombocytopeni ($<50 \times 10^9/L$), og neutropeni ($<2 \times 10^9/L$).

Tocilizumab (IL-6 hæmmer), sarilumab (IL-6 hæmmer), og baricitinib (JAK-hæmmer) anvendes på samme indikation, hvorfor kun ét af disse 3 lægemidler bør anvendes til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Arbejdsgruppen



anbefaler, at valget af lægemiddel træffes på baggrund af om lægemidlet er godkendt, tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

Rationale for anbefalingen

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tocilizumab reducerer dødelighed og behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Det forventes at resultaterne fra voksne kan overføres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

På den baggrund vurderes det, at der sandsynligvis er en klinisk relevant gavnlige effekt af tocilizumab hos børn og unge.

Der var enighed om en svag anbefaling for tocilizumab til denne population på baggrund af moderat tiltro til effekten grundet ekstrapolation, og da børn og unge i mindre grad end voksne er i risiko for et alvorligt forløb.

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for intervention.

Det vurderes, at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af immunitet, vaccinationsstatus og virusvariant.

Der er erfaring med behandling med tocilizumab til børn og unge på andre indikationer, herunder juvenil idiopatisk arthritis.

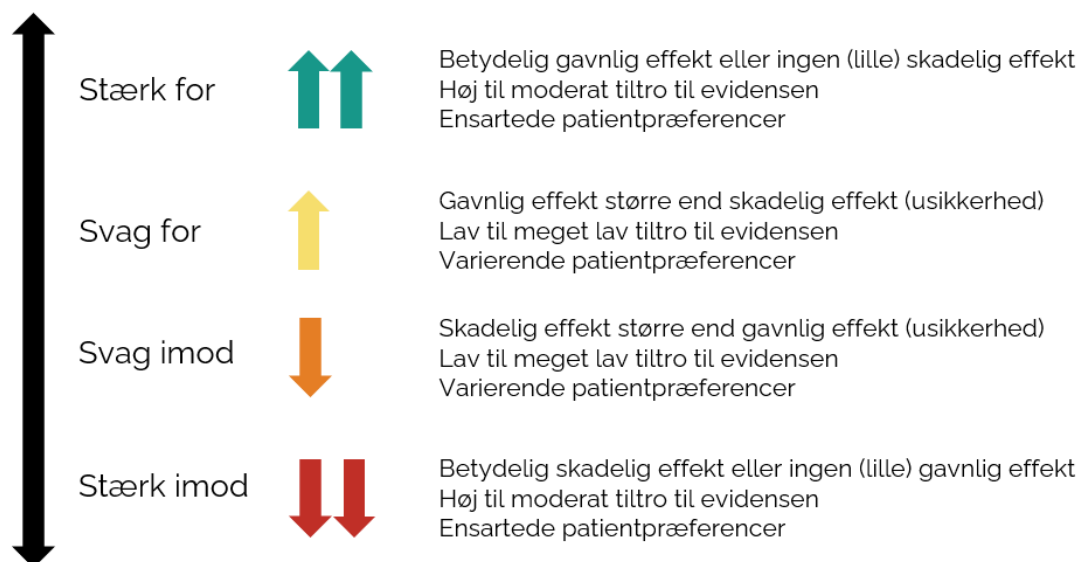
Afgrænsning

Der er udarbejdet anbefalinger for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge med behov for ilt.

Alle anbefalinger er udarbejdet på baggrund af evidensgrundlaget fra en eksisterende australsk retningslinje "Australian guidelines for the critical care of people with COVID-19" udarbejdet af Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Arbejdsgruppen har formuleret og prioriteret deres egne spørgsmål, der er relevante for klinisk praksis i Danmark og som kan besvares ud fra evidensgrundlaget i den australske retningslinje.

På Sundhedsstyrelsens hjemmeside (www.sst.dk) kan man tilgå den fulde version af de nationale kliniske anbefalinger inklusiv en detaljeret gennemgang af den bagvedliggende evidens for anbefalingerne.

Hvad betyder en svag eller stærk anbefaling?



Hvad er en national klinisk anbefaling?

En national klinisk anbefaling er afgrænset til en specifik problemstilling i patientforløbet, hvorfor en national klinisk anbefaling ikke kan stå alene, men komplementeres og suppleres af andre retningslinjer og behandlingsvejledninger. Det kan f.eks. være tværfaglige- og tværsektorielle retningslinjer for andre dele af patientforløbet eller andre patientpopulationer, retningslinjer udarbejdet (monofagligt) af selskaber og faglige organisationer, samt regionale og kommunale retningslinjer, vejledninger og instrukser.

Nationale kliniske anbefalinger klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge anbefalingerne. De nationale kliniske anbefalinger er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse.

Samarbejde

Anbefalingerne er lavet i samarbejde med en arbejdsgruppe med repræsentanter fra:

- Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
- Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
- Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Dansk Selskab for Infektionsmedicin
- Dansk Lungemedicinsk Selskab
- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi
- Dansk Sygepleje Selskab
- Dansk Pædiatrisk Selskab
- Dansk Selskab for Infektionsmedicin
- Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
- Dansk Selskab for Trombose og Hæmeostase

Desuden har der været tilknyttet et brugerpanel som bestod af patienter som enten havde eller havde haft covid-19 samt deres pårørende. Patienterne repræsenterede forskellige risikogrupper og sygdomsgrader ligesom patienter og pårørende til både voksne, gravide og ammende samt børn og unge var repræsenteret.

