

# Brug af lægemidler til behandling og forebyggelse af covid-19

**National klinisk anbefaling**



### **Kontaktperson**

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67

### **Sponsorer / Finansiering**

Sundhedsstyrelsen

### **Ansvarsfraskrivelse**

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske anbefalinger er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske anbefalinger bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske anbefalinger offentligt tilgængelige, således at borgere og patienter også kan orientere sig i anbefalingerne.

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. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode, som ikke er anbefalet være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling.

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-452-0

## **5. Baricitinib**

### **5.1 Baricitinib til voksne**

**Stærk anbefaling** Til review

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

Remark:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.

I overensstemmelse med den dosis der er anvendt i de kliniske forsøg, anbefales det at anvende baricitinib 4 mg dagligt i op til 14 dage. Behandlingen kan gives per oralt (PO) eller via nasogastrisk sonde.

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

Ved påvirket nyrefunktion anbefales dosisreduktion:

- eGFR < 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: kontraindiceret
- eGFR 15-30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: 1 mg dagligt
- eGFR 30-60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: 2 mg dagligt
- eGFR > 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: 4 mg dagligt

Øvrige kontraindikationer: anden alvorlig samtidig infektion, immundefekt, immunsuppression, divertikulose/divertikulitis, svær leversygdom, neutropeni (<2 x 10<sup>9</sup>/L), lymfocytopeni (<0,2 x 10<sup>9</sup>/L), anæmi, og tidligere venøs tromboemboli.

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 tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

Behandling med baricitinib er off-label og behandling vil kræve et særligt indgående informeret samtykke.

## 5.2 Baricitinib til gravide

**Svag anbefaling mod** Til review

Anvend ikke rutinemæssigt baricitinib til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Remark:

Baricitinib er kontraindiceret til gravide uanset sværhedsgrad af sygdom på baggrund af mistanke om teratogen effekt.

## 5.3 Baricitinib til ammende

**Svag anbefaling mod** Til review

Anvend ikke rutinemæssigt baricitinib til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Remark:

Baricitinib frarådes til ammende, da der ikke foreligger humane sikkerhedsdata

## 5.4 Baricitinib til børn og unge

 Svag anbefaling mod  Til review

Anvend ikke rutinemæssig baricitinib til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Remark:

Baricitinib frarådes til børn og unge under 16 år, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe

## 5.5 Interleukin-6-hæmmere

### 5.5.1 Tocilizumab

#### 5.5.1.1 Tocilizumab til voksne

 Stærk anbefaling  Til review

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

Remark:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.

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

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 anbefales 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 x 10<sup>9</sup>/L), og neutropeni (<2 x 10<sup>9</sup>/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 tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

#### 5.5.1.2 Tocilizumab til gravide

Svag anbefaling Til review

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

Remark:

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.

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 anbefales 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 tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

#### 5.5.1.3 Tocilizumab til ammende

Svag anbefaling Til review

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

Remark:

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 ammandes aktuelle kropsvægt.

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 anbefales 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 tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

#### 5.5.1.4 Tocilizumab til børn og unge

Svag anbefaling Til review

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

Remark:

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.

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 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 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 anbefales 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 tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

Behandling med baricitinib til børn er off-label og behandling vil kræve et særligt indgående informeret samtykke. Patient og pårørende skal informeres grundigt om behandlingen, herunder hvilken evidens der ligger til grund for anbefalingen, om de bivirkninger der kan opstå samt at det er en behandling udenfor godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Lægen skal journalføre indikation og begrundelse for behandlingen og det informerede samtykke.



## 1. Læsevejledning

### Læsevejledning

Anbefalingerne er udarbejdet efter GRADE-metoden (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). GRADE er et, internationalt brugt, systematisk og transparent system til at vurdere tiltroen til evidens og udarbejde kliniske anbefalinger.

### Anbefalingstyper

Anbefalingen har en retning og en styrke. Anbefalingen er i udgangspunktet for eller imod en given intervention eller diagnostisk test. Styrken af anbefalingen kan være stærk eller svag. Vurdering af anbefalingens retning og styrke giver på den måde mulighed for fire typer af anbefalinger: stærk for, svag for, svag imod eller stærk imod. Retning og styrke afhænger i udgangspunktet af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, patientværdier og præferencer samt tiltroen til evidensen. Tiltroen til evidensen afhænger af tiltro til de estimerede effekter for de kritiske udfald.

### Stærk anbefaling

Der gives en stærk anbefaling for, når der er stor tiltro til, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne i forhold til alternativet.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

- Høj eller moderat tiltro til evidensen.
- Stor tiltro til, at interventionen gavner og/eller har færre skadevirkninger.
- Patientpræferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen.

Implikationer:

Langt de fleste patienter vil ønske interventionen frem for alternativet og kun få vil afstå.  
Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen frem for alternativet.

### Svag anbefaling

Der gives en svag anbefaling for interventionen frem for alternativet, når det vurderes, at fordelene er større end ulemperne, men forskellen er lille og/eller tiltroen til evidensen er lav eller meget lav. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til evidensen.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patientpræferencer er ukendte eller vurderes at variere væsentligt.

Implikationer:

De fleste patienter vil ønske interventionen, men en del vil afstå.

Klinikeren vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

## Svag anbefaling mod

Der gives en svag anbefaling imod interventionen frem for alternativet, når det vurderes, at ulemperne er større end fordelene, men forskellen er lille og/eller tiltroen til evidensen er lav eller meget lav. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til evidensen.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være større end den gavnlige effekt.

Patientpræferencer er ukendte eller vurderes at variere væsentlig.

Implikationer:

De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den.

Klinikeren vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

## Stærk anbefaling mod

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er stor tiltro til, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene i forhold til alternativet.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til evidensen

Stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille

Stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger

Patientpræferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vil afstå fra interventionen og kun få vil ønske den

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen frem for alternativet.

### Grundlaget for anbefalingen

Grundlaget for anbefalingen er præsenteret i forskningsdokumentationen, nøgleinformation og rationale for anbefalingen.

### Forskningsdokumentation

I forskningsdokumentationen præsenteres en sammenfatning af den tilgrundliggende evidens. Ligeledes præsenteres en evidensprofil med de samlede effektestimater, tiltroen til estimerterne samt referencer til studierne.

Tiltroen til estimerterne inddeles i fire niveauer:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den

estimerede effekt

Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

### **Nøgleinformationer**

Her gives en fyldestgørende beskrivelse af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, den overordnede tiltro til evidensen, patientværdier og præferencer, ressourcer, lighed i sundhed, accept af intervention samt gennemførlighed.

### **Rationale**

Rationalet beskriver, hvordan de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

### **Adaption**

Hvis anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

### **Referencer:**

En samlet referenceliste for anbefalingen.

### **Videre læsning**

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54. Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>.

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

God læselyst.

## 2. Indledning

### Formål

Formålet med de nationale kliniske anbefalinger er at understøtte en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

Nationale kliniske anbefalinger indeholder alene konkrete handlingsanvisninger indenfor udvalgte, velafgrænsede kliniske problemstillinger (dvs. hvad der skal gøres og hvem er det relevant for). De har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (hvem der skal tilbyde indsatsen) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på ressourcerne og er disse til stede). Disse typer af problemstillinger kan eksempelvis håndteres i en visitationsretningslinje, et pakkeforløb, et forløbsprogram eller en medicinsk teknologivurdering (MTV).

Formålet med disse nationale kliniske anbefalinger er at understøtte en ensartet kvalitet i sundhedsvæsenet i forbindelse med brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19.

Alle anbefalinger i disse nationale kliniske 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 [90]. Den australske retningslinje er en levende guideline. Det vil sige, at evidensgrundlaget og anbefalinger i retningslinjen opdateres løbende i takt med, at der kommer ny viden på området. Retningslinjen er udgivet elektronisk i Magicapp.org [90].

Den australske retningslinje er udarbejdet efter GRADE-metoden og har herved brugt den samme metode som Sundhedsstyrelsen anvender ved udarbejdelse af nationale kliniske anbefalinger. Ved adaptationsprocessen har vi valgt at beholde afsnittene ved 'Sammenfatningen af evidensen' på engelsk for at bidrage til vidensdeling internationalt. For yderligere oplysninger om adaptationsprocessen se afsnittet 'Beskrivelse af anvendt metode'. Retningslinjen vil løbende blive opdateret og potentielt udvidet med nye anbefalinger i takt med behov og viden på området.

### Covid-19

Covid-19 er en infektionssygdom forårsaget af et coronavirus kaldet severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Siden det blev identificeret i december 2019, har det spredt sig rundt i hele verden i flere bølger. Der er nu identificeret flere varianter af SARS-CoV-2. De nye varianter har drevet bølgerne i epidemien med forskellig udbredning i tid og sted. Det har vist sig, at de forskellige varianter er forbundet med forskellig grad af smitsomhed, sygelighed og dødelighed.

De fleste patienter med SARS-CoV-2 præsenterer sig med milde symptomer uden behov for specialbehandling. Dog vil nogle patienter udvikle moderat, alvorlig eller kritisk sygdom. Ældre patienter og patienter med underliggende sygdomme/tilstande (fx. diabetes, hjertekarsygdomme) har øget risiko for et kompliceret covid-19 forløb.

### Afgrænsning af patientgruppe

De nationale kliniske anbefalinger omhandler børn og unge, voksne, og gravide og ammende med covid-19, samt individer med risiko for et kompliceret forløb af covid-19.

Både patienter med mild, moderat, alvorlig og kritisk covid-19 sygdom er dækket af anbefalingerne.

Både forebyggende behandling og målrettet (terapeutisk) behandling er dækket af anbefalingerne.

### Målgruppe/brugere

Målgruppen for disse nationale kliniske anbefalinger er personer i sundhedssektoren, der varetager behandling og pleje af patienter med covid-19, herunder læger og sygeplejersker.

Patienter og pårørende kan ligeledes have interesse i at orientere sig i anbefalingerne.

### Afgrænsning af område

Disse nationale kliniske anbefalinger indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger

('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen og give vejledning. Som nævnt ovenfor, beskæftiger disse nationale kliniske anbefalinger sig med brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19.

### **Patientperspektivet**

I disse nationale kliniske anbefalinger er patientperspektivet repræsenteret gennem inddragelse af tidligere og aktuelle patienter med covid-19 samt deres pårørende. Der har været nedsat et brugerpanel, der tilsammen udgør en bred repræsentation af patientgruppen for de nationale kliniske anbefalinger. Panelet bestod således af patienter med forskellige sygdomsgrader og risikogrupper, ligesom patienter og pårørende til både voksne, gravide og ammende samt børn og unge var repræsenteret. Brugerpanelet har løbende kommenteret på udkast til anbefalinger og handlingsanvisende støttetekst, og har bidraget med input til afsnittene om patientværdier og præferencer.

### 3. Definition af sværhedsgrad af sygdom

Definitioner af sværhedsgrad af covid-19 har taget udgangspunkt i definitionerne fra den australske retningslinje [90]. Arbejdsgruppen har tilpasset definitionerne, så de passer til danske forhold.

#### Voksne og gravide/ammende:

Definitionen gælder for personer fra 16 år.

IKKE iltkrævende		Iltkrævende	
MILD	MODERAT	ALVORLIG	KRITISK
<b>Øvre luftvejsinfektion uden behov for iltbehandling</b>	<b>Nedre luftvejsinfektion uden behov for iltbehandling</b>	<b>Nedre luftvejsinfektion med behov for iltbehandling</b>	<b>Organsvigt med behov for intensiv terapi</b>
<p>Et individ uden symptomer tydende på moderat eller svær sygdom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ingen eller milde symptomer (feber, hoste, halssmerter, hovedpine, muskelsmerter, kvalme, opkastning, diarre, tab af lugte og smagssans)</li> <li>Ingen respiratoriske symptomer</li> <li>Ingen kliniske eller billeddiagnostiske holdepunkter for nedre luftvejsinfektion</li> </ul>	<p>Stabil patient med kliniske eller billeddiagnostiske tegn på nedre luftvejsinfektion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Perifer iltmætning på mindst 94% (1) uden ilttilskud i hvile</li> <li>Fald i iltmætning eller åndenød ved let fysisk aktivitet</li> </ul>	<p>Patient med forværring af moderat sygdom</p> <p>ELLER</p> <p>mindst et af følgende kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Respirationsfrekvens &gt; 30/min</li> <li>Iltmætning &lt; 94% (1) (med eller uden ilttilskud)</li> <li>Udbredte infiltrater billeddiagnostisk</li> </ul>	<p>Patient som opfylder et eller flere af følgende kriterier:</p> <p>1. Respiratorisk svigt – med en eller flere af følgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Svært respiratorisk svigt/ARDS</li> <li>Forværring i tilstanden under behandling med non-invasiv ventilation (NIV) eller high-flow nasal iltterapi (HFNO)</li> <li>Behov for invasiv mekanisk ventilation (respiratorbehandling)</li> </ul> <p>2. Kredsløbssvigt/shock</p> <p>3. Bevidsthedssvækkelse</p> <p>4. Andre organsvigt</p>

(1) Saturationsgrænser kan være anderledes for patienter med kronisk respirationsinsufficiens

#### Børn og unge:

Definitionen gælder for børn under 16 år.

Klassifikationen bør foregå parallelt med den initiale standardbehandling af det aktuelle sygdomsbillede.

Hvis kriterierne falder på tværs af forskellige sværhedsgrader bruges den mest alvorlige klassificering.

	MILD	MODERAT	ALVORLIG	KRITISK
	<i>Ikke indlæggelseskrævende</i>	<i>Indlæggelseskrævende</i>	<i>Hypoksi</i>	<i>Behov for Intensiv terapi</i>

<b>Hydrering og bevidsthedsniveau</b>	Normalt/let nedsat væskeindtag OG Normal bevidsthed	Nedsat væskeindtag med behov for væske via sonde eller iv OG Normal bevidsthed	Nedsat væskeindtag med behov for væske via sonde eller iv ELLER Træthed/sløvhed, men vækkes nemt	Ringe væskeindtag med behov for væske iv ELLER Nedsat bevidsthedsniveau/ ukontaktbar
<b>Respiratorisk status</b>	Ingen/milde øvre luftvejssymptomer	Moderat øget respirationsarbejde ELLER Kort selvlimiterende apnø (spædbørn)	Svært øget respirationsarbejde ELLER Stimulationskrævende apnø (spædbarn)	Respiratorisk svigt med behov for understøttende behandling ELLER Kredsløbssvigt med behov medicinsk behandling ELLER Andet organsvigt
<b>Saturation og ilttilskud<sup>(1)</sup></b>	Saturation $\geq 95\%$ uden ilttilskud	Saturation 90-94% uden ilttilskud Saturation $>94\%$ med ilttilskud	Saturation 85-89% uden ilttilskud Saturation 90-94% med ilttilskud	Behov for avanceret respiratorisk støtte i intensivt regi (højt iltkrav, mekanisk ventilation eller extracorporeal membrane oxygenation (ECMO))

<sup>(1)</sup>Saturationsgrænser kan være anderledes for patienter med medfødt/cyanotisk hjertesygdom

## 5. Baricitinib

JAK-hæmmeren baricitinib har været anvendt terapeutisk til patienter med covid-19, og effekten er blevet undersøgt i kliniske forsøg.

Arbejdsgruppen har udarbejdet anbefalinger for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge. Alle anbefalinger er baseret på det samme evidensgrundlag, men da tiltroen til evidensen er vurderet forskellig afhængig af populationen, er der separate evidensprofiler for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge.

### 5.1 Baricitinib til voksne

Stærk anbefaling

Til review

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

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.

I overensstemmelse med den dosis der er anvendt i de kliniske forsøg, anbefales det at anvende baricitinib 4 mg dagligt i op til 14 dage. Behandlingen kan gives per oralt (PO) eller via nasogastrisk sonde.

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

Ved påvirket nyrefunktion anbefales dosisreduktion:

- eGFR < 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: kontraindiceret
- eGFR 15-30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: 1 mg dagligt
- eGFR 30-60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: 2 mg dagligt
- eGFR > 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: 4 mg dagligt

Øvrige kontraindikationer: anden alvorlig samtidig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, svær leversygdom, neutropeni (<2 x 10<sup>9</sup>/L), lymfocytopeni (<0,2 x 10<sup>9</sup>/L), anæmi, og tidligere venøs tromboemboli.

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 tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

Behandling med baricitinib er off-label og behandling vil kræve et særligt indgående informeret samtykke.

#### Praktiske Oplysninger

Behandling med baricitinib er off-label og behandling vil kræve et særligt indgående informeret samtykke. Patienten skal informeres grundigt om behandlingen, herunder hvilken evidens der ligger til grund for anbefalingen, om de bivirkninger der kan opstå samt at det er en behandling udenfor godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Lægen skal journalføre indikation og begrundelse for behandlingen og det informerede samtykke.

Ved påvirket nyrefunktion anbefales dosisreduktion:

- eGFR < 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: kontraindiceret
- eGFR 15-30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: 1 mg dagligt
- eGFR 30-60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: 2 mg dagligt
- eGFR > 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: 4 mg dagligt

Øvrige kontraindikationer: anden alvorlig samtidig infektion, immundefekt, immunosuppression, divertikulose/divertikulitis, svær



leversygdom, neutropeni ( $<2 \times 10^9/L$ ), lymfocytopeni ( $<0,2 \times 10^9/L$ ), anæmi, og tidligere venøs tromboemboli [72].

Hos patienter med forsinket ventrikeltømning kan absorptionen og virkningen af baricitinib være påvirket.

## Nøgleinformationer

### Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Evidensgrundlaget forventes at kunne ekstrapoleres til vaccinerede patienter og til patienter med andre virusvarianter.

Baricitinib nedsætter risikoen for at dø hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Analyserne viser, at der er 45 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 28 dage ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib nedsætter sandsynligvis også antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO. Analyserne viser, at der er 52 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib øger ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser hos voksne.

Supplerende data fra RECOVERY forsøget har nyligt bekræftet reduktionen i dødelighed ved anvendelse af baricitinib [73].

### Kritiske outcomes (voksne med alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib nedsætter risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) i nogen grad (høj tiltro)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO i nogen grad (moderat tiltro)

### Vigtige outcomes (voksne med alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib nedsætter muligvis behovet for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO i nogen grad (lav tiltro).

Baricitinib nedsætter i nogen grad antallet af patienter med alvorlige hændelser (høj tiltro).

Baricitinib nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønskede hændelser (moderat tiltro).

Baricitinib påvirker muligvis ikke antallet af patienter, hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger i betydelig grad (lav tiltro).

Baricitinib øger sandsynligvis antallet af patienter der bliver raske (moderat tiltro).

### Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvaliteten af evidensen er samlet set moderat, idet der er moderat tiltro til et af de kritiske outcome.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er høj.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller ECMO* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få deltagere og brede konfidensintervaller).

### Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Vi forventer at de fleste patienter vil ønske behandling med baricitinib.

### Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Baricitinib er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

### Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med baricitinib forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med baricitinib er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, og anvendes i forvejen til andre patientgrupper, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af baricitinib til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Ved relative eller absolutte kontraindikationer for anvendelse af baricitinib vil behandlingen i mindre grad være acceptabel for patienter og sundhedspersonale.

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af baricitinib i Danmark. I givet fald, kan behandling med en IL-6 hæmmer (tocilizumab/sarilumab) overvejes.

Baricitinib er ikke godkendt til patienter med covid-19.

Behandling med baricitinib er off-label til patienter med covid-19 og er ikke udbredt i Danmark, da der primært anvendes tocilizumab. Behandlingen vil derfor kræve et særligt indgående informeret samtykke. Patienten skal informeres grundigt om behandlingen, herunder hvilken evidens der ligger til grund for anbefalingen, om de bivirkninger der kan opstå samt at det er en behandling udenfor godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Lægen skal journalføre indikation og begrundelse for behandlingen og det informerede samtykke.

### Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at baricitinib sandsynligvis reducerer dødelighed og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO, hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Det vurderes, at der er en klinisk relevant gavnlige effekt af baricitinib og at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af vaccinationsstatus og virusvariant.

Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for intervention.

### Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Adults over 16 years with covid-19  
**Intervention:** Baricitinib  
**Sammenligning:** Standard care

### Sammenfatning

Evidence indicates that baricitinib probably reduces the risk of death and the need for invasive mechanical ventilation in hospitalised adults who require supplemental oxygen, and may reduce the need for non-invasive ventilation and/or high-flow oxygen.

#### What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from three randomised trials—one that compared baricitinib plus remdesivir with remdesivir alone in 1033 adults hospitalised with suspected COVID-19 (ACTT-2) [70], one that compared baricitinib with standard care in 1525 adults with mild to severe COVID-19 (COV-BARRIER) [71], and one that compared baricitinib with standard care in 101 adults with severe to critical COVID-19 (COV-BARRIER) [67].

#### Study characteristics

Mean age of participants was 57 years and 38% were women. In the ACTT-2 trial, patients received either 4 mg baricitinib plus remdesivir (200 mg on day one, 100 mg a day until day 10 or hospital discharge) or remdesivir alone (same regimen as treatment arm). In the COV-BARRIER trial, patients also received 4 mg baricitinib. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

#### What are the main results?

Baricitinib decreases mortality (45 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.64, CI 95% 0.51 to 0.8; 2659 patients in 3 studies)), serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.77, CI 95% 0.66 to 0.9; 2617 patients in 3 studies)) and clinical recovery (59 more per 1000 patients (RR 1.08, CI 95% 1.01 to 1.14; 1134 patients in 2 studies)).

Baricitinib probably decrease the need for invasive mechanical ventilation and may reduce the need for non-invasive ventilation and high-flow nasal oxygen therapy. Baricitinib probably has little impact on incidence of adverse events. We are uncertain whether baricitinib increases or decreases discontinuation due to adverse events, duration of hospitalisation or time to recovery.

#### Our confidence in the results

Certainty of the evidence is high for serious adverse events and moderate for mortality, adverse events, invasive mechanical ventilation or ECMO and clinical recovery due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

#### Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, known harms associated with baricitinib include an increased risk of serious infections, gastrointestinal disorders, thrombosis and headaches [75].

#### Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

#### Children and adolescents

No children or adolescents were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>All-cause mortality</b> Within 28 days of commencing treatment  9 Kritisk	Relative risiko 0.64 (CI 95% 0.51 – 0.8) Baseret på data fra 2,659 patienter i 3 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>125</b> per 1.000  Forskæl:	<b>80</b> per 1.000  <b>45 færre per 1.000</b> (CI 95% 61 færre – 25 færre )	<b>Høj</b> <sup>2</sup>	Baricitinib nedsætter risikoen for at dø (inden for 28 dage) i nogen grad
<b>Invasive mechanical ventilation or ECMO</b> End of follow-up	Relative risiko 0.66 (CI 95% 0.46 – 0.93) Baseret på data fra 922 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>152</b> per 1.000  Forskæl:	<b>100</b> per 1.000  <b>52 færre per 1.000</b> (CI 95% 82 færre – 11 færre )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>4</sup>	Baricitinib nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
9 Kritisk					
Non-invasive ventilation or HFNO End of follow-up	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.63 – 1.1) Baseret på data fra 706 patienter i 1 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>236</b> per 1.000  Forskæl:	<b>196</b> per 1.000  <b>40 færre per 1.000</b> (CI 95% 87 færre – 24 flere )	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>6</sup>	Baricitinib nedsætter muligvis behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO i nogen grad
6 Vigtig					
Serious adverse events End of follow-up	Relative risiko 0.77 (CI 95% 0.66 – 0.9) Baseret på data fra 2,617 patienter i 3 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>211</b> per 1.000  Forskæl:	<b>162</b> per 1.000  <b>49 færre per 1.000</b> (CI 95% 72 færre – 21 færre )	<b>Høj</b>	Baricitinib nedsætter antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
6 Vigtig					
Adverse events End of follow-up	Relative risiko 0.94 (CI 95% 0.87 – 1.01) Baseret på data fra 2,634 patienter i 3 studier. <sup>8</sup> (Randomiserede studier)	<b>470</b> per 1.000  Forskæl:	<b>442</b> per 1.000  <b>28 færre per 1.000</b> (CI 95% 61 færre – 5 flere )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>9</sup>	Baricitinib nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønsket hændelser
6 Vigtig					
Discontinuation due to adverse events During treatment	Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.57 – 1.12) Baseret på data fra 1,502 patienter i 1 studier. <sup>10</sup> (Randomiserede studier)	<b>93</b> per 1.000  Forskæl:	<b>74</b> per 1.000  <b>19 færre per 1.000</b> (CI 95% 40 færre – 11 flere )	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>11</sup>	Baricitinib påvirker muligvis ikke antallet af patienter hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger i betydelig grad
6 Vigtig					
Clinical recovery End of follow-up	Relative risiko 1.08 (CI 95% 1.01 – 1.14) Baseret på data fra 1,134 patienter i 2 studier. <sup>12</sup> (Randomiserede studier)	<b>738</b> per 1.000  Forskæl:	<b>797</b> per 1.000  <b>59 flere per 1.000</b> (CI 95% 7 flere – 103 flere )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>13</sup>	Baricitinib øger sandsynligvis antallet af patienter der blive raske
6 Vigtig					

1. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Marconi 2021, Kalil 2020, Ely 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Mostly commercially funded studies.
3. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

5. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Ely 2021, Marconi 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Marconi 2021, Kalil 2020, Ely 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
10. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
12. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Ely 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

## Referencer

65. [Baricitinib] for [COVID-19].

66. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S : Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. Therapeutic advances in musculoskeletal disease 2020;12 1759720X19899296 [PubMed Journal](#)

67. Ely W, Ramanan A, Kartman C : Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. medRxiv 12 October 2021; [Journal Link](#)

68. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB : The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. Expert Review of Clinical Pharmacology 2018;11(10):987-998 [PubMed Journal](#)

70. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; [PubMed Journal](#)

71. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021; [PubMed Journal](#)

74. Summary of Product Characteristics - Olumiant. [Link](#)

75. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Olumiant (baricitinib). 23 April 2021; [Link](#)

## 5.2 Baricitinib til gravide

Svag anbefaling mod

Til review

Anvend ikke rutinemæssigt baricitinib til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

*Baricitinib er kontraindiceret til gravide uanset sværhedsgrad af sygdom på baggrund af mistanke om teratogen effekt.*

## Nøgleinformationer

### Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med baricitinib til gravide med covid-19, og der er mistanke om teratogen effekt [72] [69].

Baricitinib nedsætter risikoen for at dø og nedsætter sandsynligvis antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

#### Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos gravide med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos gravide. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 er 45 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 28 dage ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib nedsætter muligvis også antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO blandt gravide. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 er 52 færre per 1000, patienter der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib øger ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser hos voksne.

#### Kritiske outcomes (gravide med alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) i nogen grad (moderat tiltro).

Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO (lav tiltro).

#### Vigtige outcomes (gravide med alvorlig/kritisk sygdom)

Det er usikkert, om baricitinib nedsætter eller øger antallet af patienter med behov for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO (meget lav tiltro).

Baricitinib øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (moderat tiltro).

Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser (lav tiltro).

Det er usikkert, om baricitinib påvirker antallet af patienter, hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger (meget lav tiltro).

Baricitinib øger muligvis antallet af patienter der bliver raske i nogen grad (lav tiltro).

Der mangler viden om baricitinibs effekt på den føtale udvikling.

### Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set lav, idet der er lav tiltro til et af de kritiske outcome.

Evidensgrundlaget omfatter voksne med covid-19 og gravide var ikke inkluderet i forsøgene. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Herudover er det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller ECMO* er nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimater (kun ét forsøg med få deltagere og brede konfidensintervaller).

### Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Da baricitinib er kontraindiceret til gravide på baggrund af mistanke om teratogen effekt [69], og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, forventes der ensartede patientpræferencer i forhold til at undgå behandling med baricitinib.

### Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod baricitinib forventes ikke at være en udfordring i forhold til ressourceforbrug.

### Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale, da der findes andre alternative lægemidler (tocilizumab).

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at baricitinib sandsynligvis nedsætter dødelighed og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO, 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.

Det vurderes, at der muligvis er en betydelig gavnlige effekt af baricitinib hos gravide med behov for ilt, men da baricitinib er kontraindiceret til gravide på baggrund af mistanke om teratogen effekt og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, vægtes risikoen ved behandling højere end den mulige gavnlige effekt.

Patientpræferencer forventes at være ensartede i forhold til at undgå behandling med baricitinib.

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Pregnant women with covid-19 [adapted from general adult population]  
**Intervention:** Baricitinib  
**Sammenligning:** Standard care

### Sammenfatning

Evidence indicates that baricitinib probably reduces the risk of death and the need for invasive mechanical ventilation in hospitalised adults who require supplemental oxygen, and may reduce the need for non-invasive ventilation and/or high-flow oxygen.

#### What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from three randomised trials—one that compared baricitinib plus remdesivir with remdesivir alone in 1033 adults hospitalised with suspected COVID-19 (ACTT-2) [70], one that compared baricitinib with standard care in 1525 adults with mild to severe COVID-19 (COV-BARRIER) [71], and one that compared baricitinib with standard care in 101 adults with severe to critical COVID-19 (COV-BARRIER) [67].

#### Study characteristics

Mean age of participants was 57 years and 38% were women. In the ACTT-2 trial, patients received either 4 mg baricitinib plus remdesivir (200 mg on day one, 100 mg a day until day 10 or hospital discharge) or remdesivir alone (same regimen as treatment arm). In the COV-BARRIER trial, patients also received 4 mg baricitinib. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

#### What are the main results?

Baricitinib decreases mortality (45 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.64, CI 95% 0.51 to 0.8; 2659 patients in 3

studies)), serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.77, CI 95% 0.66 to 0.9; 2617 patients in 3 studies)) and clinical recovery (59 more per 1000 patients (RR 1.08, CI 95% 1.01 to 1.14; 1134 patients in 2 studies)).

Baricitinib probably decrease the need for invasive mechanical ventilation and may reduce the need for non-invasive ventilation and high-flow nasal oxygen therapy. Baricitinib probably has little impact on incidence of adverse events. We are uncertain whether baricitinib increases or decreases discontinuation due to adverse events, duration of hospitalisation or time to recovery.

#### Our confidence in the results

Certainty of the evidence is high for serious adverse events and moderate for mortality, adverse events, invasive mechanical ventilation or ECMO and clinical recovery due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

#### Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, known harms associated with baricitinib include an increased risk of serious infections, gastrointestinal disorders, thrombosis and headaches [75].

#### Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

#### Children and adolescents

No children or adolescents were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimererne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>All-cause mortality</b> Within 28 days of commencing treatment  9 Kritisk	Relative risiko 0.64 (CI 95% 0.51 – 0.8) Baseret på data fra 2,659 patienter i 3 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>125</b> per 1.000  Forskel:	<b>80</b> per 1.000  <b>45 færre per 1.000</b> ( CI 95% 61 færre – 25 færre )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>2</sup>	Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) i nogen grad
<b>Invasive mechanical ventilation or ECMO</b> End of follow-up  9 Kritisk	Relative risiko 0.66 (CI 95% 0.46 – 0.93) Baseret på data fra 922 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>152</b> per 1.000  Forskel:	<b>100</b> per 1.000  <b>52 færre per 1.000</b> ( CI 95% 82 færre – 11 færre )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>4</sup>	Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO i nogen grad
<b>Non-invasive ventilation or HFNO</b> End of follow-up	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.63 – 1.1) Baseret på data fra 706 patienter i 1 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>236</b> per 1.000  Forskel:	<b>196</b> per 1.000  <b>40 færre per</b>	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På	Det er usikkert om baricitinib nedsætter eller øger antallet af patienter med behov for non-invasiv



Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig			1.000 ( CI 95% 87 færre – 24 flere )	grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>6</sup>	respiratorbehandling eller HFNO
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.77 (CI 95% 0.66 – 0.9) Baseret på data fra 2,617 patienter i 3 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	211 per 1.000  Forskel:	162 per 1.000  49 færre per 1.000 ( CI 95% 72 færre – 21 færre )	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>8</sup>	Baricitinib øger sandsynligvis ikke antallet af af patienter med alvorlige bivirkninger hos gravide
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.94 (CI 95% 0.87 – 1.01) Baseret på data fra 2,634 patienter i 3 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	470 per 1.000  Forskel:	442 per 1.000  28 færre per 1.000 ( CI 95% 61 færre – 5 flere )	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>10</sup>	Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser
Discontinuation due to adverse events During treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.57 – 1.12) Baseret på data fra 1,502 patienter i 1 studier. <sup>11</sup> (Randomiserede studier)	93 per 1.000  Forskel:	74 per 1.000  19 færre per 1.000 ( CI 95% 40 færre – 11 flere )	Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>12</sup>	Det er usikkert om baricitinib påvirker antallet af patienter hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger
Clinical recovery End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 1.01 – 1.14) Baseret på data fra 1,134 patienter i 2 studier. <sup>13</sup> (Randomiserede studier)	738 per 1.000  Forskel:	797 per 1.000  59 flere per 1.000 ( CI 95% 7 flere – 103 flere )	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>14</sup>	Baricitinib øger muligvis antallet af patienter der blive raske

1. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Marconi 2021, Ely 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Mostly commercially funded studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
3. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Up præcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Up præcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**

7. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Kalil 2020, Marconi 2021, Ely 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
9. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Marconi 2021, Ely 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Ely 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

### Referencer

65. [Baricitinib] for [COVID-19].
66. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S : Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. Therapeutic advances in musculoskeletal disease 2020;12 1759720X19899296 [PubMed Journal](#)
67. Ely W, Ramanan A, Kartman C : Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. medRxiv 12 October 2021; [Journal Link](#)
68. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB : The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. Expert Review of Clinical Pharmacology 2018;11(10):987-998 [PubMed Journal](#)
70. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; [PubMed Journal](#)
71. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021; [PubMed Journal](#)
74. Summary of Product Characteristics - Olumiant. [Link](#)
75. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Olumiant (baricitinib). 23 April 2021; [Link](#)

## 5.3 Baricitinib til ammende

Svag anbefaling mod

Til review

Anvend ikke rutinemæssigt baricitinib til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

*Baricitinib frarådes til ammende, da der ikke foreligger humane sikkerhedsdata*

## Nøgleinformationer

### Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med baricitinib til ammende med covid-19 og der foreligger ikke humane sikkerhedsdata for behandling med baricitinib for ammende [72].

Baricitinib nedsætter risikoen for at dø og nedsætter sandsynligvis antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

#### Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos ammende med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos ammende. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 er 45 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 28 dage ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib nedsætter muligvis også antallet, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO blandt ammende. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 er 52 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib øger ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser hos voksne.

#### Kritiske outcomes (ammende med alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) i nogen grad (moderat tiltro)

Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO (lav tiltro)

#### Vigtige outcomes (ammende med alvorlig/kritisk sygdom)

Det er usikkert, om baricitinib nedsætter eller øger antallet af patienter med behov for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO (meget lav tiltro)

Baricitinib øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (moderat tiltro)

Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser (lav tiltro)

Det er usikkert, om baricitinib påvirker antallet af patienter, hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger (meget lav tiltro)

Baricitinib øger muligvis antallet af patienter der bliver raske (lav tiltro)

### Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set lav, idet der er lav tiltro til de kritiske outcomes.

Evidensgrundlaget omfatter voksne med covid-19 og ammende var ikke inkluderet i forsøgene. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Herudover er det kritiske outcome *død af alle årsager* nedgraderet én gang på grund af alvorlig risiko for bias (primært industrifinansierede studier) og det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller ECMO* er nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimater (kun ét forsøg med få deltagere og brede konfidensintervaller).

### Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Da baricitinib frarådes til ammende [72], og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, forventes der ensartede patientpræferencer i forhold til at undgå behandling med baricitinib.

### Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

### Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale, da der findes andre alternative lægemidler (tocilizumab).

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at baricitinib sandsynligvis nedsætter dødelighed og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO, 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.

Det vurderes, at der muligvis er en betydelig gavnlige effekt af baricitinib hos ammende med behov for ilt, men da baricitinib generelt frarådes til ammende, da der ikke foreligger humane sikkerhedsdata, og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, vægtes risikoen ved behandlingen højere end den mulige gavnlige effekt.

Patientpræferencer forventes at være ensartede i forhold til at undgå behandling med baricitinib.

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Breastfeeding women with covid-19 [adapted from general adult population]  
**Intervention:** Baricitinib  
**Sammenligning:** Standard care

### Sammenfatning

Evidence indicates that baricitinib probably reduces the risk of death and the need for invasive mechanical ventilation in hospitalised adults who require supplemental oxygen, and may reduce the need for non-invasive ventilation and/or high-flow oxygen.

#### What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from three randomised trials—one that compared baricitinib plus remdesivir with remdesivir alone in 1033 adults hospitalised with suspected COVID-19 (ACTT-2) [70], one that compared baricitinib with standard care in 1525 adults with mild to severe COVID-19 (COV-BARRIER) [71], and one that compared baricitinib with standard care in 101 adults with severe to critical COVID-19 (COV-BARRIER) [67].

#### Study characteristics

Mean age of participants was 57 years and 38% were women. In the ACTT-2 trial, patients received either 4 mg baricitinib plus remdesivir (200 mg on day one, 100 mg a day until day 10 or hospital discharge) or remdesivir alone (same regimen as treatment arm). In the COV-BARRIER trial, patients also received 4 mg baricitinib. Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

#### What are the main results?

Baricitinib decreases mortality (45 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.64, CI 95% 0.51 to 0.8; 2659 patients in 3 studies)), serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.77, CI 95% 0.66 to 0.9; 2617 patients in 3 studies)) and clinical recovery (59 more per 1000 patients (RR 1.08, CI 95% 1.01 to 1.14; 1134 patients in 2 studies)).

Baricitinib probably decrease the need for invasive mechanical ventilation and may reduce the need for non-invasive ventilation and high-flow nasal oxygen therapy. Baricitinib probably has little impact on incidence of adverse events. We are uncertain whether baricitinib increases or decreases discontinuation due to adverse events, duration of hospitalisation or time to recovery.

**Our confidence in the results**

Certainty of the evidence is high for serious adverse events and moderate for mortality, adverse events, invasive mechanical ventilation or ECMO and clinical recovery due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

**Additional information**

According to the Therapeutic Goods Administration, known harms associated with baricitinib include an increased risk of serious infections, gastrointestinal disorders, thrombosis and headaches [75].

