

Oversigt over hørings svar og peer review

Nationale kliniske anbefalinger for brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19 – Forebyggende behandling

1. Medicinrådet
2. AMGROS
3. Dansk sygeplejeselskab
4. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
5. AstaZeneca
6. Danske Regioner
7. Peer review af Lars Skov

Kære Jutta Møller Jensen

Medicinrådet har ikke bemærkninger i anledning af Sundhedsstyrelsens høring vedr. nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler til behandling af mild til moderat covid-19.

Med venlig hilsen

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk



Att: Jutta Møller Jensen

Vedrørende: Nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler til behandling af mild til moderat covid-19 i høring

Materialet har været rundsendt til kommentering hos Sygehusapotekerne i Danmark og i Amgros.

Der er ingen bemærkninger.

Rigtig god weekend.

Med venlig hilsen

Marianne Brøndum Petersen

Seniorspecialist - Ledelsessekretariatet

Amgros I/S

Dampfærgevej 22

DK - 2100 København Ø

Tlf. direkte: +4588713067

Mobil: +4524286711

E-mail: mbj@amgros.dk

www.amgros.dk



Sundhedsstyrelsen
Sendt med e-mail til:
NKR Sekretariat@SST.DK
sita@SST.DK
JFRR@SST.DK

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark
T +45 88713000
F +45 88713008
Amgros@amgros.dk
www.amgros.dk

18. januar 2023
MBJ

Amgros takker for muligheden for at afgive høringssvar til høring vedr. Den Nationale Kliniske anbefaling om brug af lægemidler til behandling af mild til moderat covid-19

Den Nationale Kliniske anbefaling om brug af lægemidler til behandling af mild til moderat covid-19 indeholder anbefalinger omhandlende 5 lægemidler. Dags dato er 4 af de 5 lægemidler godkendte af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA). Et enkelte lægemiddel, bebtelovimab fra Eli Lilly, har endnu ikke ansøgt om godkendelse hos EMA, og kan derfor udelukkende skaffes til Danmark under særlige omstændigheder, da det ikke findes i EU. Aktuelt lagerholder Amgros de 4 andre produkter, men grundet udvikling i Corona-varianterne anvendes Xevudy, Evusheld og Ronapreve ikke i behandlingen, hvorfor der aktuelt ikke indkøbes yderligere til lager. Veklury er på nuværende tidspunkt det eneste, af de 5 omtalte lægemidler, som er i anvendelse i dag.

De fem lægemidler er:

- Veklury (remdesivir)
- Xevudy (sotrovimab)
- Evusheld (tixagevimab + cilgavimab)
- Ronapreve (casirivimab + imdevimab)
- Bebtelovimab – har ikke et handelsnavn!

Amgros holder sig løbende orienteret om, hvilke lægemidler der kan anvendes til de forskellige corona-varianter, og vil på den baggrund være behjælpelig med at fremskaffe de efterspurgte lægemidler.

Med venlig hilsen

Marianne Brøndum Petersen
Seniorspecialist

Til rette vedkommende

DASYS takker for muligheden for at afgive høring på Nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler til behandling af mild til moderat covid-19.

Vi har sendt bredt ud til vores faglige selskaber, og har ikke modtaget bemærkninger til denne høring.

Mette Marie Kyed

DASYS' sekretariat



Tlf. 4695 4242
Sankt Annæ Plads 30,
DK-1250 København K
dasys@dasys.dk www.dasys.dk



DSOG

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
Danish Society of Obstetrics and Gynaecology

15. januar 2023

Høringssvar vedr. NKA om brug af lægemidler til behandling af mild til moderat covid-19

Dansk selskab for obstetrik og gynækologi takker for muligheden for at kommentere på ovenstående NKA.

Selskabet finder det relevant med og bakker op om individuelle anbefalinger til gravide og ammende. Dog har vi enkelte bemærkninger til denne NKA, som vi håber, I vil tage højde for inden den endelige udgivelse.

For lægemidlet Bebtelovimab forligger der kun rekommandationer for voksne og ikke for de øvrige tre grupper, herunder gravide og ammende. Dette undrer os og vi forespørger enten anbefalinger for alle grupper eller en skriftlig uddybning i NKA, hvorfor dette kun er beskrevet for voksne.

I risikotabellen s. 44 fremgår gravide under kategori 2 blandt ikke-vaccinerede. Af farvekategorierne fremgår det, at gravide under 18 år er i lavere risiko (grøn) end gravide > 18 år (markeret gul). Denne aldersskelnen blandt gravide er arbitrær, da graviditeten udgør en risiko, ikke alderen. Dette bedes venligst markeret i tabellen, så dette fremgår helt klart. Altså at graviditet er en risiko uanset alder. DSOG er under udarbejdelsen af tabellen tidligere kommet med flere forslag til, hvorledes dette kunne gøres.

I udarbejdelsen af NKA er der udfærdiget et farmakologisk skriv omkring sikkerheden af remdisivir ved brug under graviditet og amning. Dette bør refereres i denne anbefaling også, da det angives, at remdisivir i sjældne tilfælde kan anvendes, selvom der er en svag anbefaling imod brugen af remdisivir.

På s. 55 i anbefalingen omkring remdesivir til ammende, er selve anbefalingen skrevet i to forskellige skrift-farver. Vi anbefaler at der anvendes en farve til hele anbefalingen som i øvrige anbefalinger.

I alle anbefalinger samt under rationale omkring monoclonale antistoffer anvendes formuleringen "Virkingen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret". Denne sætning er svær at forstå og kan nemt misforstås. Vi foreslår omformulering. "Eksisterende" kunne måske erstattes af "nyere". Varianterne ændres sig jo hele tiden, så eksisterende på publikationstidspunktet er ikke de eksisterende, når NKA læses. En mulig formulering kunne være "Virkingen af xxx hos vaccinerede personer og personer med nyere virusvarianter er ukendt. Målt in-vitro er effekten af xxxx væsentligt reduceret på nyere virusvarianter."



DSOG

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
Danish Society of Obstetrics and Gynaecology

Vi ser frem til at læse den endelige udgave af NKA.

På vegne af DSOG

Med venlig hilsen

Hanne Brix Westergaard
Formand for DSOGs COVID-19 og graviditet guideline

Annemette W. Lykkebo
Formand for DSOG

Tak for fremsendte som jeg har gennemlæst med interesse. Nogle af kommentarerer er gældende for flere af stofferne - men da dette review forventes ikke at læses sammenhængende af alle fremtidige læsere er de gentaget med justeringer for hvert enkelt stof.

Forebyggende behandling med remdesivir

Delspørgsmål under PICO 4: Bør man anvende remdesivir (Veklury[®]) til patienter med mild/moderat, alvorlig og kritisk covid-19?

Er de fokuserede spørgsmål dækkende for den klinisk problemstilling formuleret i kommissoriet (inkl elementerne i PICO spørgsmålene)?

- P: Dækkende. Men patienterne i litteraturen er uvaccinerede, har risiko faktorer for alvorligt forløb og er smittede på tidspunkt med mere patogene virus varianter i omløb. Deres basis risiko derfor anderledes end hovedparten af de patienter anbefalingerne rettes imod.
- I: Dækkende
- C: Relevant
- O: Relevante og dækkende men forbehold for størrelsen af de absolutte risikomål i lyset af forbehold omkring P

Er den systematiske litteratursøgning dækkende for det fokuserede spørgsmål

Ja

Er udvalgt litteratur relevant og udtømmende

Ja men i sagens natur meget begrænset af omfang

Er de statistiske metoder til at opsummere evidens egnet

Ja om end det jo reelt er resultaterne fra 1 studie med risiko patienter som præsenteres

Er Grade evidensvurderinger per outcome i henhold med grade metoden

Ja

Er der sammenhæng mellem evidens grundlag og anbefalinger og er det præcist formuleret i rationalet?

Evidensgrundlaget er baseret på et enkelt studie af patienter med øget risiko for indlæggelse, mens anbefalingen ikke begrænses til sådanne patienter. Ydermere er de fleste patienter nu vaccinerede og adskiller sig dermed yderligere fra studiepopulationen. Disse forhold bør fremgå af rationaleafsnittet selvom det ikke umiddelbart ændre hverken retning eller styrke af anbefaling.

