

Oversigt over hørings svar og peer review

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

1. AMGROS
2. Dansk Sygepleje Selskab
3. Danske Regioner
4. Peer review af Lars Skov

Att: Jutta Møller Jensen

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

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

Der er ingen bemærkninger.

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



Til rette vedkommende.

Tak for muligheden for at indgive høringssvar.

DASYS har ingen yderligere kommentarer til de nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler til forebyggelse og behandling af covid-19.

Mette Marie Kyed

DASYS' sekretariat



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

Til SST NKR Sekretariatet

DANSKE
REGIONER



Dato 21. november 2022

EMN-2017-02007

Marie Bjerresgaard Hjort

Hørings svar vedr. National Klinisk Anbefaling

Danske Regioner har den 14. november 2022 modtaget national klinisk anbefaling (NKA) om brug sarilumab til forebyggelse og behandling af covid-19, i høring.

Danske Regioner takker for muligheden for at afgive bemærkninger til retningslinjen, som har været i høring i regionerne. Regionerne har indsendt nedenstående 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

Det er overordnet set en gennemarbejdet anbefaling. Der synes dog at være et potentielt misforhold mellem den stærke anbefaling for behandling med sarilumab (hos voksne personer >16 år) og den bagvedliggende evidens samt angivelsen af tocilizumab som førstevalgsbehandling.

“Sarilumab probably decreases death slightly (28 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.73 to 1.02; 3291 patients in 6 studies). We are unsure whether sarilumab increases or decreases the requirement for ventilation, admission to ICU, clinical improvement or clinical recovery”.

I den forbindelse bemærkes det i øvrigt, at prisen for behandling med tocilizumab og sarilumab for praktiske formål er ens.

Virkning af Sarilumab og Tocilizumab synes identisk. Erfaringen synes større for Tocilizumab. Bivirkningerne synes identiske, med en lille forskel i grænser for trombocyt-tal og levertal.

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

Dansk Selskab for Infektionsmedicins retningslinje tillader for tocilizumab, at "Dosis kan gentages en gang efter 12-24 timer ved manglende bedring". Det er uklart, om det tillades for sarilumab i nærværende anbefaling.

Specifikke Kommentarer

Side 9

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

Opstart af sarilumab for COVID-19 sker typisk i en akut situation, så det er næppe realistisk, at resultaterne for HBV- og TB-status er kendt inden. Det er heller ikke beskrevet, hvad konsekvensen af en positiv test (eller hvis patienten allerede er kendt med positiv quantiferon-test eller anti-HBc-test) bør være ift. behandlingsindikationen. Bør sarilumab behandling undgås eller gives samtidig med profylaktisk behandling for HBV/TB? Dette bør tydeliggøres for brugerne af retningslinjen.

"Tocilizumab er det mest velundersøgte lægemiddel til både covid-19 og generelt." Det er uklart, hvad der menes med denne sætning ift. sarilumab. Hvor velundersøgt en intervention er, skulle gerne afspejles i GRADE-vurderingen. Det foreslås udeladt.

"Behandling med sarilumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT $>1.5 \times$ øvre normalgrænse, trombocytopeni ($<150 \times 10^9/L$), og neutropeni ($<2 \times 10^9/L$)".

Dansk Selskab for Infektionsmedicins retningslinje skelner mellem relative og absolutte kontraindikationer. F.eks. er ALAT/ASAT $> 1,5 \times$ øvre normalgrænse en relativ kontraindikation, mens $> 5 \times$ er en absolut kontraindikation for tocilizumab. Det bør tydeliggøres, om der er tale om relative eller absolutte kontraindikationer. Det er f.eks. uklart, om leversygdom med steatose er en absolut kontraindikation i nærværende anbefaling. Desuden bør man i anbefalingen bruge dansk tegnsætning, dvs. 1,5 ikke 1.5.

Sarilumab anbefales til alle patienter med iltkrav (dvs. både alvorlig og kritisk COVID-19). Dette er i kontrast til Dansk Selskab for Infektionsmedicins retningslinje, som kræver et iltkrav på minimum 10 L/min som behandlingsindikation for både JAK-hæmmere og IL-6-hæmmere. Derudover har selskabets retningslinje også et krav om, at CRP er 75 mg/L eller over, hvorimod det i nærværende anbefaling er formuleret noget vagere som "Det vurderes, at særligt patienter med udtalt systemisk inflammation... har gavn af behandlingen."

Side 113-115

Det er uklart, hvorfor man i GRADE-vurderingen har sammenlagt to meget forskellige populationer (alvorlig og kritisk COVID-19) i stedet for at præsentere data separat. F.eks. inkluderer REMAPCAP-forsøget kun patienter med kritisk COVID-19, men indgår i GRADE-analysen som repræsenterende begge grupper. I Lescure 2021-

forsøget, der inkluderede patienter med enten alvorlig eller kritisk COVID-19, fandt man ingen effekt af sarilumab.

Som beskrevet er det uklart, hvorvidt der er reel evidens for, at alle patienter med alvorlig COVID-19 bør behandles med sarilumab, og anbefalingen er også i modstrid med NIH's retningslinje på området (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/>).

Side 344

Referencelisten er mangelfuld. F.eks.:

1. Merchante 2022 fremgår ikke
2. Reference #1: Det er uklart, hvad 'Blank for Blank' refererer til
3. Reference #2: Det er uklart, hvad 'Systemic corticosteroids for COVID-19' refererer til.
4. Reference #28: Det er uklart, hvad 'Tocilizumab for COVID-19' referer til.

Generelt bør referencelisten nærlæses, da mange referencer er så mangelfulde, at de enkelte informationskilder ikke kan identificeres.