**Pregnant and breastfeeding women**

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

**Children and adolescents**

No children or adolescents were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>All-cause mortality</b> Within 28 days of commencing treatment  9 Kritisk	Relative risiko 0.64 (CI 95% 0.51 – 0.8) Baseret på data fra 2,659 patienter i 3 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>125</b> per 1.000  Forskæl:	<b>80</b> per 1.000  <b>45 færre per 1.000</b> ( CI 95% 61 færre – 25 færre )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>2</sup>	Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) blandt ammende i nogen grad
<b>Invasive mechanical ventilation or ECMO</b> End of follow-up  9 Kritisk	Relative risiko 0.66 (CI 95% 0.46 – 0.93) Baseret på data fra 922 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>152</b> per 1.000  Forskæl:	<b>100</b> per 1.000  <b>52 færre per 1.000</b> ( CI 95% 82 færre – 11 færre )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>4</sup>	Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO blandt ammende i nogen grad
<b>Non-invasive ventilation or HFNO</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.63 – 1.1) Baseret på data fra 706 patienter i 1 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>236</b> per 1.000  Forskæl:	<b>196</b> per 1.000  <b>40 færre per 1.000</b> ( CI 95% 87 færre )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist	Det er usikkert om baricitinib nedsætter eller øger antallet af patienter med behov for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO blandt

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			– 24 flere )	effekttestimat <sup>6</sup>	ammende
<b>Serious adverse events</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.77 (CI 95% 0.66 – 0.9) Baseret på data fra 2,617 patienter i 3 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>211</b> per 1.000  Forskel:	<b>162</b> per 1.000  <b>49 færre per 1.000</b> ( CI 95% 72 færre – 21 færre )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>8</sup>	Baricitinib øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger blandt ammende
<b>Adverse events</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.94 (CI 95% 0.87 – 1.01) Baseret på data fra 2,634 patienter i 3 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	<b>470</b> per 1.000  Forskel:	<b>442</b> per 1.000  <b>28 færre per 1.000</b> ( CI 95% 61 færre – 5 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>10</sup>	Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser
<b>Discontinuation due to adverse events</b> During treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.57 – 1.12) Baseret på data fra 1,502 patienter i 1 studier. <sup>11</sup> (Randomiserede studier)	<b>93</b> per 1.000  Forskel:	<b>74</b> per 1.000  <b>19 færre per 1.000</b> ( CI 95% 40 færre – 11 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>12</sup>	Det er usikkert om baricitinib påvirker antallet af patienter hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger
<b>Clinical recovery</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 1.01 – 1.14) Baseret på data fra 1,134 patienter i 2 studier. <sup>13</sup> (Randomiserede studier)	<b>738</b> per 1.000  Forskel:	<b>797</b> per 1.000  <b>59 flere per 1.000</b> ( CI 95% 7 flere – 103 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>14</sup>	Baricitinib øger muligvis antallet af patienter der blive raske i nogen grad
<b>Duration of hospitalisation</b> Mean (days)  6 Vigtig	Lavere bedre (Randomiserede studier)	<b>13.7</b> (gennemsnit)  Forskel:	<b>12.9</b> (gennemsnit)  <b>MD 0.8 lavere</b>	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>15</sup>	Det er usikkert om baricitinib øger eller nedsætter varighed af indlæggelse på hospital

1. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Ely 2021, Kalil 2020, Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Mostly commercially funded studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
3. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of

- interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
  6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
  7. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Marconi 2021, Ely 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
  8. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
  9. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Ely 2021, Kalil 2020, Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
  10. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
  11. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
  12. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
  13. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Ely 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
  14. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
  15. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.

#### Referencer

65. [Baricitinib] for [COVID-19].
66. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S : Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. Therapeutic advances in musculoskeletal disease 2020;12 1759720X19899296 [Pubmed](#) [Journal](#)
67. Ely W, Ramanan A, Kartman C : Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. medRxiv 12 October 2021; [Journal Link](#)
68. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB : The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. Expert Review of Clinical Pharmacology 2018;11(10):987-998 [Pubmed](#) [Journal](#)
70. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed](#) [Journal](#)
71. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021; [Pubmed](#) [Journal](#)
74. Summary of Product Characteristics - Olumiant. [Link](#)
75. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Olumiant (baricitinib). 23 April 2021; [Link](#)

## 5.4 Baricitinib til børn og unge

Svag anbefaling mod

Til review

Anvend ikke rutinemæssig baricitinib til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

*Baricitinib frarådes til børn og unge under 16 år, da der savnes erfaring med behandlingen til denne patientgruppe*

## Nøgleinformationer

### Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med baricitinib til børn og unge med covid-19, og der foreligger ikke humane sikkerhedsdata for behandling med baricitinib hos børn og unge [72].

Baricitinib nedsætter risikoen for at dø og nedsætter sandsynligvis antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

#### Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos børn og unge med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos børn og unge. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 er 45 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 28 dage ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

Baricitinib nedsætter muligvis også antallet, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO blandt børn og unge. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 er 52 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med baricitinib sammenlignet med standardbehandling alene.

#### Kritiske outcomes (børn og unge med alvorlig/kritisk sygdom)

Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) i nogen grad (moderat tiltro)

Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO (lav tiltro)

#### Vigtige outcomes (børn og unge med alvorlig/kritisk sygdom)

Det er usikkert, om baricitinib nedsætter eller øger antallet af patienter med behov for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO (meget lav tiltro)

Baricitinib øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger (moderat tiltro)

Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser (lav tiltro)

Det er usikkert, om baricitinib påvirker antallet af patienter, hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger (meget lav tiltro)

Baricitinib øger muligvis antallet af patienter der bliver raske (lav tiltro)

### Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set lav, idet der er lav tiltro til de kritiske outcomes.

Evidensgrundlaget omfatter voksne med covid-19 og børn og unge var ikke inkluderet i forsøgene. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Herudover er det kritiske outcome *død af alle årsager* nedgraderet én gang på grund af alvorlig risiko for bias (primært industrifinansierede studier) og det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling eller ECMO* er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få deltagere og brede konfidensintervaller).



### Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Da baricitinib frarådes til børn og unge pga. manglende erfaring med anvendelsen til denne patientgruppe [72], og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, forventes der ensartede patientpræferencer i forhold til at undgå behandling med baricitinib.

### Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at skabe udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

### Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale, da der findes andre alternative lægemidler (tocilizumab).

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Anbefalingen imod brugen af baricitinib forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at baricitinib sandsynligvis nedsætter dødelighed og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO, 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.

Det vurderes, at der muligvis er en betydelig gavnlige effekt af baricitinib hos børn og unge, men da der mangler erfaring med anvendelse af baricitinib til denne patientgruppe, og da sikkerheden ved andre alternative lægemidler (tocilizumab) er højere, vægtes risikoen ved behandlingen højere end den mulige gavnlige effekt.

## Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Children and adolescents below 16 years with covid-19 [adapted from general adult population]  
**Intervention:** Baricitinib  
**Sammenligning:** Standard care

### Sammenfatning

Evidence indicates that baricitinib probably reduces the risk of death and the need for invasive mechanical ventilation in hospitalised adults who require supplemental oxygen, and may reduce the need for non-invasive ventilation and/or high-flow oxygen.

#### What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from three randomised trials—one that compared baricitinib plus remdesivir with remdesivir alone in 1033 adults hospitalised with suspected COVID-19 (ACTT-2) [70], one that compared baricitinib with standard care in 1525 adults with mild to severe COVID-19 (COV-BARRIER) [71], and one that compared baricitinib with standard care in 101 adults with severe to critical COVID-19 (COV-BARRIER) [67].

#### Study characteristics

Mean age of participants was 57 years and 38% were women. In the ACTT-2 trial, patients received either 4 mg baricitinib plus remdesivir (200 mg on day one, 100 mg a day until day 10 or hospital discharge) or remdesivir alone (same regimen as treatment arm). In the COV-BARRIER trial, patients also received 4 mg baricitinib. Pregnant and

breastfeeding women were ineligible.

#### What are the main results?

Baricitinib decreases mortality (45 fewer deaths per 1000 patients (RR 0.64, CI 95% 0.51 to 0.8; 2659 patients in 3 studies)), serious adverse events (49 fewer SAEs per 1000 patients (RR 0.77, CI 95% 0.66 to 0.9; 2617 patients in 3 studies)) and clinical recovery (59 more per 1000 patients (RR 1.08, CI 95% 1.01 to 1.14; 1134 patients in 2 studies)).

Baricitinib probably decrease the need for invasive mechanical ventilation and may reduce the need for non-invasive ventilation and high-flow nasal oxygen therapy. Baricitinib probably has little impact on incidence of adverse events. We are uncertain whether baricitinib increases or decreases discontinuation due to adverse events, duration of hospitalisation or time to recovery.

#### Our confidence in the results

Certainty of the evidence is high for serious adverse events and moderate for mortality, adverse events, invasive mechanical ventilation or ECMO and clinical recovery due to serious imprecision (wide confidence intervals). Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

#### Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, known harms associated with baricitinib include an increased risk of serious infections, gastrointestinal disorders, thrombosis and headaches [75].

#### Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

#### Children and adolescents

No children or adolescents were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p><b>All-cause mortality</b> Within 28 days of commencing treatment</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.64 (CI 95% 0.51 – 0.8) Baseret på data fra 2,659 patienter i 3 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>125</b> per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p><b>80</b> per 1.000</p> <p><b>45 færre per 1.000</b> (CI 95% 61 færre – 25 færre)</p>	<p><b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>2</sup></p>	<p>Baricitinib nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) i nogen grad</p>
<p><b>Invasive mechanical ventilation or ECMO</b> End of follow-up</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 0.66 (CI 95% 0.46 – 0.93) Baseret på data fra 922 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)</p>	<p><b>152</b> per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p><b>100</b> per 1.000</p> <p><b>52 færre per 1.000</b> (CI 95% 82 færre – 11 færre)</p>	<p><b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat <sup>4</sup></p>	<p>Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling eller ECMO i nogen grad</p>

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Baricitinib	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Non-invasive ventilation or HFNO End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.63 – 1.1) Baseret på data fra 706 patienter i 1 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>236</b> per 1.000  Forskel:	<b>196</b> per 1.000  <b>40 færre per 1.000</b> ( CI 95% 87 færre – 24 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>6</sup>	Det er usikkert om baricitinib nedsætter eller øger antallet af patienter med behov for non-invasiv respiratorbehandling eller HFNO
Serious adverse events End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.77 (CI 95% 0.66 – 0.9) Baseret på data fra 2,617 patienter i 3 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>211</b> per 1.000  Forskel:	<b>162</b> per 1.000  <b>49 færre per 1.000</b> ( CI 95% 72 færre – 21 færre )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>8</sup>	Baricitinib øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger
Adverse events End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.94 (CI 95% 0.87 – 1.01) Baseret på data fra 2,634 patienter i 3 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	<b>470</b> per 1.000  Forskel:	<b>442</b> per 1.000  <b>28 færre per 1.000</b> ( CI 95% 61 færre – 5 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>10</sup>	Baricitinib nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser
Discontinuation due to adverse events During treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.57 – 1.12) Baseret på data fra 1,502 patienter i 1 studier. <sup>11</sup> (Randomiserede studier)	<b>93</b> per 1.000  Forskel:	<b>74</b> per 1.000  <b>19 færre per 1.000</b> ( CI 95% 40 færre – 11 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>12</sup>	Det er usikkert om baricitinib påvirker antallet af patienter hvor behandlingen stoppes pga. bivirkninger
Clinical recovery End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 1.01 – 1.14) Baseret på data fra 1,134 patienter i 2 studier. <sup>13</sup> (Randomiserede studier)	<b>738</b> per 1.000  Forskel:	<b>797</b> per 1.000  <b>59 flere per 1.000</b> ( CI 95% 7 flere – 103 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>14</sup>	Baricitinib øger muligvis antallet af patienter der blive raske

1. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Marconi 2021, Ely 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Risiko for bias: ingen betydelig.** Mostly commercially funded studies. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
3. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig.** **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Updræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
5. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference

brugt til interventionen.

6. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
7. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Kalil 2020, Marconi 2021, Ely 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
9. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Marconi 2021, Ely 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Marconi 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [65] med inkluderede studier: Ely 2021, Kalil 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

## Referencer

65. [Baricitinib] for [COVID-19].

66. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S : Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. Therapeutic advances in musculoskeletal disease 2020;12 1759720X19899296 [PubMed Journal](#)

67. Ely W, Ramanan A, Kartman C : Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. medRxiv 12 October 2021; [Journal Link](#)

68. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB : The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. Expert Review of Clinical Pharmacology 2018;11(10):987-998 [PubMed Journal](#)

70. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; [PubMed Journal](#)

71. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021; [PubMed Journal](#)

74. Summary of Product Characteristics - Olumiant. [Link](#)

75. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Olumiant (baricitinib). 23 April 2021; [Link](#)

## 5.5 Interleukin-6-hæmmere

### 5.5.1 Tocilizumab

IL-6 hæmmeren tocilizumab anvendes indenfor en række både akutte og kroniske sygdomme, og effekten af tocilizumab til patienter med covid-19 er blevet undersøgt i en række kliniske forsøg. Tocilizumab er godkendt til patienter med covid-19.

Arbejdsgruppen har udarbejdet anbefalinger for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge. Alle anbefalinger er baseret på det samme evidensgrundlag, men da tiltroen til evidensen er vurderet forskellig afhængig af populationen, er der separate evidensprofiler for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge.

### 5.5.1.1 Tocilizumab til voksne

Stærk anbefaling

Til review

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

*Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.*

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

*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 anbefales 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 x 10<sup>9</sup>/L), og neutropeni (<2 x 10<sup>9</sup>/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 tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.*

#### Praktiske Oplysninger

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 x 10<sup>9</sup>/L), og neutropeni (<2 x 10<sup>9</sup>/L) [34].

Tocilizumab administreres intravenøst, hvorfor absorption og virkning forventes at være ensartet.

#### Nøgleinformationer

##### Gavnlige og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Tocilizumab reducerer risikoen for at dø hos voksne med covid-19 og behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Analyserne viser, at der er 39 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-28 dage ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Tocilizumab reducerer også antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling. Analyserne viser, at

der er 41 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med tolicizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Ved behandling med tolicizumab er der sandsynligvis færre patienter (76 færre per 1000), der indlægges på intensiv afdeling, og sandsynligvis lidt flere patienter, der udskrives fra hospital (27 flere per 1000).

En opdateret metaanalyse har nyligt bekræftet ovenstående gavnlige effekter ved behandling med tolicizumab [64].

Tolicizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

#### Kritiske outcomes (voksne med alvorlig/kritisk sygdom)

Tolicizumab reducerer risikoen for at dø (død af alle årsager, inden for 21-28 dage) i nogen grad (høj tiltro)

Tolicizumab reducerer antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad (høj tiltro)

#### Vigtige outcomes (voksne med alvorlig/kritisk sygdom)

Tolicizumab nedsætter muligvis antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS i betydelig grad (lav tiltro)

Tolicizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (moderat tiltro)

Tolicizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (moderat tiltro)

Tolicizumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med septisk shock) i betydelig grad (moderat tiltro)

Tolicizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter, der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad (moderat tiltro)

Tolicizumab øger sandsynligvis antallet af patienter, der udskrives fra hospital i nogen grad (moderat tiltro)

Tolicizumab øger muligvis antallet af patienter, der blive raske i nogen grad (lav tiltro)

Tolicizumab øger muligvis antallet af patienter med klinisk bedring i nogen grad (indenfor 14 dage) (lav tiltro)

Tolicizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression (indenfor 14 dage) i betydelig grad (moderat tiltro)

Det er usikkert, om tolicizumab øger eller nedsætter tid til forværring (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tolicizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling (meget lav tiltro)

Tolicizumab påvirker muligvis ikke tid til bedring i tilstand i betydelig grad (lav tiltro)

Tolicizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad (lav tiltro) målt med gennemsnit

Tolicizumab nedsætter sandsynligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad (moderat tiltro) målt med median

#### Kvaliteten af evidensen

Høj

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set høj, idet der er høj tiltro til de to kritiske outcomes.

De to kritiske outcomes *død af alle årsager* og *invasiv respiratorbehandling* blev ikke nedgraderet.

#### Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for tolicizumab.

### Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

### Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med tocilizumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, og anvendes i forvejen til andre patientgrupper, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af tocilizumab til patienter med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Ved relative eller absolutte kontraindikationer for anvendelse af tocilizumab vil behandlingen i mindre grad være acceptabel for patienter og sundhedspersonale.

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af tocilizumab i Danmark. I givet fald kan behandling med IL-6 hæmmeren sarilumab eller JAK-hæmmeren baricitinib overvejes.

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.

## Rationale

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 gavnlige effekt af tocilizumab, og at anbefalingen kan anvendes uafhængigt af vaccinationsstatus og virusvariant.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Adults over 16 years with covid-19

**Intervention:** Tocilizumab

**Sammenligning:** Standard care

## Sammenfatning

Evidence indicates that tocilizumab reduces the risk of death in hospitalised adults who require supplemental oxygen, as well as reducing the need for invasive mechanical ventilation and admission to ICU.

The evidence synthesis is performed by the Australian national COVID-19 clinical evidence taskforce. For more information please visit <https://covid19evidence.net.au/>.

### What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from 11 randomised trials that compared tocilizumab with standard care in over 7200 adults

hospitalised with COVID-19 [29][42][40][39][45][36][38][46][35][41][37]. The majority of data are from the RECOVERY trial, which included 4116 adults hospitalised with moderate to critical COVID-19 [35]. There was variability in disease severity among patients included in the trials (Table 1).

Results from the tocilizumab arm of the REMAP-CAP trial showed a strong mortality benefit in patients with critical illness who were receiving organ support [36]. These data contrasted with the existing meta-analysis of randomised trials conducted by the Taskforce, in which a mortality benefit was not observed in patients using tocilizumab. However the vast majority of relevant data published before REMAP-CAP was of patients with moderate to severe illness (Table 1), with the exception of the COVACTA trial [38], which included 108 patients with critical illness.

To determine whether differences in observed effect on mortality might be explained by differences in disease severity, the Taskforce assessed the credibility of these subgroups using the *Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses* (ICEMAN). Results from this analysis suggest that it is inappropriate to separate data based on disease severity. More specifically:

- the majority of data included in the comparison came from between trials rather than within trials
- only a single between-trial publication (REMAP-CAP) provided data for the smallest subgroup (patients with critical illness)
- the test for subgroup differences suggests that chance may be a likely explanation (P = 0.74), and that the data are largely homogenous (I<sup>2</sup> = 0%)
- results from the COVACTA trial conflict with those of the REMAP-CAP trial, showing no mortality benefit in critical patients treated with tocilizumab.

Following publication of the tocilizumab arm of the RECOVERY trial, the Taskforce updated the ICEMAN analysis to determine whether the inclusion of the RECOVERY data affected the appropriateness of subgroup analyses. Results from the updated analysis suggest that it is still likely to be inappropriate to separate data based on disease severity. This is because:

- There remained limited within-trial (COVACTA and RECOVERY) and between-trial publications (REMAP-CAP, COVACTA and RECOVERY) that provide data for the smallest subgroup (patients with critical illness).
- The test for subgroup differences continues to suggest that chance may be a likely explanation, with the P value increasing to 0.78 following inclusion of the RECOVERY trial. Data remains sufficiently homogenous between data points (I<sup>2</sup> = 0%).

It should be noted that the ICEMAN analysis did not include the trial by Veiga et al. [45], as this study pooled mortality results for patients with moderate to critical illness, and thus did not contribute data to either of the proposed subgroups. The full ICEMAN analysis can be found [here](#).

Additional data from the REMAP-CAP investigators were published in [medRxiv](#) on 22 Jun 2021 (972 randomised to tocilizumab). These new data will be added to the existing study and an updated recommendation will be included in a future version of the guideline.

We have found two new studies comparing tocilizumab with standard care (Rutgers et al. SSRN doi: [10.2139/ssrn.3834311](#) and Talaschian et al. Res Sq doi: [10.21203/rs.3.rs-463921/v1](#)). These studies are currently under review and, although not expected to change the recommendation, will be incorporated in a future version of the guideline.

### Study characteristics

Mean or median age ranged from 55 to 64 years and women comprised 26 to 50% of patients across the studies. Pregnant and breastfeeding women were generally ineligible, with the exception of RECOVERY which included three pregnant patients. Studies included patients with moderate, severe and critical COVID-19 (Table 1).