Er manuskriptet sprogligt forståeligt

Ja

Er indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering relevant og aktuelt

Ja absolut. Foreslår tillæg om behov for direkte sammenligning med alternative forebyggende behandlinger som paxlovid og molnupiravir

Indstilling til statistisk peer review?

Nej

Forebyggende behandling med sotrovimab

PICO 6: Bør man anvende sotrovimab (Xevudy[®]) til patienter med mild/moderat covid-19?

Er de fokuserede spørgsmål dækkende for den klinisk problemstilling formuleret i kommissoriet?

- P:Dækkende. Men patienterne i det konkrete studie er uvaccinerede, har risiko faktorer for alvorligt forløb og er smittede på tidspunkt med mere patogene virus varianter i omløb. Deres basis risiko derfor anderledes end hovedparten af de patienter anbefalingerne rettes imod. Interventionen i litteraturen var med et stof med god in-vivo neutraliserende effekt på virus mens det modsatte et tilfældet i klinisk hverdag anno 2023 pga ændringer i virus. Betydningen heraf uafklaret, men da hovedeffekten af stoffet netop må formodes at være gennem virus neutralisation sår det alvorlig tvivl om effekten af interventionen ved denne ændring i patient populationen.
- I:Relevant (se punkt P)
- C: ja
- O: Relevante og dækkende men forbehold for størrelsen af de absolutte risikomål i lyset af forbehold omkring P og I

Er den systematiske litteratursøgning dækkende for det fokuserede spørgsmål

Ja

Er udvalgt litteratur relevant og udtømmende

Ja forstået som dækkende for hvad der findes. Reference 106 står ikke korrekt i refence listen – bør være med fungerende link

Er de statistiske metoder til at opsummere evidens egnet

For sotrovimab er evidensgrundlagt meget spinkelt og baseret på et enkelt studie af patienter med øget risiko for indlæggelse, mens anbefalingen ikke begrænses til sådanne patienter.

Ydermere er de fleste patienter som nævnt nu vaccinerede og adskiller sig dermed yderligere fra studiepopulationen. Overførbareheden af estimaterne til den aktuelle population begrænses af forholdene omkring patientpopulationen som anført under PICO gennemgang.

Disse forhold er delvist adresserede rationale afsnittet (fraset forskellen i patientpopulationen i studiets risikoprofil vs generelle patienter) og i opsummeringen af evidensen hvilket bifaldes.

Er Grade evidensvurderinger per outcome i henhold med grade metoden

Ja

Er der sammenhæng mellem evidens grundlag og anbefalinger og er det præcist formuleret i rationalet?

I rationalet anføres "Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sotrovimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse..." – men reelt vægtes vel netop de usikkerheder omkring netop dette estimat – som også anføres efterfølgende? forholdet omkring uvaccinerede risikopatienter kunne eventuelt adresseres ved at nævne dem specifikt som det gøres i de australske guidelines, hvis ikke de øvrige usikkerheder omkring effekten reelt er dem som driver anbefalingens retning?

Er manuskriptet sprogligt forståeligt

COMET-ICE studiet er udført på patienter med øget risiko for alvorligt forløb hvilket må forventes at have betydning for absolutte risiko estimater: Det bør fremgå tydeligt af litteratur gennemgangen da det er det eneste studie som anvendes. Referencen til COMET-ICE trial står ikke korrekt i litteratur listen

Er indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering relevant og aktuelt

Ja. Foreslår tillæg af behov for direkte sammenligning med alternative forebyggende behandlinger som paxlovid og molnupiravir

Indstilling til statistisk peer review?

Nej

Forebyggende behandling med Evusheld

PICO 7: Bør man anvende tixagevimab + cilgavimab (Evusheld®) til patienter med mild/moderat covid-19?

Er de fokuserede spørgsmål dækkende for den klinisk problemstilling formuleret i kommissoriet?

- P: Patienterne i det konkrete studie (TACKLE) er uvaccinerede, har risiko faktorer for alvorligt forløb og er smittede på tidspunkt med mere patogene virus varianter i omløb. Deres basis risiko derfor anderledes end hovedparten af de patienter anbefalingerne rettes imod. Interventionen i litteraturen var med et stof med god in-vivo neutraliserende effekt på virus mens det modsatte et tilfældet i klinisk hverdag anno 2023 pga ændringer i virus. Betydningen heraf uafklaret, men da hovedeffekten af stoffet netop må formodes at være gennem virus neutralisation sår det alvorlig tvivl om effekten af interventionen ved denne ændring i patient populationen. Patientpopulationen således markant anderledes i anbefalingerne sammenlignet med studiepopulationen.
- I: Relevant
- C: ja
- O: Relevante og dækkende men forbehold for størrelsen af de absolutte risikomål i lyset af forbehold omkring P

Er den systematiske litteratursøgning dækkende for det fokuserede spørgsmål

Ja

Er udvalgt litteratur relevant og udtømmende

Relevant. Udtømmende for hvad der findes.

Er de statistiske metoder til at opsummere evidens egnet

For tixagevimab + cilgavimab er evidensgrundlagt meget spinkelt og baseret på et enkelt studie af patienter med øget risiko for indlæggelse, mens anbefalingen ikke begrænses til sådanne patienter. Ydermere er de fleste patienter nu vaccinerede og adskiller sig dermed yderligere fra studiepopulationen. Overførbarheden af estimaterne til den aktuelle population begrænses af forholdende omkring patientpopulationen som anført under PICO gennemgang. Disse forhold er på passende vis adresseret rationale afsnittet (frasat forskellen i patientpopulationen i studiets risikoprofil – dette anbefales tilføjet) og i opsummeringen af evidensen hvilket bifaldes.

Er Grade evidensvurderinger per outcome i henhold med grade metoden

Er der sammenhæng mellem evidens grundlag og anbefalinger og er det præcist formuleret i rationale?

I rationale anføres "Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tixagevimab + cilgavimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse..." – men reelt vægtes vel netop de usikkerheder omkring netop dette estimat – som også anføres efterfølgende? Forholdet omkring uvaccinerede risikopatienter kunne eventuelt adresseres ved at nævne dem specifikt som det gøres i de australske guidelines, hvis ikke de øvrige usikkerheder omkring effekten reelt er dem som driver anbefalingens retning?

Er manuskriptet sprogligt forståeligt:

I sammenfatningerne anføres "?? Children included" (s 86+99+105). Bør erstattes med det faktiske tal. Tackle studiet er udført på patienter med øget risiko for alvorligt forløb hvilket må forventes at have betydning for absolutte risiko estimater: Det bør fremgå tydeligt af litteratur gennemgangen, da det er det eneste studie som anvendes til at udtale sig om patienterne på generelt

Er indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering relevant og aktuelt

Ja. Foreslår tillæg af behov for direkte sammenligning med alternative forebyggende behandlinger som paxlovid, molnupiravir og andre

Indstilling til statistisk peer review?

Nej

Forebyggende behandling med casirivimab+imdevimab

PICO 5: Bør man anvende casirivimab + imdevimab til patienter med mild/moderat og alvorlig/kritisk covid-19?

Er de fokuserede spørgsmål dækkende for den klinisk problemstilling formuleret i kommissoriet(inkl elementerne i PICO spørgsmålene)?

- P: Patienterne i det konkrete studie er uvaccinerede, har risiko faktorer for alvorligt forløb og er smittede på tidspunkt med mere patogene virus varianter i omløb. Deres basis risiko derfor anderledes end hovedparten af de patienter anbefalingerne rettes imod. Interventionen i litteraturen var med et stof med god in-vivo neutraliserende effekt på virus mens det modsatte et tilfældet i klinisk hverdag anno 2023 pga ændringer i virus. Betydningen heraf uafklaret, men da hovedeffekten af stoffet netop må formodes at være gennem virus neutralisation sår det alvorlig tvivl om effekten af interventionen ved denne ændring i patient populationen. Patientpopulationen således markant anderledes i anbefalingerne sammenlignet med studiepopulationen.
- I: Relevant
- C: ja
- O: Relevante og dækkende men forbehold for størrelsen af de absolutte risikomål i lyset af forbehold omkring P og IP:

Er den systematiske litteratursøgning dækkende for det fokuserede spørgsmål

Ja

Er udvalgt litteratur relevant og udtømmende

Ja. Gerne skrive reference fuldt i reference liste

Er de statistiske metoder til at opsummere evidens egnet

For casirivimab+imdevimab er evidensgrundlagt meget spinkelt og baseret på et enkelt studie af patienter med øget risiko for indlæggelse, mens anbefalingen ikke begrænses til sådanne patienter. Ydermere er de fleste patienter nu vaccinerede og adskiller sig dermed yderligere fra studiepopulationen. Overførbareheden af estimaterne til den aktuelle population begrænses af forholdene omkring patientpopulationen som anført under PICO gennemgang. Disse forhold er delvist adresserede i rationale afsnittet (fraset forskellen i patientpopulationen i studiets risikoprofil – dette anbefales tilføjet) og i opsummeringen af evidensen hvilket bifaldes.