Med venlig hilsen

Marie Bjerresgaard Hjort
Konsulent, Center for sundheds- og socialpolitik (SUS)

Til rette vedkommende

Vedrørende national klinisk anbefaling om brug af lægemidler til forebyggelse og behandling af covid-19

Sagsnummer 05-0000-115

Tak for fremsendte materiale.

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 har arbejdsgruppen- som også nævnt i tidligere besvarelser - valgt at udvide patientpopulationen med patienter, som har alvorlig sygdom, hvilket bifaldes og er indenfor rammerne af det i kommissoriet udstukne råderum.

I forhold til tidligere fremsendte svar fastholder jeg anbefaling om, at de væsentligste tilpasninger i forhold til sværhedsgrad nævnes i teksten (eller i et appendix), om end den praktiske betydning for hvem der kategoriseres som henholdsvis svær/mild/moderat/kritisk formentlig er beskeden. I forhold til litteraturudvalg og konklusioner i dette afsnit vurderes tilpasningen ikke at ændre konklusionerne.

Patientpopulationerne i studierne adskiller sig grundlæggende fra den danske befolkning ved at sidstnævnte nu er gennemvaccineret og desuden har en høj grad af naturlig immunisering. Der må derfor antages at være betydelige forskelligheder i populationernes risiko sammenlignet med den danske befolkning anno 2022. Den praktiske betydning heraf iforhold til dette afsnit (og den nationale kliniske anbefaling generelt) er at en iltkrævende covid patient i 2022 muligvis/formentligt har en anden a priori risiko for eksempelvis død end tidligere. Dette vil for mig at se have negativ betydning for vores tiltro til overførbarheden af de fundne absolutte risikoestimer i det aktuelle dokument.

Dette bør som også tidligere anført angives som generelt forbehold ved læsningen af de samlede anbefalinger da det er gældende for COVID generelt

Intervention:

Interventionen relevant.

Kontrol gruppe:

Det er principielt relevant at sammenligne med "standardbehandling". En vigtig gennemgående udfordring for COVID-19 behandlingsstudier i den henseende er dog, at indholdet af "standardbehandling" har været langt mere dynamisk end standardbehandling i mange andre sammenhænge.

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.

Dette har for mig at se betydning for den tiltro, som vi kan have til præcisionen af risikoestimerne og dermed effekt af interventionen (i dette tilfælde sarilumab). Eksempelvis vil der være en usikkerhed i hvorvidt den absolutte effekt ved tillæg af sarilumab til dexametason i studiesammenhæng behandling vil være den samme som ved tillæg af sarilumab til dexametason + remdesivir i daglig klinisk praksis-

Disse forhold er generelle for denne nationale anbefaling og anbefales også italesat i et særskilt afsnit det samlede dokument for at lette forståelsen

Outcomes:

De valgte outcomes er relevante til at belyse de kliniske problemstillinger. Det bifaldes at kategorisere død som kritisk outcome. Et stort forbehold er dog i forhold til om de absolutte risikomål eksempelvis død kan overføres til den aktuelle situation, hvor størstedelen af befolkningen som nævnt både er vaccinerede og naturligt immuniserede – og hvor virus ydermere er mindre farligt i sig selv end de tidligere typer.

Også her foreslås et generelt afsnit i vejledningen omkring dette forhold

Spørgsmål 2

Om den systematiske litteratursøgning er dækkende for de fokuserede spørgsmål.

Ja det mener jeg den er

Spørgsmål 3

" 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 –. De anvendte statistiske metoder vurderes egnede til formålet med ovennævnte forbehold for fortolkning af risikomål og de varierende standardbehandlinger

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 vurderingerne for mig at se i henhold til GRADE metoden.

Dog mener jeg i forhold til anbefalingerne styrke, at man bør overveje at reducere anbefalingens styrke for *”Anvend sarilumab til voksne patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)”* til *”svag”*. Det skyldes især:

- at risiko reduktionen ift. det kritiske outcome *”død”* ikke adskiller sig signifikant fra 0
- tidligere nævnte forbehold omkring standardbehandling
- ændringerne i immunitet og virus varianter virulens.

Ydermere skrives i rationalet, at man har lagt vægt på *”død”* og *”behov for respirator behandling”* hvor sidstnævnte ikke viser tegn på effekt i det relative risikoestimat.

Sammenfattende mener jeg, at der er så stor tvivl om interventionens effekt, at anbefalingen til voksne patienter med behov for ilt bør være *”svag”* med retningen *”for”*. Dette vil også være i overensstemmelse med de australske guidelines, hvis litteratursøgning denne NKA er baseret på.

Vælges det at fastholde stærk anbefaling bør det anføres hvorledes tolkningen af litteraturen adskiller sig fra den guideline gruppe som har lavet litteratursøgningen (samme forhold er tidligere anført for tocilizumab og baricitinib)

I litteraturgennemgangen anføres for det vigtige outcome *”adverse events”* at *”Sarilumab øger sandsynligvis antallet af patienter med uønskede hændelser i nogen grad”*. Konfidensintervallet for estimatet er imidlertid inkluderende nul og hertil kommer de ovenstående usikkerheder. Mener derfor man bør genoverveje den konklusion.

Spørgsmål 4:

”Om manuskriptet er sprogligt forståeligt –

Ja, *”remark”* foreslås ændret til passende dansk ord

Spørgsmål 5: Om indholdet i kapitlerne om videre forskning, implementering og monitorering er relevant og aktuelt.”

Ja, det er både relevant og aktuelt

Helt generelt i vejledningen kunne det være frugtbart at tilføje studier med mere aktuel standardbehandling

Spørgsmål 6

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

Ikke nødvendigt