**Table 1:** Disease severity of patients within included trials

Disease severity	Number of patients	References
Moderate–Severe	1132	[29][42][40][39][46][41]
Moderate–Critical	5323	[45][38][35][37]
Critical	755	[36]

All included trials reported high levels of the inflammatory marker C-reactive protein (CRP) (Table 2). Thresholds for CRP or other biomarkers of inflammation to guide use of tocilizumab within included trials were variable;



however these should be considered where there is evidence of systemic inflammation.

**Table 2:** Baseline levels of CRP within included studies

Study	Tocilizumab	Control
RECOVERY	Median (IQR): 143 (107–203)	Median (IQR): 144 (106–205)
REMAP-CAP	Median (IQR): 150 (85–221)	Median (IQR): 130 (71–208)
Hermine 2020	Median (IQR): 120 (75–220)	Median (IQR): 127 (84–171)
Rosas 2021	Mean (SD): 168 (101)	Mean (SD): 173 (114)
Salama 2020	Mean (SD): 152 (177)	Mean (SD): 203 (405)
Salvarini 2020	Median (IQR): 105 (50–146)	Median (IQR): 65 (32–118)
Stone 2020	Median (IQR): 116 (67–191)	Median (IQR): 94 (58–142)
Veiga 2021	Mean (SD): 160 (104)	Mean (SD): 193 (283)

### What are the main results?

Tocilizumab decreases mortality slightly (39 fewer deaths per 1000 patients; RR 0.87, CI 95% 0.8 to 0.93; 7121 patients in 10 studies) and the need for invasive mechanical ventilation (41 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.70 to 0.9; 4248 patients in 4 studies). In addition, tocilizumab probably decreases the number of patients admitted to ICU (76 fewer per 1000; RR 0.82, CI 95% 0.54 to 1.23; 699 patients in 4 studies), and decreases duration of hospital stay.

Tocilizumab probably has little impact on adverse or serious adverse events, septic shock, number of patients discharged from hospital or clinical progression. The effect of tocilizumab on other outcomes is uncertain.

### Our confidence in the results

For the critical outcomes, certainty of the evidence is high for mortality and patients requiring invasive mechanical ventilation, and low for patients experiencing respiratory failure or ARDS. For the important outcomes, certainty is moderate for adverse or serious adverse events, septic shock, admission to ICU, clinical progression, discharge from hospital and duration of hospital stay (RECOVERY), all due to serious imprecision based on wide confidence intervals. Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

### Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, common adverse effects related to tocilizumab are generally mild and include headache, dizziness, infections and injection site reactions [43]. Healthcare providers should also be aware that concerns have been expressed over the potential for increased risk of intestinal perforations in patients receiving tocilizumab.

### Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, the safety and efficacy of intravenous tocilizumab in children under 18 years of age with conditions other than polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA), systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) or cytokine release syndrome (CRS) have not been established. The use of tocilizumab in children under two years of age has not been studied.

### Pregnant and breastfeeding women

A total of 10 pregnant women (from RECOVERY trial [20]) were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, tocilizumab should not be used during pregnancy unless clearly necessary. There are no adequate data from the use of tocilizumab in pregnant women. The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential should be advised to use adequate contraception during and for several months after therapy with tocilizumab. It is unknown whether tocilizumab is excreted in human breast milk, and its efficacy and safety in lactating women has not been established.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>All-cause mortality</b> Day 21-28 after commencing treatment  9 Kritisk	Relative risiko 0.87 (CI 95% 0.8 – 0.93) Baseret på data fra 7,121 patienter i 10 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>302</b> per 1.000  Forskel:	<b>263</b> per 1.000  <b>39 færre per 1.000</b> (CI 95% 60 færre – 21 færre )	<b>Høj</b>	Tocilizumab nedsætter risikoen for at dø (inden for 21-28 dage) hos voksne i nogen grad
<b>Invasive mechanical ventilation</b> End of follow-up  9 Kritisk	Relative risiko 0.79 (CI 95% 0.7 – 0.9) Baseret på data fra 4,248 patienter i 4 studier. <sup>2</sup> (Randomiserede studier)	<b>193</b> per 1.000  Forskel:	<b>152</b> per 1.000  <b>41 færre per 1.000</b> (CI 95% 58 færre – 19 færre )	<b>Høj</b>	Tocilizumab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad
<b>Respiratory failure or ARDS</b> Within 14 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.25 – 1.03) Baseret på data fra 130 patienter i 1 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>284</b> per 1.000  Forskel:	<b>142</b> per 1.000  <b>142 færre per 1.000</b> (CI 95% 213 færre – 9 flere )	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>4</sup>	Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS i betydelig grad
<b>Serious adverse events</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.77 – 1.02) Baseret på data fra 2,951 patienter i 9 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>193</b> per 1.000  Forskel:	<b>172</b> per 1.000  <b>21 færre per 1.000</b> (CI 95% 44 færre – 4 flere )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>6</sup>	Tocilizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger
<b>Adverse events</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.9 – 1.21) Baseret på data fra 2,204 patienter i 8 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>525</b> per 1.000  Forskel:	<b>546</b> per 1.000  <b>21 flere per 1.000</b> (CI 95% 53 færre – 110 flere )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>8</sup>	Tocilizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med bivirkninger
<b>Septic shock</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.44 – 1.33) Baseret på data fra 1,457 patienter i 3 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	<b>41</b> per 1.000  Forskel:	<b>31</b> per 1.000  <b>10 færre per 1.000</b> (CI 95% 23	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>10</sup>	Tocilizumab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			færre – 14 flere )		
<b>Admission to ICU</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.54 – 1.23) Baseret på data fra 699 patienter i 4 studier. <sup>11</sup> (Randomiserede studier)	<b>423</b> per 1.000  Forskel:	<b>347</b> per 1.000  <b>76 færre per 1.000</b> ( CI 95% 195 færre – 97 flere )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>12</sup>	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad
<b>Discharged from hospital</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.05 (CI 95% 0.98 – 1.13) Baseret på data fra 5,251 patienter i 5 studier. <sup>13</sup> (Randomiserede studier)	<b>542</b> per 1.000  Forskel:	<b>569</b> per 1.000  <b>27 flere per 1.000</b> ( CI 95% 11 færre – 70 flere )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>14</sup>	Tocilizumab øger sandsynligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital i nogen grad
<b>Clinical recovery</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.92 – 1.27) Baseret på data fra 65 patienter i 1 studier. <sup>15</sup> (Randomiserede studier)	<b>871</b> per 1.000  Forskel:	<b>941</b> per 1.000  <b>70 flere per 1.000</b> ( CI 95% 70 færre – 235 flere )	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>16</sup>	Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter der blive raske i nogen grad
<b>Clinical improvement</b> Within 14 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.12) Baseret på data fra 242 patienter i 1 studier. <sup>17</sup> (Randomiserede studier)	<b>889</b> per 1.000  Forskel:	<b>916</b> per 1.000  <b>27 flere per 1.000</b> ( CI 95% 53 færre – 107 flere )	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>18</sup>	Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter med klinisk bedring i nogen grad
<b>Clinical progression</b> Within 14 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.72 – 1.62) Baseret på data fra 365 patienter i 2 studier. <sup>19</sup> (Randomiserede studier)	<b>215</b> per 1.000  Forskel:	<b>232</b> per 1.000  <b>17 flere per 1.000</b> ( CI 95% 60 færre – 133 flere )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>20</sup>	Tocilizumab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression (indenfor 14 dage) i betydelig grad
<b>Time to deterioration</b> Days	Hazard ratio 1.11 (CI 95% 0.59 – 2.1) Baseret på data fra 45			<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			upræcist effekttestimat <sup>21</sup>	forværring
<b>Duration of mechanical ventilation</b> Days	Målt med: RECOVERY - we did not see any effect on the duration of invasive mechanical ventilation	<b>27.9</b> (Median)	<b>15</b> (Median)	<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>23</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling
6 Vigtig	Baseret på data fra 19 patienter i 1 studier. <sup>22</sup> (Randomiserede studier)	Forskel:	<b>12.9 færre</b> CI 95%		
<b>Time to improvement</b> Days	Baseret på data fra 219 patienter i 1 studier. <sup>24</sup> (Randomiserede studier)	<b>5</b> (Median)	<b>6</b> (Median)	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>25</sup>	Tocilizumab påvirker muligvis ikke tid til bedring i tilstand i betydelig grad
6 Vigtig		Forskel:	<b>1 flere</b> CI 95%		
<b>Duration of hospital stay (mean)</b> Days	Baseret på data fra 129 patienter i 1 studier. <sup>26</sup> (Randomiserede studier)	<b>14.7</b> (gennemsnit)	<b>11.3</b> (gennemsnit)	<b>Lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>27</sup>	Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad
6 Vigtig		Forskel:	<b>MD 3.4 lavere</b> ( CI 95% 6.2 lavere – 0.6 lavere )		
<b>Duration of hospital stay (median)</b> Days	Lavere bedre Baseret på data fra 4,116 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	<b>28</b> (Median)	<b>20</b> (Median)	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>28</sup>	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad
6 Vigtig					

1. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Veiga 2021, Rosas 2021, RECOVERY [total], Rosas 2020, Salama 2020, Soin 2021, REMAP-CAP tocilizumab, Salvarini 2020, Stone 2020, Hermine 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: RECOVERY [total], Rosas 2020, Soin 2021, Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Hermine 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Salama 2020, Veiga 2021, Soin 2021, REMAP-CAP tocilizumab, Hermine 2020, Rosas 2020, Wang 2020, Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
7. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salama 2020, Soin 2021, Rosas 2020, Rosas 2021,

- Veiga 2021, Stone 2020, Hermine 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
9. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Salama 2020, Rosas 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2020, Hermine 2020, Salvarini 2020, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
13. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: RECOVERY [total], Rosas 2021, Stone 2020, Hermine 2020, Salvarini 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
15. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
17. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study, Low number of patients.
19. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
21. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
22. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
23. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
24. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
26. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Veiga 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
27. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
28. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

## Referencer

28. Tocilizumab for COVID-19.

29. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P : Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Internal Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

35. RECOVERY Collaborative Group : Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021;397(10285):1637-1645 [Pubmed Journal](#)

36. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. : Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

37. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. : Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. Intensive Care Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

38. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. : Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

39. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. : Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

40. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. : Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA

Internal Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

41. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. : Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021;9(5):511-521 [Pubmed Journal](#)

42. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. : Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)

43. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; [Link](#)

45. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. : Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372 n84 [Pubmed Journal](#)

46. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. : Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Frontiers of Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)

### 5.5.1.2 Tocilizumab til gravide

Svag anbefaling

Til review

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

*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.*

*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 anbefales 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 x 10<sup>9</sup>/L), og neutropeni (<2 x 10<sup>9</sup>/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 tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.*

## Praktiske Oplysninger

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 x 10<sup>9</sup>/L), og neutropeni (<2 x 10<sup>9</sup>/L) [34].

Tocilizumab administreres intravenøst, hvorfor absorption og virkning forventes at være ensartet.

## Nøgleinformationer

### Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger sparsomme data fra kliniske forsøg om behandling med tocilizumab til gravide med covid-19.

Tocilizumab nedsætter risikoen for at dø og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

### Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos gravide med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos gravide. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 og behov for ilt, er 39 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-28 dage ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis også antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling blandt gravide. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 og behov for ilt er 41 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Ved behandling med tocilizumab, er der blandt gravide muligvis færre patienter (76 færre per 1000) der indlægges på intensivafdeling og muligvis lidt flere patienter der udskrives fra hospital (27 flere per 1000).

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

### Kritiske outcomes (gravide med alvorlig/kritisk sygdom)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (død af alle årsager, inden for 21-28 dage) i nogen grad (moderat tiltro)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad (moderat tiltro)

### Vigtige outcomes (gravide med alvorlig/kritisk sygdom)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS (meget lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (lav tiltro)

Tocilizumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad (lav tiltro)

Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter, der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad (lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter, der udskrives fra hospital i nogen grad (lav tiltro)

Det er usikkert om, tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter, der bliver raske (meget lav tiltro)

Det er usikkert om, tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk bedring (indenfor 14 dage) (meget lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression i betydelig grad (indenfor 14 dage) (lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til bedring i tilstand (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af hospitalsindlæggelse (meget lav tiltro) målt med gennemsnit

Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad (lav tiltro) målt med median

### Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvalitet af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set moderat, idet der er moderat tiltro til de to kritiske outcomes.

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med covid-19, og gravide var kun i meget begrænset omfang inkluderet i forsøgene (10 gravide i alt). Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Der er moderat tiltro til de to kritiske outcomes *død af alle årsager og invasiv respiratorbehandling*, da der er nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

### Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det forventes, at både patienter og pårørende overvejende vil foretrække interventionen.

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for behandling med tocilizumab grundet de klinisk relevante gavnlige effekter, og sammenholdt med at gravide er i risiko for et alvorligt forløb. Dog vil nogle gravide kunne have en bekymring i forhold til påvirkning af fosteret ved behandling, da der mangler data og savnes erfaring hermed [34][31].

### Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

### Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med tocilizumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængelig for behandling i hospitalsregi, og anvendes i forvejen til andre patientgrupper, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af tocilizumab til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Ved relative eller absolutte kontraindikationer for anvendelse af tocilizumab vil behandlingen i mindre grad være acceptabel for patienter og sundhedspersonale.



## Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af tocilizumab i Danmark. I givet fald kan behandling med IL-6 hæmmeren sarilumab eller JAK-hæmmeren baricitinib overvejes.

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.

## Rationale

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 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.

## Fokuseret Spørgsmål

<b>Population:</b>	Pregnant women with covid-19 [adapted from general adult population]
<b>Intervention:</b>	Tocilizumab
<b>Sammenligning:</b>	Standard care

## Sammenfatning

Evidence indicates that tocilizumab reduces the risk of death in hospitalised adults who require supplemental oxygen, as well as reducing the need for invasive mechanical ventilation and admission to ICU.

The evidence synthesis is performed by the Australian national COVID-19 clinical evidence taskforce. For more information please visit <https://covid19evidence.net.au/>.

### What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from 11 randomised trials that compared tocilizumab with standard care in over 7200 adults hospitalised with COVID-19 [29][42][40][39][45][36][38][46][35][41][37]. The majority of data are from the RECOVERY trial, which included 4116 adults hospitalised with moderate to critical COVID-19 [35]. There was variability in disease severity among patients included in the trials (Table 1).

Results from the tocilizumab arm of the REMAP-CAP trial showed a strong mortality benefit in patients with critical illness who were receiving organ support [36]. These data contrasted with the existing meta-analysis of randomised trials conducted by the Taskforce, in which a mortality benefit was not observed in patients using tocilizumab. However the vast majority of relevant data published before REMAP-CAP was of patients with moderate to severe illness (Table 1), with the exception of the COVACTA trial [38], which included 108 patients with critical illness.

To determine whether differences in observed effect on mortality might be explained by differences in disease severity, the Taskforce assessed the credibility of these subgroups using the *Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses* (ICEMAN). Results from this analysis suggest that it is inappropriate to separate data based on disease severity. More specifically:

- the majority of data included in the comparison came from between trials rather than within trials
- only a single between-trial publication (REMAP-CAP) provided data for the smallest subgroup (patients with

critical illness)

- the test for subgroup differences suggests that chance may be a likely explanation (P = 0.74), and that the data are largely homogenous (I<sup>2</sup> = 0%)
- results from the COVACTA trial conflict with those of the REMAP-CAP trial, showing no mortality benefit in critical patients treated with tocilizumab.

Following publication of the tocilizumab arm of the RECOVERY trial, the Taskforce updated the ICEMAN analysis to determine whether the inclusion of the RECOVERY data affected the appropriateness of subgroup analyses. Results from the updated analysis suggest that it is still likely to be inappropriate to separate data based on disease severity. This is because:

- There remained limited within-trial (COVACTA and RECOVERY) and between-trial publications (REMAP-CAP, COVACTA and RECOVERY) that provide data for the smallest subgroup (patients with critical illness).
- The test for subgroup differences continues to suggest that chance may be a likely explanation, with the P value increasing to 0.78 following inclusion of the RECOVERY trial. Data remains sufficiently homogenous between data points (I<sup>2</sup> = 0%).

It should be noted that the ICEMAN analysis did not include the trial by Veiga et al. [45], as this study pooled mortality results for patients with moderate to critical illness, and thus did not contribute data to either of the proposed subgroups. The full ICEMAN analysis can be found [here](#).

Additional data from the REMAP-CAP investigators were published in [medRxiv](#) on 22 Jun 2021 (972 randomised to tocilizumab). These new data will be added to the existing study and an updated recommendation will be included in a future version of the guideline.

We have found two new studies comparing tocilizumab with standard care (Rutgers et al. SSRN doi: [10.2139/ssrn.3834311](#) and Talaschian et al. Res Sq doi: [10.21203/rs.3.rs-463921/v1](#)). These studies are currently under review and, although not expected to change the recommendation, will be incorporated in a future version of the guideline.

### Study characteristics

Mean or median age ranged from 55 to 64 years and women comprised 26 to 50% of patients across the studies. Pregnant and breastfeeding women were generally ineligible, with the exception of RECOVERY which included three pregnant patients. Studies included patients with moderate, severe and critical COVID-19 (Table 1).

**Table 1:** Disease severity of patients within included trials

Disease severity	Number of patients	References
Moderate–Severe	1132	[29][42][40][39][46][41]
Moderate–Critical	5323	[45][38][35][37]
Critical	755	[36]

All included trials reported high levels of the inflammatory marker C-reactive protein (CRP) (Table 2). Thresholds for CRP or other biomarkers of inflammation to guide use of tocilizumab within included trials were variable; however these should be considered where there is evidence of systemic inflammation.

**Table 2:** Baseline levels of CRP within included studies

Study	Tocilizumab	Control
RECOVERY	Median (IQR): 143 (107–203)	Median (IQR): 144 (106–205)
REMAP-CAP	Median (IQR): 150 (85–221)	Median (IQR): 130 (71–208)
Hermine 2020	Median (IQR): 120 (75–220)	Median (IQR): 127 (84–171)
Rosas 2021	Mean (SD): 168 (101)	Mean (SD): 173 (114)
Salama 2020	Mean (SD): 152 (177)	Mean (SD): 203 (405)
Salvarini 2020	Median (IQR): 105 (50–146)	Median (IQR): 65 (32–118)
Stone 2020	Median (IQR): 116 (67–191)	Median (IQR): 94 (58–142)
Veiga 2021	Mean (SD): 160 (104)	Mean (SD): 193 (283)

### What are the main results?

Tocilizumab decreases mortality slightly (39 fewer deaths per 1000 patients; RR 0.87, CI 95% 0.8 to 0.93; 7121 patients in 10 studies) and the need for invasive mechanical ventilation (41 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95%

0.70 to 0.9; 4248 patients in 4 studies). In addition, tocilizumab probably decreases the number of patients admitted to ICU (76 fewer per 1000; RR 0.82, CI 95% 0.54 to 1.23; 699 patients in 4 studies), and decreases duration of hospital stay.

Tocilizumab probably has little impact on adverse or serious adverse events, septic shock, number of patients discharged from hospital or clinical progression. The effect of tocilizumab on other outcomes is uncertain.

#### Our confidence in the results

For the critical outcomes, certainty of the evidence is high for mortality and patients requiring invasive mechanical ventilation, and low for patients experiencing respiratory failure or ARDS. For the important outcomes, certainty is moderate for adverse or serious adverse events, septic shock, admission to ICU, clinical progression, discharge from hospital and duration of hospital stay (RECOVERY), all due to serious imprecision based on wide confidence intervals. Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

#### Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, common adverse effects related to tocilizumab are generally mild and include headache, dizziness, infections and injection site reactions [43]. Healthcare providers should also be aware that concerns have been expressed over the potential for increased risk of intestinal perforations in patients receiving tocilizumab.

#### Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, the safety and efficacy of intravenous tocilizumab in children under 18 years of age with conditions other than polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA), systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) or cytokine release syndrome (CRS) have not been established. The use of tocilizumab in children under two years of age has not been studied.

#### Pregnant and breastfeeding women

A total of 10 pregnant women (from RECOVERY trial [20]) were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, tocilizumab should not be used during pregnancy unless clearly necessary. There are no adequate data from the use of tocilizumab in pregnant women. The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential should be advised to use adequate contraception during and for several months after therapy with tocilizumab. It is unknown whether tocilizumab is excreted in human breast milk, and its efficacy and safety in lactating women has not been established.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Day 21-28 after commencing treatment  9 Kritisk	Relative risiko 0.87 (CI 95% 0.8 – 0.93) Baseret på data fra 7,121 patienter i 10 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	302 per 1.000  Forskel:	263 per 1.000  39 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 21 færre )	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarhed <sup>2</sup>	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 21-28 dage) hos gravide i nogen grad
Invasive mechanical ventilation	Relative risiko 0.79 (CI 95% 0.7 – 0.9) Baseret på data fra	193 per 1.000	152 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
End of follow-up  9 Kritisk	4,248 patienter i 4 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	Forskel:	<b>41 færre per 1.000</b> ( CI 95% 58 færre – 19 færre )	manglende overførbare <sup>4</sup>	for invasiv respiratorbehandling i nogen grad
<b>Respiratory failure or ARDS</b>  Within 14 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.25 – 1.03) Baseret på data fra 130 patienter i 1 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>284</b> per 1.000  Forskel:	<b>142</b> per 1.000  <b>142 færre per 1.000</b> ( CI 95% 213 færre – 9 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>6</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS hos gravide
<b>Serious adverse events</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.77 – 1.02) Baseret på data fra 2,951 patienter i 9 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>193</b> per 1.000  Forskel:	<b>172</b> per 1.000  <b>21 færre per 1.000</b> ( CI 95% 44 færre – 4 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>8</sup>	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af bivirkninger hos gravide
<b>Adverse events</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.9 – 1.21) Baseret på data fra 2,204 patienter i 8 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	<b>525</b> per 1.000  Forskel:	<b>546</b> per 1.000  <b>21 flere per 1.000</b> ( CI 95% 53 færre – 110 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>10</sup>	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af bivirkninger hos gravide
<b>Septic shock</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.44 – 1.33) Baseret på data fra 1,457 patienter i 3 studier. <sup>11</sup> (Randomiserede studier)	<b>41</b> per 1.000  Forskel:	<b>31</b> per 1.000  <b>10 færre per 1.000</b> ( CI 95% 23 færre – 14 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>12</sup>	Tocilizumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad
<b>Admission to ICU</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.54 – 1.23) Baseret på data fra 699 patienter i 4 studier. <sup>13</sup> (Randomiserede studier)	<b>423</b> per 1.000  Forskel:	<b>347</b> per 1.000  <b>76 færre per 1.000</b> ( CI 95% 195 færre – 97 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>14</sup>	Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Discharged from hospital End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.05 (CI 95% 0.98 – 1.13) Baseret på data fra 5,251 patienter i 5 studier. <sup>15</sup> (Randomiserede studier)	<b>542</b> per 1.000  Forskel:	<b>569</b> per 1.000  <b>27 flere per 1.000</b> ( CI 95% 11 færre – 70 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>16</sup>	Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital i nogen grad
Clinical recovery End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.92 – 1.27) Baseret på data fra 65 patienter i 1 studier. <sup>17</sup> (Randomiserede studier)	<b>871</b> per 1.000  Forskel:	<b>941</b> per 1.000  <b>70 flere per 1.000</b> ( CI 95% 70 færre – 235 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>18</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske
Clinical improvement Within 14 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.12) Baseret på data fra 242 patienter i 1 studier. <sup>19</sup> (Randomiserede studier)	<b>889</b> per 1.000  Forskel:	<b>916</b> per 1.000  <b>27 flere per 1.000</b> ( CI 95% 53 færre – 107 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>20</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk bedring (indenfor 14 dage)
Clinical progression Within 14 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.72 – 1.62) Baseret på data fra 365 patienter i 2 studier. <sup>21</sup> (Randomiserede studier)	<b>215</b> per 1.000  Forskel:	<b>232</b> per 1.000  <b>17 flere per 1.000</b> ( CI 95% 60 færre – 133 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>22</sup>	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression i betydelig grad (indenfor 14 dage)
Time to deterioration Days  6 Vigtig	Hazard ratio 1.11 (CI 95% 0.59 – 2.1) Baseret på data fra 45 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>23</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring
Duration of mechanical ventilation Days	Målt med: RECOVERY - we did not see any effect on the duration of invasive mechanical ventilation	<b>27.9</b> (Median)  Forskel:	<b>15</b> (Median)  <b>12.9 færre</b> CI 95%	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	Baseret på data fra 19 patienter i 1 studier. <sup>24</sup> (Randomiserede studier)			meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>25</sup>	
<b>Time to improvement</b> Days 6 Vigtig	Baseret på data fra 219 patienter i 1 studier. <sup>26</sup> (Randomiserede studier)	<b>5</b> (Median)  Forskel:	<b>6</b> (Median)  <b>1 flere</b> CI 95%	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>27</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til bedring i tilstand
<b>Duration of hospital stay (mean)</b> Days 6 Vigtig	Baseret på data fra 129 patienter i 1 studier. <sup>28</sup> (Randomiserede studier)	<b>14.7</b> (gennemsnit)  Forskel:	<b>11.3</b> (gennemsnit)  <b>MD 3.4 lavere</b> ( CI 95% 6.2 lavere – 0.6 lavere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>29</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af hospitalsindlæggelse
<b>Duration of hospital stay (median)</b> Days 6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra 4,116 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	<b>28</b> (Median)	<b>20</b> (Median)	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>30</sup>	Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad

1. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Stone 2020, Hermine 2020, Veiga 2021, Rosas 2021, RECOVERY [total], Rosas 2020, Salama 2020, Soin 2021, REMAP-CAP tocilizumab.

**Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.

3. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, RECOVERY [total], Rosas 2020, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.

5. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Hermine 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.

7. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, Rosas 2021, Salama 2020, Veiga 2021, Soin 2021, REMAP-CAP tocilizumab, Hermine 2020, Rosas 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

9. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, Hermine 2020, Wang 2020, Salama 2020, Soin 2021, Rosas 2020, Rosas 2021, Veiga 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Salama 2020, Rosas 2020.  
**Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
13. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2020, Hermine 2020, Salvarini 2020, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
15. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Stone 2020, Hermine 2020, Salvarini 2020, RECOVERY [total]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
17. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
19. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study, Low number of patients.
21. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
22. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
23. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
24. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
26. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
27. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
28. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Veiga 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
29. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
30. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

## Referencer

28. Tocilizumab for COVID-19.

29. Hermine O, Mariette X, Tharoux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P : Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Internal Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

35. RECOVERY Collaborative Group : Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021;397(10285):1637-1645 [Pubmed Journal](#)

36. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. : Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

37. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. : Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. Intensive Care Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)
38. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. : Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)
39. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. : Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)
40. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. : Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Internal Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)
41. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. : Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021;9(5):511-521 [Pubmed Journal](#)
42. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. : Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)
43. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; [Link](#)
45. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. : Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ 2021;372 n84 [Pubmed Journal](#)
46. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. : Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. Frontiers of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

### 5.5.1.3 Tocilizumab til ammende



Svag anbefaling

Til review

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

*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 ammandes aktuelle kropsvægt.*

*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 anbefales 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 x øvre normalgrænse, trombocytopeni (<50 x 10<sup>9</sup>/L), og neutropeni (<2 x 10<sup>9</sup>/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 tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.*

## Praktiske Oplysninger

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 x 10<sup>9</sup>/L), og neutropeni (<2 x 10<sup>9</sup>/L) [34].

Tocilizumab administreres intravenøst, hvorfor absorption og virkning forventes at være ensartet.

## Nøgleinformationer

### Gavnlig og skadelige virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med tocilizumab til ammende med covid-19.

Tocilizumab nedsætter risikoen for at dø og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

### Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos ammende med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos ammende. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 og behov for ilt er 39 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-28 dage ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis også antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling blandt ammende. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 og behov for ilt er 41 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Ved behandling med tocilizumab blandt ammende, er der muligvis færre patienter (76 færre per 1000) der indlægges på intensivafdeling og muligvis lidt flere patienter der udskrives fra hospital (27 flere per 1000).

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

#### **Kritiske outcomes (ammende med alvorlig/kritisk sygdom)**

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (død af alle årsager, inden for 21-28 dage) i nogen grad (moderat tiltro)

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad (moderat tiltro)

#### **Vigtige outcomes (ammende med alvorlig/kritisk sygdom)**

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS (meget lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser hos ammende (lav tiltro)

Tocilizumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad (lav tiltro)

Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter, der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad (lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter, der udskrives fra hospital i nogen grad (lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter, der bliver raske (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk bedring (indenfor 14 dage) (meget lav tiltro)

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression i betydelig grad (indenfor 14 dage) (lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til bedring i tilstand (meget lav tiltro)

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af hospitalsindlæggelse (meget lav tiltro) målt med gennemsnit

Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad (lav tiltro) målt med median

#### **Kvaliteten af evidensen**

Moderat

Kvalitet af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set moderat, idet der er moderat tiltro til de to kritiske outcomes.

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med covid-19, og ammende var ikke repræsenteret i de inkluderede forsøg. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Der er moderat tiltro til de to kritiske outcomes *død af alle årsager og invasiv respiratorbehandling*, da der er nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

### Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Ammende med behov for ilt er kritisk syge og i risiko for et alvorligt forløb, hvorfor det forventes at de fleste patienter og pårørende vil foretrække behandling med tocilizumab. Derudover vil flere kritisk syge ammende ikke være i stand til at amme.

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for interventionen grundet de klinisk relevante gavnlige effekter, dog vil nogle ammende kunne have en bekymring i forhold til om tocilizumab udskilles i modermælken, da der mangler data og savnes erfaring hermed [30][34].

De rapporterede bivirkningerne ved behandling med tocilizumab er færre og mindre alvorlige end først antaget.

### Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

### Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med tocilizumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængelig for behandling i hospitalsregi, og anvendes i forvejen til andre patientgrupper, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af tocilizumab til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Ved relative eller absolutte kontraindikationer for anvendelse af tocilizumab vil behandlingen i mindre grad være acceptabel for patienter og sundhedspersonale.

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af tocilizumab i Danmark. I givet fald kan behandling med IL-6 hæmmeren sarilumab eller JAK-hæmmeren baricitinib overvejes.

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.

## Rationale

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 vaccinationsstatus og virusvariant.

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

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Breastfeeding women with covid-19 [adapted from general adult population]  
**Intervention:** Tocilizumab  
**Sammenligning:** Standard care

### Sammenfatning

Evidence indicates that tocilizumab reduces the risk of death in hospitalised adults who require supplemental oxygen, as well as reducing the need for invasive mechanical ventilation and admission to ICU.

The evidence synthesis is performed by the Australian national COVID-19 clinical evidence taskforce. For more information please visit <https://covid19evidence.net.au/>.

#### What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from 11 randomised trials that compared tocilizumab with standard care in over 7200 adults hospitalised with COVID-19 [29][42][40][39][45][36][38][46][35][41][37]. The majority of data are from the RECOVERY trial, which included 4116 adults hospitalised with moderate to critical COVID-19 [35]. There was variability in disease severity among patients included in the trials (Table 1).

Results from the tocilizumab arm of the REMAP-CAP trial showed a strong mortality benefit in patients with critical illness who were receiving organ support [36]. These data contrasted with the existing meta-analysis of randomised trials conducted by the Taskforce, in which a mortality benefit was not observed in patients using tocilizumab. However the vast majority of relevant data published before REMAP-CAP was of patients with moderate to severe illness (Table 1), with the exception of the COVACTA trial [38], which included 108 patients with critical illness.

To determine whether differences in observed effect on mortality might be explained by differences in disease severity, the Taskforce assessed the credibility of these subgroups using the *Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses* (ICEMAN). Results from this analysis suggest that it is inappropriate to separate data based on disease severity. More specifically:

- the majority of data included in the comparison came from between trials rather than within trials
- only a single between-trial publication (REMAP-CAP) provided data for the smallest subgroup (patients with critical illness)
- the test for subgroup differences suggests that chance may be a likely explanation ( $P = 0.74$ ), and that the data are largely homogenous ( $I^2 = 0\%$ )
- results from the COVACTA trial conflict with those of the REMAP-CAP trial, showing no mortality benefit in critical patients treated with tocilizumab.

Following publication of the tocilizumab arm of the RECOVERY trial, the Taskforce updated the ICEMAN analysis to determine whether the inclusion of the RECOVERY data affected the appropriateness of subgroup analyses. Results from the updated analysis suggest that it is still likely to be inappropriate to separate data based on disease severity. This is because:

- There remained limited within-trial (COVACTA and RECOVERY) and between-trial publications (REMAP-CAP, COVACTA and RECOVERY) that provide data for the smallest subgroup (patients with critical illness).
- The test for subgroup differences continues to suggest that chance may be a likely explanation, with the  $P$  value increasing to 0.78 following inclusion of the RECOVERY trial. Data remains sufficiently homogenous between data points ( $I^2 = 0\%$ ).

It should be noted that the ICEMAN analysis did not include the trial by Veiga et al. [45], as this study pooled mortality results for patients with moderate to critical illness, and thus did not contribute data to either of the proposed subgroups. The full ICEMAN analysis can be found [here](#).

Additional data from the REMAP-CAP investigators were published in [medRxiv](#) on 22 Jun 2021 (972 randomised to tocilizumab). These new data will be added to the existing study and an updated recommendation will be included in a future version of the guideline.

We have found two new studies comparing tocilizumab with standard care (Rutgers et al. SSRN doi: [10.2139/ssrn.3834311](#) and Talaschian et al. Res Sq doi: [10.21203/rs.3.rs-463921/v1](#)). These studies are currently under review and, although not expected to change the recommendation, will be incorporated in a future version of the guideline.

### Study characteristics

Mean or median age ranged from 55 to 64 years and women comprised 26 to 50% of patients across the studies. Pregnant and breastfeeding women were generally ineligible, with the exception of RECOVERY which included three pregnant patients. Studies included patients with moderate, severe and critical COVID-19 (Table 1).

**Table 1:** Disease severity of patients within included trials

Disease severity	Number of patients	References
Moderate–Severe	1132	[29][42][40][39][46][41]
Moderate–Critical	5323	[45][38][35][37]
Critical	755	[36]

All included trials reported high levels of the inflammatory marker C-reactive protein (CRP) (Table 2). Thresholds for CRP or other biomarkers of inflammation to guide use of tocilizumab within included trials were variable; however these should be considered where there is evidence of systemic inflammation.

**Table 2:** Baseline levels of CRP within included studies

Study	Tocilizumab	Control
RECOVERY	Median (IQR): 143 (107–203)	Median (IQR): 144 (106–205)
REMAP-CAP	Median (IQR): 150 (85–221)	Median (IQR): 130 (71–208)
Hermine 2020	Median (IQR): 120 (75–220)	Median (IQR): 127 (84–171)
Rosas 2021	Mean (SD): 168 (101)	Mean (SD): 173 (114)
Salama 2020	Mean (SD): 152 (177)	Mean (SD): 203 (405)
Salvarini 2020	Median (IQR): 105 (50–146)	Median (IQR): 65 (32–118)
Stone 2020	Median (IQR): 116 (67–191)	Median (IQR): 94 (58–142)
Veiga 2021	Mean (SD): 160 (104)	Mean (SD): 193 (283)

### What are the main results?

Tocilizumab decreases mortality slightly (39 fewer deaths per 1000 patients; RR 0.87, CI 95% 0.8 to 0.93; 7121 patients in 10 studies) and the need for invasive mechanical ventilation (41 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.70 to 0.9; 4248 patients in 4 studies). In addition, tocilizumab probably decreases the number of patients admitted to ICU (76 fewer per 1000; RR 0.82, CI 95% 0.54 to 1.23; 699 patients in 4 studies), and decreases duration of hospital stay.

Tocilizumab probably has little impact on adverse or serious adverse events, septic shock, number of patients discharged from hospital or clinical progression. The effect of tocilizumab on other outcomes is uncertain.

### Our confidence in the results

For the critical outcomes, certainty of the evidence is high for mortality and patients requiring invasive mechanical ventilation, and low for patients experiencing respiratory failure or ARDS. For the important outcomes, certainty is moderate for adverse or serious adverse events, septic shock, admission to ICU, clinical progression, discharge from hospital and duration of hospital stay (RECOVERY), all due to serious imprecision based on wide confidence intervals. Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

### Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, common adverse effects related to tocilizumab are generally mild and include headache, dizziness, infections and injection site reactions [43]. Healthcare providers should also be aware that concerns have been expressed over the potential for increased risk of intestinal perforations in patients receiving tocilizumab.

### Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, the safety and efficacy of intravenous tocilizumab in children under 18 years of age with conditions other than polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA), systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) or cytokine release syndrome (CRS) have not been established. The use of tocilizumab in children under two years of age has not been studied.