Er Grade evidensvurderinger per outcome i henhold med grade metoden

Ja

Er der sammenhæng mellem evidens grundlag og anbefalinger og er det præcist formuleret i rationalet?

I rationalet anføres "Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at casirivimab +imdevimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse..." – men reelt vægtes vel netop de usikkerheder omkring netop dette estimat – som også anføres efterfølgende?

Er manuskriptet sprogligt forståeligt:

Delvist.

Sammenfatningen er inkomplet – eksempelvis står på side 106 flere tomme felter og under "our confidence in the results" står der "skal beskrives". Det bør fremgå af litteraturgennemgangen at den indeholder evidens for patienter med mindst en risikofaktor for alvorligt forløb

Er indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering relevant og aktuelt

Ja. Foreslår tillæg af behov for direkte sammenligning med alternative forebyggende behandlinger som paxlovid, molnupiravir og andre antistoffer.

Indstilling til statistisk peer review?

Nej

Bebtelovimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Er de fokuserede spørgsmål dækkende for den klinisk problemstilling formuleret i kommissoriet(inkl elementerne i PICO spørgsmålene)?

Der er så vidt jeg kan se ikke formuleret et PICO spørgsmål til dette præparat, men jeg går ud fra samme skabelon anvendt som ved de øvrige præparater

Der bør tilføjes PICO spørgsmål for dette stof i anbefalingerne

Under forudsætning af samme struktur som de øvrige antistoffer følgende generelle kommentarer

- P: Dækkende. MEN alvorlige forskellige i studierne population sammenlignet med den aktuelle patientpopulation. Studiet er gennemført med alfa og delta varianterne gennemførte hos uvaccinerede lavrisiko patienter
- I: Relevant
- C: relevant med placebo. MEN i det inkluderede studier var comparatoren IKKE placebo blandt patienter med høj risiko (bamlaniviman+etesevimab+bebtelovimab var her komparator)
- O: Relevante

Er den systematiske litteratursøgning dækkende for det fokuserede spørgsmål

Ja

Er udvalgt litteratur relevant og udtømmende

Der er kun identificeret et studie (link virker ikke) som så vidt jeg kan se er et medRxiv preprint fra mart 2022 som tilsyneladende endnu ikke er publiceret i peer review tidskrift.

Jeg er ikke bekendt med øvrige studier. Det valgte studie har ikke de relevante outcomes som hoved effekt mål og kun lav-risiko patienter havde en placebo gruppe. Jeg mener derfor ikke den valgte litteratur er velegnet til at besvare PICO spørgsmålet forudsat dette er som de øvrige.

Er de statistiske metoder til at opsummere evidens egnet

I princippet ja men studiet uegnet til formålet. Det bør i litteratur vurderingen tydeligt fremgå at KUN lav-risiko patienter indgik i den del af studiet som er anvendt i dette PICO spørgsmål. Studiet er så markant underdimensioneret i lyset af det kun inkluderer lav-risiko patienter at risiko estimererne ikke giver meget mening.

Er Grade evidensvurderinger per outcome i henhold med grade metoden

Jeg mener ikke der er nogen indikation på at stoffet skulle have nogen gavnlig effekt i det upublicerede studie. Ydermere er der tidligere nævnte forhold omkring ændringer i virus og i patienters vaccinations status. Samlet set mener jeg man bør overveje at øge anbefalingens styrke til "stærk" med retningen "imod"

Er der sammenhæng mellem evidens grundlag og anbefalinger og er det præcist formuleret i rationalet?

Se ovenfor. Ydermere bør det tydeligt fremgå i rationalet at den fundne litteratur KUN omhandler lav-risiko patienter.

Jeg mener samlet set ikke der er noget reelt der støtter effekt af stoffet og at udviklingen siden det gennemførte studie ikke berettegier andet end en stærk anbefaling imod at bruge stoffet

Er manuskriptet sprogligt forståeligt:

Bør står tydeligere at data kun omhandler lav-risiko patienter og at de ikke er publicerede (så vidt jeg kan se)

de øvrige stoffer har separat afsnit for gravide, ammende, børn og unge – Årsagen til at det ikke er tilfældet her er uklar.

Er indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering relevant og aktuelt

Anbefaler tilføjelse af effekt blandt vaccinerede vs uvaccinerede

Indstilling til statistisk peer review?

Nej

Sundhedsstyrelsen

Evidensbaseret Medicin
Islands Brygge 67
2300 København

AstraZeneca A/S
World Trade Center Ballerup
Borupvang 3
DK-2750 Ballerup
T: +45 4366 6462
astrazeneca.com
astrazeneca.dk

17-01-2023

Høring - Nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler til behandling af mild til moderat COVID-19

AstraZeneca vil gerne starte med at anerkende Sundhedsstyrelsen og arbejds- og referencegruppen for at tage initiativ til udarbejdelsen af national klinisk anbefaling (NKA) for lægemidler til behandling af mild til moderat COVID-19 med: *Brug af lægemidler til behandling og forebyggelse af COVID-19*.

AstraZeneca vurderer, at der med denne anbefaling er foretaget en grundig gennemgang af evidensen for den farmakologiske behandling af COVID-19. Vi forstår ud fra teksten, at disse nationale kliniske anbefalinger er udarbejdet på baggrund af evidensgrundlaget fra de australske COVID-19 retningslinjer, "Australian guidelines for the critical care of people with COVID-19" (AGC19) udarbejdet af "Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce" (ANC19), samt at Sundhedsstyrelsen primært har valgt at kigge på evidensen ud fra et behandlingsscenario med mistænkt eller konstateret mild til moderat COVID-19 infektion.

I Sundhedsstyrelsens NKA med; *Brug af lægemidler til behandling og forebyggelse af COVID-19* har Sundhedsstyrelsen valgt, kun at fokusere på patienter med mistænkt eller konstateret mild til moderat COVID-19 infektion. Derudover inkluderer guidelines ikke interventioner, der gælder for forebyggelsen af at blive syg eller svært syg af COVID-19 infektion eller transmission. Derfor mener AstraZeneca, at formuleringen af Sundhedsstyrelsens; *Brug af lægemidler til behandling og forebyggelse af COVID-19*, er uhensigtsmæssigt da *forebyggelse* kun tager afsæt i patienter med mistænkt eller konstateret mild til moderat COVID-19 infektion. Vi mener, at der i definitionen forebyggelse også burde tages afsæt i at forebygge smitte af COVID-19, hospitalisering, svær sygdom og død hos patienter, der ikke svarer optimalt på COVID-19 vacciner og/eller som endnu ikke er smittet af COVID-19. Vi vil gøre Sundhedsstyrelsen opmærksom på, at ovenstående australske guidelines/anbefalinger har valgt at forholde sig til forebyggelse i form af præekspositions profylakse (PrEP) under afsnit 7.4 (1).

På trods af den nedadgående opmærksomhed fra samfundets side på COVID-19, ses der stadig en overdødelighed og risiko for svær sygdom i visse undergrupper af immunsupprimerede patienter, eksempelvis CLL-patienter >65 år, som ikke responderer tilstrækkeligt på COVID-19 vaccinen (2). En del immunsupprimerede patienter er desuden meget sårbare pga. behandling af deres grundsygdom (eksempelvis maligne hæmatologiske patienter).