**Pregnant and breastfeeding women**

A total of 10 pregnant women (from RECOVERY trial [20]) were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, tocilizumab should not be used during pregnancy unless clearly necessary. There are no adequate data from the use of tocilizumab in pregnant women. The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential should be advised to use adequate contraception during and for several months after therapy with tocilizumab. It is unknown whether tocilizumab is excreted in human breast milk, and its efficacy and safety in lactating women has not been established.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>All-cause mortality</b> Day 21-28 after commencing treatment  9 Kritisk	Relative risiko 0.87 (CI 95% 0.8 – 0.93) Baseret på data fra 7,121 patienter i 10 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>302</b> per 1.000  Forskel:	<b>263</b> per 1.000  <b>39 færre per 1.000</b> (CI 95% 60 færre – 21 færre )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>2</sup>	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 21-28 dage) hos ammende i nogen grad
<b>Invasive mechanical ventilation</b> End of follow-up  9 Kritisk	Relative risiko 0.79 (CI 95% 0.7 – 0.9) Baseret på data fra 4,248 patienter i 4 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>193</b> per 1.000  Forskel:	<b>152</b> per 1.000  <b>41 færre per 1.000</b> (CI 95% 58 færre – 19 færre )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>4</sup>	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling hos ammende
<b>Respiratory failure or ARDS</b> Within 14 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.25 – 1.03) Baseret på data fra 130 patienter i 1 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>284</b> per 1.000  Forskel:	<b>142</b> per 1.000  <b>142 færre per 1.000</b> (CI 95% 213 færre – 9 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat <sup>6</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS hos ammende
<b>Serious adverse events</b> End of follow-up  6 Vigtig	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.77 – 1.02) Baseret på data fra 2,951 patienter i 9 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>193</b> per 1.000  Forskel:	<b>172</b> per 1.000  <b>21 færre per 1.000</b> (CI 95% 44 færre – 4 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat <sup>8</sup>	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger hos ammende
<b>Adverse events</b> End of follow-up	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.9 – 1.21) Baseret på data fra	<b>525</b> per 1.000	<b>546</b> per 1.000	<b>Lav</b> På grund af alvorlig	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	2,204 patienter i 8 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	Forskel:	<b>21 flere per 1.000</b> ( CI 95% 53 færre – 110 flere )	manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>10</sup>	bivirkninger hos ammende
<b>Septic shock</b> End of follow-up	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.44 – 1.33) Baseret på data fra 1,457 patienter i 3 studier. <sup>11</sup> (Randomiserede studier)	<b>41</b> per 1.000	<b>31</b> per 1.000	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>12</sup>	Tocilizumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock hos ammende i betydelig grad
6 Vigtig		Forskel:	<b>10 færre per 1.000</b> ( CI 95% 23 færre – 14 flere )		
<b>Admission to ICU</b> End of follow-up	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.54 – 1.23) Baseret på data fra 699 patienter i 4 studier. <sup>13</sup> (Randomiserede studier)	<b>423</b> per 1.000	<b>347</b> per 1.000	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>14</sup>	Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad
6 Vigtig		Forskel:	<b>76 færre per 1.000</b> ( CI 95% 195 færre – 97 flere )		
<b>Discharged from hospital</b> End of follow-up	Relative risiko 1.05 (CI 95% 0.98 – 1.13) Baseret på data fra 5,251 patienter i 5 studier. <sup>15</sup> (Randomiserede studier)	<b>542</b> per 1.000	<b>569</b> per 1.000	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbare, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>16</sup>	Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital i nogen grad
6 Vigtig		Forskel:	<b>27 flere per 1.000</b> ( CI 95% 11 færre – 70 flere )		
<b>Clinical recovery</b> End of follow-up	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.92 – 1.27) Baseret på data fra 65 patienter i 1 studier. <sup>17</sup> (Randomiserede studier)	<b>871</b> per 1.000	<b>941</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare <sup>18</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter der blive raske
6 Vigtig		Forskel:	<b>70 flere per 1.000</b> ( CI 95% 70 færre – 235 flere )		
<b>Clinical improvement</b> Within 14 days of commencing treatment	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.12) Baseret på data fra 242 patienter i 1 studier. <sup>19</sup> (Randomiserede studier)	<b>889</b> per 1.000	<b>916</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare <sup>20</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk bedring (indenfor 14 dage)
6 Vigtig		Forskel:	<b>27 flere per 1.000</b> ( CI 95% 53 færre – 107 flere )		

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>Clinical progression</b> Within 14 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.72 – 1.62) Baseret på data fra 365 patienter i 2 studier. <sup>21</sup> (Randomiserede studier)	<b>215</b> per 1.000  Forskel:	<b>232</b> per 1.000  <b>17 flere per 1.000</b> ( CI 95% 60 færre – 133 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>22</sup>	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression i betydelig grad (indenfor 14 dage)
<b>Time to deterioration</b> Days  6 Vigtig	Hazard ratio 1.11 (CI 95% 0.59 – 2.1) Baseret på data fra 45 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			<b>Meget lav</b> På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>23</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring
<b>Duration of mechanical ventilation</b> Days  6 Vigtig	Målt med: RECOVERY - we did not see any effect on the duration of invasive mechanical ventilation  Baseret på data fra 19 patienter i 1 studier. <sup>24</sup> (Randomiserede studier)	<b>27.9</b> (Median)  Forskel:	<b>15</b> (Median)  <b>12.9 færre</b> CI 95%	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>25</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling
<b>Time to improvement</b> Days  6 Vigtig	Baseret på data fra 219 patienter i 1 studier. <sup>26</sup> (Randomiserede studier)	<b>5</b> (Median)  Forskel:	<b>6</b> (Median)  <b>1 flere</b> CI 95%	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>27</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til bedring i tilstand
<b>Duration of hospital stay (mean)</b> Days  6 Vigtig	Baseret på data fra 129 patienter i 1 studier. <sup>28</sup> (Randomiserede studier)	<b>14.7</b> (gennemsnit)  Forskel:	<b>11.3</b> (gennemsnit)  <b>MD 3.4 lavere</b> ( CI 95% 6.2 lavere – 0.6 lavere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>29</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af hospitalsindlæggelse
<b>Duration of hospital stay (median)</b> Days	Lavere bedre Baseret på data fra 4,116 patienter i 1 studier. (Randomiserede	<b>28</b> (Median)	<b>20</b> (Median)	<b>Lav</b> På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende	Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad



Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	studier)			overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>30</sup>	

1. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Stone 2020, Hermine 2020, Veiga 2021, Rosas 2021, RECOVERY [total], Rosas 2020, Salama 2020, Soin 2021, REMAP-CAP tocilizumab. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
3. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, RECOVERY [total], Rosas 2020, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
5. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Hermine 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
7. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, Rosas 2021, Salama 2020, Veiga 2021, Soin 2021, REMAP-CAP tocilizumab, Hermine 2020, Rosas 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
9. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, Hermine 2020, Wang 2020, Salama 2020, Soin 2021, Rosas 2020, Rosas 2021, Veiga 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
11. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Salama 2020, Rosas 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
13. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2020, Hermine 2020, Salvarini 2020, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
15. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Stone 2020, Hermine 2020, Salvarini 2020, RECOVERY [total]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
17. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
19. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study, Low number of patients.
21. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

22. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
23. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
24. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
26. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
27. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
28. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Veiga 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
29. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
30. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.  
**Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

## Referencer

28. Tocilizumab for COVID-19.

29. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P : Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Internal Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

35. RECOVERY Collaborative Group : Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021;397(10285):1637-1645 [Pubmed Journal](#)

36. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. : Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

37. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. : Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. Intensive Care Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

38. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. : Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

39. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. : Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

40. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. : Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Internal Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

41. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. : Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021;9(5):511-521 [Pubmed Journal](#)

42. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. : Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

43. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; [Link](#)

45. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. : Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ 2021;372 n84 [Pubmed Journal](#)

46. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. : Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. Frontiers of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

### 5.5.1.4 Tocilizumab til børn og unge

Svag anbefaling

Til review

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

Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.

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 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 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 anbefales 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, immunsuppression, 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 tilgængelighed, erfaring og lokale forhold.

Behandling med baricitinib til børn er off-label og behandling vil kræve et særligt indgående informeret samtykke. Patient og pårørende skal informeres grundigt om behandlingen, herunder hvilken evidens der ligger til grund for anbefalingen, om de bivirkninger der kan opstå samt at det er en behandling udenfor godkendt indikation, og indikationen derfor ikke kan genfindes i indlægssedlen. Lægen skal journalføre indikation og begrundelse for behandlingen og det informerede samtykke.

#### Praktiske Oplysninger

Behandling med tocilizumab er kontraindiceret ved en række tilstande, herunder anden aktiv alvorlig infektion, immundefekt, immunsuppression, divertikulose/divertikulitis, leversygdom, ALAT/ASAT  $>1.5$  x øvre normalgrænse, trombocytopeni ( $<50 \times 10^9/L$ ), og neutropeni ( $<2 \times 10^9/L$ ) [34].

Tocilizumab administreres intravenøst, hvorfor absorption og virkning forventes at være ensartet.

#### Nøgleinformationer

##### Gavnlig og skadelig virkninger

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Der foreligger ikke data fra kliniske forsøg om behandling med tocilizumab til børn og unge med covid-19.

Tocilizumab nedsætter risikoen for at dø og antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling hos voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom). Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen

grad at kunne overføres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

#### **Tiltro til gavnlige og skadelige effekter hos børn og unge med covid-19 (baseret på ekstrapolation fra voksne med covid-19)**

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos børn og unge. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 og behov for ilt er 39 færre dødsfald per 1000 patienter indenfor 21-28 dage ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis også antallet af patienter, der har behov for invasiv respiratorbehandling blandt børn og unge. Analyserne viser, at der blandt voksne med covid-19 og behov for ilt er 41 færre per 1000 patienter, der får behov for invasiv respiratorbehandling ved behandling med tocilizumab sammenlignet med standardbehandling alene.

Ved behandling med tocilizumab er der blandt børn og unge muligvis færre patienter (76 færre per 1000 ) der indlægges på intensivafdeling og muligvis lidt flere patienter der udskrives fra hospital (27 flere per 1000).

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser.

#### **Kritiske outcomes (børn og unge med alvorlig/kritisk sygdom)**

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 21-28 dage) i nogen grad (moderat tiltro).

Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad (moderat tiltro).

#### **Vigtige outcomes (børn og unge med alvorlig/kritisk sygdom)**

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ARDS (meget lav tiltro).

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (lav tiltro).

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser i betydelig grad (lav tiltro).

Tocilizumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock i betydelig grad (lav tiltro).

Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter, der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad (lav tiltro).

Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter, der udskrives fra hospital i nogen grad (lav tiltro).

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter, der bliver raske (meget lav tiltro).

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk bedring (indenfor 14 dage) (meget lav tiltro).

Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression i betydelig grad (indenfor 14 dage) (lav tiltro).

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring (meget lav tiltro).

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling (meget lav tiltro).

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter tid til bedring i tilstand (meget lav tiltro).

Det er usikkert, om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af hospitalsindlæggelse (meget lav tiltro) målt med gennemsnit.

Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad (lav tiltro) målt med median.

### Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvalitet af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set moderat, idet der er moderat tiltro til de to kritiske outcomes.

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med covid-19, og børn og unge var ikke repræsenteret i de inkluderede forsøg. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Der er moderat tiltro til de to kritiske outcomes *død af alle årsager og invasiv respiratorbehandling*, da der er nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

### Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det forventes, at både patienter (børn/unge) og pårørende (forældre) overvejende vil foretrække interventionen.

Børn og unge har mindre risiko for et alvorligt forløb end voksne, hvorfor det forventes at de fleste, men ikke alle, vil foretrække behandling med tocilizumab.

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for interventionen grundet de klinisk relevante gavnlige effekter.

De rapporterede bivirkninger ved behandling med tocilizumab er færre og mindre alvorlige end først antaget.

### Ressourcer

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi.

### Lighed i sundhed

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med tocilizumab forventes ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Accept

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Tocilizumab er tilgængelig for behandling i hospitalsregi, og anvendes i forvejen til børn og unge på andre indikationer, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter, pårørende og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af tocilizumab til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom) har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

Ved relative eller absolutte kontraindikationer for anvendelse af tocilizumab vil behandlingen i mindre grad være acceptabel for patienter og sundhedspersonale.

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af tocilizumab i Danmark. I givet fald kan behandling med IL-6 hæmmeren sarilumab eller JAK-hæmmeren baricitinib overvejes.

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.

## Rationale

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 gavnlig 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 vaccinationsstatus og virusvariant.

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

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Children and adolescents below 16 years with covid-19 [adapted from general adult population]  
**Intervention:** Tocilizumab  
**Sammenligning:** Standard care

### Sammenfatning

Evidence indicates that tocilizumab reduces the risk of death in hospitalised adults who require supplemental oxygen, as well as reducing the need for invasive mechanical ventilation and admission to ICU.

The evidence synthesis is performed by the Australian national COVID-19 clinical evidence taskforce. For more information please visit <https://covid19evidence.net.au/>.

#### What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from 11 randomised trials that compared tocilizumab with standard care in over 7200 adults hospitalised with COVID-19 [29][42][40][39][45][36][38][46][35][41][37]. The majority of data are from the RECOVERY trial, which included 4116 adults hospitalised with moderate to critical COVID-19 [35]. There was variability in disease severity among patients included in the trials (Table 1).

Results from the tocilizumab arm of the REMAP-CAP trial showed a strong mortality benefit in patients with critical illness who were receiving organ support [36]. These data contrasted with the existing meta-analysis of randomised trials conducted by the Taskforce, in which a mortality benefit was not observed in patients using tocilizumab. However the vast majority of relevant data published before REMAP-CAP was of patients with moderate to severe illness (Table 1), with the exception of the COVACTA trial [38], which included 108 patients with critical illness.

To determine whether differences in observed effect on mortality might be explained by differences in disease severity, the Taskforce assessed the credibility of these subgroups using the *Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses* (ICEMAN). Results from this analysis suggest that it is inappropriate to separate data based on disease severity. More specifically:

- the majority of data included in the comparison came from between trials rather than within trials
- only a single between-trial publication (REMAP-CAP) provided data for the smallest subgroup (patients with critical illness)
- the test for subgroup differences suggests that chance may be a likely explanation ( $P = 0.74$ ), and that the data are largely homogenous ( $I^2 = 0\%$ )
- results from the COVACTA trial conflict with those of the REMAP-CAP trial, showing no mortality benefit in critical patients treated with tocilizumab.

Following publication of the tocilizumab arm of the RECOVERY trial, the Taskforce updated the ICEMAN analysis to determine whether the inclusion of the RECOVERY data affected the appropriateness of subgroup analyses. Results from the updated analysis suggest that it is still likely to be inappropriate to separate data based on disease severity. This is because:

- There remained limited within-trial (COVACTA and RECOVERY) and between-trial publications (REMAP-CAP, COVACTA and RECOVERY) that provide data for the smallest subgroup (patients with critical illness).
- The test for subgroup differences continues to suggest that chance may be a likely explanation, with the  $P$  value increasing to 0.78 following inclusion of the RECOVERY trial. Data remains sufficiently homogenous

between data points ( $I^2 = 0\%$ ).

It should be noted that the ICEMAN analysis did not include the trial by Veiga et al. [45], as this study pooled mortality results for patients with moderate to critical illness, and thus did not contribute data to either of the proposed subgroups. The full ICEMAN analysis can be found [here](#).

Additional data from the REMAP-CAP investigators were published in [medRxiv](#) on 22 Jun 2021 (972 randomised to tocilizumab). These new data will be added to the existing study and an updated recommendation will be included in a future version of the guideline.

We have found two new studies comparing tocilizumab with standard care (Rutgers et al. SSRN doi: [10.2139/ssrn.3834311](#) and Talaschian et al. Res Sq doi: [10.21203/rs.3.rs-463921/v1](#)). These studies are currently under review and, although not expected to change the recommendation, will be incorporated in a future version of the guideline.

### Study characteristics

Mean or median age ranged from 55 to 64 years and women comprised 26 to 50% of patients across the studies. Pregnant and breastfeeding women were generally ineligible, with the exception of RECOVERY which included three pregnant patients. Studies included patients with moderate, severe and critical COVID-19 (Table 1).

**Table 1:** Disease severity of patients within included trials

Disease severity	Number of patients	References
Moderate–Severe	1132	[29][42][40][39][46][41]
Moderate–Critical	5323	[45][38][35][37]
Critical	755	[36]

All included trials reported high levels of the inflammatory marker C-reactive protein (CRP) (Table 2). Thresholds for CRP or other biomarkers of inflammation to guide use of tocilizumab within included trials were variable; however these should be considered where there is evidence of systemic inflammation.

**Table 2:** Baseline levels of CRP within included studies

Study	Tocilizumab	Control
RECOVERY	Median (IQR): 143 (107–203)	Median (IQR): 144 (106–205)
REMAP-CAP	Median (IQR): 150 (85–221)	Median (IQR): 130 (71–208)
Hermine 2020	Median (IQR): 120 (75–220)	Median (IQR): 127 (84–171)
Rosas 2021	Mean (SD): 168 (101)	Mean (SD): 173 (114)
Salama 2020	Mean (SD): 152 (177)	Mean (SD): 203 (405)
Salvarini 2020	Median (IQR): 105 (50–146)	Median (IQR): 65 (32–118)
Stone 2020	Median (IQR): 116 (67–191)	Median (IQR): 94 (58–142)
Veiga 2021	Mean (SD): 160 (104)	Mean (SD): 193 (283)

### What are the main results?

Tocilizumab decreases mortality slightly (39 fewer deaths per 1000 patients; RR 0.87, CI 95% 0.8 to 0.93; 7121 patients in 10 studies) and the need for invasive mechanical ventilation (41 fewer per 1000; RR 0.79, CI 95% 0.70 to 0.9; 4248 patients in 4 studies). In addition, tocilizumab probably decreases the number of patients admitted to ICU (76 fewer per 1000; RR 0.82, CI 95% 0.54 to 1.23; 699 patients in 4 studies), and decreases duration of hospital stay.

Tocilizumab probably has little impact on adverse or serious adverse events, septic shock, number of patients discharged from hospital or clinical progression. The effect of tocilizumab on other outcomes is uncertain.

### Our confidence in the results

For the critical outcomes, certainty of the evidence is high for mortality and patients requiring invasive mechanical ventilation, and low for patients experiencing respiratory failure or ARDS. For the important outcomes, certainty is moderate for adverse or serious adverse events, septic shock, admission to ICU, clinical progression, discharge from hospital and duration of hospital stay (RECOVERY), all due to serious imprecision based on wide confidence intervals. Certainty is low for all remaining outcomes due to very serious imprecision (wide confidence intervals and reliance on a single study).

For children & adolescents and pregnant & breastfeeding women, certainty is also downgraded for serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included studies).

#### Additional information

According to the Therapeutic Goods Administration, common adverse effects related to tocilizumab are generally mild and include headache, dizziness, infections and injection site reactions [43]. Healthcare providers should also be aware that concerns have been expressed over the potential for increased risk of intestinal perforations in patients receiving tocilizumab.

#### Children and adolescents

No children or adolescents were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, the safety and efficacy of intravenous tocilizumab in children under 18 years of age with conditions other than polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA), systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) or cytokine release syndrome (CRS) have not been established. The use of tocilizumab in children under two years of age has not been studied.

#### Pregnant and breastfeeding women

A total of 10 pregnant women (from RECOVERY trial [20]) were included in the meta-analysis.

According to the Therapeutic Goods Administration, tocilizumab should not be used during pregnancy unless clearly necessary. There are no adequate data from the use of tocilizumab in pregnant women. The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential should be advised to use adequate contraception during and for several months after therapy with tocilizumab. It is unknown whether tocilizumab is excreted in human breast milk, and its efficacy and safety in lactating women has not been established.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>All-cause mortality</b> Day 21-28 after commencing treatment  9 Kritisk	Relative risiko 0.87 (CI 95% 0.8 – 0.93) Baseret på data fra 7,121 patienter i 10 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>302</b> per 1.000  Forskel:	<b>263</b> per 1.000  <b>39 færre per 1.000</b> (CI 95% 60 færre – 21 færre )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>2</sup>	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 21-28 dage) hos børn og unge i nogen grad
<b>Invasive mechanical ventilation</b> End of follow-up  9 Kritisk	Relative risiko 0.79 (CI 95% 0.7 – 0.9) Baseret på data fra 4,248 patienter i 4 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>193</b> per 1.000  Forskel:	<b>152</b> per 1.000  <b>41 færre per 1.000</b> (CI 95% 58 færre – 19 færre )	<b>Moderat</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed <sup>4</sup>	Tocilizumab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling hos børn og unge
<b>Respiratory failure or ARDS</b>  Within 14 days of commencing treatment	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.25 – 1.03) Baseret på data fra 130 patienter i 1 studier. <sup>5</sup> (Randomiserede studier)	<b>284</b> per 1.000  Forskel:	<b>142</b> per 1.000  <b>142 færre per 1.000</b> (CI 95% 213 færre – 9 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt/ ARDS hos børn og unge



Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig				effekttestimat <sup>6</sup>	
<b>Serious adverse events</b> End of follow-up	Relative risiko 0.89 (CI 95% 0.77 – 1.02) Baseret på data fra 2,951 patienter i 9 studier. <sup>7</sup> (Randomiserede studier)	<b>193</b> per 1.000  Forskel:	<b>172</b> per 1.000  <b>21 færre per 1.000</b> ( CI 95% 44 færre – 4 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>8</sup>	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger hos børn og unge
6 Vigtig					
<b>Adverse events</b> End of follow-up	Relative risiko 1.04 (CI 95% 0.9 – 1.21) Baseret på data fra 2,204 patienter i 8 studier. <sup>9</sup> (Randomiserede studier)	<b>525</b> per 1.000  Forskel:	<b>546</b> per 1.000  <b>21 flere per 1.000</b> ( CI 95% 53 færre – 110 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>10</sup>	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med bivirkninger hos børn og unge
6 Vigtig					
<b>Septic shock</b> End of follow-up	Relative risiko 0.76 (CI 95% 0.44 – 1.33) Baseret på data fra 1,457 patienter i 3 studier. <sup>11</sup> (Randomiserede studier)	<b>41</b> per 1.000  Forskel:	<b>31</b> per 1.000  <b>10 færre per 1.000</b> ( CI 95% 23 færre – 14 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>12</sup>	Tocilizumab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med septisk shock hos børn og unge i betydelig grad
6 Vigtig					
<b>Admission to ICU</b> End of follow-up	Relative risiko 0.82 (CI 95% 0.54 – 1.23) Baseret på data fra 699 patienter i 4 studier. <sup>13</sup> (Randomiserede studier)	<b>423</b> per 1.000  Forskel:	<b>347</b> per 1.000  <b>76 færre per 1.000</b> ( CI 95% 195 færre – 97 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>14</sup>	Tocilizumab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling i betydelig grad
6 Vigtig					
<b>Discharged from hospital</b> End of follow-up	Relative risiko 1.05 (CI 95% 0.98 – 1.13) Baseret på data fra 5,251 patienter i 5 studier. <sup>15</sup> (Randomiserede studier)	<b>542</b> per 1.000  Forskel:	<b>569</b> per 1.000  <b>27 flere per 1.000</b> ( CI 95% 11 færre – 70 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>16</sup>	Tocilizumab øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital i nogen grad
6 Vigtig					
<b>Clinical recovery</b>	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.92 – 1.27) Baseret på data fra 65	<b>871</b> per 1.000	<b>941</b> per 1.000	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
End of follow-up  6 Vigtig	patienter i 1 studier. <sup>17</sup> (Randomiserede studier)	Forskel:	<b>70 flere per 1.000</b> ( CI 95% 70 færre – 235 flere )	manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>18</sup>	patienter der blive raske
<b>Clinical improvement</b> Within 14 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 1.03 (CI 95% 0.94 – 1.12) Baseret på data fra 242 patienter i 1 studier. <sup>19</sup> (Randomiserede studier)	<b>889</b> per 1.000  Forskel:	<b>916</b> per 1.000  <b>27 flere per 1.000</b> ( CI 95% 53 færre – 107 flere )	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>20</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter antallet af patienter med klinisk bedring (indenfor 14 dage)
<b>Clinical progression</b> Within 14 days of commencing treatment  6 Vigtig	Relative risiko 1.08 (CI 95% 0.72 – 1.62) Baseret på data fra 365 patienter i 2 studier. <sup>21</sup> (Randomiserede studier)	<b>215</b> per 1.000  Forskel:	<b>232</b> per 1.000  <b>17 flere per 1.000</b> ( CI 95% 60 færre – 133 flere )	<b>Lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>22</sup>	Tocilizumab øger muligvis ikke antallet af patienter med klinisk progression i betydelig grad (indenfor 14 dage)
<b>Time to deterioration</b> Days  6 Vigtig	Hazard ratio 1.11 (CI 95% 0.59 – 2.1) Baseret på data fra 45 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>23</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til forværring
<b>Duration of mechanical ventilation</b> Days  6 Vigtig	Målt med: RECOVERY - we did not see any effect on the duration of invasive mechanical ventilation  Baseret på data fra 19 patienter i 1 studier. <sup>24</sup> (Randomiserede studier)	<b>27.9</b> (Median)  Forskel:	<b>15</b> (Median)  <b>12.9 færre</b> CI 95%	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>25</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af respiratorbehandling
<b>Time to improvement</b> Days  6 Vigtig	Baseret på data fra 219 patienter i 1 studier. <sup>26</sup> (Randomiserede studier)	<b>5</b> (Median)  Forskel:	<b>6</b> (Median)  <b>1 flere</b> CI 95%	<b>Meget lav</b> På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter tid til bedring i tilstand

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Comparator Standard care	Intervention Tocilizumab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Duration of hospital stay (mean) Days  6 Vigtig	Baseret på data fra 129 patienter i 1 studier. <sup>28</sup> (Randomiserede studier)	14.7 (gennemsnit)  Forskel:	11.3 (gennemsnit)  MD 3.4 lavere ( CI 95% 6.2 lavere – 0.6 lavere )	effekttestimat <sup>27</sup>  Meget lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat <sup>29</sup>	Det er usikkert om tocilizumab øger eller nedsætter varighed af hospitalsindlæggelse
Duration of hospital stay (median) Days  6 Vigtig	Lavere bedre Baseret på data fra 4,116 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	28 (Median)	20 (Median)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat <sup>30</sup>	Tocilizumab nedsætter muligvis varighed af hospitalsindlæggelse i nogen grad

- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Stone 2020, Hermine 2020, Veiga 2021, Rosas 2021, RECOVERY [total], Rosas 2020, Salama 2020, Soin 2021, REMAP-CAP tocilizumab. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, RECOVERY [total], Rosas 2020, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Hermine 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, Rosas 2021, Salama 2020, Veiga 2021, Soin 2021, REMAP-CAP tocilizumab, Hermine 2020, Rosas 2020, Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020, Hermine 2020, Wang 2020, Salama 2020, Soin 2021, Rosas 2020, Rosas 2021, Veiga 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Salama 2020, Rosas 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2020, Hermine 2020, Salvarini 2020, Soin 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
- Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Rosas 2021, Stone 2020, Hermine 2020, Salvarini

- 2020, RECOVERY [total]. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
17. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Wang 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Low number of patients, Only data from one study.
19. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study, Low number of patients.
21. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Salvarini 2020, Stone 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
22. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
23. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study. **Publikationsbias: ingen betydelig.**
24. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
26. Systematisk oversigtsartikel [28] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
27. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
28. Systematisk oversigtsartikel [28] med inkluderede studier: Veiga 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
29. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
30. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

## Referencer

28. Tocilizumab for COVID-19.

29. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P : Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Internal Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

35. RECOVERY Collaborative Group : Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021;397(10285):1637-1645 [Pubmed Journal](#)

36. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. : Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

37. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. : Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. Intensive Care Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

38. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. : Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal](#)

39. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. : Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

40. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. : Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA

Internal Medicine 2020; [Pubmed Journal](#)

41. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. : Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021;9(5):511-521 [Pubmed Journal](#)

42. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. : Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)

43. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; [Link](#)

45. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. : Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372 n84 [Pubmed Journal](#)

46. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. : Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Frontiers of Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)

## 7. Implementering

**Regionerne og regionernes sygehuse** spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af de nationale kliniske anbefalinger gennem formidling af anbefalingernes indhold og ved at understøtte anvendelse i daglig klinisk praksis. For at understøtte anbefalingernes anvendelse lokalt, er det hensigtsmæssigt, at de nationale kliniske anbefalinger samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

**De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til anbefalingerne.** Der foreslås, at de nationale kliniske anbefalinger omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Her tænkes særligt på Dansk Selskab for Infektionsmedicin (DSI), Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS), Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM), Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) og Dansk Selskab for Pædiatri (DPS). Der opfordres ligeledes til, at anbefalinger præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Desuden foreslås, at anbefalingernes indhold formidles til patienter og pårørende, og at relevante patientforeninger som Danske Patienter, Forældre og Fødsel og Ældresagen spiller en rolle heri.

Implementering af de nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19 er som udgangspunkt et regionalt og kommunalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på [www.sst.dk](http://www.sst.dk). Værktøjsskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

## 8. Monitorering

Arbejdsgruppen arbejder på, at få implementeret central monitorering af kernedata gennem en regional eller national kvalitetsdatabase og undersøger endvidere mulighederne for at monitorere anbefalingerne i de danske registre.

En regional eller national database vil muliggøre løbende monitorering af anvendelsen og udbredelsen af den nationale kliniske anbefaling (effekt- og procesindikatorer), og den vil kunne anvendes til at besvare eksisterende og kommende kliniske spørgsmål, fx. hvad angår varianter, vaccinationsstatus, prognostiske faktorer, og heterogene behandlingseffekter.

## 9. Opdatering og videre forskning

### Opdatering

Evidensgrundlaget og anbefalingerne i disse nationale kliniske anbefalinger vil blive opdateret løbende i takt med, at der kommer ny viden på området, der medfører behov for at anbefalinger genovervejes. På samme måde kan der løbende komme flere anbefalinger med nye fokuserede spørgsmål i takt med behov og ny viden.

### Videre forskning

Afsnittet vil løbende blive opdateret i takt med at nye anbefalinger tilføjes.

Arbejdsgruppen har identificeret en række forskningsprioriteter indenfor de forskellige lægemidler.

#### *Systemisk glukokortikoid:*

- Effekten af systemisk glukokortikoid hos gravide, ammende, og børn/unge med moderat og alvorlig/kritisk covid-19
- Effekten af standarddosis (lavdosis) versus højdosis systemisk glukokortikoid
- Effekten af systemisk glukokortikoid på de aktuelle virusvarianter

#### *Baricitinib:*

- Effekten af baricitinib hos børn/unge med alvorlig/kritisk covid-19
- Effekten af baricitinib versus IL-6 hæmmere (tocilizumab/sarilumab)
- Effekten af baricitinib på de aktuelle virusvarianter

#### *Tocilizumab:*

- Effekten af tocilizumab hos gravide, ammende, og børn/unge med alvorlig/kritisk covid-19
- Effekten af tocilizumab versus baricitinib
- Effekten af tocilizumab på de aktuelle virusvarianter

#### *Sarilumab:*

- Effekten af sarilumab hos gravide, ammende, og børn/unge med alvorlig/kritisk covid-19
- Effekten af sarilumab versus tocilizumab versus baricitinib
- Effekten af sarilumab på de aktuelle virusvarianter

#### *Tromboseprofylakse:*

- Effekten af terapeutisk versus profylaktisk dosis lavmolekylært heparin til voksne med alvorlig covid-19
- Effekten af terapeutisk versus profylaktisk dosis lavmolekylært heparin til gravide/ammende og børn/unge med alvorlig/kritisk covid-19
- Effekten af profylaktisk dosis lavmolekylært heparin versus ingen behandling til børn/unge med alvorlig/kritisk covid-19

#### *Remdesivir:*

- Effekten af remdesivir hos gravide, ammende, og børn/unge med mild/moderat, alvorlig, og kritisk covid-19
- Effekten af remdesivir på de aktuelle virusvarianter
- Effekten af remdesivir hos vaccinerede patienter med mild/moderat sygdom



## 10. Beskrivelse af anvendt metode

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske anbefalinger som kan tilgås via [www.sst.dk](http://www.sst.dk). Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af evidensbaserede nationale kliniske anbefalinger.

Alle anbefalinger i disse nationale kliniske 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. Den australske retningslinje er en levende guideline. Det vil sige at evidensgrundlaget og anbefalinger og i retningslinjen opdateres løbende i takt med, at der kommer ny viden på området. Retningslinjen er udgivet elektronisk i Magicapp.org.

Den australske retningslinje er udarbejdet efter GRADE-metoden, og har herved brugt den samme metode som Sundhedsstyrelsen anvender ved udarbejdelse af nationale kliniske anbefalinger.

Arbejdsgruppen bag denne NKA har formuleret og prioriteret deres egne PICO-spørgsmål, der er relevante for klinisk praksis i Danmark og som kan besvares ud fra evidensgrundlaget i den australske retningslinje. De outcome, der er valgt i den australske retningslinje, er blevet diskuteret i forhold til relevans for danske forhold. Det er vurderet, om hvert enkelt outcome er et kritisk eller vigtigt outcome for at kunne formulere en anbefaling i en dansk kontekst.

Udgangspunktet for udarbejdelsen af anbefalingerne er, at Sundhedsstyrelsen ikke selvstændigt foretager nye litteratursøgninger eller tilføjer ny litteratur eller nye outcome, men i takt med at den australske gruppe opdaterer deres evidensgrundlag, vil arbejdsgruppen opdatere anbefalingerne i denne NKA.

Anbefalingerne vil løbende blive sendt i offentlig høring og peer review. De vil blive publiceret og opdateret løbende i takt med udarbejdelsen.

Arbejdsgruppen har for alle PICO-spørgsmål gennemgået evidensgrundlaget i den australske retningslinje. Med udgangspunkt i evidensprofilerne har arbejdsgruppen foretaget deres egne vurderinger af resultaterne og tiltroen til estimerne. Disse vurderinger er dokumenteret i evidensprofilerne for hvert PICO-spørgsmål. Evidensgrundlaget og resultaterne er gennemgået, og der er udarbejdet selvstændige anbefalinger tilpasset danske forhold. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen samt patientpræferencer er blevet diskuteret. Herefter er der taget stilling til anbefalingernes retning og styrke og ordlyden af de enkelte anbefalinger samt hvilke handlingsanvisende praktiske oplysninger, der er vigtige at formidle i forhold til danske forhold. På denne måde er hele evidensgrundlaget og alle resultater blevet vurderet, og arbejdsgruppen har udarbejdet egne anbefalinger tilpasset danske forhold.

Der er foretaget en AMSTAR-vurdering af den australske retningslinje. AMSTAR-vurderingen kan tilgås [her](#). (først ved publicering, kan for høringsversionen rekvireres ved henvendelse til SST).

## 11. Fokuserede spørgsmål

### Fokuseret spørgsmål 1: Bør man anvende systemisk glukokortikoid til patienter med moderat og alvorlig/kritisk covid-19?

#### Population

Patienter med moderat sygdom og alvorlig/kritisk covid-19

- a. Voksne
- b. Gravide/ammende
- c. Børn/unge

#### Intervention

Systemisk glukokortikoid

#### Sammenligning

Ingen behandling med systemisk glukokortikoid

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Invasiv respiratorbehandling	Længste follow-up	Kritisk
Alvorlige bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt
Gastrointestinal blødning	Længste follow-up	Vigtigt
Hyperglykæmi	Længste follow-up	Vigtigt
neuromuskulær svækkelse	Længste follow-up	Vigtigt
neuropsykiatriske effekter	Længste follow-up	Vigtigt
Superinfektioner	Længste follow-up	Vigtigt
Udskrivelse fra hospital	Længste follow-up	Vigtigt

Udvalget af outcome kan ændre sig i takt med at nye data bliver tilgængelige. Der tages udgangspunkt i core outcome sets <https://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1538>, samt outcome, der vurderes at være klinisk relevante for klinikere og patienter.

### Fokuseret spørgsmål 2: Bør man anvende tocilizumab til patienter med alvorlig/kritisk covid-19?

#### Population

Patienter med alvorlig/kritisk covid-19

- a. Voksne
- b. Gravide/ammende
- c. Børn/unge

#### Intervention

Tocilizumab

#### Sammenligning

Ingen behandling med tocilizumab

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk

Invasiv respiratorbehandling	Længste follow-up	Kritisk
Respiratorisk svigt/ARDS*	Længste follow-up	Vigtigt
Alvorlige bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt
Udskrivelse fra hospital	Længste follow-up	Vigtigt
Indlæggelse på ITA	Længste follow-up	Vigtigt
Bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt
Septisk shock	Længste follow-up	Vigtigt
Rask (clinical recovery)	Længste follow-up	Vigtigt
Klinisk bedring (clinical improvement)	Længste follow-up	Vigtigt
Tid til forværring (deterioration)	Længste follow-up	Vigtigt
Varighed af respiratorbehandling	Længste follow-up	Vigtigt
Tid til bedring i tilstand	Længste follow-up	Vigtigt
Varighed af hospitalsindlæggelse	Længste follow-up	Vigtigt

Udvalget af outcome kan ændre sig i takt med at nye data bliver tilgængelige. Der tages udgangspunkt i core outcome sets <https://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1538>, samt outcome, der vurderes at være klinisk relevante for klinikere og patienter.

\*På arbejdsgruppemøde d. 9. februar 2022 blev outcomet *Respiratorisk svigt/ARDS* ændret fra et kritisk til et vigtigt outcome. Outcomet respiratorisk svigt/ARDS er kun målt i ét forsøg med 130 deltagere og der er lav tiltro til outcomet. Arbejdsgruppen vurderede, at outcomet er belyst ved outcomet invasiv mekanisk ventilation, hvor der er data fra over 4000 patienter og høj tiltro.

#### Fokuseret spørgsmål 10: Bør man anvende baricitinib til patienter med alvorlig/kritisk covid-19?

##### Population

Patienter med alvorlig/kritisk covid-19

- Voksne
- Gravide/ammende
- Børn/unge

##### Intervention

Baricitinib

##### Sammenligning

Ingen behandling med baricitinib

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Invasiv respiratorbehandling eller ECMO	Længste follow-up	Kritisk
Non-invasiv ventilation eller HFNO	Længste follow-up	Vigtigt
Alvorlige bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt
Varighed af indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Vigtigt
Indlæggelse på ITA	Længste follow-up	Vigtigt
Bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt

Rask (clinical recovery)	Længste follow-up	Vigtigt
Tid til rask (recovery)	Længste follow-up	Vigtigt
Stop af intervention pga. bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt

Udvalget af outcome kan ændre sig i takt med at nye data bliver tilgængelige. Der tages udgangspunkt i core outcome sets <https://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1538>, samt outcome, der vurderes at være klinisk relevante for klinikere og patienter.

### Fokuseret spørgsmål 11: Bør man anvende terapeutisk dosis tromboseprofylakse til patienter med moderat/alvorlig og alvorlig/kritisk covid-19?

#### Population

Patienter med moderat/alvorlig og alvorlig/kritisk covid-19

- a. Voksne
- b. Gravide/ammende
- c. Børn/unge

#### Intervention

Terapeutisk dosis tromboseprofylakse

#### Sammenligning

Profylaktisk dosis tromboseprofylakse

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Tromboliske events	Længste follow-up	Kritisk
Klinisk betydende blødning	Længste follow-up	kritisk
organstøttende behandling	Længste follow-up	Kritisk

Udvalget af outcome kan ændre sig i takt med at nye data bliver tilgængelige. Der tages udgangspunkt i core outcome sets <https://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1538>, samt outcome, der vurderes at være klinisk relevante for klinikere og patienter.

En fuld liste over alle planlagte fokuserede spørgsmål kan se [her](#)

## 12. Arbejds- og referencegruppe

### Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen for de nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19 består af følgende personer:

- Anna Aabakke, udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
- Anita Sylvest Andersen, udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (deltager i anbefalinger vedr. tromboseprofylakse)
- Bodil Rasmussen, udpeget af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
- David Peick Sonne, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Isik Somuncu Johansen, udpeget af Dansk Selskab for Infektionsmedicin
- Jannik Helweg-Larsen, udpeget af Dansk Selskab for Infektionsmedicin
- Jens-Ulrik Stæhr Jensen, udpeget af Dansk Lungemedicinsk Selskab
- Malene Plejdrup Hansen, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Marianne Kragh Thomsen, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi
- Marie Sørensen, udpeget af Dansk Sygepleje Selskab
- Marie-Louise von Linstow, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab
- Marianne Hoffmann, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab (deltager i anbefalinger vedr. tromboseprofylakse)
- Michael Dalager-Pedersen, udpeget af Dansk Selskab for Infektionsmedicin
- Nanna Reiter, udpeget af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
- Jørn Dalsgaard Nielsen udpeget af Dansk Selskab for Trombose og Hæmeostase (deltager i anbefalinger vedr. tromboseprofylakse)
- Jakob Stensballe, udpeget af Dansk Selskab for Trombose og Hæmeostase (deltager i anbefalinger vedr. tromboseprofylakse)
- Yderligere udpegninger kan tilføjes ved behov

Danske Patienter blev inviteret til at udpege deltagere, men havde ikke mulighed for at stille med repræsentanter til arbejdsgruppen.