Vi har i det følgende høringssvar, taget afsæt i hvordan vi ser de væsentlige forskelle i formuleringer ud fra ovennævnte australske retningslinjer. Første sektion indeholder AstraZenecas opsummerede pointer til høringssvaret. For uddybelse henviser vi til de efterfølgende sektioner.

Fokus på vores kommentarer er udelukkende på Tixagevimab/Cilgavimab, (Evusheld).

Opsummeret hørings svar:

- AstraZeneca mener, at der i definitionen *Brug af lægemidler til behandling og forebyggelse af COVID-19* også burde tages afsæt i at forebygge smitte af COVID-19, hospitalisering, svær sygdom og død i patienter, der ikke responderer optimalt på COVID-19 vacciner og/eller som endnu ikke er smittet af COVID-19.
- Vi mener det ville være klinisk relevant med en mere præcis beskrivelse af hvilke patienter, der ville have gavn af (PrEP) mod COVID-19. Hvis et forebyggende regime (PrEP) for immunsupprimerede patienter i fremtiden skal overvejes/implementeres i Danmark, så mener AstraZeneca, at det er vigtigt at Sundhedsstyrelsen i anbefalingerne tager et tydeligt standpunkt til dette spørgsmål. Enten er der en tydelig kommunikation om at PrEP ikke er relevant for nogen patienter i Danmark, alternativt lægges der en anbefaling for optimal PrEP implementering i en veldefineret population, for at sikre lighed i sundhed i Danmark.
- Udviklingen af nye monoklonale antistoffer, ligesom COVID-19 vacciner, er og vil fortsat være dynamisk i forhold til nye virusvarianter. Vi mener, at det er vigtigt at Sundhedsstyrelsen forholder sig proaktivt til fremtidige virksomme monoklonale antistoffer for at sikre en hurtig regulatorisk proces og implementering med fokus på lighed i sundhed. AstraZeneca mener, at der er en gruppe af vulnerable patienter som vil have gavn af fremtidige monoklonale antistoffer (som viser neutraliserende effekt) både i behandlings- og i PrEP regime.
- Hvad gælder behandling af mild til moderat COVID-19 mener AstraZeneca, det ville være hensigtsmæssigt med en tilsvarende behandlingsopdeling af immunkompetente versus immunsupprimerede patienter svarende til "Australian guidelines for the critical care of people with COVID-19".
- Når det gælder behandling (inklusive profylaktisk behandling hos patienter med konstateret smitte) af COVID-19 mener AstraZeneca også, at det ville være klinisk relevant at inkludere anbefaling for behandlingsalternativer hos patienter der står på CYP3A metaboliserende lægemidler (interaktionsrisiko) og/eller patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR<30ml/min).
- AstraZeneca mener det ville være klinisk relevant at inkludere en anbefaling for opfølgning efter behandling af Covid-19, i særdeleshed hos immunsupprimerede patienter, og SST kunne derfor overveje at inkludere hvordan disse patienter monitoreres optimalt efterfølgende samt hvordan beskytter vi disse patienters bedst i fremtiden mod COVID-19.

Kommentarer til forebyggelse:

Vi vil gøre Sundhedsstyrelsen opmærksom på at i AGC19 har man under afsnit 7.4 (1) valgt at forholde sig til Tixagevimab/Cilgavimab som PrEP, med formuleringen ”konsensus anbefaling” (*consensus recommendation*), at Tixagevimab/Cilgavimab kan overvejes at gives i exceptionelle tilfælde til patienter der er svært immunsupprimerede. Det skal siges, at panelet ikke var enig i det her tilfælde men på trods af dette har man valgt ”*consensus recommendation*” da en del af medlemmerne i panelet syntes at Tixagevimab/Cilgavimab kan gives i exceptionelle tilfælde i patienter med dette scenarie.

AstraZeneca mener, at det klinisk relevant med en mere præcis beskrivelse af hvilke høj-risiko patienter der ville profitere af PrEP – her kunne SST med fordel anvende Dansk Selskab for Infektionsmedicins (DSI) definition fra deres Covid-19 guidelines. Lige nu er DSI’s definition af høj risiko patienter muligvis for bred, når man tager udgangspunkt i et PrEP regime. Vi er velvidende om at resistensen for Tixagevimab/Cilgavimab for nærværende er ugunstig, både behandlingssituationen, samt at Tixagevimab/Cilgavimab i nuværende situation af cirkulerende virusvarianter sandsynligvis ikke er aktuel for PrEP. Variantbilledet har vist sig at være meget omskifteligt, og derfor er det vigtigt at notere, at der ligesom for vaccinerne, også pågår en videreudvikling af de monoklonale antistoffer med effekt på forebyggelse af smitte, hospitalisering (inklusive behandling på intensiv afdeling), svær sygdom og død i immunsupprimerede patienter, som ikke svarer optimalt på COVID-19 vacciner. Der er flere lægemiddelsproducenter (ikke kun AstraZeneca), som arbejder på videreudvikling af nye monoklonale antistoffer mod COVID-19.

Enten er der en tydelig kommunikation om at PrEP ikke er relevant for nogen patienter i Danmark, alternativt lægges der en anbefaling for optimal PrEP implementering i en veldefineret population, for at sikre lighed i sundhed i Danmark, når en effektiv monoklonal antistof mod COVID-19 atter er tilgængelig på markedet. Med dette sagt er det også essentielt at Sundhedsstyrelsen tydeligt definerer hvad definitionen er på et effektivt monoklonal antistof, da in vitro- og real world evidence data ikke altid kan følge med i udviklingen af virusmutationer. Administration og beskyttende effekt over tid i PrEP regime er aspekter, der vil være hensigtsmæssige at også forholde sig til.

Den danske befolkning er som udgangspunkt velvaccineret og risikogrupper er genvaccineret, mange har haft COVID-19 og de fleste i befolkningen har et grundlæggende godt immunsvær sygdom (inkluderet T-celle svar). Desuden er omikronvarianterne mindre virulente i sammenligning med tidligere virusvarianter.

Udviklingen af nye monoklonale antistoffer er og vil fortsat være dynamisk i forhold til nye virusvarianter. Vi mener, at det er vigtigt at Sundhedsstyrelsen forholder sig åbent til fremtidige virksomme monoklonale antistoffer for at sikre en hurtig regulatorisk proces og implementering med fokus på lighed i sundhed. AstraZeneca mener, at de mest vulnerable patienter vil have gavn af fremtidige monoklonale antistoffer (som viser neutraliserende effekt) i PrEP regime.

Dette gør, at AstraZeneca vil appellere til at Sundhedsstyrelsen præciserer klare retningslinjer inklusiv hvilke vulnerable patientkategorier samt profylaktiske alternativer, der potentielt vil være tilgængelige i fremtiden udover COVID-19 vacciner.

Udover DSIs definition af højrisikopatienter er der et udvalg af disse, som AstraZeneca særligt efterlyser Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende PrEP:

- Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)-patienter >65 år

- Solid organsplanterede patienter med flere komorbiditeter (eksempelvis nyretransplanterede patienter med diabetes mellitus)
- Malignt lymfom under aktiv behandling (eksempelvis R-CHOP og CAR-T)
- Autolog/allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation
- Visse reumatologiske patientgrupper med lunge engagement (eksempelvis Wegener)

Udover risikoen for et sværere sygdomsforløb hos immunsupprimerede patienter mener AstraZeneca, at det også er vigtigt at inkludere aspekter som livskvalitet (inklusive psykosociale og fysiske aspekter grundet isolation) og den øgede risiko for at udvikling af lang tids COVID-19 symptomer (3).

Kommentarer til behandling:

Vi vil gøre Sundhedsstyrelsen opmærksom på, at der i de australske guidelines AGC19 er der en tydelig opdeling i anbefalingerne til Tixagevimab/Cilgavimab behandling til immunkompetente versus immunsupprimerede patienter (*afsnit 6.1.10.1 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for adults og afsnit 6.1.10.3 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) for children and adolescents*). De australske guidelines vælger at positionere sig til en konsensus anbefaling for Tixagevimab/Cilgavimab, som behandling til immunsupprimerede højrisiko patienter (*Consensus recommendation*). Dette gælder scenarierne,

1. immunsupprimerede voksne patienter der ikke har et iltbehov inden for 5 dage efter symptomdebut.
2. Immunsupprimerede voksne patienter indenfor 12 dage efter symptomdebut der har et iltbehov.