### Sekretariatet i Sundhedsstyrelsen

Sekretariatet for arbejdsgruppen består af følgende personer:

- Simon Tarp, formand
- Morten Hylander Møller, fagkonsulent
- Merete Storgaard, fagkonsulent (fra 1. -6. arbejdsgruppemøde, til 1. april 2022)
- Lars Haukali Høj Omland, fagkonsulent (fra 7. arbejdsgruppemøde, fra 30. marts 2022)
- Jeanett Friis Rohde, metodekonsulent
- Anja Ussing, metodekonsulent
- Fie Madvig Larsen, projektleder (fra 1. -6. arbejdsgruppemøde, til 30. marts 2022)
- Zuhreh Sarwari, projektleder (fra 7. arbejdsgruppemøde, fra 1. april 2022)
- Kirsten Birkefoss, søgespecialist

Fagkonsulenterne har som en del af sekretariatet været overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen og for at udarbejde udkast til anbefalingen til drøftelse i arbejdsgruppen.

### Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås [her](#)

### Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre interessenter på området. Referencegruppens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af retningslinjen, de udvalgte fokuserede spørgsmål samt det faglige indhold.

Referencegruppen for de nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af COVID-19 består af følgende personer:

- Anne-Mette Ørkild Mud, Amgros
- Hanne Lomholt Larsen, Lægemiddelstyrelsen
- Hanne Rolighed, Danske Regioner/ Tværregionalt Forum for Koordination af Medicin
- Henrik Nielsen, Region Nordjylland
- Jan Gerstoft, Region Hovedstaden
- Janne Jensen, Region Syddanmark
- Lothar Wiese, Region Sjælland
- Sandra Husted Manata, Sundhedsministeriet
- Steen Werner Hansen, Medicinrådet

Region Midtjylland blev inviteret til at deltage, men havde ikke mulighed for at stille med en repræsentant til referencegruppen.

#### **Peer review og høring**

De nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af COVID-19 har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringssparter:

- *Oplisting af høringssparter der har afgivet høringssvar*

Anbefalingerne har desuden været i peer reviewet ved:

- Lars Haukali Høj Omland, afdelingslæge, ph.d, Infektionsmedicinskafdeling, Rigshospitalet (anbefalinger om systemisk glukokortikoid)

## 13. Begreber og forkortelser

Beskrivelser af udvalgte SARS-CoV-2-virusvarianter kan findes på: <https://covid19.ssi.dk/virusvarianter/virusvariantbeskrivelser>

Detaljeret beskrivelse af genom epidemiologi nationalt og globalt kan findes på: <https://nextstrain.org/ncov/open/global>

Begreb	Forklaring
Absolut effekt	Effekten af en given intervention målt i absolutte tal. Hvis risikoen for at dø af en sygdom f.eks. er 3 per 1,000 og en behandling nedsætter denne risiko til 2 per 1,000, er den absolutte effekt 1 per 1,000. Den tilsvarende relative effekt er en 33% reduktion af dødeligheden, hvilket kan synes mere imponerende, men kan give et misvisende indtryk af den virkelige effekt. Derfor foretrækkes det normalt at præsentere absolutte frem for relative effekter. Bemærk, at den absolutte effekt vil variere med hyppigheden (prævalensen) af et givent udfald, selvom den relative effekt er konstant. Dette kan have betydning, f.eks. ved vurdering af behandlings relevans i forskellige subgrupper af patienter.
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Værktøj til kvalitetsvurdering af guidelines.
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews. Værktøj til kvalitetsvurdering af systematiske oversigtsartikler.
ARDS	(eng. acute respiratory distress syndrome), tilstand med akut indsættende diffuse inflammatoriske skader i lungerne.
Baseline risiko	Ved dikotome udfald ("enten-eller" udfald) betegner det risikoen for et givet udfald ved forsøgets begyndelse. Ved kontinuerte udfald ("udfald målt på en skala") betegner det en gennemsnitlig målt værdi ved forsøgets begyndelse. Et relateret begreb, assumed risk, findes i Summary of Findings tabellen, hvor det betegner risikoen for et givet udfald i forsøgets kontrolgruppe, eller en risiko i en kontrolgruppe hentet fra f.eks. befolkningsstatistik eller observationelle studier.
Bias	Bias er systematiske fejl i et studie, der fører til over- eller underestimering af effekten
Blinding	Blinding indebærer, at det under forsøget er ukendt hvilken gruppe en deltagerne er fordelt til. Flere parter kan være blindet, f.eks. deltageren, behandleren, den der vurderer udfald, og den der analyserer data.
95% CI	95% Konfidensinterval
Confounding	En confounder er et fænomen, som kan mudre et forskningsresultat således, at man drager ukorrekte konklusioner om sammenhænge mellem årsag og virkning.
Covid-19	Sygdom efter infektion med coronavirus SARS-CoV-2
ECMO	(eng. extra corporal membrane oxygenation), hjerte-lungemaskine.
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger. GRADE-processen starter med fokuserede spørgsmål, hvor også alle de kritiske og vigtige outcome er specificerede. Efter at evidensen er identificeret, giver GRADE eksplicite kriterier, hvormed man kan vurdere tiltroen til evidensen fra meget lav til høj. Kriterierne er: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, overførbare samt risikoen for publikations bias. Graderingen af evidensen sker i to etaper. Først graderes tiltroen til estimerne af effekten for de enkelte outcome. Herefter graderes den samlede evidens for det fokuserede spørgsmål.
HFNO	(eng. high-flow nasal oxygen), modalitet til iltbehandling
IV	Intravenøs (medicin indsprøjtning direkte i en vene).

Hazard ratio (HR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe for eksempel er 10 per 100, mens den er 20 per 100 i kontrolgruppen, er hazard ratio 2. Angives normalt med et sikkerhedsinterval (konfidensinterval).
Heterogenitet	Inkonsistens i mellem resultater fra forskellige studier. Måles f.eks ved I <sup>2</sup> , se nedenfor
I <sup>2</sup>	Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogenitet udtrykker forskelle i resultaterne i de inkluderede studier. Hvis I <sup>2</sup> er høj (>50%) kan det være et udtryk for de inkluderede studier viser forskellige resultater
Incident	Ny begivenhed eller hændelse. Forstås som optrædende for første gang
Intervention	Den behandling/indsats man vil komme med en anbefaling vedrørende.
ITA	Intensiv afdeling
Klinisk relevant	Et resultat er klinisk relevant, hvis størrelsen af estimatet er relevant for patienterne.
Mean Difference (MD)	Den gennemsnitlige forskel mellem to grupper.
Metaanalyse	En statistisk metode til at sammenfatte resultaterne af individuelle videnskabelige forsøg, til et overordnet estimat af størrelsen på behandlingseffekter. Behandlingseffektens samlede størrelse kan angives på forskellig måde, for eksempel som en relativ risiko, en odds ratio, eller en standardiseret, gennemsnitlig forskel mellem grupperne (SMD).
NIV	Non-invasiv ventilation (respiratorbehandling via maske)
Outcome	Udfald. Forhold, man ønsker at måle en effekt på f.eks. smerte, livskvalitet eller død. Outcome vurderes som enten kritiske eller vigtige for at kunne give en anbefaling. De kritiske outcome er styrende for anbefalingen.
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Forholdet mellem partialtrykket af ilt i arterielt blod og fraktionen af ilt i indåndingsluften (et mål for sværhedsgraden af lungesygdom)
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PICO	De fokuserede spørgsmål udgør grundlaget for den efterfølgende udarbejdelse af litteratursøgningsstrategi, inklusions- og eksklusionskriterier, fokus ved læsning af litteratur, samt formulering af anbefalinger. De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.
PIRO	PIRO Fokuserede spørgsmål omhandler diagnostiske test afspejles i akronymet PIRO (Population, Index test, Reference standard and Outcome). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen.
PO	Per oral (medicin indtages gennem munden)
Population	Målgruppen for anbefalingen.
Prospektivt kohortestudie	Et studie, som omhandler en afgrænset gruppe af personer som følges gennem et afgrænset tidsinterval
Prævalens	Andelen af en population med en bestemt tilstand
Randomiserede forsøg	Studier hvor forsøgsdeltagere fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen) behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes
RCT	(eng. randomised controlled trial), forkortelse for randomiseret forsøg
Relativ effekt	Se under Absolut effekt.
Relativ risiko (RR)	Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe fx er 10 pr. 100, mens den er 20 pr. 100 i kontrolgruppen, er den relative risiko 2. Angives normal med et sikkerhedsinterval.
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2



Sensitivitet	Andelen af de syge, der er korrekt identificerede som syge (sandt positive). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Statistisk signifikant	Statistisk signifikans betegner, om estimatet af en behandlingseffekt er tilstrækkeligt præcist til, at man vil anse det for usandsynligt, at resultatet er fremkommet ved en tilfældighed. Oftest benytter man et konfidensinterval på 95 % omkring effektestimatet, hvilket vil sige, at det sande effektestimat vil være inkluderet i konfidensintervallet i 95 af 100 forsøg udført på samme måde. Denne grænse er valgt ud fra en konvention, ikke en naturlov, og der er derfor ikke tale om et egentligt videnskabeligt bevis for en effekt, hvis et resultat er statistisk signifikant – der er tale om en sandsynliggørelse.
Standardiseret gennemsnitlige forskel (SMD)	Kommer af standardised mean difference. For outcome, der bliver målt med forskellige skalaer i de inkluderede studier, for eksempel smerte målt på en 10 punktsskala i et studie og på en 7 punktsskala i et andet studie, er det nødvendigt at standardisere for at kunne lave en meta-analyse. Enheden bliver nu standardafvigelser i stedet for de enheder skaler oprindeligt brugte, eksempelvis point på en given skala. Som en tommelfingerregel kan resultater under 0,3 tolkes som en lille effekt, 0,3 til 0,8 som en mellem effekt og over 0,8 som en stor effekt
Specificitet	Andelen af de raske, der er korrekt identificerede som raske (sandt negative). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 %
Standard Deviation (SD)	Standardafvigelse
Standard Error (SE)	Standardfejl
TAU	(eng. treatment as usual), vanlig behandling

## Referencer

1. Blank for Blank.
2. Systemic corticosteroids for COVID-19.
3. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. : Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)
4. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD : A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. Rheumatic diseases clinics of North America 2017;43(3):489-502 [Pubmed Journal](#)
5. Barros CMSS, Freire RS, Frota E, Rezende Santos AG, Farias MEL, Rodrigues MGA, et al. : Short-Course of Methylprednisolone Improves Respiratory Functional Parameters After 120 Days in Hospitalized COVID-19 Patients (Metcovid Trial): A Randomized Clinical Trial. Frontiers in medicine 2021;8 758405 [Pubmed Journal](#)
6. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. : Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. Wiener klinische Wochenschrift 2021;133(7):303-311 [Journal Link](#)
7. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) : Antenatal corticosteroid. DSOG, 2018; [Link](#)
8. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. : Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)
9. Du B, Weng LI : Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure. ClinicalTrials.gov 2020; [Link](#)
10. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. : Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. European Respiratory Journal 2020; [Pubmed Journal](#)
11. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M, et al. : No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. European journal of pharmacology 2021;897 173947 [Journal Link](#)
12. Janusmed : Dexametason. Opdaterat: 17.05.2022. Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
13. Janusmed : Hydrokortison : Amning. Opdateret: 17.05.2022; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
14. Janusmed : Prednisolon : Amning. Opdateret: 17.05.2022; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
15. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. : Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. Clinical Infectious Diseases 2020; [Pubmed Journal](#)
16. Munch MW, Meyhoff TS, Helleberg M, Kjaer M-BN, Granholm A, Hjortsø CJS, et al. : Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: the COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2021; [Pubmed Journal](#)
17. Petersen MW, Meyhoff TS, Helleberg M, Kjær M-BN, Granholm A, Hjortsø CJS, et al. : Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID) trial: protocol and statistical analysis plan. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2020; [Pubmed Journal](#)

18. pro.medicin.dk : Glukokortikoider. Opdateret: 26.08.2021; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
  
19. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. : Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
  
20. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. : Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021; [Pubmed Journal Link](#)
  
21. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, et al. : Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2018;46(9):1411-1420 [Pubmed Journal](#)
  
22. Tang X., Feng Y-M, Ni J-X, Zhang J-Y, Liu L-M, Hu K., et al. : Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration* 2021;100(2):116-126 [Journal Link](#)
  
23. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. : Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020; [Pubmed Journal](#)
  
24. Villar J, Añón JM, Ferrando C, Aguilar G, Muñoz T, Ferreres J, et al. : Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: study protocol for a randomized controlled superiority trial. *Trials* 2020;21(1):717 [Pubmed Journal](#)
  
25. World Health Organization : Corticosteroids for COVID-19, Living Guidance. 2 September 2020; [Link](#)
  
26. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. : Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020;192(27):E756-E767 [Pubmed Journal](#)
  
27. Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. : Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021;398(10303):843-855 [Pubmed Journal](#)
  
28. Tocilizumab for COVID-19.
  
29. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P : Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)
  
30. Janusmed : Tocilizumab : Amning. Opdateret: 17.05.2022; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
  
31. Janusmed : Tocilizumab : Fosterpåverkan. Opdateret: 03.05.2022; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
  
32. Mallalieu NL, Wimalasundera S, Hsu JC, Douglass W, Wells C, Penades IC, et al. : Intravenous dosing of tocilizumab in patients younger than two years of age with systemic juvenile idiopathic arthritis: results from an open-label phase 1 clinical trial. *Pediatric rheumatology online journal* 2019;17(1):57 [Pubmed Journal](#)
  
33. Mariette X, Hermine O, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Steg PG, Porcher R, et al. : Effectiveness of Tocilizumab in Patients Hospitalized With COVID-19: A Follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2021;181(9):1241-1243 [Pubmed Journal](#)
  
34. Pro.medicin.dk : RoActemra. Opdateret: 23.12.2021; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)
  
35. RECOVERY Collaborative Group : Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10285):1637-1645 [Pubmed Journal](#)

36. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. : Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
37. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. : Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
38. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. : Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
39. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. : Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)
40. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. : Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)
41. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. : Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021;9(5):511-521 [Pubmed Journal](#)
42. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. : Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)
43. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; [Link](#)
44. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; [Link](#)
45. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. : Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372 n84 [Pubmed Journal](#)
46. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. : Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Frontiers of Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)
47. Remdesivir dosage for COVID-19.
48. Goldman JD, Lye DC, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. : Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal Link](#)
49. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. : Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; [Pubmed Journal](#)
50. Pan H, Peto R, Karim AQ, on behalf of the WHO Solidarity trial consortium : Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020; [Journal Link](#)
51. Goldman DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G, et al. : Compassionate use of remdesivir in children with severe COVID-19. *Pediatrics* 2021;147(5): [Pubmed Journal](#)
52. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal Link](#)
53. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. : Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infectious Diseases* 2021; [Pubmed Journal](#)
54. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. : Compassionate use of remdesivir in pregnant

women with severe Covid-19. *Clinical Infectious Diseases* 2020; [Pubmed Journal](#)

55. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; [Pubmed Journal Link](#)

56. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. : Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity Trial results. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)

57. Remdesivir for COVID-19. 2020;

58. Mahajan L, Singh AP, Gifty : Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian Journal of Anaesthesia* 2021;65(Suppl 1):S41-S46 [Pubmed Journal](#)

59. Sivapalasingam S, Lederer D, Bhore R : A randomized placebo-controlled trial of sarilumab in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2021; [Journal Link](#)

60. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. : Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)

61. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Kevzara (Sarilumab) pre-filled pen and pre-filled syringe. 2018; [Link](#)

62. Australian Public Assessment Report for Sarilumab. Australian Government Department of Health - Therapeutic Goods Administration 2018; [Link](#)

63. Sarilumab for COVID-19.

64. Shankar-Hari M : Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. 2021; [Journal](#)

65. [Baricitinib] for [COVID-19].

66. Costanzo G, Firinu D, Losa F, Deidda M, Barca MP, Del Giacco S : Baricitinib exposure during pregnancy in rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2020;12 1759720X19899296 [Pubmed Journal](#)

67. Ely W, Ramanan A, Kartman C : Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial. *medRxiv* 12 October 2021; [Journal Link](#)

68. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB : The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2018;11(10):987-998 [Pubmed Journal](#)

69. Janusmed : Baricitinib : Fosterpåverkan. Opdateret: 02.03.2018; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)

70. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020; [Pubmed Journal](#)

71. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2021; [Pubmed Journal](#)

72. Pro.medicin.dk : Olumiant. Opdateret: 26.11.2021; Senest hentet: 08.06.2022 [Link](#)

73. RECOVERY Collaborative Group : Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. Medrxiv 2022 ; March 3 [Journal Link](#)
74. Summary of Product Characteristics - Olumiant. [Link](#)
75. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Olumiant (baricitinib). 23 April 2021; [Link](#)
76. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. : Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2021;n/a(n/a): [Journal Link](#)
77. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: DBL heparin sodium injection BP (heparin sodium). 2018; [Link](#)
78. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Matin S, et al. : Intermediate vs standard-dose prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19 admitted to ICU: ninety-day results from the INSPIRATION Trial. Thrombosis and Haemostasis 2021; [Pubmed Journal](#)
79. Flumignan RLG, Tinôco JD, Pascoal PIF, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MICD, et al. : Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020; [Journal](#)
80. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Fragmin injection (dalteparin sodium). 2020; [Link](#)
81. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators : Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal Link](#)
82. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, et al. : Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. JAMA 2021; [Pubmed Journal](#)
83. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Clexane and Clexane Forte (enoxaparin sodium). 2020; [Link](#)
84. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. : Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). Thrombosis Research 2020;196 359-366 [Pubmed Journal](#)
85. Australian Medicines Handbook 2020 (online). 2020; [Link](#)
86. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ní Áinle F, et al. : Heparin for Moderately Ill Patients with Covid-19. medRxiv 2021/01/01; 2021.07.08.21259351 [Journal Link](#)
87. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. : Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. BMJ 2021;375 n2400 [Pubmed Journal](#)
88. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators : Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; [Pubmed Journal Link](#)
89. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. : Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. The Lancet 2021;397(10291):2253-63 [Pubmed Journal Link](#)
90. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce : Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 : Living Guidelines. Opdateres løbende. Senest hentet: 16.03.2022 [Link](#)

91. Norwegian MAGIC Evidence Ecosystem Foundation : MagicApp (MAGIC authoring and publication platform). [Link](#)
92. Sarilumab for COVID-19.
93. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E., Crespo Casal M., Moya J., Rodrigues Falci D., et al. : Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022;327(13):1236-1246 [Journal](#)
94. RECOVERY Collaborative Group : Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2022;399(10325):665-676 [Journal](#)
95. WHO Solidarity Trial Consortium : Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *The Lancet* 2022;May 02 [Journal Link](#)
96. [Intervention] for [COVID-19].
97. Kreuzberger N., Hirsch C., Chai KL, Tomlinson E., Khosravi Z., Popp M., et al. : SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *The Cochrane database of systematic reviews* 2021;9(9):CD013825 [Journal](#)
98. O'Brien MP, Forleo-Neto E., Sarkar N., Isa F., Hou P., Chan KC, et al. : Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022;327(5):432-441 [Journal](#)
99. RECOVERY Collaborative Group : Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2022;399(10325):665-676 [Journal](#)
100. Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, Wells JC, Ali S, Sivapalasingam S, et al. : REGEN-COV® for Treatment of Hospitalized Patients with Covid-19. *medRxiv* 2021; 2021.11.05.21265656 [Journal Link](#)
101. Weinreich DM, Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhore R., et al. : REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021;384(3):238-251 [Journal](#)
102. Weinreich DM, Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhore R., et al. : REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *The New England journal of medicine* 2021;385(23):e81 [Journal](#)
103. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.
104. [REGN-COV2] for [COVID-19].
105. [REGN-COV2] for [COVID-19].