Udover TACKLE-studiet som også Sundhedsstyrelsen anvender, henviser ANC19 også til ACTIV-3-TICO-studiet (5). Her beskriver de, at den immunsupprimerede gruppe er begrænset i ACTIV-3 TICO-studiet og at de immunsupprimerede patienter ikke er nærmere studeret. På trods af dette, mener de at denne gruppe er i risiko for at have en negativ udvikling af sygdommen, og derfor at Tixagevimab/Cilgavimab vil være fordelagtig, at give til immunsupprimerede patienter.

Samme australske anbefaling, *Consensus recommendation* gælder også i tilfælde af børn ≥ 12 år som vejer ≥ 40 kg og er immunsupprimerede (*high risk of deterioration*). ANC19 beskriver, at evidensen af tilgængelig forskning ikke er tilstrækkelig, men at de har valgt en konsensus anbefaling baseret på klinisk ekspertise/erfaring. De skriver også, at de er velkendt med at effekten af Tixagevimab/Cilgavimab potentielt er nedsat for omikron-subvarianter. De vil dog vente med at opdatere anbefalingerne indtil definitiv evidens foreligger.

AstraZeneca mener det ville være hensigtsmæssigt med en tilsvarende behandlingsopdeling af immunkompetente versus immunsupprimerede patienter svarende til "Australian guidelines for the critical care of people with COVID-19".

AstraZeneca vil også gøre Sundhedsstyrelsen opmærksom på, at australske Therapeutic Goods Administration (TGA) opdaterede registrering (provisional registration) af Tixagevimab/Cilgavimab som behandling af mild COVID-19 d. 12. december 2022 (publiceret 21. december 2022), (4). Dette gældende for patienter, der ikke har brug for ilt og som har øget risiko for sygdomsprogression til svær sygdom på trods af bevidstheden om resistente cirkulerende virusvarianter. Derudover beskriver TGA dette som; *high priority recommendation and will be updated as soon as new evidence becomes available*.

Når det gælder behandling (inklusive profylaktisk behandling hos patienter med konstateret smitte) af COVID-19 mener AstraZeneca, at det ville være klinisk relevant at inkludere anbefaling for behandlingsalternativer hos patienter der står på CYP3A metaboliserende lægemidler (interaktionsrisiko) og/eller patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min).

Under punkt 5.3.1, 5.3.2 og 5.3.3, side 85-102 har vi kommentarer under Nøgleinformationer:

Da Sundhedsstyrelsen primært anvender data fra TACKLE-studiet som reference, mener vi at det er en vigtig pointe at kigge nærmere på tid for intervention efter konstateret smitte. Dette skyldes, at det er velbekendt at jo tidligere antiviral administration opstartes efter konstateret viral smitte jo bedre effekt forventes.

Under afsnittet **Patientpræferencer** er det svært at gennemskue om Sundhedsstyrelsen har talt med relevante patientorganisationer, eksempelvis Patientforeningen for Lymfekræft, Leukæmi og MDS (LYLE). Dette vil vi opfordre til, for at inddrage synspunkter fra Patientforeninger der repræsenterer højrisiko patienter.

Under afsnittet **Ressourcer** mener AstraZeneca at der er en væsentlig forskel på at give intramuskulær injektion ambulant i sammenligning med intravenøs administration, der den senere er mere ressourcekrævende ude fra både tidsaspekt og teknisk kompetence. **Leverance:** Der var en kort overgang forsinkelser i leverancen af Tixagevimab/Cilgavimab men overordnet har AstraZeneca leveret den ønskede mængde og til tiden. Der er ikke længere leveranceudfordringer.

Under afsnittet **Lighed i sundhed** mener AstraZeneca, at man i fremtiden implementerer PrEP hos immunsupprimerede vulnerable grupper ville man have mulighed for at undgå social ulighed da indkaldelse til administration ville pålægge behandlingsansvarlig institution. En snævrere identificering af højrisiko patienter ville sandsynligvis også medføre en enklere implementering ligeligt over regioner i Danmark.

Under punkt 5.3.4 vil AstraZeneca gøre Sundhedsstyrelsen opmærksom på at Tixagevimab/Cilgavimab er EMA godkendt fra 12 års alder med vægt ≥ 40 kg.

Under punkt 6, Implementering er AstraZeneca helt enige i, at de faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til anbefalingerne. I den forbindelse ville det også være relevant at inkludere de lægefaglige selskaber der repræsenterer de immunsupprimerede patienter som eksempelvis Dansk Hæmatologisk Selskab, Dansk Transplantationselskab og Dansk Reumatologisk Selskab. Et tydeligere samarbejde med deling af guidelines-links fra især Dansk Selskab for Infektionsmedicin ville være hensigtsmæssig med de andre selskaber.

AstraZeneca mener, at reference 106, side 392 er for upræcis (*Evusheld for COVID-19 prophylaxis*). AstraZeneca kan se at PROVENT studiet eller ACTIV-3-TICO-studien ikke er med i referencelisten (5-6). Det samme gælder real world evidence (RWE) data for Evusheld både i PrEP og behandlingsregime, (AstraZeneca antager, at Sundhedsstyrelsen valgte at betegne RWE data for usikker, og dermed ikke relevant (7-31), da Sundhedsstyrelsen kun udgår fra randomiserede kontrollerede studier (RCT)). Venligst observer at en del af RWE-data (7-31) stadig er i preprint og derfor skal tolkes med forsigtighed før review processen er endelig færdig.

Endnu engang tak for muligheden for at kommentere på anbefalingerne. Det er vores ønske at vores kommentarerne vil blive læst og vurderet i den konstruktive tilgang de er skrevet.

Med venlig hilsen
AstraZeneca A/S

Simon Nørløv, Market Access Manager
Søren Clausen, Market Access Head
Mikkel Mægler Rostholm, Government Affairs Manager
Jon Olinder, MD, Specialist Infectious Diseases, Medical Advisor

Referencer:

1. <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An>
2. <https://covid19.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/fokusrapporter/vurdering-af-risiko-for-dd-og-indlggelse-hos-sarscov2-inficerede-patienter-med-malign-hmatologisk-sy.pdf>
3. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review [in press-corrected proof; posted online April 16, 2022]. *J Infect Dis.* 2022. Accessed September 14, 2022. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
4. <https://www.tga.gov.au/resources/auspmd/evusheld-0>
5. ACTIV-3-Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Tixagevimab-cilgavimab for treatment of patients hospitalized with COVID-19: a randomized, double-blind phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:972-84
6. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab–cilgavimab) for prevention of COVID-19. *N Engl J Med.* 2022;386:2188-2200. (PROVENT)
7. Suribhala R, Starkey T, Ionescu MC et al. Systematic review of the clinical effectiveness of Tixagevimab/Cilgavimab for prophylaxis of COVID-19 in immunocompromised patients.]. *medRxiv.* 2022. Accessed November 07, 2022, <https://doi.org/10.1101/2022.11.07.22281786>
8. Cochran W, Salto-Alejandre S, Barker L, et al. COVID-19 outcomes in solid organ transplant recipients who received tixagevimab-cilgavimab prophylaxis and/or bebtelovimab treatment in a nurse-driven monoclonal antibody program during the Omicron surge [letter published online ahead of print October 13, 2022]. *Transplantation.* 2022. doi:10.1097/TP.0000000000004418
9. Al-Obaidi MM, Gungor AB, Kurtin SE, et al. The prevention of COVID-19 in high-risk patients using tixagevimab–cilgavimab (Evusheld): real-world experience at a large academic center [in press, pre-proof; posted online September 28, 2022]. *Am J Med.* 2022. Accessed October 17, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.08.019>
10. Ocon AJ, Mustafa SS. Real-world experience of tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) in rheumatologic patients on rituximab [concise report published online ahead of print September 20, 2022]. *J Clin Rheumatol.* 2022. doi:10.1097/RHU.0000000000001907
11. Calabrese C, Kirchner E, Villa-Forte A, et al. Early experience with tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis in patients with immune-mediated inflammatory disease undergoing B cell depleting therapy and those with inborn errors of humoral immunity [letter]. *RMD Open.* 2022;8(2):e002557.

12. Chen B, Haste N, Binkin N, et al. Real world effectiveness of tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) in the Omicron era [pre-print; posted online September 17, 2022]. *medRxiv*. 2022. Accessed September 22, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.09.16.22280034>
13. Nguyen Y, Flahault A, Chavarot N, et al. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients [research note in press; posted online July 31, 2022]. *Clin Microbiol Infect*. 2022. Accessed September 14, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.07.015>
14. Kertes J, David SSB, Engel-Zohar N, et al. Association between AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) administration and SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality [published online ahead of print July 29, 2022]. *Clin Infect Dis*. 2022. doi:10.1093/cid/ciac625
15. Kaminski H, Gigan M, Vermorel A, et al. COVID-19 morbidity decreases with tixagevimab-cilgavimab preexposure prophylaxis in kidney transplant recipient nonresponders or low-vaccine responders [letter]. *Kidney Int*. 2022;102(4):936-938.
16. Ollila TA, Masel RH, Reagan JL, et al. Seroconversion and outcomes after initial and booster COVID-19 vaccination in adults with hematologic malignancies. *Cancer*. 2022;128(18):3319-3329.
17. Al Jurdi A, Morena L, Cote M, et al. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the Omicron wave [published online ahead of print June 21, 2022]. *Am J Transplant*. 2022. Accessed September 8, 2022. <https://doi.org/10.1111/ajt.17128>
18. Ordaya EE, Beam E, Yao JD, et al. Characterization of early-onset severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in immunocompromised patients who received tixagevimab-cilgavimab prophylaxis. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(7):ofac283.
19. Stuver R, Shah GL, Korde NS, et al. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies [letter]. *Cancer Cell*. 2022;40(6):590-591.
20. Young-Xu Y, Epstein L, Marconi VC, et al. Tixagevimab/cilgavimab for prevention of COVID-19 during the Omicron surge: retrospective analysis of national VA electronic data [pre-print; posted online May 29, 2022]. *medRxiv*. 2022. Accessed September 13, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.05.28.22275716>
21. Bertrand D, Laurent C, Lemée V, et al. Efficacy of anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody prophylaxis and vaccination on the Omicron variant of COVID-19 in kidney transplant recipients [letter]. *Kidney Int*. 2022;102(2):440-442.
22. Totschnig D, Augustin M, Niculescu I, et al. SARS-CoV-2 pre-exposure prophylaxis with sotrovimab and tixagevimab/cilgavimab in immunocompromised patients—a single-center experience. *Viruses*. 2022;14(10):2278.
23. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Evusheld in immunocompromised patients: propensity score-matched analysis [accepted manuscript; posted online October 31, 2022]. *Clin Infect Dis*. 2022. Accessed November 17, 2022. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac855>

24. Davis JA, Granger K, Roubal K, et al. Efficacy of tixagevimab-cilgavimab in preventing SARS-CoV-2 for patients with B-cell malignancies [letter; published online ahead of print November 4, 2022]. *Blood*. 2022. doi:10.1182/blood.2022018283
25. Benotmane I, Olgane J, Gautier Vargas G, et al. Tixagevimab-cilgavimab as an early treatment for COVID-19 in kidney transplant recipients [pre-print; posted online October 1, 2022]. *medRxiv*. 2022. Accessed October 19, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.09.30.22280568>
26. Lafont E, Pere H, Lebeaux D, et al. Targeted SARS-CoV-2 treatment is associated with decreased mortality in immunocompromised patients with COVID-19. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(10):2688-2692.
27. Karaba AH, Kim JD, Chiang TPY, et al. Omicron BA.1 and BA.2 neutralizing activity following pre-exposure prophylaxis with tixagevimab plus cilgavimab in vaccinated solid organ transplant recipients [pre-print; posted online May 26, 2022]. *medRxiv*. 2022. Accessed September 13, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.05.24.22275467>
28. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022;28(6):1297-1302.
29. Benotmane I, Velay A, Gautier Vargas G, et al. A rapid decline in the anti-receptor-binding domain of the SARS-CoV-2 spike protein IgG titer in kidney transplant recipients after tixagevimab-cilgavimab administration [letter in press; posted online August 13, 2022]. *Kidney Int*. 2022. Accessed September 14, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.07.022>
30. Conte WL, Golzarri-Arroyo L. Tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) boosts antibody levels to SARS-CoV-2 in patients with multiple sclerosis on b-cell depleters. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;63:103905.
31. Bruel T, Stefic K, Nguyen Y, et al. Longitudinal analysis of serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2, BA.4 and BA.5 in patients receiving monoclonal antibodies [pre-print; posted online August 13, 2022]. *medRxiv*. 2022. Accessed August 16, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.08.12.22278699>

Til SST NKR Sekretariatet

DANSKE
REGIONER



Dato 17. januar 2023

EMN-2017-02007

Annamaria Marrero Zwinge

Hørings svar vedr. National Klinisk Anbefaling

Danske Regioner har den 22. december 2022 modtaget national klinisk anbefaling (NKA) om brug af lægemidler til behandling af mild til moderat covid-19, i høring.

Danske Regioner takker for muligheden for at afgive bemærkninger til retningslinjen som har været i høring i regionerne. Region Sjælland, Region Syddanmark, Region Midtjylland og Region Hovedstaden har indsendt bemærkninger.

Som generel bemærkning til udkastet tager Danske Regioner forbehold for et eventuelt øget ressourceforbrug som følge af den nationale kliniske anbefaling.

Generelle faglige kommentarer

Den kliniske anbefaling bærer i sagens natur præg af, at der sker en løbende udvikling på området, og at der stadig er meget, som man endnu ikke ved.

Anbefalingen er meget relevant og en god hjælp for klinikerne i deres daglige arbejde. Udfordringen er, at alle de beskrevne behandlinger foregår i hospitalsregi, og derfor kan udgøre en belastning i et hospitalssystem, der i forvejen kan være meget presset, og det er svært at se i anbefalingen, om behandlingen aflaster systemet mere end en eventuelt effekt af behandlingen kan have.

Samtidig er det ud fra anbefalingerne svært at se, om gevinsterne overstiger nytteværdien af anbefalingerne, da der kun er taget stilling til nytte i forhold til død og alvorlig sygdom, men ikke i forhold til eventuelle bivirkninger ved selve behandlingen, hvilket især er væsentligt, når det f.eks. drejer sig om behandling af gravide. Det ville klæde anbefalingen, hvis der blev sat ord på, om der er øget risiko for forsterskade ved nogen af behandlingerne eller ej. Selv om der foreligger meget få studier, vil det være rart, hvis det alligevel bliver nævnt, for på nuværende tidspunkt fremstår det som om, at spørgsmålet overhovedet ikke er blevet drøftet. Det betyder, at klinikerne bliver overladt til sig selv, for det er helt sikkert noget, som kvinderne vil spørge om.

Det bemærkes, at alle vurderede monoklonale antistoffer (sotrovimab, tixagevimab+cilgavimab, casirivimab+imdevimab og bebtelovimab) har fået anbefalingstypen "svag anbefaling imod".

Sotrovimab og casirivimab+imdevimab har ikke været anvendt i DK siden primo

DANSKE REGIONER
DAMPFÆRGEVEJ 22
2100 KØBENHAVN Ø
+45 35 29 81 00
REGIONER@REGIONER.DK
REGIONER.DK

2022 grundet ophørt neutraliserende effekt af disse præparater siden indtrådt dominans af omikron BA.2 og senere varianter – måske det ville være mere retvisende med en stærk anbefaling imod.

Tixagevimab+cilgavimab har været anvendt i DK siden maj 2022 grundet delvis opretholdt effekt mod varianterne BA.2 og BA.5 (in-vitro data), der har domineret billedet indtil slutningen af 2022. Bebtelovimab er ikke tilgængeligt i DK/(EU), og forventes ej heller at blive det inden for en relevant tidshorisont.

Invitro data har vist ophørt neutraliserende effekt for både tixagevimab+cilgavimab og bebtelovimab mod de nu dominerende BQ-varianter, og anbefalingstypen ”svag anbefaling imod” virker efter aktuelle danske forhold til at være mest relevant for tixagevimab+cilgavimab (se i øvrigt supplerende kommentarer til organisatoriske forhold).

Med henblik på at reducere risiko for sygdomsprogression til indlæggelse og død for patienter med mild til moderat (ikke-indlæggelseskrævende covid-19) er de eneste virksomme præparater enten en polymerase- eller en proteasehæmmer. Godkendte hæmmere af disse to enzymer er effektive. Der foreligger ikke sammenlignelige studier af, hvorvidt den ene bør foretrækkes ud frem for den anden fra et effektsynspunkt; til gengæld er feasibility (iv vs. Peroral administration) og kontraindikationer (fx lavt eGFR) relevante.

Erfaring ved brug af disse præparater til gravide og ammende kvinder er beskednen. Udfordringen er at identificere undergrupper af syge patienter, hvor risikoen – uden behandling – er så tilpas høj, at ”number needed to treat to benefit” er acceptabelt lav. Der er en række forsøg med henblik på at identificere ”risikopatienter” – omend det må fastslås, at dette ikke er en homogen gruppe, og hvor nogle er i betydeligt højere risiko end andre, også inden for gruppen af ”risikopatienter”.

Med venlig hilsen

Nina Rud Rasmussen

Konsulent

Center for Sundheds- og Socialpolitik

Tak for fremsendte som jeg har gennemlæst med interesse. Nogle af kommentarerne er gældende for flere af stofferne - men da dette review forventes ikke at læses sammenhængende af alle fremtidige læsere er de gentaget med justeringer for hvert enkelt stof.

Forebyggende behandling med remdesivir

Delspørgsmål under PICO 4: Bør man anvende remdesivir (Veklury[®]) til patienter med mild/moderat, alvorlig og kritisk covid-19?

Er de fokuserede spørgsmål dækkende for den klinisk problemstilling formuleret i kommissoriet (inkl elementerne i PICO spørgsmålene)?

- P: Dækkende. Men patienterne i litteraturen er uvaccinerede, har risiko faktorer for alvorligt forløb og er smittede på tidspunkt med mere patogene virus varianter i omløb. Deres basis risiko derfor anderledes end hovedparten af de patienter anbefalingerne rettes imod.
- I: Dækkende
- C: Relevant
- O: Relevante og dækkende men forbehold for størrelsen af de absolutte risikomål i lyset af forbehold omkring P

Er den systematiske litteratursøgning dækkende for det fokuserede spørgsmål

Ja

Er udvalgt litteratur relevant og udtømmende

Ja men i sagens natur meget begrænset af omfang

Er de statistiske metoder til at opsummere evidens egnet

Ja om end det jo reelt er resultaterne fra 1 studie med risiko patienter som præsenteres

Er Grade evidensvurderinger per outcome i henhold med grade metoden

Ja

Er der sammenhæng mellem evidens grundlag og anbefalinger og er det præcist formuleret i rationalet?

Evidensgrundlaget er baseret på et enkelt studie af patienter med øget risiko for indlæggelse, mens anbefalingen ikke begrænses til sådanne patienter. Ydermere er de fleste patienter nu vaccinerede og adskiller sig dermed yderligere fra studiepopulationen. Disse forhold bør fremgå af rationaleafsnittet selvom det ikke umiddelbart ændre hverken retning eller styrke af anbefaling.

Er manuskriptet sprogligt forståeligt

Ja

Er indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering relevant og aktuelt

Ja absolut. Foreslår tillæg om behov for direkte sammenligning med alternative forebyggende behandlinger som paxlovid og molnupiravir

Indstilling til statistisk peer review?

Nej

Forebyggende behandling med sotrovimab

PICO 6: Bør man anvende sotrovimab (Xevudy[®]) til patienter med mild/moderat covid-19?

Er de fokuserede spørgsmål dækkende for den klinisk problemstilling formuleret i kommissoriet?

- P:Dækkende. Men patienterne i det konkrete studie er uvaccinerede, har risiko faktorer for alvorligt forløb og er smittede på tidspunkt med mere patogene virus varianter i omløb. Deres basis risiko derfor anderledes end hovedparten af de patienter anbefalingerne rettes imod. Interventionen i litteraturen var med et stof med god in-vivo neutraliserende effekt på virus mens det modsatte et tilfældet i klinisk hverdag anno 2023 pga ændringer i virus. Betydningen heraf uafklaret, men da hovedeffekten af stoffet netop må formodes at være gennem virus neutralisation sår det alvorlig tvivl om effekten af interventionen ved denne ændring i patient populationen.
- I:Relevant (se punkt P)
- C: ja
- O: Relevante og dækkende men forbehold for størrelsen af de absolutte risikomål i lyset af forbehold omkring P og I

Er den systematiske litteratursøgning dækkende for det fokuserede spørgsmål

Ja

Er udvalgt litteratur relevant og udtømmende

Ja forstået som dækkende for hvad der findes. Reference 106 står ikke korrekt i refence listen – bør være med fungerende link

Er de statistiske metoder til at opsummere evidens egnet

For sotrovimab er evidensgrundlagt meget spinkelt og baseret på et enkelt studie af patienter med øget risiko for indlæggelse, mens anbefalingen ikke begrænses til sådanne patienter.

Ydermere er de fleste patienter som nævnt nu vaccinerede og adskiller sig dermed yderligere fra studiepopulationen. Overførbareheden af estimerne til den aktuelle population begrænses af forholdene omkring patientpopulationen som anført under PICO gennemgang.

Disse forhold er delvist adresserede rationale afsnittet (fraset forskellen i patientpopulationen i studiets risikoprofil vs generelle patienter) og i opsummeringen af evidensen hvilket bifaldes.

Er Grade evidensvurderinger per outcome i henhold med grade metoden

Ja

Er der sammenhæng mellem evidens grundlag og anbefalinger og er det præcist formuleret i rationalet?

I rationalet anføres "Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sotrovimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse..." – men reelt vægtes vel netop de usikkerheder omkring netop dette estimat – som også anføres efterfølgende? forholdet omkring uvaccinerede risikopatienter kunne eventuelt adresseres ved at nævne dem specifikt som det gøres i de australske guidelines, hvis ikke de øvrige usikkerheder omkring effekten reelt er dem som driver anbefalingens retning?

Er manuskriptet sprogligt forståeligt

COMET-ICE studiet er udført på patienter med øget risiko for alvorligt forløb hvilket må forventes at have betydning for absolutte risiko estimer: Det bør fremgå tydeligt af litteratur gennemgangen da det er det eneste studie som anvendes. Referencen til COMET-ICE trial står ikke korrekt i litteratur listen

Er indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering relevant og aktuelt

Ja. Foreslår tillæg af behov for direkte sammenligning med alternative forebyggende behandlinger som paxlovid og molnupiravir

Indstilling til statistisk peer review?

Nej

Forebyggende behandling med Evusheld

PICO 7: Bør man anvende tixagevimab + cilgavimab (Evusheld®) til patienter med mild/moderat covid-19?

Er de fokuserede spørgsmål dækkende for den klinisk problemstilling formuleret i kommissoriet?

- P: Patienterne i det konkrete studie (TACKLE) er uvaccinerede, har risiko faktorer for alvorligt forløb og er smittede på tidspunkt med mere patogene virus varianter i omløb. Deres basis risiko derfor anderledes end hovedparten af de patienter anbefalingerne rettes imod. Interventionen i litteraturen var med et stof med god in-vivo neutraliserende effekt på virus mens det modsatte et tilfældet i klinisk hverdag anno 2023 pga ændringer i virus. Betydningen heraf uafklaret, men da hovedeffekten af stoffet netop må formodes at være gennem virus neutralisation sår det alvorlig tvivl om effekten af interventionen ved denne ændring i patient populationen. Patientpopulationen således markant anderledes i anbefalingerne sammenlignet med studiepopulationen.
- I: Relevant
- C: ja
- O: Relevante og dækkende men forbehold for størrelsen af de absolutte risikomål i lyset af forbehold omkring P

Er den systematiske litteratursøgning dækkende for det fokuserede spørgsmål

Ja

Er udvalgt litteratur relevant og udtømmende

Relevant. Udtømmende for hvad der findes.

Er de statistiske metoder til at opsummere evidens egnet

For tixagevimab + cilgavimab er evidensgrundlagt meget spinkelt og baseret på et enkelt studie af patienter med øget risiko for indlæggelse, mens anbefalingen ikke begrænses til sådanne patienter. Ydermere er de fleste patienter nu vaccinerede og adskiller sig dermed yderligere fra studiepopulationen. Overførbarheden af estimaterne til den aktuelle population begrænses af forholdende omkring patientpopulationen som anført under PICO gennemgang. Disse forhold er på passende vis adresseret rationale afsnittet (frasat forskellen i patientpopulationen i studiets risikoprofil – dette anbefales tilføjet) og i opsummeringen af evidensen hvilket bifaldes.

Er Grade evidensvurderinger per outcome i henhold med grade metoden

Er der sammenhæng mellem evidens grundlag og anbefalinger og er det præcist formuleret i rationale?

I rationale anføres "Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tixagevimab + cilgavimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse..." – men reelt vægtes vel netop de usikkerheder omkring netop dette estimat – som også anføres efterfølgende? Forholdet omkring uvaccinerede risikopatienter kunne eventuelt adresseres ved at nævne dem specifikt som det gøres i de australske guidelines, hvis ikke de øvrige usikkerheder omkring effekten reelt er dem som driver anbefalingens retning?

Er manuskriptet sprogligt forståeligt:

I sammenfatningerne anføres "?? Children included" (s 86+99+105). Bør erstattes med det faktiske tal. Tackle studiet er udført på patienter med øget risiko for alvorligt forløb hvilket må forventes at have betydning for absolutte risiko estimater: Det bør fremgå tydeligt af litteratur gennemgangen, da det er det eneste studie som anvendes til at udtale sig om patienterne på generelt

Er indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering relevant og aktuelt

Ja. Foreslår tillæg af behov for direkte sammenligning med alternative forebyggende behandlinger som paxlovid, molnupiravir og andre

Indstilling til statistisk peer review?

Nej

Forebyggende behandling med casirivimab+imdevimab

PICO 5: Bør man anvende casirivimab + imdevimab til patienter med mild/moderat og alvorlig/kritisk covid-19?

Er de fokuserede spørgsmål dækkende for den klinisk problemstilling formuleret i kommissoriet(inkl elementerne i PICO spørgsmålene)?

- P: Patienterne i det konkrete studie er uvaccinerede, har risiko faktorer for alvorligt forløb og er smittede på tidspunkt med mere patogene virus varianter i omløb. Deres basis risiko derfor anderledes end hovedparten af de patienter anbefalingerne rettes imod. Interventionen i litteraturen var med et stof med god in-vivo neutraliserende effekt på virus mens det modsatte et tilfældet i klinisk hverdag anno 2023 pga ændringer i virus. Betydningen heraf uafklaret, men da hovedeffekten af stoffet netop må formodes at være gennem virus neutralisation sår det alvorlig tvivl om effekten af interventionen ved denne ændring i patient populationen. Patientpopulationen således markant anderledes i anbefalingerne sammenlignet med studiepopulationen.
- I: Relevant
- C: ja
- O: Relevante og dækkende men forbehold for størrelsen af de absolutte risikomål i lyset af forbehold omkring P og IP:

Er den systematiske litteratursøgning dækkende for det fokuserede spørgsmål

Ja

Er udvalgt litteratur relevant og udtømmende

Ja. Gerne skrive reference fuldt i reference liste

Er de statistiske metoder til at opsummere evidens egnet

For casirivimab+imdevimab er evidensgrundlagt meget spinkelt og baseret på et enkelt studie af patienter med øget risiko for indlæggelse, mens anbefalingen ikke begrænses til sådanne patienter. Ydermere er de fleste patienter nu vaccinerede og adskiller sig dermed yderligere fra studiepopulationen. Overførbarheden af estimerne til den aktuelle population begrænses af forholdene omkring patientpopulationen som anført under PICO gennemgang. Disse forhold er delvist adresserede i rationale afsnittet (fraset forskellen i patientpopulationen i studiets risikoprofil – dette anbefales tilføjet) og i opsummeringen af evidensen hvilket bifaldes.

Er Grade evidensvurderinger per outcome i henhold med grade metoden

Ja

Er der sammenhæng mellem evidens grundlag og anbefalinger og er det præcist formuleret i rationalet?

I rationalet anføres "Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at casirivimab +imdevimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse..." – men reelt vægtes vel netop de usikkerheder omkring netop dette estimat – som også anføres efterfølgende?

Er manuskriptet sprogligt forståeligt:

Delvist.

Sammenfatningen er inkomplet – eksempelvis står på side 106 flere tomme felter og under "our confidence in the results" står der "skal beskrives". Det bør fremgå af litteraturgennemgangen at den indeholder evidens for patienter med mindst en risikofaktor for alvorligt forløb

Er indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering relevant og aktuelt

Ja. Foreslår tillæg af behov for direkte sammenligning med alternative forebyggende behandlinger som paxlovid, molnupiravir og andre antistoffer.

Indstilling til statistisk peer review?

Nej

Bebtelovimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Er de fokuserede spørgsmål dækkende for den klinisk problemstilling formuleret i kommissoriet(inkl elementerne i PICO spørgsmålene)?

Der er så vidt jeg kan se ikke formuleret et PICO spørgsmål til dette præparat, men jeg går ud fra samme skabelon anvendt som ved de øvrige præparater

Der bør tilføjes PICO spørgsmål for dette stof i anbefalingerne

Under forudsætning af samme struktur som de øvrige antistoffer følgende generelle kommentarer

- P: Dækkende. MEN alvorlige forskellige i studierne population sammenlignet med den aktuelle patientpopulation. Studiet er gennemført med alfa og delta varianterne gennemførte hos uvaccinerede lavrisiko patienter
- I: Relevant
- C: relevant med placebo. MEN i det inkluderede studier var comparatoren IKKE placebo blandt patienter med høj risiko (bamlaniviman+etesevimab+bebtelovimab var her komparator)
- O: Relevante

Er den systematiske litteratursøgning dækkende for det fokuserede spørgsmål

Ja

Er udvalgt litteratur relevant og udtømmende

Der er kun identificeret et studie (link virker ikke) som så vidt jeg kan se er et medRxiv preprint fra mart 2022 som tilsyneladende endnu ikke er publiceret i peer review tidskrift.

Jeg er ikke bekendt med øvrige studier. Det valgte studie har ikke de relevante outcomes som hoved effekt mål og kun lav-risiko patienter havde en placebo gruppe. Jeg mener derfor ikke den valgte litteratur er velegnet til at besvare PICO spørgsmålet forudsat dette er som de øvrige.

Er de statistiske metoder til at opsummere evidens egnet

I princippet ja men studiet uegnet til formålet. Det bør i litteratur vurderingen tydeligt fremgå at KUN lav-risiko patienter indgik i den del af studiet som er anvendt i dette PICO spørgsmål. Studiet er så markant underdimensioneret i lyset af det kun inkluderer lav-risiko patienter at risiko estimererne ikke giver meget mening.

Er Grade evidensvurderinger per outcome i henhold med grade metoden

Jeg mener ikke der er nogen indikation på at stoffet skulle have nogen gavnlig effekt i det upublicerede studie. Ydermere er der tidligere nævnte forhold omkring ændringer i virus og i patienters vaccinations status. Samlet set mener jeg man bør overveje at øge anbefalingens styrke til "stærk" med retningen "imod"

Er der sammenhæng mellem evidens grundlag og anbefalinger og er det præcist formuleret i rationalet?

Se ovenfor. Ydermere bør det tydeligt fremgå i rationalet at den fundne litteratur KUN omhandler lav-risiko patienter.

Jeg mener samlet set ikke der er noget reelt der støtter effekt af stoffet og at udviklingen siden det gennemførte studie ikke berettegier andet end en stærk anbefaling imod at bruge stoffet

Er manuskriptet sprogligt forståeligt:

Bør står tydeligere at data kun omhandler lav-risiko patienter og at de ikke er publicerede (så vidt jeg kan se)

de øvrige stoffer har separat afsnit for gravide, ammende, børn og unge – Årsagen til at det ikke er tilfældet her er uklar.

Er indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering relevant og aktuelt

Anbefaler tilføjelse af effekt blandt vaccinerede vs uvaccinerede

Indstilling til statistisk peer review?

Nej